

Zusammenfassung

Aufgrund weitreichender Erkenntnisse im Bereich der Immunologie und dem Fortschritt molekularbiologischer Methoden konnten in den letzten Jahren verschiedene neue Therapiestrategien unter Anwendung monoklonaler Antikörper oder Fusionsproteinen entwickelt werden. Mithilfe dieser neuen Behandlungsmethoden ist es möglich, sehr spezifisch auf molekularer Ebene unterschiedliche Krankheitsbilder zu beeinflussen. Im vorliegenden Übersichtsartikel werden die bekannten Daten zum therapeutischen Einsatz der neuen Immunmodulatoren im Bereich der Dermatologie zusammengefasst.

Abstract

Advances in immunological research and progress in molecular methods have led to the development of new therapeutic strategies comprising monoclonal antibodies and fusion proteins in the last years. These immunomodulators which are directed against key components of immunological processes have been designed in an attempt to produce safer and more selective immunosuppressive agents. This review summarizes much of the available literature describing the use of monoclonal antibodies and fusion proteins in the treatment of dermatological diseases.

Einleitung

In den letzten Jahren konnte mithilfe der Grundlagenforschung eine Vielzahl immunologischer Prozesse auf molekularer Ebene weitreichend analysiert werden. Diese Ergebnisse haben es ermöglicht, neue Therapieformen zu entwickeln, die das Immunsystem im Gegensatz zu herkömmlichen antiinflammatorischen und immunsuppressiven Medikamenten mit den bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen spezifisch beeinflussen können.

Eine dieser neuen Behandlungsmöglichkeiten basiert auf der Generierung monoklonaler Antikörper und von Fusionsproteinen, die definierte Strukturen im menschlichen Organismus erkennen und durch ihre Bindung überwiegend zu einer Inhibition der entsprechenden Komponenten des Immunsystems führen. Für die Herstellung dieser Immunmodulatoren war auch die Weiterentwicklung der Molekularbiologie eine wesentliche Vo-

raussetzung, da die in der Regel in der Maus generierten „fremden“ Antikörper in vielen Fällen nach Applikation zur Bildung von Antikörpern im Menschen führten. Aufgrund der Gefahr einer deutlich verminderten Wirksamkeit und des Auftretens allergischer Reaktionen werden heute mithilfe molekularbiologischer Methoden in vielen Fällen chimäre Antikörper, bei denen die Fc-Region der Tierspezies durch humane Sequenzen ersetzt worden ist oder so genannte humanisierte Antikörper generiert. In letzterem Fall werden bis auf die gegen das entsprechende Antigen gerichtete spezifische Bindungsstelle alle übrigen Anteile des Maus-Antikörpers durch humane Bestandteile ersetzt.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Herstellung so genannter Fusionsproteine dar. In diesen Fällen werden in der Regel zwei unterschiedliche Strukturen aneinandergesetzt, die z.B. zwei verschiedene Zellen miteinander verbinden oder bestimmte Substanzen wie z.B. Toxine, Zytokine oder Radionukleotide an-

Institutsangaben

Hautklinik der Universität Mainz

Korrespondenzadresse

Dr. PD K. Steinbrink · Hautklinik der Universität Mainz · Langenbeckstraße 1 · 55131 Mainz ·
E-mail: steinbrink@hautklinik.klinik.uni-mainz.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 409–414 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

die Oberfläche von spezifischen Zellen binden, um eine Zerstörung oder Aktivitätsverminderung einer definierten Zielzelle zu induzieren. Zur Klassifizierung und Übersichtlichkeit werden den Namen der monoklonalen Antikörper die Endsilbe „-mab“ und den Fusionsproteinen „-cept“ angehängt.

In den letzten Jahren sind vielfältige humanisierte Antikörper und Fusionsproteine entwickelt worden, die auch für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich der Dermatologie eingesetzt werden (Übersicht in Tab. 1). Die besten Ergebnisse konnten bis heute bei der Therapie entzündlicher Dermatosen, wie z. B. der Psoriasis erzielt werden, jedoch werden auch im Bereich allergischer Krankheitsbilder und Tumor- und Autoimmunerkrankungen entsprechende Behandlungsverfahren entwickelt und eingesetzt.

