
Monoklonala antikroppar som dermatologisk terapi

ANNAMARI RANKI

Riktad terapi är dagens medicinska honnørsord. Monoklonala antikroppar (mAb), som binder till specifika molekyler på cellytan, till exempel receptorer och extracellulära tillväxtfaktorer, har varit de mest framgångsrika biologiska läkemedlen i klinisk utveckling och användning. De utgör den snabbast växande gruppen av terapeutika. Monoklonala antikroppar används både för att döda maligna celler och för att behandla autoimmuna och inflammatoriska sjukdomar. Rituximab (anti-CD20) har använts längst. Inom dermatologin används substansen i lokalbehandling av vissa kutana B-cellslymfom, men även utanför den officiella indikationen för behandling av terapiresistenta autoimmuna blåsdermatoser. Inom dermatologin är dock patienter med psoriasis och psoriasisartrit den största patientgruppen, och vi har fem olika biologiska läkemedel att erbjuda dem. Efter behandling med biologiska läkemedel har många svårt drabbade patienter kunnat återvända till sitt arbete, och dessutom har deras livskvalitet förbättrats betydligt. I färskast studier har monoklonala antikroppar också visat sin styrka vid autoinflammatoriska sjukdomar, där de riktade mot IL-1 β ger en dramatisk och långvarig effekt. Trots att biologiska läkemedel är dyra med ett genomsnittligt pris på 15 000 euro per patient och år, finns det i nuläget drygt 300 nya monoklonala antikroppar under olika faser av klinisk utveckling, som förhoppningsvis kommer att leda till sänkta kostnader. Aktuell forskning syftar till att producera helt humana monoklonala antikroppar och monoklonala antikroppar riktade mot intracellulärt belägna proteiner.

