

Therapie der Psoriasis mit Fumarsäureestern

Fumarsäureester sind in Deutschland seit 1994 als Systemtherapie der Psoriasis vulgaris zugelassen und unter dem Spezialitätennamen Fumaderm® registriert. Zahlreiche Studien aus Deutschland, den Niederlanden und in den letzten Jahren auch aus England belegen die gute Wirksamkeit der Fumarsäuretherapie in dieser Indikation. Hinzu kommt, zum Unterschied von anderen traditionellen Systemtherapien der Psoriasis, ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil, weshalb Fumarsäureester als Langzeittherapie der Psoriasis eingesetzt werden können. Dieser hohe therapeutische Index begründet den Umstand, dass Fumarsäureester das in Deutschland mit Abstand am häufigsten verordnete Systemtherapeutikum der Psoriasis darstellen.

Geschichtlicher Hintergrund

Die Therapie der Schuppenflechte nahm ihren Ursprung in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts und geht auf den Chemiker Walter Schweckendiek zurück, der selbst an Psoriasis litt. Schweckendiek nahm als Ursache der Psoriasis einen gestörten Zitronensäurezyklus und als Konsequenz dessen einen Fumarsäuremangel an. So entwickelte er das Konzept der Fumarsäuretherapie und experimentierte in Selbstbehandlungsversuchen mit topischen und systemisch verabreichten Fumarsäurepräparaten. Einzug in die wissenschaftliche Literatur nahm die Fumarsäure 1959 mit einer von Schweckendiek verfassten Publikation mit dem Titel „Heilung von Psoriasis vulgaris“¹. In den folgenden Jahren wurde die Fumarsäuretherapie von Günther Schäfer weiter verbessert, was letztendlich zum Einsatz einer Kombination aus Dimethyl- und Monoethylestern

der Fumarsäure führte. In den 80er Jahren wurden in Deutschland und den Niederlanden mehrere Studien über den therapeutischen Einsatz von Fumarsäureestern bei Psoriasis durchgeführt, die die Wirksamkeit dieser Therapieform belegten. Ende 1994 wurden Fumarsäureester unter dem Namen Fumaderm® zur systemischen Therapie der Psoriasis in Deutschland zugelassen. Mittlerweile rangieren Fumarsäureester in Deutschland bei den systemisch verabreichten Antipsoriatika mit einem relativen Anteil von über 50 % seit Jahren unangefochten an erster Stelle.

Chemie und Pharmakokinetik

Fumarsäure ist der Inhaltsstoff des Gemeinen Erdrauches (*Fumaria officinalis*) und als solche in der Behandlung der Psoriasis wirkungslos. Erst durch Veresterung zu Dimethylfumaraten (DMF) und Monoethylfumaraten (MEF) entstehen die eigentlich wirksamen Fumarsäureverbindungen.



a.o. Univ. Prof. Dr. Adrian Tanew
Leiter der Psoriasis-Ambulanz,
Abteilung für Spezielle Dermatologie
und Umweltdermatosen,
Medizinische Universität Wien
adrian.tanew@meduniwien.ac.at

Um zu verhindern, dass durch den Magensaft die Fumarsäureester in freie Fumarsäure gespalten werden, erfolgt die Verabreichung in magensaftresistenten Tabletten (Deutschland) bzw. Kapseln (Österreich). Im Dünndarm werden die Fumarsäureester fast komplett resorbiert. DMF wird durch Hydrolyse in Monomethylfumarat (MMF) übergeführt, welches in den Zitratzyklus eingeht und durch Esterabspaltung zu Fumarsäure und weiter in Wasser und CO₂ umgewandelt wird. Die Metabolisierung der Fumarsäureester ist ein Cytochrom-P450-unabhängiger Prozess, daher gibt es keine relevanten Arzneimittelinteraktionen. Maximale Serumkonzentrationen von Monomethylfumarat findet man 5–6 Stunden nach Einnahme der Fumarsäurepräparate. DMF

Tab. 1: Zusammensetzung der Fumarsäurekapseln

	Fumarsäure mite	Fumarsäure forte
Dimethylfumarat	30 mg	120 mg
Monoethylfumarat, Calciumsalz	67 mg	87 mg
Monoethylfumarat, Magnesiumsalz	5 mg	5 mg
Monoethylfumarat, Zinksalz	3 mg	3 mg

geht keine Eiweißbindung ein, MMF liegt zu 50 % in eiweißgebundener Form vor.