Therapie dermatologischer Erkrankungen durch Inhibition von Zytokinen

Wissenschaftliche Untersuchungen konnten zeigen, dass das proinflammatorische Zytokin TNF- α verstärkt in Psoriasis-Läsionen der Haut nachweisbar ist. Außerdem ist dieses Zytokin an einer Vielzahl von immunologischen Reaktionen, einschließlich der Aktivierung von antigenpräsentierenden Zellen und T-Zellen, beteiligt, so dass eine Schlüsselstellung dieses Zytokins für die Pathogenese der Psoriasis postuliert wurde. Aus diesem Grund hat man unterschiedliche Ansätze gewählt, um die Wirkung von TNF- α bei Psoriasis-Patienten zu inhibieren (Übersicht in [1,2]).

Der inzwischen von der FDA für die Behandlung von M. Crohn und Rheumatoidarthritis zugelassene humanisierte Anti-TNF- α -Antikörper **Infliximab** wurde auch in verschiedenen Studien bei Psoriasis-Patienten eingesetzt. Nach i.v. Gabe von Infliximab wurde eine deutliche Verbesserung von mittleren bis schweren Fällen mit Psoriasis vulgaris, aber auch von Patienten mit Psoriasis-Arthritis beobachtet [3–5]. So wiesen Patienten in einer Monotherapiestudie in Abhängigkeit von der Infliximabdosierung eine Ansprechrates zwischen 82 und 91% im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 18% auf [3].

In einzelnen Fällen wurde dieser Antikörper auch zur erfolgreichen Behandlung weiterer dermatologischer Krankheitsbilder eingesetzt, insbesondere granulomatöser Erkrankungen, wie z. B. der Necrobiosis lipoidica [6], Sarkoidose [7], der Wegenerischen Granulomatose [8] oder beim M. Behçet [9].

Als weiteres Medikament zur Behandlung der Psoriasis wurde **Etanercept** verwendet (Übersicht in [1,2]). Hierbei handelt es sich um ein Fusionsprotein bestehend aus zwei TNF- α -Rezeptor-II-Proteinen, die an die Fc-Region eines IgG-Moleküls gekoppelt sind. Aus diesem Grund bindet Etanercept lösliches TNF- α und verhindert die Bindung an den physiologischen Rezeptor. In verschiedenen Studien konnte die positive Beeinflussung des klinischen Verlaufs der Psoriasis durch Etanercept beobachtet werden, das im Gegensatz zu Infliximab zweimal pro Woche s.c. verabreicht wird [10,11]. Insbesondere wurde in Phase-II/III-Studien gezeigt, dass Etanercept bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wirksam ist und zwar sowohl im Hinblick auf die Gelenk- als auch Hautbeteiligung (Reduktion des PASI- und

Tab. 1 Übersicht über monoklonale Antikörper und Fusionsproteine, die im Rahmen der Therapie dermatologischer Krankheitsbilder verwendet werden

| Immunmodulator | Typ | Funktionsmechanismus | dermatologische Krankheitsbilder |
|-------------------|---|--|--|
| Infliximab | mAb gegen TNF- α | Hemmung von TNF- α | Psoriasis vulgaris, Psoriasis-Arthritis, Entzündliche Dermatosen |
| Etanercept | Fusionsprotein (2 \times TNF- α RII/IgG) | Hemmung von freiem TNF- α | Psoriasis vulgaris, Psoriasis-Arthritis, Entzündliche Dermatosen |
| Efazulimab | mAb gegen CD11a | Hemmung der über LFA-1 induzierten T-Zellmigration und Aktivierung | Psoriasis vulgaris |
| Alefacept | Fusionsprotein (LFA-3/IgG) | Hemmung/Zerstörung von aktivierten CD25 ⁺ -Memory-T-Zellen | Psoriasis vulgaris |
| Rutuximab | mAb gegen CD20 | Zerstörung CD20 ⁺ -B-Zellen | kutane B-Zell-Lymphome, Autoimmunerkrankungen |
| Alemtuzumab | mAb gegen CD52 | Zerstörung maligner CD52 ⁺ -T-Zellen | kutane T-Zell-Lymphome |
| Denileukin-Diftox | Fusionsprotein (IL-2/Diphth.-Toxin) | Zerstörung IL-2R ⁺ -Zellen, insbesondere aktivierter T-Zellen | Psoriasis vulgaris, kutane T-Zell-Lymphome |
| IDEC131 | mAb gegen CD40L | hemmt Aktivierung von CD40 ⁺ -B-Zellen, DC, M ϕ , inhibiert AK-Bildung | syst. Lupus erythematoses |
| Omalizumab | mAb gegen IgE | Bindung von löslichem IgE | allergische Rhinitis, allergisches Asthma bronchiale |

des ARC-Scores [arthritis response criteria]) [12]. In diesen Fällen wurde jedoch keine Monotherapie durchgeführt, sondern die Behandlung zusätzlich zu bereits bestehenden immunsuppressiven Therapiemaßnahmen eingesetzt. Aufgrund dieser Studienergebnisse ist Etanercept von der FDA und der EMEA bereits zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis zugelassen worden.