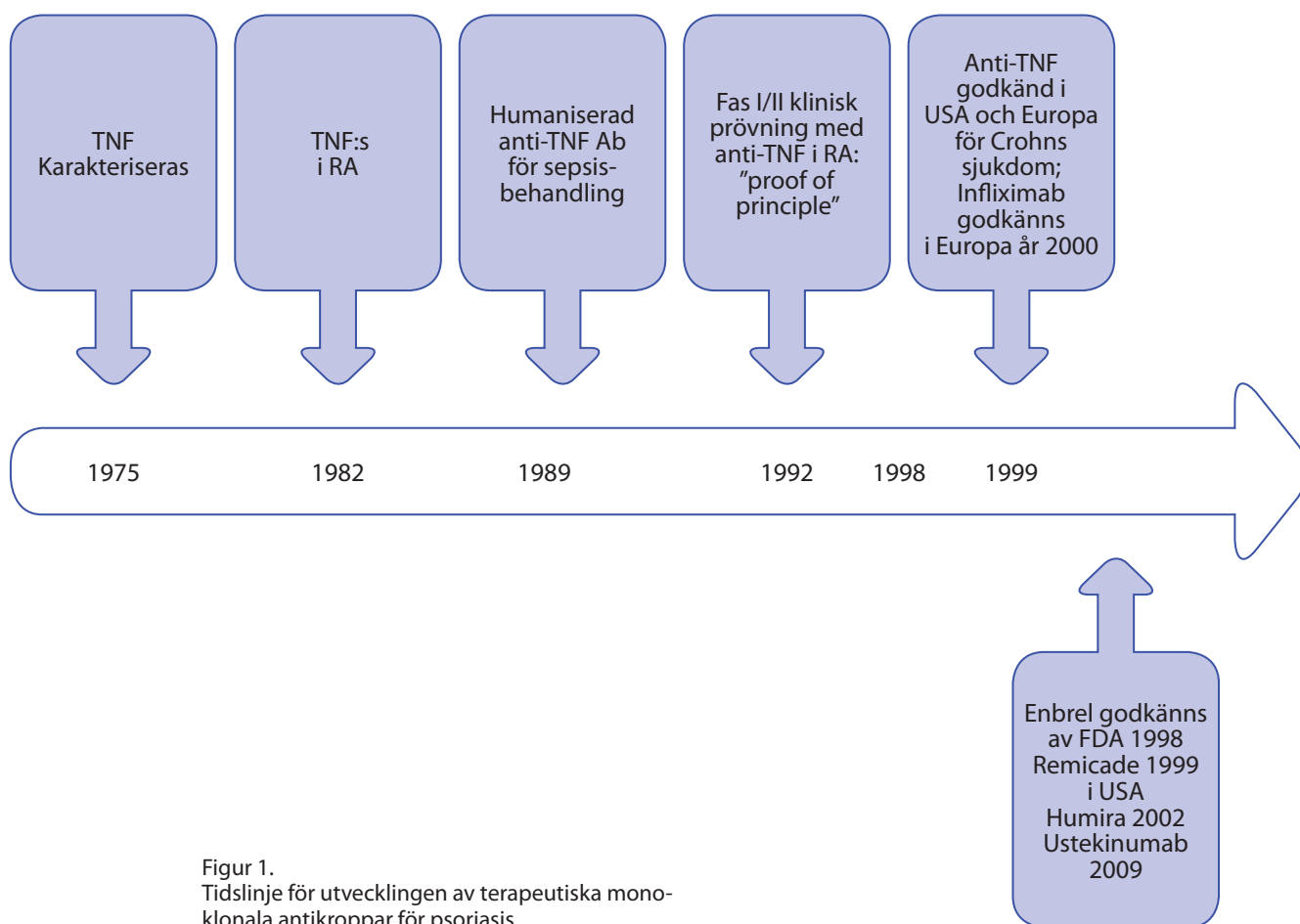
Inledning

Biologiska läkemedel kan definieras som proteiner som har farmakologisk aktivitet och som är framställda från levande celler. Karakteristiskt för dessa läkemedel är stora molekyler som monoklonala antikroppar eller lösliga receptorproteiner. Immunterapi har väckt stort intresse vid alla sjukdomar där målantigenet (som kan vara ett tumörprotein, en tillväxtfaktor eller dess receptor) har identifierats. Det grundläggande fyndet för dagens biologiska läkemedel var Köhlers och Milsteins hybridomteknik som publicerades redan 1975 och som möjliggjorde produktion av monoklonala antikroppar. I dagsläget har det utvecklats biologiska läkemedel som är riktade mot membranprotein på lymfocyter, maligna celler och olika cytokiner. Läkemedlen är dyra: kostnaderna per patient och år ligger vanligen kring 15 000 euro. Det är den största orsaken till att biologiska läkemedel inte är förstahandsval utan endast används för terapiresistenta eller svåra fall. Trots detta hör

monoklonala antikroppar till de bästsäljande läkemedlen idag och den totala omsättningen globalt uppskattades till över 30 miljarder euro 2010. Detta speglar utan tvivel deras effektivitet.

FÖRFATTAREN

Annamari Ranki är professor och överläkare på hud- och allergikliniken vid Hud- och allergisjukhuset inom Hucs. Tidigare var hon professor och överläkare vid TAYS och OYS och är styrelseledamot i International Society for Cutaneous Lymphomas och erhöll år 2010 Certificate of Appreciation av International League of Dermatological Societies. Hennes specialområden är immunologi, virusinfektioner och hudlymfomer samt autoinflammatoriska sjukdomar.



Figur 1.
Tidslinje för utvecklingen av terapeutiska monoklonala antikroppar för psoriasis.

Monoklonala antikroppar utvecklades först för att identifiera olika celltyper och då var de framställda i möss. Senare lärde man sig tillverka kimeriska och nu även humaniserade monoklonala antikroppar. Den kimeriska monoklonala antikroppen mot pan-B-cellsmarkören CD20, dvs. Rituximab, blev den första som godkändes för klinisk terapi 1997. Sedan dess har utvecklingen varit mycket snabb eftersom FDA i USA i dagsläget har godkänt fler än 20 olika monoklonala antikroppar och cirka 300 genomgår olika faser av klinisk utveckling. Förutom antikroppar riktade mot tumörceller finns det ungefär 70 monoklonala antikroppar i klinisk utveckling för inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar och även några mot metabola sjukdomar, CNS-sjukdomar, infektionssjukdomar och kardiovaskulära sjukdomar.