Wirkmechanismus

Fumarsäureester beeinflussen eine Reihe von pathophysiologischen Faktoren, die der Psoriasis zugrunde liegen. Sie inhibieren die T-Zell-Aktivität, indem sie eine präferentielle Apoptose aktivierter T-Zellen herbeiführen². Fumarsäureester modulieren auch die Zytokinsekretion von T-Zellen durch selektive Stimulation der Th2-Zytokinantwort (IL-10) und Downregulation von Th1-Zytokinen (IL-2, IL-12, IFN γ), so dass es zu einem Wechsel von einer Th1- zu einer Th2-Zytokinantwort kommt³. Rezente Befunde weisen darauf hin, dass DMF die eigentlich wirksame Komponente der Fumarsäuretherapie darstellen und die Differenzierung dendritischer Zellen unterdrücken. Auf zellulärer Ebene blockiert DMF selektiv die nukleäre Translokation von aktiviertem NF κ B, was zu einer verringerten Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und einer reduzierter Expression von Adhäsionsmolekülen führt⁴.

Klinische Ergebnisse

Eine der Pionierarbeiten über den Einsatz der Fumarsäureester bei Psoriasis war eine von Altmeyer et al. 1994 publizierte doppelblinde Multicenterstudie an 100 Psoriasis-Patienten mit einem Befall von ≥ 10 % der Körperoberfläche⁵. Die Studie wurde über 16 Wochen durchgeführt (was ein zu kurzer Zeitraum ist, um die volle Wirkung der Fumarsäuretherapie erfassen zu können). In der Verum-Gruppe zeigte sich eine mittlere Reduktion des PASI (Psoriasis Area and Severity Index) um 50 %, in der Placebo-Gruppe blieb der PASI praktisch unverändert.

In einer weiteren von Mrowietz et al. veröffentlichten offenen Multicenterstudie wurden 101 Patienten mit schwerer Psoriasis (PASI ≥ 12) eingeschlossen und ebenfalls über 16 Wochen evaluiert⁶. Die Fumarsäure-Dosis wurde individuell abgestimmt. 31 Patienten beendeten die Studie vorzeitig, davon 7 wegen Nebenwirkungen, 2 wegen mangelnder Wirk-

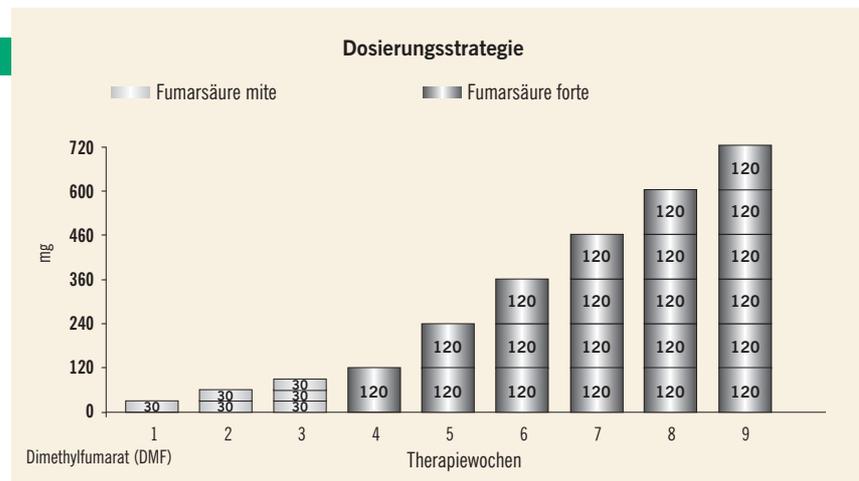


Abb. 1: Behandlungsschema

samkeit und 22 wegen mangelnder Compliance oder beruflicher Gründe. Bei den verbliebenen Patienten (n = 70), welche über die komplette Dauer von 16 Wochen behandelt wurden, bewirkte die Therapie eine mittlere Reduktion des PASI um 80 % (PASI 20,0 \rightarrow PASI 4,0). In den letzten Jahren wurde die Fumarsäureestertherapie zunehmend auch in England angewendet, was in einigen Publikationen Niederschlag gefunden hat⁷. Die rezentesten Daten stammen aus der FUTURE-Studie (Fumaderm[®] Treatment Under Retrospective Evaluation), die im Rahmen der 21. Münchner Fortbildungswoche 2008 vorgestellt wurde. Hierbei handelt es sich um eine große retrospektive Datenerhebung zu Fumaderm[®], im Rahmen derer vom 1. 9. 2007 bis 29. 2. 2008 an 163 deutschen Zentren 984 Patienten erfasst und ausgewertet wurden. 67 % der Patienten (n = 941) waren nach 6 Monaten Therapie erscheinungsfrei oder deutlich gebessert, wobei interessanterweise auch bei 62 % der Patienten mit Nagelbeteiligung und 82 % der Patienten mit Kopfhautbefall eine Erscheinungsfreiheit oder deutliche Besserung gefunden wurde. Nach mehr als drei Jahren Therapie (n = 566) lag der Prozentsatz der Patienten mit Erscheinungsfreiheit bzw. deutlicher Besserung sogar bei 82 %, wobei die durchschnittliche Dosierung in der Erhaltungstherapiephase 3–4 Tabletten betrug. Die Sicherheit und Langzeitverträglichkeit der Therapie erwies sich als außerordentlich hoch, bei < 1 % der Patienten wurde die Therapie aufgrund von Blutbild- oder Serumparameterveränderungen unterbrochen, lediglich 1,8 % aller Patienten setzten die Therapie wegen Nebenwirkungen ab.