In der Regel werden sowohl Infliximab als auch Etanercept von den Patienten gut vertragen. Aufgrund der s.c. Applikation von Etanercept zeigten sich bei diesen Patienten in einigen Fällen entzündliche Hautreaktionen am Injektionsort, die als DTH-Reaktionen gewertet wurden und nach entsprechender Lokaltherapie ohne Probleme abheilen [1,2]. Bei der Anwendung von Infliximab und Etanercept traten neben grippeähnlichen Symptomen und Blutdruckabfall bei einigen Patienten das Krankheitsbild eines Lupus erythematoses mit entsprechender Antikörperbildung auf, das sich jedoch nach Absetzen der Therapie wieder zurückbildete [1,2]. Leider konnte jedoch bei wenigen Patienten eine Reaktivierung einer latenten Tuberkulose oder Verschlechterung einer kurzzeitig erworbenen Tuberkuloseinfektion beobachtet werden, wobei zu bedenken ist, dass diese Patienten in der Regel mit weiteren immunsuppressiven Medikamenten behandelt wurden [1,2,13]. Genauere Analysen haben gezeigt, dass die Häufigkeit beim Einsatz von Infliximab höher lag als

bei Etanercept. Inzwischen wird empfohlen, vor Beginn der Therapie entsprechende Untersuchungen, wie z. B. einen Tine-Test durchzuführen [13].

Therapiestrategien entzündlicher Dermatosen, Autoimmunerkrankungen und kutaner Lymphome mit Hilfe von Antikörpern und Fusionsproteinen gegenüber Oberflächenstrukturen

Bei der Verwendung von Antikörpern oder Fusionsproteinen, die gegen oberflächlich exprimierte Antigene gerichtet sind, wird entweder durch den verhinderten Kontakt zwischen zwei Zellen eine gerichtete Aktivierung oder Migration verhindert oder aber durch eine Antikörper-, Komplement-vermitteltes- oder zellulär-vermittelte Zytolyse (Apoptose) die Zielzelle zerstört.

Psoriasis vulgaris/Psoriasis arthritis

Aufgrund der Ergebnisse der Grundlagenforschung, dass die Aktivierung von (Autoantigen-) spezifischen T-Zellen durch antigenpräsentierende Zellen wesentlich an der Pathogenese der Psoriasis beteiligt ist, wurden in den letzten Jahren verschiedene Antikörper/Fusionsproteine für die Behandlung dieses Krankheitsbildes eingesetzt. Hierbei wurden Immunmodulatoren verwendet, die gegen Strukturen von T-Zellen oder antigenpräsentierenden Zellen gerichtet sind und entweder die Aktivierung der T-Zellen verhindern oder ihre Zerstörung induzieren, wie z. B. **CD4 (OKTcd4ra)** [14], **CD25 (IL-2-Rezeptor, Daclizumab)** [15], **IL-2-Diphtherintoxin (Denileukin Defitoxin)** [16], **CTLA-4 (BMS-188667)** [17, 18]. Keiner dieser Ansätze hat jedoch ähnliche Erfolge erzielt wie der bereits beschriebene Einsatz von TNF- α -inhibierenden Antikörpern oder Fusionsproteinen oder aber bis zum heutigen Zeitpunkt wurden noch keine Phase-II/II-Studien durchgeführt, um eine entsprechende Wirksamkeit zu dokumentieren.

Neuere Entwicklungen betreffen einen humanisierten Antikörper gegen das CD11a-Antigen (**Efazulimab**). CD11a bildet zusammen mit dem CD18-Molekül das Oberflächenantigen LFA-1, das für die Aktivierung und Migration insbesondere von T-Zellen notwendig ist. Die i.v. oder s.c. Applikation dieses Antikörpers führte zu einem kompletten Verschwinden von CD11a⁺-T-Zellen im Blut und der Epidermis behandelter Patienten für mindestens zwei Wochen. Erste Studien bei Patienten mit einer Psoriasis vulgaris konnten eine Verbesserung des klinischen Bildes anhand des PASI-Scores und histologisch eine verminderte Anzahl eingewandelter T-Zellen in die Epidermis demonstrieren [19, 20]. Da diese Studien auch der Dosisfindung dienen, zeigten sich Reduktionen des PASI-Scores, die von 10% (0,1 mg/kg KG) bis zu 47% (1 mg/kg KG) reichten. Inzwischen laufen jedoch weitere Studien, in denen noch höhere Dosen von Efazulimab zur Behandlung der Psoriasis verwendet werden.

