

## **Therapie der Psoriasis mit Fumarsäureestern (Fumaderm®)**

### **ICD-10: L40.0**

#### **Definition**

Die systemische Therapie mit Fumarsäureestern ist seit 1995 in Deutschland für die schwere Psoriasis zugelassen. Die klinische Wirkung bei der Psoriasis ist durch Studien dokumentiert. Die Präparate Fumaderm® und Fumaderm® initial stehen als standardisierte Fertigarzneimittel zur Behandlung der Psoriasis zur Verfügung.

Die systemische Therapie der mittelschweren und schweren Psoriasis mit Fumaderm® erfolgt nach einem etablierten Dosierungsschema, welches individuell variierbar ist. Eine deutliche Verbesserung des Hautzustandes wird im Verlauf von etwa drei Monaten Therapiedauer erreicht. Einige Patienten mit Psoriasis sprechen nicht auf die Fumaderm®-Behandlung in der empfohlenen Dosierung an. Fumarsäureester und Fumarsäure sind zur topischen Therapie nicht geeignet.

Die im Folgenden aufgeführten Leitlinien erfassen die Aspekte der Psoriasis-Therapie mit Fumarsäureestern. Sie sind nach den aktuellen Erkenntnissen der wissenschaftlichen Forschung und den bisherigen therapeutischen Erfahrungen gestaltet.

#### **Therapie**

Ausreichende Erfahrungen liegen bei Patienten > 18 Jahre mit schwerer Psoriasis vulgaris (Befall > 25% der Körperfläche, hohe Rezidivneigung oder Therapieresistenz) vor. Therapeutische Erfahrungen liegen ebenfalls bei pustulöser Psoriasis und exsudativen Psoriasisformen sowie bei Psoriasis arthritis, Psoriasis capitis und Psoriasis inversa und bei Kindern zumeist kasuistisch vor. Bei Patienten mit bekanntem Alkoholabusus und normwertigen oder leicht erhöhten Leberwerten (GOT, GPT,  $\gamma$ -GT bis zum 2fachen oberen Grenzwert) kann eine Fumaderm®-Therapie erwogen werden. Kinder und Jugendliche sollten im Einzelfall unter strenger Indikationsstellung behandelt werden, da noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Die wöchentliche Dosissteigerung nach dem etablierten Dosierungsschema gilt als Standard für die Behandlung (siehe auch: Nast et al., 2006).

Eine schnellere Dosissteigerung ist unter engmaschigen Laborkontrollen möglich und kann individuell angepasst werden.

Eine Therapie mit niedrigerer Dosierung oder einer langsameren Dosissteigerung ist bei Patienten mit starken gastrointestinalen Irritationen möglich.

In jedem Falle ist eine individuelle Dosisanpassung in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen erforderlich. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 1,2 g täglich = 6 Tabletten Fumaderm®.

#### **Nicht mit Fumarsäureestern sollten behandelt werden:**

Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen, chronischen Erkrankungen

des Gastrointestinaltraktes und/oder der Nieren sowie chronischen Erkrankungen, die mit einer Beeinträchtigung der Leukozytenzahlen oder -funktionen einhergehen. Patienten mit malignen Erkrankungen.  
Schwangere oder stillende Patientinnen.

### **Regelmäßige dermatologische Verlaufskontrollen**

Bestimmung folgender Laborparameter vor der Therapie und in regelmäßigen Abständen (anfangs alle vier Wochen, nach sechs Monaten alle acht Wochen)  
Serum-Kreatinin  
Transaminasen/ $\gamma$ -GT  
rotes Blutbild und weißes Blutbild einschließlich Differential-Blutbild  
Urinstatus

### **Dauer der Behandlung/Langzeittherapie**

Die Dauer der Therapie erstreckt sich mindestens bis zum Abklingen der Hautveränderungen oder bis zur weitgehenden Erscheinungsfreiheit, je nach Akzeptanz des Patienten. Das Präparat kann zur Vermeidung von Erkrankungsschüben langfristig auch bis zu Jahren eingesetzt werden. Berichte hierüber liegen in der wissenschaftlichen Literatur vor. Aufgrund des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles ist Fumaderm® für eine Langzeitbehandlung geeignet. Zur Findung einer erforderlichen Erhaltungsdosis ist es sinnvoll, unter langsamer Reduktion der täglichen Einzeldosis und Beobachtung des klinischen Verlaufs, insbesondere bei schweren Verlaufsformen, die individuelle Erhaltungsdosis des Patienten zu bestimmen. Bleibt der Patient unter einer Dosisreduktion erscheinungsfrei, so ist ein Auslassversuch angezeigt.

### **Dosisreduktion/Therapieversuch**

Eine Dosisreduktion sollte bei den im Folgenden aufgeführten Situationen durchgeführt werden. Bessert sich ein veränderter Parameter unter reduzierter Dosis, kann die Therapie entsprechend fortgeführt werden. Bleibt der veränderte Parameter auch unter reduzierter Dosis bestehen, muss die Therapie abgebrochen werden.

