

Therapie der schweren Psoriasis mit Fumaraten

Zusammenfassung: Mit einer Prävalenz von 2 bis 3% in der Gesamtbevölkerung ist die Psoriasis eine häufige Dermatose. In der systemischen Behandlung der schweren Formen wurden durch neuere Antipsoriatika Fortschritte erzielt. Hierzu zählen die seit 1959 als antipsoriatisch wirksam erkannten Fumarate. Zwei zusammengehörende Fertigpräparate mit unterschiedlich dosierten, aber prinzipiell gleichen Fumarat-Gemischen (Fumaderm initial bzw. Fumaderm) sind seit 1994 zur Therapie der schweren Psoriasis zugelassen. Wegen der besonderen Indikation, der einschleichenden Dosierung und der möglicherweise ernstesten Nebenwirkungen sind gute pharmakologische und klinische Kenntnisse erforderlich.

Die Geschichte der Psoriasis-therapie mit Fumarsäure-Derivaten ist seit Ende der 50er Jahre bis zu ihrer Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Jahre 1994 sehr ungewöhnlich. Über die therapeutische Wirksamkeit von Fumarsäure bei Psoriasis wurde erstmals 1959 von W. Schweckendiek berichtet, einem Chemiker, der in Selbstversuchen durch tägliche Einnahme von Fumarsäure-Estern eine Besserung seiner Psoriasis erzielen konnte (1). Nachdem weitere von ihm in Zusammenarbeit mit G.N. Schäfer durchgeführte Arbeiten zeigten, daß Fumarsäure im Darm nicht oder nur sehr gering resorbiert wird und damit nicht oder nur sehr wenig wirksam ist, entwickelten sie Ester der Fumarsäure, die aufgrund ihrer Lipophilie resorbierbar und damit systemisch wirksam sind (2). Dennoch dauerte es noch drei Jahrzehnte, bis in mehreren Studien die therapeutische Wirksamkeit der Präparate belegt werden konnte. 1994 erfolgte dann die Zulassung als Fumaderm initial bzw. Fumaderm.

Pharmakologie: Fumarsäure ist eine ungesättigte, aliphatische Dikarbonsäure. Sie zählt zu den Fruchtsäuren und kommt natürlicherweise in zahlreichen Pflanzen vor, z.B. im Erdrauch (*Fumaria officinalis*), von dem der Name abgeleitet ist. In tierischen und menschlichen Zellen liegt sie als Metabolit des Zitratzyklus vor; sie entsteht auch als Nebenprodukt im Harnstoffzyklus sowie beim Abbau von Phenylalanin und Tyrosin. Die tägliche Ausscheidung im Urin beträgt beim Menschen zwischen 0 und 70 µg/kg Körpergewicht (3).

Aufgrund der besseren Lipidlöslichkeit und Wirksamkeit werden zur Behandlung der Psoriasis Fumarsäure-Ester und deren Salze angewendet. Die in Deutschland zugelassenen Präparate Fumaderm initial bzw. Fumaderm enthalten Fumarsäure-Dimethylester (30 mg bzw. 120 mg/Drug.) sowie das Kalziumsalz (76 mg bzw. 87 mg/Drug.), das Magnesiumsalz (5 mg/Drug.) und das Zinksalz (3 mg/Drug.) des Fumarsäure-Monoäthylesters (4). Entsprechende oder andere Fumaratrezepturen besitzen keine Zulassung und unterliegen auch nicht der Kontrolle des BfArM.

Wirkmechanismus: Die psoriatischen Hautveränderungen sind durch eine starke Proliferation und unvollständige Differenzierung der Keratinozyten sowie durch ein Infiltrat von Entzündungszellen gekennzeichnet. Dieses enthält neben Monozyten und neutrophilen Granulozyten insbesondere aktivierte (HLA-DR+, IL-2R+) CD4+ T-Zellen. Sowohl für die Inflammation als auch für die epidermale Hyperproliferation ist die verstärkte Expression verschiedener proinflammatorischer Zytokine in den Hautläsionen von entscheidender Bedeutung. Dabei erfolgt insbesondere eine erhebliche Überexpression von Interleukin-2 und Interferon gamma, während Interleukin-4 und -10 vergleichsweise schwach exprimiert werden. Daher muß von einem sogenannten Th1-Zytokinmuster ausgegangen werden, welches für die Erkrankung charakteristisch ist (5).