Alefacept (LFA-3/IgG1) ist ein Fusionsprotein, das über das LFA-3-Molekül an das auf T-Zellen exprimierte CD2-Oberflächenantigen bindet und über eine gleichzeitige Interaktion des Immunglobulins mit Fc γ -Rezeptoren auf akzessorischen Zellen eine Apoptose in CD2⁺-T-Zellen induziert. CD2 wird insbesondere auf aktivierten CD45RO⁺-Memory-T-Zellen beobachtet, deren wichtige Bedeutung für die Psoriasis bereits beschrieben werden

konnte. Untersuchungen in Psoriasis-Läsionen nach Gabe dieses Fusionsproteins zeigten eine verminderte Anzahl von Memory-T-Zellen und eine reduzierte IFN- γ -Produktion [21]. Klinische Phase-II/III-Studien demonstrieren auch eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Lebensqualität sowohl bei der Psoriasis vulgaris mit ausgeprägten Plaques-Formen als auch der Psoriasis-Arthritis bei Patienten, die mit i. m. oder i. v. applizierten Alefacept im Vergleich zur Placebo-Gruppe behandelt wurden [22–24]. So zeigte sich nach einer 24-wöchigen Behandlung eine 75%- (bei 40% der Patienten) oder 50%-Reduktion (bei 71% der Patienten) des PASI-Scores [22]. Die Gabe des Fusionsproteins wurde ohne schwerwiegende Nebenwirkungen auch in repetitiver Dosierung toleriert und es trat nachweislich keine erhöhte Anzahl von Infektionen auf [22–24].

Kutane Lymphome

Zum Fachgebiet der Dermatologie gehört auch die Behandlung von Patienten mit bestehenden kutanen T- und B-Zell-Lymphomen. Zusätzlich zu den derzeit praktizierten Therapiemaßnahmen primärer kutaner B-Zell-Lymphome wie Exzision und /oder Radiotherapie, Anwendung von IFN- α und IL-2 oder Chemotherapien ist in den letzten Jahren ein humanisierter Antikörper gegen das CD20-Molekül (**Rutuximab**) eingesetzt worden [25]. Das CD20-Molekül wird fast während der gesamten B-Zell-Ontogenese mit Ausnahme der Plasmazellen und reifen hämatopoetischen Stammzellen exprimiert. Über noch nicht genau analysierte Mechanismen (wahrscheinlich Komplement-vermittelte Zytolyse und Apoptoseinduktion) wird die Anzahl der B-Zellen in den behandelten Patienten für einen Zeitraum zwischen 2 und 6 Monaten fast vollständig reduziert. Dennoch zeigten die seit Jahren durchgeführten Studien an hämatologischen Patienten keine erhöhte Anzahl von Infektionen [25]. Rutuximab wird hauptsächlich als systemische, in einigen Beispielen aber auch als intraläsionale Maßnahme verwendet [26–29]. Die in der Literatur beschriebenen Behandlungen von Patienten mit primären kutanen B-Zell-Lymphomen mit Rutuximab erfolgten entweder im Rahmen bestehender Kontraindikationen gegenüber Standardtherapien oder infolge von Therapierefraktärität. Aufgrund der geringen Anzahl therapierter Patienten ist eine grundsätzliche Aussage sicher noch nicht möglich, jedoch wiesen einige Patienten komplette Remissionen auf, die über den Beobachtungszeitraum stabil blieben, andere zeigten kein Ansprechen [26–29].

