

Estry kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy

Fumaric acid esters in the management of psoriasis

Katarzyna Jabłecka¹, Katarzyna Korzeniowska², Mariola Pawlaczyk³

¹"Apteka nad Wartą" Os. Piastowskie 22, 61-148 Poznań

²Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Estry kwasu fumarowego (FAEs) są stosowane od ponad 30 lat w leczeniu łuszczycy i wykazują skuteczność u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby. Najbardziej skuteczną farmakologicznie cząsteczką wśród FAEs jest dimetylofumarat. Te lipofilne cząsteczki hamują aktywność czynnika transkrypcyjnego NF-κB oraz wydzielanie prozapalnych cytokin przez komórki T. Dodatkowe efekty przeciwłuszczycowe FAEs mogą wynikać z indukcji proapoptotycznych ścieżek, tłumienia cząsteczek adhezyjnych i hamowania proliferacji keratynocytów. W skuteczności FAEs w leczeniu łuszczycy mogą zatem pośredniczyć mechanizmy immunomodulujące, które mogą również odgrywać rolę w leczeniu innych chorób zapalnych oraz dermatoz o podłożu autoimmunologicznym. (*Farm Współ 2015; 8: 106-110*)

Słowa kluczowe: *estry kwasu fumarowego, łuszczyca*

Summary

Fumaric acid esters (FAEs) have been used for over 30 years in the management of psoriasis. They are effective in patients with moderate to severe psoriasis. The most pharmacologically effective molecule among the FAEs is dimethyl fumarate. These lipophilic molecules inhibit the activity of the transcription factor NF-κB and the secretion of proinflammatory cytokines by T cells. Several further antipsoriatic effects of FAEs have been suggested, including the induction of pro-apoptotic pathways, the suppression of adhesion molecules, and the inhibition of keratinocyte proliferation. The efficacy of FAEs in psoriasis may therefore be mediated by immunomodulatory mechanisms, which might also play a role in the treatment of other inflammatory diseases and autoimmune dermatoses. (*Farm Współ 2015; 8: 106-110*)

Keywords: *fumaric acid esters, psoriasis*

Wstęp

Łuszczyca (*psoriasis vulgaris*) jest przewlekłą chorobą skóry o podłożu zapalnym. Etiopatogeneza tej dermatozy nie została jak dotąd ostatecznie wyjaśniona. Wśród czynników warunkujących jej występowanie wymienia się genetyczne, immunologiczne i środowiskowe. U chorych na łuszczycę częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się choroby sercowo-naczyniowe oraz zespół metaboliczny [1,2]. Zmiany skórne o charakterze zapalnych grudek i tarczerek

z towarzyszącym złuszczeniem, są przejawem zaburzonej proliferacji i różnicowania komórek naskórka. Mogą zajmować każdą okolicę, jednak predylekcyjnie lokalizują się na wyprostnej powierzchni łokci i kolan, owłosionej skórze głowy i okolicy krzyżowo-lędźwiowej. Choroba może zajmować paznokcie i stawy [3,4]. Charakteryzuje się okresami rzutów i remisji, a zmiany skórne mogą występować jedynie okresowo lub utrzymywać się przez całe życie pacjenta. Zarówno czynniki wewnątrz- jak i zewnątrzustrojowe (infekcje,

stres, nałóg tytoniowy, alkoholizm, leki, urazy) mogą powodować zaostrzenie łuszczycy [5].

W skrajnych przypadkach łuszczycy prowadzi do ograniczenia codziennej aktywności, a także znacznej stygmatyzacji ciała, co może skutkować wykluczeniem społecznym [6].

Łuszczycyca zaliczana jest do grupy najbardziej rozpowszechnionych przewlekłych chorób skóry. Szacuje się, że dermatozą tą występuje u 0-11,8% populacji na świecie, z podobną częstością u obu płci [7,8]. U dzieci jest co do częstości występowania drugą najczęstszą przewlekłą chorobą skóry [9].

Pomimo dziesięcioleci bardzo intensywnych badań, etiologia łuszczycy nie została w pełni poznana. Przyjmuje się, że jest ona wieloczynnikowa, ze szczególną rolą zjawisk immunologicznych oraz komórek prozapalnych: limfocytów (z przewagą komórek Th1, CD4+, CLA+) produkujących cytokiny prozapalne (TNF- α , INF- γ , IL-2), które indukują i podtrzymują stan zapalny, a także pobudzają komórki tuczne, wydzielające TNF- α , TGF- α (ang. Transforming Growth Factor alpha), IL-8, VEGF (ang. Vascular Endothelial Growth Factor) oraz pobudzają proliferację keratynocytów [10].

Brak dostatecznej wiedzy na temat dokładnego mechanizmu powstawania zmian łuszczycowych, uniemożliwia stosowanie terapii przyczynowej. Leczenie polega zatem na kontrolowaniu objawów choroby, a jego celem jest nie tylko uzyskanie remisji zmian skórnych, ale przede wszystkim poprawa jakości życia pacjentów. Służyć ma temu indywidualizacja terapii oraz jej dobór zgodnie z oczekiwaniami chorego. W terapii łuszczycy stosuje się zarówno farmakoterapię ogólną jak i miejscową. O postępowaniu leczniczym decydują stopień zaawansowania choroby, tolerancja zastosowanych leków, a także ich skuteczność kliniczna. Metody farmakologiczne często są z sukcesem wspomagane przez leczenie alternatywne, takie jak klimatoterapia czy balneoterapia [11,12].

Estry kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy

W ostatnich latach, w leczeniu łuszczycy, obserwuje się szybki postęp nowych metod terapeutycznych, a do lecznictwa wprowadza się wiele innowacyjnych leków biologicznych. Nadal jednak stosuje się leczenie ogólne acitretiną, cyklosporyną A i metotreksatem. W leczeniu znalazły także zastosowanie estry kwasu fumarowego (FAE – *Fumaric Acid Esters*).

Historia przeciwłuszczycowego działania FAE sięga 1959 roku, kiedy to chorujący na łuszczycę, niemiecki chemik Schweckendiek, po raz pierwszy przeprowadził estryfikację kwasu fumarowego. Po zaaplikowaniu u siebie doustnie, otrzymanego związku, zaobserwował poprawę kliniczną [13].

Kwas fumarowy to kwas dikarboksylowy, cechujący się znaczną polarnością, a w konsekwencji słabą biodostępnością. W celu poprawy biodostępności oraz redukcji działań niepożądanych (głównie ze strony przewodu pokarmowego) do lecznictwa wprowadzono estry kwasu fumarowego: monometylofumaran (MMF), dimetylofumaran (DMF) i monoetylofumaran (MEF). W 1994 roku w Niemczech zarejestrowano je jako lek pod nazwą Fumaderm. W 2008 roku rozszerzono wskazania do jego zastosowania dla „umiarkowanych i ciężkich” postaci choroby. Obecna postać leku zawiera 4 aktywne składniki – DMF z trzema solami wodorofumaranu etylu [14,15].

Już w pierwszych badaniach klinicznych wykazano, że kluczowe znaczenie dla uzyskania efektu poprawy zmian skórnych w przebiegu łuszczycy ma DMF [16-18], a efekt terapeutyczny FAE obserwuje się tylko po podaniu doustnym [19].

Leczenie FAE wiąże się ze zużywaniem przez DMF wewnątrzkomórkowego glutationu [20]. Obniżenie stężenia tego trójpeptydu w komórkach dendrytycznych typu II (DCII) skutkuje zmianą ich aktywacji i hamowaniem przez nie produkcji IL-12 oraz IL-23. Tym samym inhibicji ulega także powstawanie limfocytów Th1 i Th17, a w konsekwencji IL-6, IL-17, IL-22, INF γ , i TNF α . Ponadto dochodzi to pobudzenia wytwarzania IL-10, a co za tym idzie do przesunięcia odpowiedzi immunologicznej na korzyść Th2 [21]. Obecność MMF w trakcie różnicowania monocytów w niedojrzałe komórki dendrytyczne skutkuje zmniejszeniem sekrecji cytokin typu Th1 i nie prowadzi do zmiany profilu wydzielania cytokin Th2 [22]. FAE odwracają zatem tak charakterystyczny dla łuszczycy profil produkcji cytokin z Th1 na Th2, indukują apoptozę zaktywowanych limfocytów T oraz oddziałują na śródbłonek naczyń poprzez wpływ na cząsteczki przylegania oraz stymulują granulocyty do neutralizowania, uprzednio sfagocytowanych bakterii [23]. Także interakcja pomiędzy aktywnością HO-1 i NF- κ B skutkuje tłumieniem produkcji IL-23 i IL-12, a także pobudzeniem IL-4, produkującej Th2 [15]. W badaniach histopatologicznych wycinków zmian łuszczycowych u pacjentów leczonych ogólnie FAE, zaobserwowano normalizację

obrazu naskórka (zmniejszenie akantozy i wskaźnika proliferacji keratynocytów, a także zmniejszenie wymiaru i mniejszą liczbę keratynocytów w soplu naskórkowym) [24].

DMF uwalniany jest w jelicie cienkim. Pod wpływem zasadowego pH ulega hydrolizie, saponifikacji, do MMF [16-18]. W jelicie cienkim DMF poddawany jest także działaniu esteraz, które hydrolizują DMF do MMF. Oba te zjawiska stanowią bardzo silną barierę dla DMF na drodze do krążenia ogólnego. Związek ten podlega także silnemu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, stąd czynnym metabolitem obecnym w surowicy jest MMF, a nie DMF [18]. DMF działa zatem jak lipofilny prolek.

Estry kwasu fumarowego nie są metabolizowane przy udziale cytochromu P450 (CYP450), co ma istotne znaczenie w przypadku współistnienia innych chorób, gdyż eliminuje całkowicie ryzyko wystąpienia interakcji leków na poziomie CYP450 [25].

Biologiczny okres półtrwania DMF jest znacznie krótszy w krwi pełnej w porównaniu z surowicą. Stężenia MMF i MEF w surowicy obniżają się z kolei wraz z upływem czasu. Zgodnie z tym większość FAE znajdujących się w krążeniu ulega metabolizmowi przez jeden lub więcej typów komórek [25].

Bezpieczeństwo i skuteczność terapii fumaranami u chorych na łuszczycę oceniane były w licznych badaniach klinicznych. Według różnych źródeł działania niepożądane estrów kwasu fumarowego występują u 60-90% pacjentów i są to głównie dolegliwości żołądkowe (około 50% leczonych), zaczerwienienie skóry (około 30% pacjentów), a także uderzenia gorąca, szczególnie na początku leczenia. Do innych działań niepożądanych zalicza się odwracalne podwyższenie transaminaz, limfocytopenię i eozynofilię [26]. Jednak tylko u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów sytuacja ta wymaga zmiany dawkowania lub przerwania leczenia [27,28]. Podkreślić należy, że działania te są łagodne, a parametry laboratoryjne ulegają normalizacji po redukcji dawki lub zaprzestaniu leczenia. Istnieją rekomendacje wskazujące, że podczas pierwszych sześciu miesięcy terapii parametry laboratoryjne (morfologia, poziom transaminaz, transferazy gamma-glutamylowej, kreatyniny i analiza moczu) powinny być sprawdzane co miesiąc, a następnie co 2 miesiące. Do rzadkich działań niepożądanych zalicza się także uszkodzenie funkcji nerek [29]. Jeszcze rzadziej odnotowuje się bóle głowy i zmęczenie. Dotychczasowe badania nie wykazują negatywnego wpływu FAE na

plodność [30].

W latach 2009-2012, na uniwersytecie w Rotterdamie, przeprowadzono badanie, w którym określono wpływ cetyryzyny, na zmniejszenie efektów ubocznych podczas terapii FAE. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz uderzenia gorąca występowały z porównywalną częstością w grupach badanych oraz w grupie placebo [31].

W badaniach z udziałem dzieci zaobserwowano takie działania niepożądane jak ciężka biegunka, wypięki, przemijające, nieznacznie nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych [32], proteinuria i dolegliwości żołądkowo-jelitowe [9]. W 2014 roku opisano także przypadek kobiety, u której wystąpiło ostre zapalenie jelita grubego, jako konsekwencja stosowania Fumadermu [21].

W 2013 roku opisano także przypadek kobiety, leczonej z powodu łuszczycy lekiem, w którego składzie znajdował się DMF (preparat dojelitowy o powolnym uwalnianiu, *Psorinovo*). Po kilku latach jego stosowania u pacjentki zaobserwowano postępujący prawostronny, połowiczny niedowład i zdiagnozowano postępującą wieloogniskową encefalopatię (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Ponadto badania hematologiczne ujawniły znaczą limfopenię. Natychmiast odstawiono lek zawierający w składzie DMF i rozpoczęto intensywne leczenie encefalopatii. Parametry hematologiczne błyskawicznie uległy normalizacji. Zaobserwowano również oznaki IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome) oraz stabilizację obrazu klinicznego choroby. Ponieważ wyeliminowano wszystkie znane i opisane przyczyny rozwoju PML, przypuszcza się, iż to właśnie lek zawierający DMF spowodował rozwój limfopenii oraz PML [33]. Z kolei na początku 2015 roku opisano pierwszy śmiertelny przypadek pacjentki, leczonej miejscowo glikokortykoidami oraz lekiem zawierającym DMF, u której rozwinął się PML, ale bez towarzyszącej limfopenii. Opisane przypadki potwierdzają konieczność monitorowania stanu klinicznego pacjentów leczonych FAE, ponieważ profil bezpieczeństwa przy długotrwałym stosowaniu nie jest do końca znany [34].

Zdaniem klinicystów estry kwasu fumarowego nie powinny być łączone z innymi lekami przeciwłuszczycowymi o działaniu ogólnym. Z kolei z danych piśmiennictwa wynika, że wyższą efektywność leczenia uzyskuje się przez łączenie estrów kwasu fumarowego z miejscowo stosowanym kalcypotriolem. Istnieją również dane sugerujące korzyści płynące ze stosowa-

nia połączeń estrów kwasu fumarowego z miejscowo stosowanymi kortykosteroidami oraz fotochemoterapią. Wiadomo dzisiaj, że efektywniejszą reakcją na FAE można uzyskać przy jednoczesnej fototerapii [35].

FAE nie należy stosować: u osób poniżej 18 roku życia (choć badania sugerują dobrą odpowiedź terapeutyczną młodych pacjentów), przy poważnych schorzeniach układu pokarmowego, poważnych chorobach i niewydolności nerek, u pacjentów z nowotworami złośliwymi, u chorych z leukopenią oraz u kobiet w ciąży i kobiet karmiących.

Próby terapii w innych jednostkach chorobowych

Najnowsze badania sugerują, że FAE mogą być formą terapii dla pacjentów cierpiących na stwardnienie rozsiane. Przeprowadzone obserwacje u pacjenta, u którego blaszka łuszczykowa pojawiła się na skutek ekspozycji na czynniki immunomodulujące, niezbędne w terapii MS wykazały, że po podaniu FAE zmiany łuszczykowe ustąpiły całkowicie. Zaobserwowano także neurologiczną stabilizację pacjenta [36].

Aktualnie trwają badania nad skutecznością leczenia Fumadermem w łuszczycy paznokci. Pierwsze wyniki są pozytywne [37]. Przypuszcza się, że lek ten może znaleźć zastosowanie w leczeniu łuszczykowego zapalenia skóry [38] oraz stawów [39]. Trwają próby zastosowaniem Fumadermu w leczeniu tocznia rumieniowatego [40], łysienia plackowatego [41] i sarkoidozy [42]. Bada się także skuteczność leku w leczeniu naby-

tego pęcherzowego oddzielania się naskórka. Pierwsze dostępne wyniki są obiecujące [43]. Skuteczność FAE zaobserwowano także w leczeniu nawracających aft [44].