Der Wirkmechanismus der Fumarate ist bisher nicht vollständig geklärt. Die Untersuchungen konzentrieren sich im wesentlichen auf zwei Mechanismen.

Einerseits zeigen durchflußzytometrische Untersuchungen des peripheren Blutes, daß es parallel zur klinischen Wirkung der Fumarate zu einer kontinuierlichen Suppression sowohl der T- als auch der B-Lymphozyten kommt, was als immunsuppressiver Effekt interpretiert werden kann (6). Dabei können die Helferzellen (CD4) bis auf 100/ μ l Blut und die Suppressorzellen (CD8) bis auf 40/ μ l Blut reduziert sein. Diese Abnahme der T-Helferzellen findet sich auch in der Epidermis und im Korium der befallenen Hautareale (7).

Andererseits wirken Fumarate immunmodulierend durch Änderung des psoriasistypischen, pathologischen Th1-Zytokinmusters der T-Helferzellen. Dadurch wird eine übersteigerte entzündliche Th1-Immunantwort (IL-2, IFN- α) durch eine antientzündliche Th2-Immunantwort (IL-4, IL-5) moduliert, ohne dabei die für die antimikrobielle Abwehr des Immunsystems zuständigen Mechanismen Chemotaxis, Sauerstoff-Freisetzung, Phagozytose und zelluläre Migration zu beeinflussen. Hierdurch verschwinden innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn die Granulozyteninfiltrate vollständig, und zwar sowohl intra- als auch subepidermal (5, 7, 8).

Indikation: Bis heute ist nur eine symptomatische und keine kausale Therapie der Psoriasis möglich. Ziel jeder Behandlung ist es, die Schwere der Erkrankung so zu reduzieren, daß der Patient sowohl in seinem Wohlbefinden als auch in seinem sozialen Leben möglichst wenig eingeschränkt ist. Während die meisten Psoriater, insbesondere die mit einer chronisch stationären Psoriasis (CSP), zufriedenstellend auf verschiedene Externa ansprechen, benötigen ca. 20% zusätzliche Maßnahmen wie Phototherapie, Photochemotherapie (PUVA) und/oder systemische Antipsoriatika, zu denen neben den Kortikosteroiden, Retinoiden, Methotrexat und Ciclosporin auch die Fumarate zählen (Tab. 1). Neben der schweren Psoriasisarthritis sind diese Maßnahmen bei der chronisch aktiven Psoriasis (CAP) indiziert, bei der die Haut meist großflächig (mehr als 20% der Körperoberfläche) befallen ist und die durch häufige Krankheitsepisoden mit hohem Leidensdruck gekennzeichnet ist (9). Da jedoch Fumarate, ebenso wie alle anderen Systemantipsoriatika, ernstzunehmende Nebenwirkungen haben können und eine monatelange, manchmal jahrelange Therapiedauer in Erwägung gezogen werden muß, ist die Nutzen-Risiko-Relation besonders wichtig (10).

Wirksamkeit von Fumaraten bei Psoriasis: Die erste größere und wissenschaftlich fundierte Studie über die Behandlung der Psoriasis mit Fumarsäure-Derivaten wurde 1985 veröffentlicht (11). Die

Therapieergebnisse wurden bei 82,5% der 32 therapierten Patienten als „gut bis sehr gut“ bezeichnet. In einer zweiten, 1987 erschienenen Arbeit konnte bei der Hälfte der auf konventionelle Therapieform nicht ansprechenden Psoriatiker durch Fumarate eine wesentliche Besserung des Hautbefundes erzielt werden (12). Die gute antipsoriatische Wirksamkeit der Verbindungen wurde zwei Jahre später bei insgesamt 192 Patienten in 2 offenen und 3 verschiedenen, plazebokontrollierten Therapiestudien bestätigt (13, 14). Eine in Deutschland durchgeführte, multizentrische, plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit insgesamt 100 Patienten ergab bei 53% der Patienten eine komplette Remission oder deutliche Besserung des Hautbefundes (70- bis 100%ige Abheilung) nach alleiniger 16 Wochen langer Behandlung mit Fumarsäure-Estern (15). In einer zweiten, offenen Langzeitstudie mit insgesamt 83 Psoriasispatienten fand sich nach 12 Behandlungsmonaten eine Reduktion des PASI-Indexes (Psoriasis area and severity index) auf ein Sechstel des Ausgangswertes (16).