Die häufigste Form der kutanen T-Zell-Lymphome stellt die Mycosis fungoides dar. Als Ergänzung zu den Standardtherapien wie der Lokalthherapie mit Steroiden, PUVA-Bestrahlung in Kombination mit IFN- α oder Retinoiden, Bestrahlung mit schnellen Elektronen oder Chemotherapiemaßnahmen wurde zusätzliche Immunmodulatoren eingesetzt. Die meisten malignen T-Zellen (und auch B-Zellen) besitzen im Gegensatz zu hämatopoetischen Stammzellen das CD52-Antigen auf ihrer Oberfläche. Ein gegen dieses Molekül gerichteter humanisierter Antikörper **Alemtuzumab** (Campath-1H) führt vermutlich über eine Antikörper-abhängige Zytolyse zur Zerstörung der malignen Zielzelle und wurde bereits zur Behandlung verschiedener Non-Hodgkin-Lymphome und anderer lymphoproliferativer Erkrankungen eingesetzt [30]. In einer ersten Phase-II-Studie mit Patienten, die an einer Mycosis fungoides im Stadium II/IV oder dem Sezary-Syndrom leiden, konnte eine Verbesserung der klinischen

Symptomatik (32% komplette Remission, 23% partielle Remission) erzielt werden, wobei der Effekt auf die Erythrodermie und den Juckreiz stärker ausgeprägt war als bei Patienten mit ausgeprägten Tumoren und Plaquebildung [31]. Neben dem typischerweise auftretenden „Syndrom der Zytokinfreisetzung“ mit Fieber, Schüttelfrost und Blutdruckabfall entwickelten 18% der Patienten eine CMV-Infektion, die jedoch auf Gangciclovir-Gabe gut ansprach.

Außerdem wurden Phase-II/III-Studien mit Patienten im Stadium Ib–IVa der Mycosis fungoides durchgeführt, bei denen das bereits beschriebene **Denileukin-Difitox** verwendet wurde [32,33]. Mithilfe dieses Fusionsproteins, das aus IL-2 und Diphtherintoxin besteht werden IL-2-Rezeptor-tragende Zellen, insbesondere aktivierte T-Zellen, zerstört. Neben einer subjektiv angegebenen Verbesserung der Lebensqualität konnte ein Ansprechen auf die durchgeführte Therapie beobachtet werden (20% partielle Remission, 10% komplette Remission) [32,33]. Außer grippeähnlichen Symptomen traten bei einigen Patienten ein „Vascular-Leak-Syndrom“ oder eine Transaminasenerhöhung auf [32,33].

Dermatologische Autoimmunerkrankungen

Charakteristisch für autoimmunologische Reaktionen ist das Auftreten von Autoantikörpern, die im Rahmen der pathologischen Aktivierung des Immunsystems, gegenüber Autoantigenen gebildet werden. Bis zum heutigen Zeitpunkt stellt die Verwendung von Kortikosteroiden und anderen immunsuppressiven Medikamenten mit den bekannten vielfältigen Nebenwirkungen die einzigen Therapiemöglichkeiten dar, so dass die Entwicklung einer spezifischen Behandlungsstrategie wünschenswert wäre.

Zu den dermatologischen Autoimmunerkrankungen gehören die bullösen Autoimmunerkrankungen und die Kollagenosen. Insbesondere bei den blasenbildenden Autoimmunerkrankungen konnte die funktionelle Relevanz von Autoantikörpern nachgewiesen und die spezifischen Autoantigene zum größten Teil identifiziert werden. Um die Bildung dieser Autoantikörper und damit die Erkrankung zu verhindern, wurde der bereits erwähnte und gegen das auf B-Zellen exprimierte CD20-Molekül gerichtete Antikörper **Rutuximab** auch bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt (Übersicht in [25]). Im Bereich der Dermatologie existieren einige Fallbeispiele für die Therapie von Patienten mit therapierefraktären Formen des Pemphigus vulgaris, die unter Gabe von Rutuximab in Kombination mit immunsuppressiven Zusatzmedikamenten eine deutliche klinische Verbesserung und Dosisreduktion der immunsuppressiven Begleitmedikation aufwiesen [34,35]. Nur in einem Fall wurden die für den Pemphigus vulgaris spezifischen Antikörper gegen Desmoglein-1 und -3 untersucht und es zeigte sich ein deutlicher Abfall des Desmoglein-3-, nicht jedoch des Desmoglein-1-Antikörper-Titers [35]. Aufgrund der geringen Fallzahl der bisher behandelten Patienten sind noch keine endgültigen Aussagen möglich und die zugrundeliegenden immunologischen Abläufe müssen in Zukunft noch weiter analysiert werden.

Neben wenigen Fallbeschreibungen werden außerdem aktuell Phase-I/II-Studien zur Behandlung des systemischen Lupus erythematoses mit Rutuximab durchgeführt, die jedoch noch nicht abgeschlossen sind [36].