Revolution i behandlingen av psoriasis

Ett genombrott i behandlingen av psoriasis kom med identifikationen av cytokiner (inter-

leukiner, interferoner och kolonistimulerande faktorer) och kunskapen om deras centrala roll i inflammatoriska sjukdomar (1), i stället för den tidigare förståelsen att psoriasis är ett resultat av rubbad keratinosytmyndighet. I dag vet vi att psoriasis är en kronisk, inflammatorisk systemsjukdom med delvis autoimmun karaktär. Psoriasis kan påverka flera organ i kroppen och psoriatiker har en högre förekomst av olika komorbiditeter som t.ex. metabolt syndrom.

Efter att tumörnekrosfaktor (TNF) isolerades och klonades i flera laboratorier kring 1975 (Figur 1), tog det ungefär fjorton år innan dess funktionella roll fastställdes i reumatoid artrit (RA) av Mark Feldmanns och Fionula Brennans grupp i London (2, 3). Läkemedelsföretagens syfte var dock först att utveckla anti-TNF-behandling mot sepsis (4) och därför utvecklade Jan Vilček i samarbete med företaget Centocor (nu Janssen Biotech Inc.) tekniken att byta ut den konstanta delen av mus immunglobulin till motsvarande mänsklig. Sådana antikroppar kallas huma-

niserade. Det första kliniska provet med 20 RA-patienter gjordes på Charing Cross Hospital i London (dock utan placebokontroll) med Ravinder Maini som kliniker. Redan inom två veckor kunde en tydlig förbättring konstateras i lederna och effekten höll i sig 8–26 veckor (5).

Psoriasis är en kronisk inflammatorisk sjukdom som förekommer i 2–3 procent av vår population. Av psoriater lider 15–25 procent även av psoriatisk artrit och en tredjedel har medelsvår eller svår sjukdom. Vi har lärt oss att förstå att inflammationen vid också psoriasis drabbar andra vävnader än huden. Psoriater har ökad risk för att utveckla

hjärt-kärlsjukdom och andra associerande sjukdomar, som metabola syndromet med hypertoni, typ 2-diabetes, hyperlipidemi och fetma. Livskvaliteten vid måttlig eller svår psoriasis är ofta försämrade, och patienterna lider av depression och följaktligen även av hög alkoholkonsumtion.

Traditionella systemiska terapialternativ för psoriasis är metotrexat, ciklosporin A och retinoider (derivat av A-vitamin, normaliserar tillväxten av keratinocyter) eller PUVA-behandling, som alla har toxicitet eller biverkningar vid långtidsanvändning. Både i USA och i Europa har det konstaterats att 40 procent (upp till 90 procent) av psoriater är

Tabell I.

TNF α -hämmare och andra biologiska läkemedel för behandling av medelsvår till svår psoriasis och/eller psoriasisartrit

Biologiska läkemedel*)	Målprotein	Komposition	Dosering	Kommentar
Infliximab Remicade®	TNF α	chimär monoklonal (mus och human)	i.v. infusion var 8:e vecka	
Etanercept Enbrel®	TNF α	löslig receptor (blandning av mänskligt protein och musprotein)	subkutan engång/vecka	
Adalimumab Humira®	TNF α	helt mänskligt protein med phage displayteknologi	subkutan varannan vecka	
Golimumab Simponi®	TNF α	bildar stabila komplex med lösliga och membranaformer av TNF α	subkutan en gång i månaden	för psoriasisartrit
Ustekinumab Stelara®	IL-12&23		subkutan först var 4:e vecka, sedan var 12:e vecka	de flesta andra läkemedel jämförs med detta
ixekizumab, brodalumab, secukinumab	IL-17A IL-17R IL-17A	humaniserade	subkutan	Fas III planerad eller pågående snabb inverkan; ca 40–60 % av patienterna i fas II-prövningar har uppnått PASI 100 (med hög dos)
certolizumab pego Cimzia®	TNF α	humaniserad monoklonal (PEGylated Fab'fragm)	subkutan var tredje vecka, sedan var 4:e vecka	registrerad för RA
Fezakinumab	IL-22		subkutan	I/II
MK3222 och CNTO 1959	IL-23			Fas II–III

*) Nomenklatur: Namn på monoklonala antikroppar slutar på "-mab" (monoclonal antibody), och om det är fråga om en kimerisk human/musantikropp, kallas den "-ximab", om det är en humaniserad antikropp kallas den "-zumab" och om den är fullkomligt humaniserad kallas den "-mumab". I mitten av namnet finns det en stam som tyder på molekylens mål: "-ci-" betyder cirkulerande och "-tu-" tumör.