Besonders gute Effekte haben Fumarsäure-Derivate bei der chronischen Plaque-Psoriasis (Tab. 1). Aber auch lokalisierte oder generalisierte exsudative Psoriasisformen, wie die Psoriasis pustulosa generalisata und die Pustulosis palmaris et plantaris, sprechen gut auf Fumarate an (9, 10, 15-17). Eine gute Wirksamkeit wird auch bei therapieresistenter Psoriasis capitis sowie bei psoriatischer Nagelbeteiligung beschrieben (15). Besserungen der psoriatischen Arthropathie finden sich bei ca. 25% der Patienten (4, 18).

Die Wirkung setzt meist erst nach 2 bis 3 Monaten ein, worauf die Patienten, insbesondere auch wegen der zu Therapiebeginn häufigen Nebenwirkungen, hingewiesen werden müssen. Nach Absetzen des Medikaments werden innerhalb von Wochen bis Monaten Rezidive beobachtet (4).

Fumarate bei anderen entzündlichen Erkrankungen: Da Fumarate eine übersteigerte entzündliche Th1-Immunantwort hemmen und in eine antientzündliche Th2-Immunantwort modulieren, ist eine Wirksamkeit der Präparate auch bei anderen Th1-abhängigen Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis und Colitis ulcerosa, denkbar. In weiteren Studien wird derzeit die Wirksamkeit von Fumaraten bei atopischer Dermatitis, Alopecia areata und Sarkoidose geprüft.

Dosierung: Die orale Therapie mit den Fumarsäure-Derivaten erfolgt einschleichend. Begonnen wird mit dem Präparat Fumaderm initial, das zunächst in wöchentlichen Abständen von 1 Tbl./d auf bis zu 3mal 1 Tbl. gesteigert wird. In der 4. Woche wird auf 1 Tbl. Fumaderm umgestellt mit nachfolgender wöchentlicher Steigerung um 1 Tbl. bis auf maximal 3mal 2 Tbl. Fumaderm/d (= 1,29 g Wirkstoff/d) in der 9. Behandlungswoche. Bei vielen Patienten ist jedoch die maximale Tagesdosis von 6 Tabl. Fumaderm nicht nötig (4). Die Tabletten müssen unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit während oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Nach Abklingen der Psoriasis soll versucht werden, die tägliche Einnahme langsam auf die individuell erforderliche Erhaltungsdosis (1 bis 6 Tbl./d) zu reduzieren. Gegebenenfalls sind Auslaßversuche angezeigt, um die Akuität der Psoriasis und damit die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung zu überprüfen.

Nebenwirkungen: Nebenwirkungen sind unter einer Therapie mit Fumaraten häufig. Sie sind jedoch meist dosisabhängig, reversibel und werden im Verlauf der Behandlung geringer (4, 15, 16).

Kutane Nebenwirkungen treten bei fast 75% der Patienten in Form flushartiger Sensationen und Hitzegefühl ca. 1,5 bis 6 Stunden nach Tabletteneinnahme auf, verschwinden jedoch nach Minuten bis zu einer halben Stunde vollständig. Eine alleinige abendliche Tabletteneinnahme ist zu empfehlen, da die Symptomatik in diesem Fall meist „verschlafen“ wird. Meist nimmt die Flushsymptomatik im Lauf der Therapie ab.

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö, Oberbauchkrämpfe, Völlegefühl und Blähungen finden sich bei bis zu zwei Dritteln der Patienten zu Therapiebeginn, nehmen jedoch im Lauf der Behandlung meist ab. Bei zu starker Symptomatik kann eine vorübergehende Reduktion der Dosis die Beschwerden erheblich mildern. Dennoch führen sie bei ca. 20% der Patienten zum Therapieabbruch (10).