In einem weiteren Ansatz werden Antikörper gegen das Oberflächenmolekül CD154 (CD40-Liganden) verwendet, da gezeigt werden konnte, dass dieses Antigen verstärkt auf T-Zellen und Monozyten von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses exprimiert wird. Physiologischerweise induziert die Bindung an seinen Rezeptor CD40, der überwiegend auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen wie z.B. B-Zellen zu finden ist, eine entsprechende Aktivierung der Immunzellen mit Antikörperbildung. Während im Mausmodell des Lupus erythematoses der Einsatz von gegen CD40L-gerichteten Antikörpern gute Effekte bewirkt hat, zeigten erste Studien im Menschen mit einem humanisierten Antikörper gegen den **CD40L (IDEC131)** eine Verbesserung der Nierenfunktion bei Patienten mit Nierenbeteiligung beim SLE und einen Abfall der ds-DNA-Ak [37]. In einer weiteren Phase-II-Multizenterstudie konnten jedoch keine signifikanten Änderungen des Krankheits-Scores im Vergleich zur plazebokontrollierten Patientengruppe beobachtet werden [38].

Beeinflussung allergischer Erkrankungen durch anti-IgE-Antikörper

Die Klasse der IgE-Antikörper spielt im Bereich der Dermatologie insbesondere bei den Erkrankungen des atopischen Formenkreises eine große Rolle. Bei Patienten mit allergischer Rhinitis und allergischem Asthma konnten erhöhte IgE-Spiegel nachgewiesen werden, deren wichtige pathophysiologische Rolle insbesondere über eine Mastzellaktivierung und dadurch mitbedingten Induktion einer Th2-geprägten allergischen Immunantwort nachgewiesen wurde. Um eine zusätzliche Therapiemaßnahme ohne die bekannten Nebenwirkungen der bereits etablierten Therapien wie Kortikosteroide, Antihistaminika und β -Sympathikomimetika zu entwickeln, wurde ein rekombinanter humanisierter Antikörper (**Omazulimab, rhuMAb-E25**) generiert, der zirkulierendes IgE im menschlichen Organismus bindet und damit die Anlagerung an den hochaffinen Fc ϵ RI von Mastzellen und Basophilen, aber auch an den niedrig-affinen Rezeptor auf B-Zellen, Makrophagen und Thrombozyten, verhindert (Übersicht in [39]). Er bindet nicht an bereits zellgebundenes IgE und kann somit keine unerwünschte Zellaktivierung und dadurch bedingte allergische Reaktionen auslösen.

Der anti-IgE-Antikörper Omazulimab kann sowohl s.c. als auch i.v. gegeben werden und führt zu einem messbarem Abfall der Serum-IgE-Titer, die jedoch nach Absetzen der Therapie wieder auf Normalwerte ansteigen. Im Rahmen der durchgeführten Studien konnten keine Antikörperbildung gegen Omazulimab nachgewiesen werden und im Vergleich zu plazebobehandelten Patienten traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie z.B. anaphylaktische Reaktionen auf [39].

In zunächst durchgeführten Untersuchungen mit Patienten, die an einer milden Asthmaform litten, wurde demonstriert, dass die Gabe von Omazulimab sowohl in der frühen, insbesondere

Histamin-vermittelten Frühphase (EAR) als auch stärker zellulär vermittelten Spätphase der Asthmaantwort (LAR) zu einer messbaren Verbesserung der Klinik und der messbaren Funktionsparameter nach Allergenexposition führte [40]. Weiterführende plazebokontrollierte Studien zeigten, dass bei erwachsenen Patienten und bei Kindern mit mittlerer bis schwerer Asthmasymptomatik durch Gabe von Omazulimab eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes während gleichbleibender, aber auch unter Reduktion der Begleitmedikation, insbesondere der inhalativen Kortikosteroide, und eine Verbesserung der Lebensqualität erzielt werden konnte [40–44].

Außerdem wurden Studien mit Patienten durchgeführt, die an einer saisonalen allergischen Rhinitis litten. In einer randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis sowohl die klinische Symptomatik als auch der Antihistaminikaverbrauch nach subkutaner Gabe von Omazulimab signifikant vermindert werden konnten [43]. Als Zusatzbehandlung zu einer spezifischen Immuntherapie (SIT) konnte demonstriert werden, dass diese Kombinationstherapie einer alleinigen SIT überlegen war und dass keine Unterschiede bei der Behandlung von Patienten mit verschiedenen Typ-1-Allergenen (Birke versus Gräserpollen) evaluiert wurden [46]. In weiteren Untersuchungen wurden zusätzlich immunologische Parameter analysiert und es zeigte sich im Vergleich zur Plazebogruppe, dass sowohl die Anzahl der Eosinophilen im Blut und in der Nasenschleimhaut als auch IgE-Serumlevel und IgE⁺-Zellen in der Behandlungsgruppe deutlich reduziert waren [47, 48].