Bei einem Absinken der Leukozyten  $< 3000/\mu\text{l}$

Bei einem Absinken der Lymphozyten  $< 500/\mu\text{l}$

Bei einem Anstieg des Serum-Kreatinins um über 30% des Ausgangswertes (bei Behandlungsbeginn) oder einer Proteinurie

Bei einer persistierenden Eosinophilie  $> 25\%$

Bei einem Anstieg von GOT, GPT oder  $\gamma$ -GT über den 3fachen oberen Grenzwert

Die Therapie kann ohne Probleme abrupt abgebrochen werden.

Reboundphänomene wurden bisher nicht beobachtet.

Bei erneutem Therapieeinsatz kann die Dosis rascher erhöht werden. Ein Therapieabbruch ist bei fehlendem oder ungenügendem Ansprechen auf die Therapie angezeigt. Gleichfalls beim Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die bei Dosisreduktion persistieren.

Eine während der Fumaderm®-Behandlung eingetretene Schwangerschaft erfordert den Abbruch der Therapie. Gleiches gilt für neu entdeckte maligne Erkrankungen (Ausnahme: Basalzellkarzinom).

### **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Gastrointestinale Beschwerden (Diarrhö, Koliken, starker Stuhldrang, erhöhte Stuhlfrequenz, Tenesmen). Mit gastrointestinalen Beschwerden ist bei bis zu 60% der Patienten besonders in den ersten Wochen nach Therapiebeginn zu rechnen. Im Einzelfall können diese so stark sein, dass eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch angezeigt sind.

Flush-Symptomatik (anfallartig auftretende Rötungen der Haut, Hitzegefühl, Druckgefühl, selten Kopfschmerzen). Eine Flush-Symptomatik wird von 30-50% der Patienten bemerkt, sie kann mitunter so stark ausgeprägt sein, dass es zu einer stärkeren Beeinträchtigung des Patienten kommt.

Leukozytopenie, Lymphozytopenie, Eosinophilie (siehe Abschnitt Dosisreduktion/Therapieabbruch).

Sehr selten kann es zu einem isolierten Anstieg der ALT (GPT) besonders zu Therapiebeginn kommen. Sehr selten wurde eine Erhöhung des Bilirubins beobachtet. Nach Beendigung der Fumaderm<sup>®</sup>-Therapie kommt es schnell zu einer Normalisierung dieser Parameter.

Unter dem empfohlenen Dosierungsschema sind Auswirkungen auf die Nierenfunktion extrem selten und bilden sich nach heutigen Erkenntnissen nach Dosierungsreduzierung bzw. Absetzen zurück.

Bislang sind opportunistische Infektionen bzw. eine erhöhte Infektionsneigung nicht beobachtet worden.

### **Welche dermatologische Begleittherapie/Kombinationstherapie sollte nicht durchgeführt werden?**

Da über eine Langzeitkombination von Fumarsäureestern mit einer Lichttherapie (UVA, UVB, besonders auch PUVA) keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, kann diese zurzeit für die Routineanwendung nicht empfohlen werden. Eine kurzfristige Kombination von Fumaderm<sup>®</sup> mit einer Lichttherapie (bis zu 4 Wochen) ist möglich. Über die Entstehung von epithelialen Neoplasien nach Kombinationstherapie von Licht und Fumarsäureestern liegen bislang keine ausreichenden Erfahrungen vor.

### **Welche dermatologische Kombinationstherapie ist möglich?**

Topische Antipsoriatika wie z. B.

Dithranol

Salizylsäure

Teerderivate

topisches Vitamin-D3 und -Analoga (in kontrollierter Studie untersucht)

topische Retinoide

topische Kortikosteroide

pflegende Externa

können mit der Fumaderm<sup>®</sup>-Therapie kombiniert werden.

Immunsuppressiva sowie potentielle nephrotoxische Medikamente sollten nur in Ausnahmefällen mit der Fumaderm<sup>®</sup>-Therapie kombiniert werden.

Bislang sind Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten nicht bekannt

## Literatur:

- (1) Altmeyer P, Hartwig R, Matthes U. Das Wirkungs- und Sicherheitsprofil von Fumarsäureestern in der oralen Langzeittherapie bei schwerer therapieresistenter Psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 1996; 47:190-196.
- (2) Altmeyer P, Höxtermann S, Auer T. Verlaufsbeobachtungen der Lymphozytensubpopulationen bei Psoriasis-Patienten unter oraler Therapie mit Fumaraten. *Akt Dermatol* 1996; 22:272-277.
- (3) Altmeyer P, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:977-981.
- (4) Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149:363-369.
- (5) Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, Ring J, Christophers E, Pavel S et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205:46-53.
- (6) Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters. Results of a prospective multicenter study. *Br J Dermatol* 1997; 138:456-460.
- (7) Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. *Br J Dermatol* 1999; 141:424-429.
- (8) Nast A, Kopp IB, Augustin M et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4:S1—S126.

Leitlinienstufe: S1

Gültigkeitsdauer: 2 Jahre

## Verfahren zur Konsensbildung

Erarbeitet im Rahmen einer Konsensus-Konferenz am 19.04.1997.  
Aktualisiert durch die Teilnehmer der Konsensus-Konferenz im schriftlichen Umlaufverfahren im Dezember 2006.

Prof. Dr. med. Ulrich Mrowietz (federführend)  
Prof. Dr. med. Peter Altmeyer  
Prof. Dr. med. Thomas Bieber  
Prof. Dr. med. Martin Röcken  
Prof. Dr. med. Rudolf E. Schopf  
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry