

# Schweizer Expertenmeinung zur Therapie mit Skilarence® (Dimethylfumarat) bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris

M. Streit\*<sup>1</sup>, W.H. Boehncke\*<sup>2</sup>, Ch. Brand, A. Cozzio\*<sup>4</sup>, C. Conrad\*<sup>5</sup>, J.Ph. Görög<sup>6</sup>, P. Häusermann\*<sup>7</sup>, C. Mainetti\*<sup>8</sup>, AA. Navarini\*<sup>9</sup>, N. Yawalkar\*<sup>6</sup>

1 Dermatologie und Allergologie, Kantonsspital Aarau

2 Service de Dermatologie, Hôpital Universitaire de Genève

3 Zentrum für Dermatologie und Allergologie, KSL Luzern

4 Dermatologie/Allergologie, Kantonsspital St. Gallen

5 Service de dermatologie et vénéréologie, CHUV, Lausanne

6 Hautarztpraxis, Bern

7 Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel

8 Dermatology Department, EOC Bellinzona

9 Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich

Derm. Hel. 2018;30(2):30-35

Die mit \* aufgeführten Experten sind Teilnehmer des Skilarence-Advisory Board und haben für ihre Tätigkeit Honorarien von Almirall erhalten.

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Von den geschätzten 150'000 Patienten, die in der Schweiz von einer Psoriasis betroffen sind, dürften - analog zu Zahlen in Deutschland - gut ein Drittel an einer mittelschweren bis schweren Form der Erkrankung leiden[1]. Obschon diese Patienten für eine systemische Therapie qualifizieren, wird eine solche Behandlung nur bei etwa 50% der Betroffenen durchgeführt[2,3]. Der Einsatz von systemisch verabreichten Medikamenten zur Psoriasisbehandlung stellt für viele Dermatologen häufig eine hohe Schwelle dar, was wahrscheinlich vor allem auf Unsicherheiten im Umgang mit möglichen Nebenwirkungen zurückzuführen ist. Dies müsste sicher nicht sein, sind doch bei den heute eingesetzten Psoriasis-Medikamenten Wirkungen und vor allem auch Nebenwirkungen bestens bekannt. Letztere können bei entsprechender Kontrolle rasch erkannt werden, ohne dass für den Patienten ein Schaden entsteht. Dies gilt speziell beim Einsatz von Fumarsäure-haltigen Medikamenten.

Fumarsäureester werden zur Behandlung der Psoriasis seit mehr als 30 Jahren eingesetzt, ihre Wirksamkeit wurde bereits 1959 beschrieben[4] und kontrollierte Studien sind seit 1989 bekannt[5].

In Deutschland ist Fumaderm®, ein Gemisch aus Dimethyl Fumarat (DMF) und drei Salzen von Ethylhydrogenfumarat, seit 1995 für die Behandlung der schweren Psoriasis und seit 2007 auch zur Behandlung der mittelschweren Psoriasis zugelassen. Fumaderm® ist in Deutschland für diese Indikationen das am häufigsten eingesetzte Medikament in der Psoriasisbehandlung[6]. Von nationalen und europäischen Guidelines werden Fumarsäureester dabei sowohl zur Induktions- als auch zur Langzeitbehandlung der Psoriasis empfohlen[2,3].

Obschon Fumaderm® in den achziger Jahren von einer Schweizer Firma aufgegriffen worden war, bevor es in Deutschland für die Psoriasis eingesetzt wurde[7], waren Fumarsäure-enthaltende Medikamente bisher in der Schweiz nicht zur Behandlung der Psoriasis zugelassen. Nun steht mit Skilarence® ein neues Fumarsäurepräparat bereit, das seit Juni 2017 durch die European Medicine Agency (EMA) zugelassen ist und ab Mitte 2018

auch in der Schweiz zur Behandlung der Psoriasis erhältlich sein wird. Im Gegensatz zu Fumaderm® enthält Skilarence® nur den reinen Wirkstoff Dimethylfumarat (DMS) ohne die Ethylhydrogenfumaratsalze.

## Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Skilarence® wurde kürzlich in einer grossen, doppelblinden und randomisierten Multizenter-Studie

Tab. 1: Titrationsschema für Skilarence® [13]

Woche	Anzahl Tabletten			Totale Tagesdosis (mg) Dimethylfumarate
	Morgen	Mittag	Abend	
Skilarence® 30 mg				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
Skilarence® 120 mg				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

mit 671 eingeschlossenen Patienten bestätigt[8]. In der dreiarmligen Studie wurden Patienten einer Behandlung mit entweder Skilarence®, Fumaderm® oder Placebo zugewiesen. Nach einer Behandlungszeit von 16 Wochen hatten 37.5% der Skilarence®-behandelten Patienten einen PASI 75 erreicht gegenüber 40.3% der Patienten mit Fumaderm® und 15.3% der Patienten mit Placebo. Im gleichzeitig erhobenen Physician Global Assessment (PGA)-Score wurden 33% der Patienten mit Skilarence® nach 16 Monaten als "praktisch frei" oder "ganz frei" von Psoriasisläsionen betrachtet gegenüber 37.4% der Patienten mit Fumaderm® und 13% mit Placebo.

Nebenwirkungen, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden, fanden sich bei 83.9% in der Skilarence®-Gruppe und bei 84.1% in der Fumaderm®-Gruppe gegenüber 59.9% in der Placebo-Gruppe: 75% dieser Nebenwirkungen wurden in beiden aktiven Armen als mild beurteilt, 40% waren es mit Placebo. Am häufigsten erfasst wurden gastrointestinale Symptome, am zweithäufigsten eine Flush-Symptomatik. Im Labor trat eine Lymphopenie bei 10% der Skilarence®-Behandelten auf und bei 10.6% der Fumaderm-Patienten.

Die BRIDGE Studie konnte aufzeigen, dass Skilarence® im Vergleich zu Fumaderm® gleichwertig wirkt, und dass die Wirkung für beide Präparate signifikant besser ist als mit Placebo. Das Sicherheitsprofil von Skilarence® entspricht demjenigen von Fumaderm®.

## Nebenwirkungen

Mit Nebenwirkungen muss bei Fumarsäureestern gerechnet werden:

- Am häufigsten finden sich bei ca. 60% der Patienten gastrointestinale Beschwerden mit Durchfall, Bauchkrämpfen, Nausea[2]. Sie treten typischerweise in den ersten drei Behandlungsmonaten auf, zeigen aber im weiteren Behandlungsverlauf häufig eine deutliche Rückbildung[9].
- Ebenfalls sehr häufig ist eine Flush-Symptomatik[6,8,10,11] mit rasch auftretender Rotverfärbung der Haut für Minuten bis Stunden, vorwiegend im Gesicht, begleitet von Hitzegefühl und auch Kopfschmerzen. "Flushing" tritt vor allem in den ersten Behandlungswochen auf. Die Auftretensfrequenz kann im Behandlungsverlauf rasch abnehmen.
- Im Labor tritt sehr häufig - nämlich bei 50% - eine milde Lymphozytopenie auf. Eine leichte Leukozytopenie wird bei 11% und eine schwere Lymphopenie bei 3% beobachtet[12]
- Gelegentlich findet sich auch eine Eosinophilie und Proteinurie. Seltener ist eine isolierte ALAT-Erhöhung, eine Erhöhung anderer Leberwerte oder eine Bilirubinämie. Für alle im Labor beobachteten Veränderungen gilt, dass sich die Werte nach Therapieabbruch rasch normalisieren.

**Tab. 2: Empfohlene Laborkontrollen vor und während der Behandlung mit Skilarence[13]**

Parameter	Vor der Behandlung	Während der Behandlung
Blutbild mit Differenzialblutbild <sup>a</sup>	X	3-monatlich
Leberenzyme <sup>b</sup>	X	3-monatlich
Serum-Kreatinin	X	3-monatlich
Urinstatus	X	3-monatlich
Schwangerschaftstest	X	3-monatlich

- Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist unter Einhaltung der empfohlenen Dosierung wenig wahrscheinlich, kann aber auftreten. Sie verschwindet unter Dosisreduktion oder nach Therapieabbruch.
- Fumarsäureester haben zwar einen immunmodulatorischen Effekt, das Auftreten opportunistischer Infektionen oder eine erhöhte Infektionsanfälligkeit ist aber nicht beschrieben[9].

Um Nebenwirkungen zu vermeiden und zu verringern, wird eine langsame Dosissteigerung nach einem etablierten Dosierungsschema durchgeführt (s. unten). Mit dem Einschleichen der Dosis kann vor allem die Verträglichkeit von Seiten des Magen-Darm-Traktes verbessert werden[5].

## Indikation

- Skilarence ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, die eine systemische Psoriasisbehandlung benötigen[13].
- Bezüglich Limitationen können zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussagen gemacht werden.

## Kontraindikationen[13]

### Absolute Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff oder auf Inhaltsstoffe gemäss Produktinformation.
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Schwere gastrointestinale Erkrankungen.
- Schwere Leber- oder Nieren-Funktionsstörung.
- Chronische Erkrankung, die mit Störung der Leukozytenzahl und -funktion einhergeht.
- Maligne Tumoren. Nach Meinung der Autoren stellen korrekt behandelte maligne epitheliale Hauttumore keine Kontraindikation dar.

### Relative Kontraindikationen

- Vorbestehende Erkrankung oder Zustand mit tiefer Leukozyten- und Lymphozytenzahl.
- Vorbestehende milde bis mässig schwere gastrointestinale Erkrankungen.
- Vorbestehende Infekte und Immunschwäche. Bei HIV-Patienten einsetzbar, solange keine Immunsuppression besteht und in Abhängigkeit von der Lymphozytenzahl.
- Einnahme von nephrotoxischen Medikamenten bzw. Substanzen, die die Nierenfunktion verschlechtern können (s.unten).

**Interaktionen**

- Für Fumarsäureester sind keine Interaktionen mit anderen Medikamenten bekannt.
- Da eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion möglich ist, sollten potenziell nephrotoxische Medikamente nicht zusammen mit Skilarence® verabreicht werden. Dies gilt speziell für Methotrexat, Retinoide, Ciclosporin und Psoralen, aber auch für andere Medikamente, z.B. Nichtsteroidale Antirheumatika, Zytostatika.

**Verabreichung**

- Skilarence® wird oral eingenommen.
- Die Tabletten sollten nicht zerkaut oder geteilt werden, da sie einen magenresistenten Schutzmantel aufweisen, um eine Magenreizung zu verhindern.
- Um die gastrointestinale Verträglichkeit weiter zu verbessern, sollten die Tabletten mit genügend Flüssigkeit eingenommen (z.B. mit einem Glas Wasser), zusammen mit einer (fetthaltigen) Mahlzeit oder evtl. zusammen mit Milch[10,14].

Im Hinblick auf eine gute Verträglichkeit wird eine langsame Dosissteigerung nach dem Dosierungsschema in Tab. 1 durchgeführt, bis die empfohlene maximale Tagesdosis (3x2 Tabletten entsprechend 720 mg täglich) erreicht ist oder sich der gewünschte therapeutische Erfolg zeigt. Wenn ein Behandlungserfolg vor Erreichen der Maximaldosis eintritt, muss die Dosis nicht weiter gesteigert werden[13]. In der Praxis wird man selten die maximale Tagesdosis von 3x2 Tabletten benötigen.

- In der ersten Woche wird eine Tablette Skilarence® 30 mg abends eingenommen, in der zweiten Woche je eine Tablette morgens und abends. In der dritten Woche wird Skilarence 30 mg dreimal täglich eingenommen.
- Ab der vierten Woche wird bei guter Verträglichkeit auf Skilarence® Tabletten 120 mg gewechselt, die zuerst während einer Woche einmal täglich abends eingenommen werden, dann eine Woche lang morgens und abends und darauf für eine Woche dreimal täglich. In den folgenden drei Wochen wird nach dem gleichen Vorgehen jede Woche eine zusätzliche Tablette 120 mg zu den bereits eingenommenen Tabletten verschrieben, zuerst in Woche sieben eine zweite Tablette abends, dann je eine zweite Tablette morgens und abends und zuletzt zwei Tabletten dreimal täglich.
- Wenn vor Erreichen der Höchstdosis ein Behandlungserfolg eintritt, ist keine weitere Dosissteigerung erforderlich.
- Nach Erreichen einer klinisch relevanten Verbesserung der Hautläsionen sollte eine allmähliche Reduzierung der täglichen Dosis von Skilarence auf die individuell erforderliche

Erhaltungsdosis in Betracht gezogen werden.

- Anpassungen der Dosierungen können je nach auftretenden Nebenwirkungen und bei Erreichen einer relevanten Verbesserung notwendig sein. Man beachte die Anpassungsempfehlungen in Tab. 3.