Ausblick

Bei der Behandlung schwerer, z.T. systemischer Erkrankungen in der Dermatologie kommen insbesondere antiinflammatorische oder immunsuppressive Therapiestrategien zur Anwendung, deren Einsatz jedoch aufgrund auftretender schwerwiegender Nebenwirkungen oder auch Ineffektivität limitiert ist. Aus diesem Grund ist das Interesse an immunologisch-basierten Therapiemodalitäten mit möglichst selektiver Intervention sehr groß. Das Konzept bestimmte Zytokine oder Oberflächenmoleküle, die im Entzündungsprozess eine Rolle spielen, zu blockieren, beruht auf den Erkenntnissen der Grundlagenforschung und der Vorstellung, pathophysiologische Prozesse möglichst spezifisch und mit nur geringer Toxizität beeinflussen zu können. Im Bereich der Dermatologie konnten in den letzten Jahren insbesondere die erfolgreichen Therapiestrategien der Psoriasis die Hoffnung unterstützen, dass in Zukunft auch im Bereich der dermatologischen Tumor- und Autoimmunerkrankungen entsprechende wirkungsvolle und nebenwirkungsarme Therapien entwickelt werden können.

Jedoch müssen weiterführende Studien durchgeführt werden, um zum einen den Langzeiteffekt der Behandlung mit den bisherigen Standardtherapien vergleichen zu können, zum anderen müssen schwerwiegende Nebenwirkungen auf das Immunsystem, wie z.B. eine mögliche Tumorentstehung, ausgeschlossen werden.

Außerdem bleiben diese Behandlungsmaßnahmen aufgrund der zum aktuellen Zeitpunkt noch extrem hohen Kosten im Vergleich zu den bestehenden Therapien im Moment nur wenigen Patienten mit bestimmten Krankheitsbildern, bestehenden Kontraindikationen und therapierefraktären Verläufen vorbehalten.

Literatur

- Galadari H, Fuchs B, Leibold M. Newly available treatments for psoriatic arthritis and their impact on skin psoriasis. *Int J Dermatol* 2003; 42: 231–237
- Weinberg JM, Saini R. Biologic therapy for psoriasis: the tumor necrosis factor inhibitors infliximab and etanercept. *Cutis* 2003; 71: 25–29
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842–1847
- Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 886–891
- Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, Chaudhari U, Dooley LT, Fasanmade AA, Wagner CL. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 68–75
- Kolde G, Muche JM, Schulze P, Fischer P, Lichey J. Infliximab: a promising new treatment option for ulcerated necrobiosis lipoidica. *Dermatology* 2003; 206: 180–181
- Serio RN. Infliximab treatment of sarcoidosis. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 577–581
- Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, Gause A. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1303–1307
- Sfikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 51–53
- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385–390
- Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. *Br J Dermatol* 2002; 146: 118–121
- Mease PJ, Kivitz A, Burch F, Siegel E, Cohen S, Burge D. Improvement in disease activity in patients with psoriatic arthritis receiving etanercept (Enbrel): Results of a phase III multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S90
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148–155
- Gottlieb AB, Leibold M, Shirin S, Sherr A, Gilleaudeau P, Singer G, Solodkina G, Grossman R, Gisoldi E, Phillips S, Neisler HM, Krueger JG. Anti-CD4 monoclonal antibody treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: results of a pilot, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 595–604
- Krueger JG, Walters IB, Miyazawa M, Gilleaudeau P, Hakimi J, Light S, Sherr A, Gottlieb AB. Successful in vivo blockade of CD25 (high-affinity interleukin 2 receptor) on T cells by administration of humanized anti-Tac antibody to patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 448–458
- Martin A, Gutierrez E, Muglia J, McDonald CJ, Guzzo C, Gottlieb A, Pappert A, Garland WT, Bagel J, Bacha P. A multicenter dose-escalation trial with denileukin diftitox (ONTAK, DAB(389)IL-2) in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 871–878
- Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi T, Brown MJ, Kang S, Leibold MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Linsley PS, Krueger JG. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med* 2000; 192: 681–694

