

Psöriyazis Tedavisinde Fumarik Asit Esterleri

Fumaric Acid Esters in Psoriasis Treatment: Review

Selçuk ÖZYURT,^a
Sıla ŞEREMET^a

^aDermatoloji Kliniği,
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 21.06.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 28.12.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Selçuk ÖZYURT
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, İzmir
TÜRKİYE/TURKEY
ozyurtselcuk@yahoo.com

ÖZET Fumarik asit esterleri (FAE), 1959 yılındaki ilk kullanımından sonra yıllar içerisinde standarde edilmiş ve pek çok Avrupa ülkesinde psöriyazis tedavisinde en çok kullanılan ilk seçenek sistematik tedaviler arasına girmiştir. Etki mekanizmasının psöriyazisteki T helper 1 tipi immünolojik reaksiyonun T helper 2 paterne dönüştürülmesi olduğu düşünülen ilacın, özellikle şiddetli, kronik plak tipi ve diğer konvansiyonel tedavilere dirençli psöriyaziste kullanımının faydalı olduğuna dair çeşitli kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Bu makalede, ilacın farmakokinetiği, dozajı, etki mekanizmaları, yan etkileri, kontrendikasyonları ve klinik kullanımları hakkındaki literatür bilgileri özetlenmiştir. Diğer ilaçlarla birlikte ve uzun dönem kullanımının güvenli olduğu bildirilen FAE'nin psöriyazis tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fumaratlar; psöriyazis

ABSTRACT Since their first usage in 1959, fumaric acid esters (FAE) have been standardized through years and have become one of the most commonly used systemic treatments for psoriasis in many European countries. There are various controlled trials reporting beneficial effects of the drug of which the mode of action is thought to be altering the inflammatory reaction pattern of psoriasis from T helper 1 profile to T helper 2 pattern, especially for the severe, chronic plaque type psoriasis that is refractory to other conventional therapies. In this article pharmacokinetics, dosage, mode of action, side effects, contraindications and clinical usage of the drug is reviewed. Having been reported to be safe for usage in combination therapies for long durations, FAE should be remembered as a useful alternative option in psoriasis treatment.

Key Words: Fumarates; psoriasis

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2012;22(1):19-24

Fumarik asit, gıdalarda asitliği düzenleyici bir katkı maddesi olarak da kullanılan (E297) doymamış, iki karbonlu bir asittir. Emilimi çok zayıf olduğundan vücutta herhangi bir etki yaratmadan atılır. Ancak bundan türeyen monoetil fumarat (MEF), monometil fumarat (MMF), dietil fumarat (DEF) ve dimetil fumarat (DMF) gibi fumarik asit esterleri (FAE) çok kuvvetli kimyasallardır ve 30 yıldan fazla bir zamandır çeşitli Avrupa ülkelerinde psöriyazis tedavisinde kullanılmaktadırlar.¹

TARİHÇE

İlk olarak 1959 yılında Alman kimyacı Schweckendiek, psöriyazisin sitrik asit döngüsünde bir bozukluktan kaynaklandığını düşünerek psöriyazis has-

taalarına fumarik asit esterlerini oral ve topikal banyo olarak kullandırmıştır (fumarat, sitrik asit döngüsünde bir ara maddedir).² Sonradan bunun böyle olmadığı anlaşılrsa da FAE'nin psöriyazis tedavisinde başka mekanizmalarla işe yaradığı gösterilmiştir. 1980'lerde DMF ve MEF tuzları içeren daha standardize oral preparatlar geliştirilmiş ve Almanya, İsviçre ve Hollanda gibi ülkelerde binlerce psöriyazis hastasında kullanılmıştır. 1994'te DMF ve MEF'in kalsiyum, magnezyum ve çinko tuzlarını içeren bir enterik kaplı tablet onay almıştır. İlaç bu tarihten sonra Almanya'da en sık kullanılan sistemik psöriyazis tedavilerinden biri haline gelmiştir.¹

FARMAKOKİNETİK

FAE'nin farmakokinetiği hakkında pek az bilgi vardır. İlacın oral alınımından sonra ince bağırsakta hızlı bir şekilde DMF'nin biyoaktif metabolit olan MMF'ye hidrolizi gerçekleşmektedir. Ardında MMF ve MEF kan dolaşımına katılmaktadır. DMF'nin intestinal mukozadan penetre olmadığı kabul edilmektedir. Küçük bir kısmı penetre olsa bile karaciğer enzimleri tarafından hızla parçalanmaktadır. Oral alımdan 5-6 saat sonra MMF'nin serum konsantrasyonları en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. MMF daha sonra fumarik aside ve son olarak H₂O ve CO₂'e metabolize edilmektedir. Oral alımdan yaklaşık 80 dakika sonra bu metabolizasyona ait CO₂ respirasyonda tespit edilebilmiştir.¹