**Tab. 3: Massnahmen bei Laborveränderungen unter einer Behandlung mit Skilarence®[13]**

	Laborwerte	Massnahme
Lymphozyten	< 1000/µl und ≥ 700/µl	<b>Monatliche Laborkontrolle</b> (bis zwei konsekutive Tests mit ≥1000 cells/µ)
	< 700/µl	<b>Therapieabbruch</b> (falls in zweiter Blutuntersuchungen bestätigt)
Leukozyten	< 3000/µ	<b>Therapieabbruch</b>

**Spezielle Dosierungsempfehlungen**

*Alte Patienten:*

- In den klinischen Studien mit Skilarence® wurden zuwenig Patienten über 65 Jahren eingeschlossen, um beurteilen zu können, ob bei der Behandlung mit Skilarence relevante Unterschiede zu den unter 65-Jährigen bestehen.
- Eine Dosisanpassung wird bei älteren Patienten aber nicht als notwendig betrachtet.

*Niereninsuffizienz:*

- Eine Dosisanpassung ist bei leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz nicht notwendig.
- Betreffend Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz existieren keine Daten zum Einsatz von Skilarence®. Die Einnahme von Skilarence® ist bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert.

*Leberinsuffizienz:*

- Eine Dosisanpassung ist bei leichter bis mittlerer Leberinsuffizienz nicht notwendig.
- Betreffend Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz existieren keine Daten zum Einsatz von Skilarence®. Die Einnahme von Skilarence® ist bei schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert.

*Kinder:*

- Es existieren keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Skilarence® bei Patienten unter 18 Jahren. Skilarence® sollte deshalb bei Patienten unter 18 Jahren nicht eingesetzt werden.

**Monitoring**

- Patienten, die mit Fumarsäureestern behandelt werden, müssen regelmässig klinisch und im Labor nachkontrolliert werden[3,13,15]. In den Blutuntersuchungen wird vor allem eine

Lymphopenie und Leukopenie häufig beobachtet.

- Voraussetzung für einen Therapiestart ist eine Leukozytenzahl >3000 und eine Lymphozytenzahl >1000[13].
- Die Massnahmen, die beim Auftreten von pathologischen Werten, ergriffen werden müssen, sind unten aufgeführt.

#### Massnahmen bei Auftreten von Nebenwirkungen

##### Gastrointestinale Nebenwirkungen

- Beim Auftreten während der Dosissteigerung letztere langsamer durchführen, eventuell vorübergehend auf zuletzt tolerierte Dosis zurückgehen.
- Bei stärkerer Symptomatik Dosis temporär reduzieren, evtl. Therapieabbruch.
- Ausreichende orale Hydrierung.
- Einnahme mit einer (fetthaltigen) Mahlzeit.
- Einnahme der Tabletten am Abend.

##### Flush-Symptomatik

- Die Einnahme von Acetylsalicylsäure kurz vor der Einnahme von Skilarence kann die Flushsymptomatik verhindern[10,11,16].
- Eventuell vorübergehende Dosisreduktion.

##### Leukopenie, Lymphopenie, Eosinophilie

- Bei einem Absinken der Lymphozyten unter 1000/μl (aber Lc >700/μl) muss eine Blutbildkontrolle monatlich erfolgen, bis in zwei konsekutiven Blutuntersuchungen die Lymphozytenzahl wieder >1000/μl beträgt[13].
- Bei einem Absinken der Lymphozyten unter 700/μl sollte der Bluttest wiederholt werden. Bei bestätigtem Lymphozytenwert von <700/μl muss die Therapie sofort abgebrochen werden[13].
- Bei Auftreten einer Leukopenie <3000/μl muss die Behandlung sofort abgebrochen werden[13].
- Bei Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollten nach Abbruch der Behandlung klinische und Blutbildkontrollen erfolgen, bis die Lymphozytenzahl wieder im Normbereich liegt.
- Ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten ist immer vorübergehend und wird meist zwischen den Wochen vier und zehn beobachtet[10].

#### Langzeitanwendung und Therapieabbruch

- Die Langzeitanwendung von Fumarsäureestern wurde in der FUTURE-Studie untersucht[6], in die 984 Patienten mit einer mehr als 24 monatigen Behandlung mit Fumarsäureestern eingeschlossen wurden. Eine deutliche Verbesserung oder Abheilung (gemessen an einem deutlich gebesserten PASI-Wert) war nach 6 Monaten bei 67% der Patienten feststellbar, nach 24 Monaten bei 78% und nach 36 Monaten bei 82%.
- Die Erhaltungstherapie-Dosis beträgt 3 Stück 120 mg Tabletten pro Tag[6].
- Die Patientenadhärenz ist entsprechend den Langzeitergebnissen gut: Die 4-Jahres-Überlebenszeit der Fumarate beträgt 60%[17]. Ein

Rebound nach plötzlichem Therapieabbruch wird selten beobachtet, in der BRIDGE-Studie bei 1.1% der Skilarence®-Gruppe, gegenüber 2.2% in der Fumaderm®-Gruppe und 9.3% in der Placebo-Gruppe[8]. Die Therapie mit Skilarence® kann deshalb ohne grösseres Risiko unmittelbar abgebrochen werden.