Praktische Durchführung

Fumarsäureester sind in Österreich nicht als Arzneimittelspezialität zugelassen. Es besteht jedoch die Möglichkeit, sie magistraliter zu verschreiben (Tab. 1). Diese Verordnung ist chefarztpflichtig. Das Magistraliterpräparat ist in Bezug auf die Zusammensetzung ident mit dem deutschen Originalpräparat Fumaderm[®]. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, daß sich das Originalpräparat (Fumaderm[®] Tabletten) und die Magistraliterzubereitung (Fumarsäureester-Kapseln) weder im Hinblick auf die Wirkung noch in der Art und Häufigkeit allfälliger Nebenwirkungen unterscheiden.

Es gibt zwei Fumarsäurepräparate: eine Mite- und eine Forte-Zubereitung, die unterschiedliche Mengen der Fumarsäureester enthalten (Tab. 1). Die Therapie wird mit einer **Mite**-Kapsel abends (0-0-1) eingeleitet. Danach wird die Dosis wöchentlich auf 1-0-1 tgl. bzw. 1-1-1 tgl. gesteigert. Ab der 4. Woche wird die Therapie mit einer **Forte**-Kapsel abends (0-0-1) weitergeführt. Anschließend wöchentliche Steigerung der Dosis (1-0-1 \rightarrow 1-1-1 \rightarrow 1-1-2 \rightarrow 2-1-2 \rightarrow 2-2-2) bis zu einer Maximalmenge von 6 Kapseln täglich (Abb. 1)⁸. Die Kapseln sollten jeweils mit viel Flüssigkeit eingenommen werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen, die in den meisten Fällen nach einiger Zeit wieder von selbst schwächer werden oder komplett abklingen, wird temporär von einer Dosiserhöhung abgesehen oder die Dosis wieder auf die zuletzt tolerierte Dosis reduziert. Nebenwirkungen treten häufiger in der 5. (Erhöhung der DMF-Dosis um 100 % von 120 auf 240 mg) oder 6. Woche (Erhöhung der DMF-Dosis um 50 % von 240 auf 360 mg) auf, da in diesem Zeitraum



Abb. 2: Behandlungsergebnis mit Fumarsäureester

die Dosissteigerungen relativ gesehen am stärksten sind.

Nicht alle Patienten erreichen oder benötigen die Maximaldosis von 6 Kapseln täglich. So gibt es Patienten, die nicht mehr als 3 oder 4 Kapseln täglich vertragen oder bereits unter 3 Kapseln täglich ein ausgezeichnetes Ansprechen auf die Therapie zeigen. In beiden Fällen sind weitere Dosissteigerungen nicht angezeigt.

Die Therapie wird in der individuellen Maximaldosis so lang durchgeführt, bis eine Abheilung erzielt wird (**Abb. 2**) oder es trotz Fortführung der Behandlung zu keiner weiteren Verbesserung mehr kommt. Ganz wesentlich ist es, die Patienten anfangs monatlich zu kontrollieren und darauf hinzuweisen, dass die therapeutische Wirkung relativ langsam einsetzt. Verbesserungen sind zumeist nach 1 bis 2 Monaten zu bemerken, eine (weitgehende) Abheilung der Schuppenflechte kann bis zu 6 Monate benötigen. Danach wird die Fumarsäuredosierung allmählich (z. B. monatlich oder alle 2 Monate jeweils 1 Kapsel tgl. weniger) bis zur geringsten erforderlichen Erhaltungsdosis reduziert. Bei längerer Remission kann auch ein Therapieauslassversuch unternommen werden.