ETKİ MEKANİZMASI

T hücreleri ile monosit/makrofaj serisi hücreleri FAE aktivitesinin ana hedefleridir.³ Psöriyazisin T helper (Th) 1 tip paternde bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünülmektedir. Başta interferon-gama (IFN- γ) olmak üzere Th1 sitokinler hastalığın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Th2 paterne dönüş ise hastalığın düzelmesine yol açabilir.⁴

MMF, insan CD4 (+) T hücrelerinde sitokin ekspresyonunu değiştirerek interlökin (IL)-4 ve 5 üretimini artırmaktadır. Böylece psöriyazisteki Th1 tip immün yanıt Th2 tip paterne dönmekte ve Th2 tip paternde IL-10 üretimi artmaktadır. Bu da Th1 tip sitokinler olan IL-2, IL-12 ve IFN- γ 'yı inhibe etmektedir.² IL-4 eozinofilleri aktive eden sitokin-

leri (örneğin; eotaksin) artırmaktadır. FAE tedavisi sırasında eozinofili görülmesi de Th2 aktivasyonu görüşünü desteklemektedir.⁴ FAE, bu değişiklikleri özellikle hücre içi redoks sistemini değiştirip nükleer faktör kappa B (NF κ B)'nin translokasyonunu inhibe ederek gerçekleştirmektedir. Böylece tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), IL-8 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu baskılanmaktadır.⁵ Ayrıca MMF'nin monosit kaynaklı dendritik hücrelerin olgunlaşmasını engellediği de gösterilmiştir.^{6,7} Böylece uygun antijen sunumu gerçekleşmeyip, Th hücreler aktive edilememekte ve Th lenfositlerden tip 1 sitokin salınımı baskılanmaktadır. Ancak tip 2 sitokin salınımı etkilenmemektedir.⁸

DMF, dermal fibroblastlarda ve endotelial hücrelerde özellikle TNF- α sitokin aracılı adezyon molekülü ICAM-1, VCAM-2 ve e-selektin ekspresyonunu bloke etmektedir. Böylece inflamatuvar hücrelerin dokulara geçişinde gerekli olan hücre-endotel bağlanması baskılanmakta ve inflamasyon önlenmektedir. Bu durum FAE'nin antiinflamatuvar etkisine katkıda bulunmaktadır.⁹

FAE'lerinin antiinflamatuvar etkileri yanında antiproliferatif özellikleri de bulunmaktadır. FAE tedavisi sırasında periferik kanda lökosit sayısında bir miktar azalma olmaktadır. Bu daha çok T hücre sayısında azalma ile ilişkilidir. Hem kanda hem de psöriyazis plağında T hücre sayısında azalma bu hücrelerde apoptozun indüklenmesi ile ilişkili bulunmuştur. DMF, T hücrelerinde özellikle de IL-2 ve anti-CD3 antikorları olan OKT3 antikorları ile aktive olmuş T hücrelerinde apoptozu indüklemektedir (dinlenme dönemindeki T hücreleri pek etkilenmemektedir). Apoptoz indüklenmesi doğrudan NF κ B translokasyonunun DMF tarafından engellenmesiyle ilişkilidir.³ Ayrıca, DMF ve MMF'nin belirli dozlarda hücre içi serbest kalsiyum miktarını hızlı bir şekilde ve geçici olarak artırıp keratinosit proliferasyonunu neredeyse %90 oranında baskıladığı gösterilmiştir.¹⁰

KLİNİK DENEYİMLER

Schweckendiek'in ilk olarak kendi üzerinde yaptığı deneyden sonra yıllar içerisinde çok sayıda