#### Kombinationstherapien

- Skilarence® kann - wie allgemein Fumarsäureester - sehr gut mit topischen Psoriasis-Therapeutika kombiniert werden, z.B. mit Kortikosteroiden, Salicylsäure, Dithranol, Vitamin D3 Analoga, Coal Tar und anderen.
- Die Kombination von Fumarsäureestern mit einer UVB-Fototherapie - zusammen eingesetzt in der Induktionsphase - hat in einer prospektiven, randomisierten Studie ein rascheres Ansprechen der Psoriasis gezeigt[18].
- Die Kombination mit anderen systemischen Antipsoriatika ist nicht zu empfehlen wegen der möglichen Nephrotoxizität der meisten dieser Medikamente (Methotrexat, Ciclosporin, ...)

#### Vakzinationen

Zu Vakzinationen während einer Skilarence®-Behandlung gibt es keine Untersuchungsdaten.

- Für Totimpfstoffe gibt es kaum ein Risiko, ausser dass Unsicherheiten bezüglich der Wirkung der Vakzination bestehen. Eine neuere Studie hat diesbezüglich aber gezeigt, dass auch unter Dimethylfumaraten eine Immunantwort auf eine Vakzine zustandekommt[19].
- Lebendvakzinen sollten wegen ihres theoretisch erhöhten Infektionsrisikos während einer Skilarence®-Therapie nicht verabreicht werden. In kritischen Fällen sollte eine Risikoabwägung vorgenommen werden.

#### Schwangerschaft

Vom Hersteller wird eine Schwangerschaft als absolute Kontraindikation für eine Skilarence®-Therapie angegeben[13]. Allerdings haben toxikologische Untersuchungen für Fumarsäureester weder ein teratogenes noch ein mutagenes Potenzial gezeigt.

Gemäss dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie der Charité Berlin existieren zur Anwendung von Fumaderm in der Schwangerschaft bisher wenig Daten ([embryotox.de](http://embryotox.de)).

- Im 1. Trimenon sprechen die bisherigen Erfahrungen gegen ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Aus bislang 23 Schwangerschaften mit Exposition im 1. Trimenon haben sich keine Hinweise auf spezifische embryotoxische Effekte ergeben.
- Zum 2.-3. Trimenon und perinatal liegen keine publizierten Daten zur Exposition in der Spätschwangerschaft vor. Ein erhebliches fetotoxisches Risiko erscheint jedoch unwahrscheinlich. Eine sichere Einschätzung des Risikos ist auf Grundlage der bestehenden Daten deshalb nicht möglich.
- Für eine Schwangerschaftsplanung gilt: Eine Fumarsäureester-Behandlung während der

Schwangerschaft sollte aufgrund der geringen Datenlage unterbleiben. Rebound-Phänomene nach abruptem Absetzen sind bisher nicht bekannt.

- Es bestehen umgekehrt keine Konsequenzen nach Anwendung in der Schwangerschaft: Eine erfolgte Anwendung rechtfertigt weder einen risikobegründeten Schwangerschaftsabbruch noch invasive Diagnostik. Zur Bestätigung einer normalen Entwicklung kann eine Ultraschall-Feinuntersuchung empfohlen werden.

#### Patienteninformation

- Angesichts der häufig auftretenden Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Fumarsäureestern ist die Aufklärung des Patienten über mögliche Nebenwirkungen von grösster Bedeutung. In einem zu dokumentierenden Aufklärungsgepräch müssen die gastrointestinalen Nebenwirkungen, die mögliche Flush-Symptomatik und die notwendigen Blutuntersuchungen zum Ausschluss einer Leuko-/Lymphopenie dem Patienten eingehend erklärt werden.
- Eine Patientenbroschüre wird jedem Patient mitgegeben.