Figur 2. Klinisk effekt av behandling med infliximab. a) Före behandlingen. b) Efter behandlingen.

missnöjda med sin nuvarande terapi. Således kom det som en lottovinst, när Alice Gottlieb och hennes medarbetare upptäckte att även psoriasisutslagen hos en kvinna som behandlades med infliximab för sin Crohns sjukdom reagerade dramatiskt på mAb-terapi (6). Kvinnan hade haft måttlig till svår psoriasis i tjugo år.

Hur väljer man biologisk behandling för psoriasis?

För tillfället har vi fem olika monoklonala antikroppar att välja mellan vid medelsvår till svår psoriasis (Tabell I) och de är i stort sett jämlika vad gäller effekterna. Naturligtvis ska de användas först efter att andra möjliga terapiformer har testats (se God medicinsk praxis/ Psoriasis). Än så länge finns det inga direkta jämförelser mellan de olika biologiska medlen och därför har metaanalyser utförts. Typiskt är att induktionsperioden för psoriasis är cirka 12–16 veckor, och först efter detta kan man bedöma terapieffekten.

Effekten av psoriasisbehandlingar mäts med det s.k. PASI-indexet (Psoriasis Area and Severity Index) som tar hänsyn till erytem, induration och fjällning i huden med den drabbade hudytans storlek i procent. Medelsvår till svår psoriasis drabbar vanligen över 5–10 procent av hudytan, dvs. BSA (body surface area, uppskattas med handflatan och fingrarna som motsvarar en procent av hudytan) över 10 eller PASI större än 10. Det vanligaste är att rapportera antalet patienter som ha nått "PASI 75", dvs. att PASI-indexet har sjunkit med 75 procent jämfört med siffran före terapin.

Med biologiska läkemedel får 30–85 procent av patienterna med medelsvår eller svår plaquepsoriasis bra terapieresultat, dvs. PASI 75 (Figur 2). För tillfället förefaller det bästa alternativet för vuxna vara infliximab med 80 procent på PASI 75 (jämfört med att 13 procent i placebogruppen uppnår PASI 50). Infliximab har visat sig vara mycket effektivt och säkert även vid erythrodermisk psoriasis (7). Det näst bästa alternativet förefaller att

Tabell II.

Biologiska läkemedel för behandling av hudsjukdomar.

Biologiska läkemedel	Indikation	Komposition	Dosering	Riktlinjer
Omalizumab (Xolair [®])	kronisk urtikari, inkl. kolinergisk urtikari, kallurtikari och solurtikari; multipla atopiska sjukdomar	binds till Fc-enheten av IgE; minskar IgE och IgE-receptorer eller FcεRI	s.c. med 2–4 veckors mellanrum	Fjärdehandsval (8, 9)
Canakinumab (Ilaris [®])	familjär köldurtikaria (FCU) och kryopyrinas-socierade periodiska syndrom (CAPS)	human mAb mot IL-1β	var 8:e vecka	
Mepolizumab (GSK)	hyper-IgE-syndrom (HIES) och hypereosinofil-syndrom (HES)	humaniserad monoklonal antikropp, binder och inaktiverar IL-5		”Compassionate use trial” pågår för HES, i fas III för astma
Rontalizumab/ Sifalimumab/ AGS-009 (Genentech/ Medimune/ Argos therapies)	lupus erythematosus	anti-IFN1 mAb		
Belimumab (Benlysta [®])	aktiv SLE	human mAb (IgG1λ)	i.v., 3ggr var 3:e vecka sedan var 4:e vecka; livshotande överkänslighetsreaktioner finns beskrivna	Livshotande överkänslighetsreaktioner finns beskrivna
Rituximab, (Mabthera [®])	a) autoimmuna blåsdermatoser, b) kutan B-cells-lymfom	kimerisk anti-CD20; minskar B-celler genom ADCC, komplementorsakad celledöd och apoptos	a) 375 mg/m ² i.v. per vecka i 4 veckor; b) lokal intralesional injektion (eller i.v.)	a) (10, 11)
Ipilimumab (Yervoy [®])	melanom	anti-CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) mAb; responsfrekvens ca 15 %	4 i.v. infusioner med 3 veckors mellanrum	godkändes av FDA 2011 Obs! utslag, colit, tyreoidit, hepatit, hypofysit kan utvecklas
anti-PD1 (Bristol-Myers Squibb)	melanom (och andra tumörer)	anti-PD-1 (‘programmed cell death 1’) mAb aktiverar T-celler	effekt i 28 % av melanomfallen (12)	också PD-1L mAb i kliniska prov
Alemtuzumab (Campath [®])	1) kutana T-cells-lymfomer: MF stage IVA–IVB 2) refraktär HES (‘off-label’)	humaniserad anti-CD52 mAb	i.v. x 3/vecka, i max 12 veckor; biverkningar: opportunistiska infektioner, neutropeni, hjärttoxicitet	EORTC konsensus rekommendation för mycosis fungoides/ Sézary syndrome behandling (13)