farklı sonuçlarda vaka raporları ve küçük açık çalışmalar bildirilmiştir. Ancak ilk karşılaştırmalı çalışma 1990 yılında Niober ve ark. tarafından yapılmış, MEF ve DMF'nin kombine edilmesinin tek başına DMF'den daha etkin olduğunu; MEF'in ise tek başına etkisiz olduğunu göstermişlerdir. Nugteren-Huying ve ark. yine 1990'da çift-kör karşılaştırmalı bir çalışmada, toplam 39 hastada 4 aylık bir tedavi sürecinde DMF ve MEF kombinasyonu ile lezyonlu deri alanında ortalama %68 küçülme bildirmişlerdir. Kolbach ve Nieboer 1992'de ilk kez ticari bir preparat (Fumaderm™; DMF ile monoe-til hidrojen fumaratın kalsiyum, magnezyum ve çinko tuzlarının karışımını içeren preparat) ile tek başına DMF tedavilerini 196 hastada 2 yıl süren bir çalışmayla karşılaştırmışlar ve ticari preparatın üstün olduğunu göstermişlerdir. 1995'te Thio ve ark. 3 yıl süren bir çalışma ile 83 hastada ticari preparatın etkinliğini benzer şekilde göstermişlerdir. İlk randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada Altmeyer ve ark. şiddetli psöriyazisi olan hastalarda 4 aylık ticari preparat ile tedavi sonrasında %70 hastanın lezyonlarında düzelme olduğunu bildirmişlerdir.^{2,11}

1998'de 4 aylık prospektif bir çalışmada 101 hastaya kişiye göre ayarlanan dozlarda fumarik asit tedavileri verilmiş, hastaların 70'i tedaviyi tamamlamış ve bu hastalarda PASI skorunda ortalama %80 azalma tespit edilmiştir.⁴

İtalya'dan bir çalışmada Carboni ve ark. 40 hastaya günlük 30 mg dozunda başlayıp 360 mg/gün doza çıkacak şekilde ticari preparat fumarik asit tedavisi vermiş ve 6 ay içerisinde %82,5 hastada total klinik remisyon bildirmişlerdir.¹²

İngiltere'den bildirilen çalışmalarda Harries ve ark. 58 hastanın %55 (bunun %17'si tamamen düzelme olmak üzere)'inde ve Fika ve ark. 11 hastanın %82 (%45'i tam düzelme)'inde lezyonlarda düzelme tariflemişlerdir.^{13,14} Sladden ve ark.'nın serisinde 30 hastadan 19'u tedaviyi tamamlayabilmiş ve bunların 15'i tam düzelmiştir.¹⁵ Her üç çalışmada da kişiye göre ayarlanan dozlarda fumarik asit tedavileri kullanılmıştır.

Son olarak 2010 yılında yapılan açık, prospektif bir çalışmada, hastalara standart doz şemasına

göre (bkz. dozaj bölümü) fumarik asit tedavisi verilmiş, 3 ay sonunda 80 hastanın %32'sinde PASI 50 ve daha fazla düzelme bildirilmiştir. Altı ay sonunda PASI skorlamasına alınan 45 hastanın %56'sında PASI 50 ve daha üstü düzelme gözlenmiştir. Çalışma başlangıcında hastaların 47'si ek olarak başka bir sistemik tedavi kullanır haldeyken (6 hasta birden fazla ek tedavi olmak üzere: 6 hasta asitretin, 29 hasta siklosporin, 11 hasta metotreksat, 4 hasta mikofenolat mofetil, 3 hasta hidrokortiye), 3. ayda bunların %36'sında, 6. ayda %89'unda diğer sistemik tedavilerin kesilmesi mümkün olabildiği görülmüştür.¹⁶

HASTA SEÇİMİ

FAE genel olarak 18 yaş üstü, şiddetli, tekrarlayan ve konvansiyonel tedavilere dirençli plak tipi psöriyazis tedavisinde önerilmektedir.¹¹ Ancak çok fazla olmamakla birlikte diğer psöriyazis türleri için kullanımına dair yayınlar da vardır. Stander ve ark. açık prospektif bir çalışmada 12 izole palmoplantar püstüler psöriyazis hastasında 6 ay boyunca FAE tedavisi kullanmış, bunlardan tedaviyi tamamlayan 8 hastanın lezyonlarında ortalama %75 düzelme bildirilmiştir.¹⁷ Tırnak psöriyazisi için özellikle yapılan bir çalışma olmamasına rağmen Mrowietz ve ark. çalışmalarında 16 hafta sonunda tırnak tutulumunda hafif düzelme olduğundan bahsetmişlerdir.⁴ Bu konuda düzelmeler bildiren olgu sunumları da vardır.¹⁸ Psöriyatik artrit konusunda Peeters ve ark. 13 hastalık 16 hafta süren bir tedavide yakınmalarda azalma bildirmişlerdir.¹⁹ Ancak bu konuda genel yaklaşım tedavide metotreksat ya da TNF antagonistleri gibi başka ilaçların tercih edilmesidir. Çocuklardaki kullanımına dair çok fazla deneyim olmaması sebebiyle Alman Fumarik Asit Konsensusu tarafından seçilmiş vakalarda dikkatli kullanımı önerilmektedir.¹¹ 2011 yılında 11 yaşında bir çocukta uzun süreli FAE kullanımına ait olgu bildirimi vardır.²⁰