Jak dotąd FAE stosowane są tylko u osób dorosłych. Przeprowadzone w Holandii, retrospektywne badanie z udziałem 14 pacjentów w wieku 8-17 lat, wykazało, iż FAE wydają się być także skuteczne i bezpieczne w leczeniu dzieci chorych na łuszczycę. [32]. Podobne wnioski wynikają z badania przeprowadzonego w Niemczech u 6 młodych pacjentów w wieku 6-17 lat, u których rozpoczęto terapię Fumadermem [9]. Oznacza to, że FAE mogło stanowić atrakcyjną alternatywę terapeutyczną, w sytuacji kiedy u pacjentów pediatrycznych konieczne jest zastosowanie leczenia ogólnego. Potrzebne są jednak dalsze badania w celu oceny przydatności FAE w leczeniu łuszczycy u dzieci i młodzieży.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Jabłecka
Apteka nad Wartą
Osiedle Piastowskie 26; 61-148 Poznań
☎ (+48 61) 854 92 16
✉ jablecka.katarzyna@wp.pl

Piśmiennictwo

- Schäfer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, et al. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48 665 employees in Germany. *Dermatology* 2008;217(2):169-72.
- Jabłońska S, Majewski S. Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Warszawa: PZWL; 2005. str. 205-219.
- Błaszczyk-Kostanecka M, Wolska H (red.). *Dermatologia w praktyce*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009.
- Rycroft RJG, Roberts SJ, Wakelin SH. *Dermatologia*. Rudnicka L, Olszewska M, Sar-Pomian M (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2014.
- Neneman A, Adamski Z. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. *Forum Med Rodz* 2009;3(6): 447-53.
- Ogłodek E, Araszkiwicz A, Placek W. Stygmatyzacja osób chorych na łuszczycę. *Zdr Pub* 2009;119(3):335-7.
- Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic epidemiology of psoriasis. *Curr Dermatol Rep* 2014;3(1):61-78.
- Komorowska OR, Szczerkowska-Dobosz A, Purzycka-Bohdan, et al. Łuszczyca jako czynnik ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń. *Przegl Dermatol* 2014;101:500-6.
- Stein K, Gerdes S, Domm S, et al. Systemic treatment with fumaric acid esters in six paediatric patients with psoriasis in a psoriasis centre. *Dermatology* 2014;229(3):199-204.
- Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine* 2015;73(2):342-50.