ZNS-Symptome, wie Müdigkeit, Benommenheit und Kopfschmerzen sind selten. Auch in diesen Fällen sollte versucht werden, die Dosis vorübergehend zu reduzieren (4).

Nephrotoxizität: Nicht selten tritt temporär eine geringfügige Proteinurie auf, die mit Hilfe der Urin-Diskelektrophorese charakterisiert werden kann (19). Sie ist von der Dosis und der Einnahmedauer der Fumarate meist unabhängig und nach Absetzen der Präparate reversibel. In diesem Fall sind zunächst engmaschige Kontrollen angezeigt. Steigt das Kreatinin an, ist die Therapie sofort abzubrechen.

Nephrotoxische Wirkungen bis hin zur schweren Niereninsuffizienz, wie sie in den 70er und 80er Jahren in Einzelfallberichten beschrieben wurden (20-22), waren meist auf Überdosierung infolge kombinierter oraler und topischer Behandlung mit Fumarsäure zurückzuführen und wurden bei sachgemäßer Anwendung nicht beobachtet. Kasuistisch wurde auch die Entwicklung einer reversiblen Osteomalazie aufgrund einer fumaratinduzierten Störung des renalen Tubulussystems beschrieben (23).

Blutbildveränderungen in Form leichter Leukopenie und mäßiger bis deutlicher Lymphopenie mit Suppression der T- und B-Lymphozyten sind regelmäßige Begleiterscheinungen der Therapie (4, 6). Dabei können die T-Helferzellen auf bis zu 100/µl und die T-Suppressorzellen auf bis zu 40/µl Blut abnehmen, ohne die Infektanfälligkeit zu erhöhen. Nicht selten ist auch eine Eosinophilie, die erst ab Werten von 10% zur Dosisreduktion bzw. zum Therapieabbruch führen sollte.

Kontraindikationen: Kontraindikationen der Therapie mit Fumaraten sind schwere gastrointestinale Erkrankungen, *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni* sowie schwere Leber- und Nierenerkrankungen. Ebenfalls kontraindiziert ist der Einsatz bei Personen unter 18 Jahren sowie in der Schwangerschaft, obwohl es aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen keine Anhaltspunkte für eine teratogene Wirkung gibt. Da nicht bekannt ist, ob die Fumarsäure-Derivate in die Muttermilch übergehen, verbieten sie sich in der Stillzeit (4).

Kontrolluntersuchungen: Vor Beginn und im Verlauf der Behandlung (zunächst nach 2 und 4 Wochen, dann monatlich, ab dem 4. Monat alle 3 Monate) sollten Kontrollen des Blutbildes sowie der Leber- (SGOT, SGPT, α -GT) und Nierenfunktion (Serumkreatinin, Urinstatus) erfolgen (4).

Empfehlenswert ist auch die Durchführung einer Diskelektrophorese im Urin vor Therapiebeginn und bei neu aufgetretener Proteinurie unter der Therapie (19). Bei geringfügiger tubulärer Proteinurie kann zunächst abgewartet werden; in diesem Fall sollten jedoch zunächst Kontrollzeiträume von 2 bis 4 Wochen eingehalten werden. Bei jedem Kreatininanstieg ist die Therapie abzubrechen.

Eine Schwangerschaft muß vor Therapiebeginn ausgeschlossen und während der Behandlung durch geeignete Kontrazeptionsmaßnahmen sicher verhütet werden.

Fumarate sollten nicht gleichzeitig mit Methotrexat, Retinoiden, Psoralenen und Ciclosporin angewendet werden, da hierzu derzeit keine Erfahrungen vorliegen (4).

Von einer gleichzeitigen topischen Behandlung mit Fumarsäure-Derivaten in Form von Salben und/oder Bädern ist strikt abzuraten, da die (aufgrund der geringen Molekülgröße) zusätzliche perkutane Resorption zu einer Intoxikation führen kann (4).