PSÖRİYAZİS DIŞI KULLANIM

Sarkoidoz, dissemine granülom annuler, nekrobiyozis lipoidika, granüloamatöz keilit hastalarında olgu sunumları şeklinde ilacın fayda sağladığına dair yayınlar vardır.¹ Ayrıca multipl skle-

roz hastalığında da umut vadeden çalışmalar bildirilmiştir.²¹

YAN ETKİLER

FAE tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler gastrointestinal yakınmalardır ve hastaların yaklaşık üçte ikisinde ortaya çıkarlar. Genellikle 4-12. haftalar arasında daha sık gözlenen semptomlar hafif mide rahatsızlıklarından, dışkılama sıklığında artış, tenesmus, mide krampları, gaz ve diyareye kadar değişebilir.^{11,22} Yakınmalar, ilacın sütle içilmesi veya alüminyum hidroksit, metoklopramid ya da ranitidin kullanılmasıyla yatıştırılabilmektedir.²³

Kızarıklık ve ateş basması hastaların üçte birinde gözlenmekte ve birkaç dakika ile birkaç saat arasında devam edebilmektedir. Beraberinde baş ağrısı eşlik edebilmektedir. Pentoksifilin tedavisi ile kızarıklık ve gastrointestinal yakınmaların azaltılabildiği gösterilmiştir.²⁴ Bu iki yan etkiye bağlı ilacın devam ettirilememesi oranı %7 civarındadır.¹¹ FAE tedavisinin yan etkiler ya da başka sebeplerden kesilmesi oranı ise genel olarak %30 ile 40 arasındadır.²²

Hematolojik değişikliklerden lenfopeni ve dolayısıyla lökopeni neredeyse tüm hastalarda gözlenir (%94).¹¹ Lenfosit sayısının mm^3 'te 500'ün altına düşmesi tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir. Tedavinin kesilmesinden sonra değişiklikler yavaş yavaş normale dönmektedir. Bugüne kadar enfeksiyon riskinde artış bildirilmemiştir.²²

Tedavinin 4-8. haftaları arasında %50 hastada geçici bir eozinofili ortaya çıkabilmektedir.¹¹

Fumarat tedavisinin ilk dönemlerine ait bazı yayınlarda ilaca bağlı nefrotoksisiteden bahsedilmiş ama daha sonraki kontrollü çalışmalarda bu yan etki gözlenmemiştir.²

Uzun dönem fumarat tedavisi sonrası laboratuvar değerlerinden karaciğer enzimlerinde, kolesterol, trigliserid, serum potasyum ve kreatininde yükselme ve proteinüri bildirilmiştir.²⁵ Ancak sonraki çalışmalar bu yöndeki raporları doğrulamamıştır.¹¹

KONTRENDİKASYONLAR

FAE tedavisi ciddi, kronik gastrointestinal, böbrek ya da karaciğer hastalığı olan kişilerde kontrendikedir. Lökositopeni ya da lökosit disfonksiyonu ile giden hematolojik hastalıklarda kullanımı önerilmemektedir. Hamilelerde ve laktasyon döneminde yeterli klinik deneyim olmadığından kullanımı önerilmez. Çocuklarda yeterli deneyim olmadığından çok dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. İlacın maligniteyi artırdığına dair bir veri olmamasına rağmen malignite hastalarında ve malignite öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.²²

DOZAJ

FAE'nin ticari olarak iki formu mevcuttur. Başlangıç formülasyonunda 30 mg DMF ile Ca, Mg, Zn tuzları şeklinde 75 mg MEF bulunmaktadır. Güçlü form ise 120 mg DMF ve yine Ca, Mg, Zn tuzları şeklinde 95 mg MEF içermektedir. Mevcut Alman rehberleri her hasta için optimal etkinlik ve tolerebilite sağlanana kadar kademeli bir artış önermektedirler. İlk hafta düşük doz tabletlerden günde bir tablet şeklinde başlayıp takip eden 8 hafta içerisinde kademeli artışlarla günde en fazla bölünmüş dozlar halinde 6 güçlü tablete (DMF 720 mg/gün) ulaşacak şekilde doz artırılmalıdır (Tablo 1). Klinik düzleme genellikle 4-6. haftalarda ortaya çıkmaktadır. Tedaviye yanıt alındıktan sonra doz yavaş yavaş azaltılarak kişisel idame dozu belirlenebilir.¹¹ Hastaların çoğu 2-4 tam doz tablet ile tedavi edilebilmektedir. Dozaj hastanın kilosundan ve hastalığın aktivitesinden bağımsızdır. Relaps ya da rebaund fenomeni gözlenmediğinden ilaç ani kesilebilir.¹