Eine Langzeittherapie der Psoriasis (wie

es derzeit mit Biologika praktiziert wird) mit Fumarsäureestern erscheint nach dem derzeitigen Wissensstand aufgrund der extrem seltenen Nebenwirkungen und fehlenden Langzeittoxizität unbedenklich und ist in Deutschland, wie aus der FUTURE Studie ersichtlich, allgemein geübte Praxis⁹.

Screening und Monitoring

Die Basisuntersuchungen vor Einleitung einer Fumarsäuretherapie sind unkompliziert und umfassen ein komplettes Blutbild mit Differentialblutbild, Nieren- und Leberfunktionsparameter sowie eine Harnchemie (**Tab. 2**). In den ersten 6 Monaten sollten diese Werte monatlich, danach alle 2 Monate kontrolliert werden.

Nebenwirkungen

Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen treten in der Anfangsphase der Fumarsäuretherapie bei bis zu 75 % aller Patienten auf. Die häufigsten klinischen Beschwerden sind gastrointestinale Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Übelkeit, Darmkrämpfe, Stuhldrang oder Diarrhoe. Zumeist sind diese Beschwerden vorübergehender Natur und können durch kurzfristige Dosisadaptierungen aufgefangen werden. Auch durch die Einnahme der Fumarsäurekapseln mit Milch kann die gastrointestinale Verträglichkeit bei manchen Patienten verbessert werden. Die zweithäufigste Nebenwirkung sind zeitlich begrenzte Flush-Reaktionen, die sich als Hitzegefühl und/oder Gesichtsrötungen äußern. In problematischen Fällen kann versucht

werden, durch die Gabe von Acetylsalicylsäure eine Abschwächung der Flush-Symptomatik herbeizuführen.

Bei den Laborbefunden zeigt sich unter der Fumarsäuretherapie fast immer eine Leukozyto- und Lymphopenie (die als prognostisch günstig angesehen wird) und häufig auch eine vorübergehende Eosinophilie. Selten kommt es zu einem moderaten Anstieg der Leberenzyme, sehr selten zu einer Proteinurie oder einem passageren Kreatininanstieg. Gelegentlich wird eine vorübergehende Erhöhung des Bilirubins beobachtet. Laut den deutschen Leitlinien zur Fumarsäuretherapie sollte bei einem Absinken der Leukozyten unter 3.000/ μ l bzw. der Lymphozyten unter 500/ μ l eine Dosisreduktion erwogen werden, desgleichen bei einer anhaltenden Eosinophilie von > 25 %⁸.

Die langjährige Erfahrung mit Fumarsäureestern hat gezeigt, dass die (nahezu obligaten) Laboranomalien in der Regel ohne klinische Relevanz und reversibel sind. Es gibt keine Hinweise dafür, dass durch die Fumarsäuretherapie das Auftreten schwerer Infektionskrankheiten begünstigt wird. Vereinzelt Fälle von tubulärer Proteinurie und Osteomalazie wurden zuletzt in den 90er Jahren beschrieben¹⁰. Ein Teil dieser Fälle ist möglicherweise auf die (damals noch teilweise praktizierte) kombinierte Anwendung topischer und systemischer Fumarsäurepräparate und daraus resultierender unüblich hoher Serumkonzentrationen zurückzuführen. In der Literatur der letzten zehn Jahre finden sich keine Berichte mehr über schwere nephrotoxische Nebenwirkungen unter Fumarsäuretherapie.

Über die Therapie mit Fumarsäureestern in der Schwangerschaft oder Stillperiode liegen keine Daten vor. Toxikologische Untersuchungen zufolge haben Fumarsäureester weder teratogenes noch mutagenes Potenzial. ■

Tab. 2: Laboruntersuchungen

- Blutbild und Differenzialblutbild
- SGOT, SGPT, γ -GT, AP, Kreatinin
- Harnstatus

Während der ersten 6 Monate monatlich, danach alle 2 Monate

Literatur:

- 1 Schweckendiek W. Med Msch 1959; 13:103-4
- 2 Treumer F. et al., J Invest Dermatol 2003; 121:1383-8
- 3 Litjens N. H. et al., Br J Dermatol 2003; 148:444-51
- 4 Loewe R. et al., J Immunol 2002; 168:4781-7
- 5 Altmeyer P. J. et al., J Am Acad Dermatol 1994; 30:977-81
- 6 Mrowietz U. et al., Br J Dermatol 1998; 138:456-60
- 7 Harries M. J. et al., Br J Dermatol 2005; 153:549-51
- 8 Mrowietz U. et al., J Dtsch Dermatol Ges 2006; 4:51-4
- 9 Hoefnagel J. J. et al., Br J Dermatol 2003; 149:363-9
- 10 Mrowietz U., Hautarzt 2000; 8:615