#### Kosten

Die Schweizer Preise werden sich an den internationalen Preisen orientieren, u.a. an Deutschland. Skilarence® kostet monatlich in der maximal zulässigen Dosis von 720 mg DMF / Tag ca. 512 € und ist knapp 10% günstiger als das FAE-Gemisch Fumaderm®, das ca. 562 € kostet. Da die maximal veranschlagte Tagesdosis häufig nicht eingesetzt wird, liegen die effektiven Jahrestherapiekosten noch deutlich tiefer.

#### Bedeutung von Skilarence in der Einschätzung der Expertengruppe

Mit Skilarence steht erstmals auch in der Schweiz ein Fumarsäure-haltiges Medikament zur Behandlung der Psoriasis zur Verfügung, das folgende Vorzüge aufweist:

- Skilarence ist bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ähnlich gut wirksam wie Methotrexat und Apremilast, was die in Studien dokumentierte PASI 75 Verbesserung nach 16 Wochen betrifft (Methotrexat 41.5%[20], Skilarence 37.5%[8]. Apremilast 31%[21]).
- Skilarence kann oral eingenommen werden.
- Die (geschätzten) reinen Medikamenten-Jahreskosten von Skilarence betragen weniger als die Hälfte der Jahreskosten von Apremilast und etwa dreimal so viel wie diejenigen von Methotrexat.
- Angesichts der noch nicht bekannten Limitationen können die Einsatzmöglichkeiten von Skilarence nicht abschliessend beurteilt werden. Da Skilarence wahrscheinlich nicht in Abhängigkeit von einem PASI/BSA-Wert eingesetzt werden darf, bestünde eine gute weitere Behandlungsoption für Fälle, wo Topika und Phototherapien nicht ausreichend sind und ein Biologikum nicht eingesetzt werden kann.

- Die potenziellen Nebenwirkungen lassen sich durch entsprechende Massnahmen verhindern oder können für Patienten befriedigend beherrscht werden.

#### Referenzen

1. Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Jeff Rustenbach S, Schäfer I, Radtke M. Quality of psoriasis care in Germany—results of the national study Pso-Health 2007. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6:640-5.
2. Kolios AGA, Yawalkar N, Anliker M et al. Swiss S1 Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2016;232:385-406.
3. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:2277-94.
4. Schweckendiek W. Heilung von Psoriasis vulgaris. *Med Msch* 1959;13: 103-4.
5. Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Fumaric acid esters. *Clin Dermatol* 2008; 26:522-6.
6. Reich K, Thaci D, Mrowietz U et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long term treatment of psoriasis, retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7:603-10.
7. Schäfer GN. Fumarsäure lindert die Schuppenflechte. *Selecta* 1984;15:1260-4.
8. Mrowietz U, Szepietowski C, Loewe R et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm®- and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol* 2017;176:615-23.
9. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. The German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. *Br J Dermatol* 1999;141:424-429.
10. Nast A, Boehnckcke WH, Mrowietz U et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Jun; 9 Suppl 2: S1-104.
11. Phillips JT, Hutchinson M, Fox R et al. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3:513-9.
12. Product information Fumaderm®
13. Product information Skilarence®
14. 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 Apr; 7 Suppl 2: S3-16.
15. Mrowietz U, Altmeyer P, Bieber Th et al. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters (Fumaderm®). *Dtsch Dermatol Ges* 2007;8:716-7.
16. Sheikh SI, Nestorov I, Russell H et al. Tolerability and pharmacokinetics of delayed-release dimethyl fumarate administered with and without aspirin in healthy volunteers. *Clin Ther* 2013; 35: 1582-94.e9.
17. Ismail N, Collins P, Rogers S et al. Drug survival of fumaric acid esters for psoriasis: a retrospective study. *Br J Dermatol* 2014;171:397-40.
18. Tzaneva S, Geroldinger A, Trattner H, Tanew A. Fumaric acid esters in combination with a 6-week course of narrow-band UVB provides for an accelerated response as compared to fumaric acid esters monotherapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized prospective clinical study. *Br J Dermatol.* 2017 Nov 8, epub ahead of print.
19. von Hehn C, Howard J, Liu S, Meka V, Pultz J, Mehta D, Prada C, Ray S, Edwards MR, Sheikh SI. Immu-

ne response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Nov 15;5(1):e409.

20. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, Zschocke I, Falk TM, Blödorn-Schlicht N, Reich K. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:528-537.
21. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, Hu C, Stevens RM, Day RM, Gordon KB, Korman NJ, Griffiths CE. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73: 37-49.