vara ustekinumab 90 mg med ett PASI 75 på 72 procent och PASI 90 på 44 procent av patienterna. Därefter kommer ustekinumab 45 mg, adalimumab (60–70 procent) och etanercept (30–50 procent).

De nya monoklonala antikroppar som blockerar signalering via interleukin-17 och interleukin-17-receptorn (Tabell II) (14, 15) förefaller att vara mycket effektiva och ha oväntat lindriga biverkningar. Också en human monoklonal antikropp som neutraliserar interaktionen mellan interleukin-23 och dess receptor (utan att påverka interleukin-12; AMG139) undersöks i fas I som behandling vid psoriasis och andra inflammatoriska sjukdomar som Crohns sjukdom. Det väsentliga är att en minskning av PASI 75 är förknippad med en tydlig förbättring i livskvaliteten (16).

Vem kan få behandling med monoklonala antikroppar för psoriasis?

Det finns nya både europeiska (Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris, EDF Guideline) (17, 18) och inhemska (God medicinsk praxis/ Psoriasis) riktlinjer för behandlingen av psoriasispatienter. Behandling med biologiska läkemedel kan övervägas först efter att konventionella lokal- och systembehandlingar har använts (eller är kontraindicerade) och följande kriterier är uppfyllda: måttlig till svår plaquepsoriasis, t.ex. med PASI större än 10 och DLQI större än 10 eller psoriasis som är

invalidiserande. Dessa patienter är kandidater för systemisk terapi eftersom daglig lokalbehandling av utbredd psoriasis blir besvärligt för patienten, ofta misslyckas och kan bli kostsamt. Ett lägre PASI kan accepteras om psoriasis lokaliseras till ansikte, händer eller fötter och genitalier samt om psoriasisartrit föreligger. Svår klåda och kraftig onykodystrofi bör också vägas in.

När underhållsbehandling behövs, följer vi europeiska konsensuskriterier (Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris, EDF Guideline). En kontraindikation för biologiska läkemedel är tidigare hudcancer, och det är vanligt att psoriasispatienter har förhöjd risk för hudcancer, oftast på grund av tidigare PUVA-terapi. Andra kontraindikationer för TNF-alfa-hämmare är svår hjärtsvikt, MS eller kronisk infektion (även i tandkött). Graviditet och amning är också kontraindikationer trots att risken för fostret enligt British Society of Rheumatology sannolikt är låg eller obefintlig.

Andra dermatologiska och autoimmuna sjukdomar som indikationer

Vi brukar använda rituximab som andrahandsval vid intralesional lokalterapi av B-cellslymfom i huden, exempelvis follikulärt B-cellslymfom och marginal zone-lymfom (PCMZL, Figur 3). Utanför den officiella indikationen använder vi rituximab för svåra



Figur 3. Klinisk effekt av behandling med lokalinjektion med anti-CD20 i kutan B-cellslymfom, rituximab 10 mg/ml, 3 ml s.c., 3 ggr i veckan under 4 veckor.

och i övrigt terapiresistenta fall av autoimmuna blåsdermatoser, som pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus och paraneoplastisk pemfigus (Tabell II). Motsvarande terapi är t.ex. brentuximab vedotin (CD30-specifik mAb kopplad till tubulinhämmare) (19, 20) för kutana T-cellslymfomer, som för närvarande genomgår klinisk prövning i fas III för denna indikation. Användningen av dessa terapiformer bör begränsas till universitetssjukhusen.