TABLO 1: Psöriyazisin FAE ile tedavisinde doz şeması. Tedaviye sabahları 1 tb başlangıç formülasyonu (FumadermTM initial 30 mg tb) ile başlayıp 9. haftada 3x2 güçlü forma (FumadermTM 120 mg tb) ulaşacak şekilde doz artırılır.

Hafta:	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sabah	1	1	1	1	1	1	2	2	2
Dozaj Öğle	-	-	1	-	-	1	1	1	2
Akşam	-	1	1	-	1	1	1	2	2
Formulasyon:	BF	BF	BF	GF	GF	GF	GF	GF	GF

BF: Başlangıç formülasyonu; GF: Güçlü form

TAKİP

FAE alan hastalar düzenli olarak takip edilmelidir. Klinik değerlendirmelerin yanı sıra ilaç öncesi ve ilaç kullanıldığı sürece ilk 6 ay ayda bir kez, sonra 2 ayda bir laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Takip edilecek parametreler: Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin ve tam idrar tetkiki- dir.¹

Bazı durumlarda FAE dozunun azaltılması gerekebilir: Lökosit sayısının mm³'te 3000'in, lenfosit sayısının 500'ün altına düşmesi. %25'ten yüksek sebat eden eozinofili. Serum kreatininin bazal değerinin %30'undan fazla yükselmesi ve proteinüri gelişmesi. Parametreler düzelse FAE tedavisi düşük dozda devam edebilir. Bozulma kalıcı olursa ilacı kesmek uygun olacaktır.¹¹

Hoefnagel ve ark. 41 hastaya en az bir yıl ve 12 hastaya 10 ile 14 yıl boyunca FAE tedavisi vermişler ve bu hastaları yan etkiler açısından gözlemlemişlerdir. Hastalarda ilaca bağlı hafif ve orta şiddette yan etkiler görmekle birlikte sonuç olarak FAE'nin uzun dönem psöriyazis tedavisinde güvenilir ajanlar olduğunu bildirilmişlerdir.²⁶

BİRLİKTE İLAÇ KULLANIMI

FAE'nin salisilik asit, ditranol, topikal retinoidler, topikal kortikosteroidler, katran gibi topikal antipsöriyatiklerle ve özellikle topikal Vit D3 analogları ile birlikte kullanımı önerilmektedir.^{11,27}

Balasubramaniam ve ark., daha önceden başlanmış sistemik psöriyazis tedavileri devam eden şiddetli psöriyazis hastalarına FAE tedavisi eklemiştir. Metotreksat, siklosporin A, asitretin veya hidroksiüre kullanan bu 9 hastanın lezyonlarında kısa sürede düzelme gözlenmiş, diğer ilaçların dozlarını azaltabilmek mümkün olmuştur. Çok dikkatli takip edilen bu hastalarda doz artırımı normalden yavaş ilerletilmiş ve sonuçta herhangi bir ilaç etkileşim bulgusuna rastlanmamıştır.²⁸ İlaç kombinasyonları konusunda bu çalışma dışında çok fazla deneyim olmamakla birlikte FAE diğer ilaçlara göre daha az toksik ve kombinasyonlar için uygun görünmektedir.