11. Buzney CD, Peterman C, Saraiya A, et al. Clearance of psoriasis: the impact of private versus public insurance. *J Drugs Dermatol* 2015;14(2):119-25.
12. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012;99:83-96.
13. Schweckendieck W. Heilung von Psoriasis. *Med Monatschr* 195;13:101-4.
14. Ismail N, Collins P, Rogers S, et al. Drug survival of fumaric acid esters for psoriasis: a retrospective study. *Br J Dermatol* 2014;171(2):397-402.
15. Walker F, Adamczyk A, Kellerer C, et al. Study group. Fumaderm® in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life. *Br J Dermatol* 2014;171(5):1197-205.
16. Nieboer C, de Hoop D, van Loenen AC, et al. Systemic therapy with fumaric acid derivatives: new possibilities in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:601-18.
17. Nieboer C, de Hoop D, Langendijk PN, et al. Fumaric acid therapy in psoriasis: a double blind comparison between fumaric acid compound therapy and monotherapy, with dimethylfumaric acid ester. *Dermatologica* 1990;181:33-337.
18. Rostami-Yazdi M, Clement B, Mrowietz U. Pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2010;302:531-8.
19. Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Pharmakokinetic Fumaderm. Expertenworkshop „Fumaderm“; 2011 Sep 21; Frankfurt/Main,
20. Rostami-Yazdi M, Clement B, Schmidt TJ, et al. Detection of metabolites of fumaric acid esters in urine: implications for their mode of action. *J Invest Dermatol* 2009;129:231-4.
21. Hoffmann K, Casetti F, Venzke T, et al. Collagenous colitis during treatment with fumaric acid esters. *J Dtsch Dermatol Ges* 201;12(12):1138-40.
22. Litjens NH, Rademaker M, Ravensbergen B, et al. Effects of monomethyl fumarate on dendritic cell differentiation. *Br J Dermatol* 2006;154:211-7.
23. Wain EM, Darling RD, Pleass J, et al. Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study. *Br J Derm* 2010;162:427-34.
24. Bacharach-Buhles M, Röchling A, el Gammal S, et al. The effect of fumaric acid esters and dithranol on acanthosis and hyperproliferation in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1996;76:190-3.
25. Litjens NH, van Strijen E, van Gulpen C, et al. In vitro pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters. *BMC Pharmacol* 2004;4:22.
26. Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, et al. Long term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149:363-9.
27. Mrowietz U, Rostami-Yazdi M, Neureither M, et al. 15 years of Fumaderm: fumaric acid esters for the systemic treatment of moderately severe and severe psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(Suppl 2):S3-16.
28. Reich K, Thaci D, Mrowietz U, et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis – a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol. Ges* 2009;7(7):603-11.
29. Rostami M, Mrowietz U. Fumaric acid esters. *Clinics in Dermatology* 2008;26:522-6.
30. Sticherling M. Männliche Fertilität bei Psoriasis. Expertenworkshop „Fumaderm“; 2011 Sep 21; Frankfurt/Main, Germany (unpublished).
31. Balak DM, Fallah-Arani S, Venema CM, et al. Addition of an oral histamine antagonist to reduce adverse events associated with fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;172(3):754-9.
32. Balak DM, Oostveen AM, Bousema MT, et al. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: a retrospective analysis of 14 patients from The Netherlands. *Br J Dermatol* 2013;168(6):1343-7.
33. van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013;368(17):1658-165.
34. Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372:1474-6.
35. Mrowietz U, Adamczyk A, Augustin M, et al. Neue Erkenntnisse zu Fumarsäureestern (Fumaderm®): Ergebnisse eines Experten-Workshops. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(suppl 4):1-13.
36. Zecca C, Caporro M, Adami M, et al. Fumaric acid esters in psoriasis and multiple sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(4):488-49.
37. Augustin M, Reich K, Blome C, et al. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol* 2010;163:580-5.
38. Wilsmann-Theis D. Psoriasisforme Dermatitis-Therapie mit Fumaderm®. Expertenworkshop „Fumaderm“; 2011 Sep 21; Frankfurt/Main, Germany (unpublished).
39. Norgauer J. Psoriasisarthritis/Verlauf unter FAE. Expertenworkshop „Fumaderm“; 2011 Sep 21; Frankfurt/Main, Germany (unpublished).
40. Kuhn A, Luger T. Pilotstudie: Die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fumaderm in der Behandlung von Patienten mit kutanem Lupus erythematodes. Expertenworkshop „Fumaderm“; 2011 Sep 21; Frankfurt/Main, Germany (unpublished).
41. Ghoreschi K. Alopecia areata unter FAE. AAF-Trial. Expertenworkshop „Fumaderm“; 2011 Sep 21; Frankfurt/Main, Germany (unpublished).
42. Lippert U, Hoyer P, Zouboulis CC. Sarkoidose und Fumarsäureester. Expertenworkshop „Fumaderm“; 2011 Sep 21; Frankfurt/Main, Germany (unpublished).
43. Ludwig R. Bullöse Autoimmundermatosen. Expertenworkshop „Fumaderm“; 2011 Sep 21; Frankfurt/Main, Germany (unpublished).
44. Glaenz TE. Fumaric acid esters as an additional systemic therapy option. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(13):222.