Benlysta (Belimumab, anti-Blys; GSK) har nyligen registrerats för behandling av aktiv systemisk lupus erythematosus (SLE), när konventionella behandlingar inte har haft effekt. För tillfället finns det flera andra monoklonala antikroppar mot B-lymfocyter, som genomgår kliniska prövningar för behandling av autoimmuna sjukdomar. Av dessa kan man nämna t.ex. epratuzumab (anti-CD22; UCB) och anti-BAFF mAb (Eli Lilly, Anthera). Vidare befinner sig anti-CD40 ligandantikroppar (PEG-konjugerad; UCB) mot subakut lupus erythematosus i tidiga kliniska studier. Aktivering av interferon typ 1 (IFN-I) har påvisats ha en central roll i patogenesen av såväl systemisk lupus erythematosus (SLE) som dermatomyosit/polymyosit (DM/PM), RA och systemisk skleroderma (SSc) (21). Flera monoklonala antikroppar med IFN-I som mål molekyl testas för tillfället i kliniska prövningar (Tabell II) och även monoklonala antikroppar mot IL-6 (för lupusnefrit). Sannolikt kommer vi i framtiden att ha flera riktade terapialternativ för denna grupp av svåra kroniska autoimmuna sjukdomar, och vi måste därför lära känna dessa biologiska läkemedel och vara medvetna om potentiella säkerhetsaspekter.

Ett bra exempel på den viktiga roll som IL-1 spelar för autoinflammatoriska sjukdomar är effekten av canakinumab (Ilaris) på den sällsynta hereditära och besvärliga åkomman köldurtikaria och andra kryopyrinassocierade periodiska syndrom (CAPS). Canakinumab är ytterst effektiv och nästan helt utan biverkningar. Substansen ges i 150 mg subkutan injektion och redan efter några veckor kan man se lägre CRP och sänka. Effekten varar länge, minst sex månader. Blockering av IL-1 innebär stora förhoppningar eftersom det beräknas att ett flertal autoinflammatoriska och inflammatoriska sjukdomar, ända från Behçets sjukdom till RA, gikt, DM 2, asymtomatisk myelom och osteoartrit kan behandlas med anti-IL1. Detta beror på iakttagelsen att familjen med IL-1-ligander och IL-1-receptorer har en central roll vid både

akut och kronisk inflammation och att s.k. inflammasomer ("intracellular danger sensors") som bildas vid dessa tillstånd inducerar IL1 β -produktion (22).

Melanompatienter, som inte kan botas med kirurgi, har vi inte haft mycket att erbjuda de senaste årtiondena. Därför var det med stora förhoppningar som den immunostimulatoriska ipilimumab mAb togs emot för ett par år sedan (23). Nu har det framkommit att ipilimumab och BRAF-hämmaren vemurafenib visserligen förlänger patienternas livstid, men tyvärr inte botar melanom helt och hållet (23, 24). Problemet med melanom är att tumörerna är ytterst heterogena. Därför är det sannolikt att en kombination av olika monoklonala antikroppar eller monoklonala antikroppar kombinerade med ett läkemedel som hämmar signalvägsmolekyler behövs. För att det ska bli verklighet måste man utarbeta kännetecken för de olika molekyllära undergrupperna av melanom.

Biverkningar av terapi med monoklonala antikroppar

Immunsystemet är ett genialt system och det är klart att varje störande åtgärd kan leda till oväntade konsekvenser. Vid de biologiska läkemedel som nämnts här har de vanligaste biverkningarna varit infusionreaktioner (som kan förebyggas), reaktivering av latent tuberkulos eller MS, ökad frekvens av infektioner, hjärtsvikt, dyskrasi och utveckling av autoantikroppar. Paradoxalt nog kan de också framkalla nydebuterad psoriasis. Hämmare av TNF-alpha har också kopplats till en ökad risk för maligniteter som lymfom och leukemi. För att bilda sig en uppfattning om säkerheten på sikt har många länder inrättat nationella register. Ett sådant register är under utveckling också för psoriasispatienter behandlade med biologiska läkemedel i Finland.