- ¹⁸ Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Goldfarb MT, Goffe BS, Menter A, Lowe NJ, Krueger G, Brown MJ, Weiner RS, Birkhofer MJ, Warner GL, Berry KK, Linsley PS, Krueger JG, Ochs HD, Kelley SL, Kang S. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 1243–1252
- ¹⁹ Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, Carey W, Gratton D, Gulliver WP, Lui H, Lynde CW, Magee A, Minier D, Ouellet JP, Patel P, Shapiro J, Shear NH, Kramer S, Walicke P, Bauer R, Dedrick RL, Kim SS, White M, Garovoy MR. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 665–674
- ²⁰ Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol* 2002; 138: 591–600
- ²¹ Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248–255
- ²² Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 821–833
- ²³ Lowe NJ, Gonzalez J, Bagel J, Caro I, Ellis CN, Menter A. Repeat courses of intravenous alefacept in patients with chronic plaque psoriasis provide consistent safety and efficacy. *Int J Dermatol* 2003; 42: 224–230
- ²⁴ Ellis CN, Mordin MM, Adler EY. Effects of Alefacept on health-related quality of life in patients with psoriasis: results from a randomized, placebo-controlled phase II trial. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 131–139
- ²⁵ Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol* 2003; 14: 520–535
- ²⁶ Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, Peker S, Bleck O, Neuber K, Burg G, von Den Driesch P, Dummer R. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer* 2000; 89: 1835–1844
- ²⁷ Paul T, Radny P, Krober SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1239–1243
- ²⁸ Bonnekoh B, Schulz M, Franke I, Gollnick H. Complete remission of a primary cutaneous B-cell lymphoma of the lower leg by first-line monotherapy with the CD20-antibody rituximab. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 161–166
- ²⁹ Garbe A, Dippel E, Hildenbrand R, Bleyl U, Schadendorf D, Goerdts S. Cutaneous large B-cell lymphoma of the leg masquerading as a chronic venous ulcer. *Br J Dermatol* 2002; 146: 144–147
- ³⁰ Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* 1988; 332: 323–327
- ³¹ Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Stahl E, Freden S, Juliusson G, Rosenblad E, Tjonnfjord G, Wiklund T, Osterborg A. Phase II study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody, Campath-1H) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003; 101: 4267–4272
- ³² Duvic M, Kuzel TM, Olsen EA, Martin AG, Foss FM, Kim YH, Heald PW, Bacha P, Nichols J, Liepa A. Quality-of-life improvements in cutaneous T-cell lymphoma patients treated with denileukin diftitox (ONTAK(R)). *Clin Lymphoma* 2002; 2: 222–2228
- ³³ Olsen E, Duvic M, Frankel A, Kim Y, Martin A, Vonderheid E, Jegasothy B, Wood G, Gordon M, Heald P, Oseroff A, Pinter-Brown L, Bowen G, Kuzel T, Fivenson D, Foss F, Glode M, Molina A, Knobler E, Stewart S, Cooper K, Stevens S, Craig F, Reuben J, Bacha P, Nichols J. Ivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 376–388
- ³⁴ Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rutuximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 785–788
- ³⁵ Herrmann G, Hunzelmann N. Treatment of pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rutuximab). *Br J Dermatol* 2003; 148: 602–603
- ³⁶ Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J, Looney RJ. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 455–459
- ³⁷ Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, Wallace DJ, Balow JE, Vaishnav A. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 719–727
- ³⁸ Kalunian KC, Davis JC Jr, Merrill JT, Totoritis MC, Wofsy D. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3251–3258
- ³⁹ Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 6–11
- ⁴⁰ Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, Fick RB Jr, Boushey HA. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1828–1834
- ⁴¹ Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, Metzger WJ. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966–1973
- ⁴² Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184–190
- ⁴³ Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: E36
- ⁴⁴ Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 278–284
- ⁴⁵ Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, McAlary M, Fowler-Taylor A, Racine A, Gupta N, Fick R, Della Cioppa G. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 2956–2967
- ⁴⁶ Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, Leupold W, Bergmann KC, Rolinck-Werninghaus C, Grave M, Hultsch T, Wahn U. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 274–280
- ⁴⁷ Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, Beischer D, Ihorst G, Kamin W, Zielen S, Bez C, Friedrichs F, Von Berg A, Gerhold K, Hamelmann E, Hultsch T, Kuehr J. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 728–735
- ⁴⁸ Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, Gustafsson H, Sandstrom T, Rak S. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 68–71