Gesamtbeurteilung: Insgesamt hat sich die enterale Behandlung mit Fumarsäure-Derivaten bei schweren Psoriasisformen, die mittels einer externen Therapie nicht ausreichend zu bessern sind, bei Beachtung der Indikationen, Kontraindikationen und bei Durchführung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen als eine sichere, gut steuerbare, sehr wirkungsvolle und insgesamt auch gut verträgliche Behandlung erwiesen, die das Spektrum der systemischen Antipsoriasisergänzt. Grundsätzlich erfordert diese Behandlung jedoch, ebenso wie die Therapie mit anderen antipsoriatischen Systemtherapeutika, gute pharmakologische und klinische Kenntnisse, speziell im Hinblick auf die Indikation und die möglichen Nebenwirkungen.

Literatur

1. Schweckendiek, W.: Med. Mschr. 1959, **13**, 103.
2. Schäfer, G.N.: Selecta 1982, **22**, 1868.
3. Raab, W.: H + G [1984, 59, 671](#).
4. Altmeyer, P., und Nüchel, C.: Dt. Ärztebl. 1996, **93**, A 3194.
5. Ockenfels, H.M., et al.: Arch. Dermatol. Res. [1996, 288, 173](#).
6. Altmeyer, P., et al.: Akt. Dermatol. 1996, **22**, 272.
7. Bacharach-Buhles, M., et al.: Acta dermatol. venereol. (Stockh.) [1994, Suppl. 186, 79](#).
8. de Jong, R., et al.: Eur. J. Immunol. [1996, 26, 2067](#).
9. Altmeyer, P., und Nüchel, C.: Dtsch. Med. Wschr. [1996, 121, 1605](#).
10. Altmeyer, P., und Nüchel, C.: Ann. Dermatol. Venerol. [1996, 123, 838](#).
11. van Dijk, E.: Ned. Tijdschr. Geneesk. [1985, 129, 485](#).
12. Bayard, W., et al.: Hautarzt [1987, 38, 279](#).
13. Nieboer, C., et al.: J. Am. Acad. Dermatol. [1989, 20, 601](#).
14. Nieboer, C., et al.: Dermatologica [1990, 181, 33](#).
15. Altmeyer, P., et al.: J. Am. Acad. Dermatol. [1994, 30, 977](#).
16. Altmeyer, P., et al.: Hautarzt [1996, 47, 190](#).
17. Pawlak, F.M., et al.: Akt. Dermatol. 1993, **19**, 6.
18. Matthes, U., et al.: Akt. Dermatol. 1995, **21**, 40.

19. Schöpf, E., und Augustin, M.: Dt. Ärztebl. 1996, **93**, A 3182.
 20. Dalhoff, K., et al.: Dtsch. Med. Wschr. 1990, **115**, 1014.
 21. Roodnat, J.I.: Schweiz. Med. Wschr. [1989, 119, 826](#).
 22. Stühlinger, W.: Dtsch. Med. Wschr. [1990, 115, 1712](#).
 23. Fliegner, L., und Spiegel, P.: Hautarzt [1992, 43, 554](#).

Tabelle 1
Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Therapieformen bei Patienten mit schwerer Psoriasis (nach 9)

Therapie	UVB und Cignolin	PUVA	Methotrexat	Fumarate	Ciclosporin	Acitretin
Plaque Psoriasis	3	3	4	4	4	2
Psoriasis palmoplantaris (trockenhyperkeratotisch)	0	2	3	2	3	3
Psoriasis palmoplantaris (dyshydrotisch-pustulös)	0	1-2	3	2	3	3
Generalisierte pustulöse Psoriasis	0	2-3	4	3	3	2
Erythrodermische Psoriasis	0	1	3	2	3	2
Psoriasisarthritis	0	0	3	2	3	2
Langzeitsicherheit	++++	++	+	++	+	++
Verträglichkeit	++++	+++	+++	++	++	+
0 = wirkungslos 1 = gering wirksam 2 = mäßig wirksam 3 = sehr wirksam 4 = äußerst wirksam	Langzeitsicherheit bzw. Verträglichkeit + = geringe ++ = mäßige +++ = große ++++ = sehr große					