FAE'nin başka ilaçlarla etkileşimine dair herhangi bir rapor bulunmamaktadır.¹¹

SONUÇ

Sonuç olarak, FAE şiddetli ve inatçı, plak tipi psöriyazis tedavisinde faydalı bir seçenektir. Diğer daha toksik ilaçların dozunun azaltılması veya tamamen kesilebilmesini sağlamanın yanı sıra uzun dönem tek başına kullanımı da etkilidir. Özellikle Almanya ve bazı Avrupa ülkelerinde psöriyazis tedavisinde birinci seçenek sistemik tedaviler arasında sayılan ilacın maliyeti ortalama tedavi dozunda, yaklaşık siklosporin tedavisi düzeyindedir ve biyolojik ajanlara oranla oldukça ucuzdur. Psöriyazis tedavisinde bu tür bir alternatifin de mevcut olduğunun akılda bulundurulması faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Roll A, Reich K, Boer A. Use of fumaric acid esters in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(2):133-7.
2. Ormerod AD, Mrowietz U. Fumaric acid esters, their place in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150(4):630-2.
3. Treumer F, Zhu K, Gläser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121(6):1383-8.
4. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of psoriasis with fumaric acid esters: results of a prospective multicentre study. *German Multicentre Study. Br J Dermatol* 1998; 138(3):456-60.
5. Vandermeeren M, Janssens S, Wouters H, Borghmans I, Borgers M, Beyaert R, et al. Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced nuclear translocation of NF-kappa B1, but not RelA in normal human dermal fibroblast cells. *J Invest Dermatol* 2001;116(1):124-30.
6. Zhu K, Mrowietz U. Inhibition of dendritic cell differentiation by fumaric acid esters. *J Invest Dermatol* 2001;116(2):203-8.
7. Litjens NH, Rademaker M, Ravensbergen B, Thio HB, van Dissel JT, Nibbering PH. Effects of monomethylfumarate on dendritic cell differentiation. *Br J Dermatol* 2006;154(2):211-7.
8. Litjens NH, Nibbering PH, Barrois AJ, Zomerdijk TP, Van Den Oudenrijn AC, Noz KC, et al. Beneficial effects of fumarate therapy in psoriasis vulgaris patients coincide with downregulation of type 1 cytokines. *Br J Dermatol* 2003;148(3):444-51.
9. Vandermeeren M, Janssens S, Borgers M, Geyssen J. Dimethylfumarate is an inhibitor of cytokine-induced E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1 expression in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;234(1):19-23.
10. Thio HB, Zomerdijk TP, Oudshoorn C, Kempenaar J, Nibbering PH, van der Schroeff JG, et al. Fumaric acid derivatives evoke a transient increase in intracellular free calcium concentration and inhibit the proliferation of human keratinocytes. *Br J Dermatol* 1994;131(6):856-61.

11. 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(3):424-9.
12. Carboni I, De Felice C, De Simoni I, Soda R, Chimenti S. Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience. *J Dermatolog Treat* 2004;15(1):23-6.
13. Harries MJ, Chalmers RJ, Griffiths CE. Fumaric acid esters for severe psoriasis: a retrospective review of 58 cases. *Br J Dermatol* 2005;153(3):549-51.
14. Fika Z, Williams RE, Williamson DJ. Fumaric acid esters in psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;154(3):567-8.
15. Sladden MJ, Osborne JE, Hutchinson PE. Fumaric acid esters for severe psoriasis: the Leicestershire experience. *Br J Dermatol* 2006; 155(4):843-4.
16. Wain EM, Darling MI, Pleass RD, Barker JN, Smith CH. Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study. *Br J Dermatol* 2010; 162(2):427-34.
17. Ständer H, Stadelmann A, Luger T, Traupe H. Efficacy of fumaric acid ester monotherapy in psoriasis pustulosa palmoplantaris. *Br J Dermatol* 2003;149(1):220-2.
18. Vlachou C, Berth-Jones J. Nail psoriasis improvement in a patient treated with fumaric acid esters. *J Dermatolog Treat* 2007;18(3):175-7.
19. Peeters AJ, Dijkmans BA, van der Schroeff JG. Fumaric acid therapy for psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1992;31(7):502-4.
20. Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. Long-term treatment with fumaric acid esters in an 11-year-old male child with psoriasis. *Dermatology* 2011;222(3):198-200.
21. Moharreggh-Khiabani D, Linker RA, Gold R, Stangel M. Fumaric Acid and its esters: an emerging treatment for multiple sclerosis. *Curr Neuropharmacol* 2009;7(1):60-4.
22. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005;152(4):597-615.
23. Skaria AM, Schmid U. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. *J Am Acad Dermatol* 1996;34(2 Pt 1):323-4.
24. Friedrich M, Sterry W, Klein A, Rückert R, Döcke WD, Asadullah K. Addition of pentoxifylline could reduce the side effects of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2001;81(6):429-30.
25. Thio HB, van der Schroeff JG, Nugteren-Huying WM, Vermeer BJ. Long term systemic therapy with dimethylfumarate and monomethylfumarate (Fumaderm®) in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;4(1):35-40.
26. 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(2):363-9.
27. 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(1):46-53.
28. Balasubramaniam P, Stevenson O, Berth-Jones J. Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities. *Br J Dermatol* 2004;150(4):741-6.