Paradoxalt nog är ett typiskt problem med mAb-terapi över huvud taget att kroppen kan utveckla antikroppar mot själva mAb-molekylen, även mot humaniserade antikroppar (25, 26). De kan vara s.k. anti-idotyp-antikroppar, dvs. antikroppar som betraktar den terapeutiska mAb-molekylen som antigen. De vanligaste orsakerna till att avbryta behandlingen är bristande effekt och biverkningar. Bristande effekt kan bero på anti-idotyp-antikropparna. Färre än 50 procent fortsätter med biologiska läkemedel efter behandling i två år, visar danska studier. Efter fyra år hade infliximab bäst användningsstatistik, omkring

70 procent, följd av adalimumab och etanercept på cirka 40 procent (27). För att hämma antikroppsbildningen brukade man tillsätta metotrexat vid behandlingen av RA-patienter, men hos psoriasispatienter förefaller samtidig behandling med metotrexat inte inverka på resultatet. För att behålla effekten utan antikroppsbildning är ambitionen nu att utveckla fullkomligt humana monoklonala antikroppar med hjälp av diverse nya tekniker.

Eftersom vi inte på förhand kan säga vilka biverkningarna kommer att vara, ska biologiska monoklonala antikroppar användas med försiktighet. Så ska till exempel risken för reaktivering av tuberkulos alltid bedömas, och om risken är hög, ska tbc-medicinering påbörjas samtidigt.

Trots att det har påvisats att biologiska läkemedel påverkar inflammation i aterosklerotiska blodkärl, vet vi ännu inte om kontinuerlig biologisk psoriasisbehandling också minskar den associerade kardiovaskulära risken. Här bör det nämnas att användningen av en lovande ny monoklonal antikropp (briakinumab) riktad mot IL-23 måste avbrytas på grund av hjärtrelaterade biverkningar. Trots det har ustekinumab (anti-IL-12/23) än så länge inte uppvisat kardiovaskulär morbiditet. Man ska komma ihåg att det kan ta flera år för vissa biverkningar att bli uppenbara. Så var fallet med efalizumab, som återkallades 2009, sex år efter godkännandet, då tre patienter insjuknade i progressiv multifokal leukoencefalopati.

Nästa steg efter dagens biologiska läkemedel?

En uppenbar utveckling för terapeutiska monoklonala antikroppar är att koppla lämpliga toxiner till dem så att de egentligen blir immuntoxiner. Toxiner som har använts är t.ex. ricin, difteria toxin och *Pseudomonas* exotoxin (anti-CD22). Man har fått goda kliniska resultat t.ex. vid behandling av systemisk anaplastisk storcellslymfom (ALCL) och refraktär Hodgkins lymfom med Adcetris, som är en anti-CD30 kombinerad med en antitubulinagent (brentuximab vedotin). Trots att de flesta psoriasispatienter ska behandlas utan de dyra biologiska läkemedlen, utvecklas för tillfället ett flertal nya biologiska läkemedel för psoriasis, t.ex. anti-IL22 mAb. Vid sidan av dessa utvecklas också s.k. "small molecule drugs" som tas oralt. Till dessa hör ett Januskinashämmande (JAK) läkemedel (tofacitinib, Pfizer) och ett fosfodiesteras-4-hämmande läkemedel (apremilast, Celgene). Tofacitinib

godkändes i november 2012 av FDA (under namnet Xeljanz) för RA. Då JAK slås ut med tofacitinib, förhindrar man att det utvecklas receptorer för psoriasisassocierade cytokiner och med apremilast blockerar man syntesen av cytokiner.

Annamari Ranki
Hud- och allergikliniken
Hud- och allergisjukhuset
Hucs
Mejlansvägen 2
00250 Helsingfors

Bindning: Medlem i Independent Data Monitoring Committee (IDMC), Millennium, The Takeda Oncology Company (2012–2014).

Referenser

1. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts, *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1420–32.
2. Brennan FM; Chantry D; Jackson A; Maini R; Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2:244–247, 1989.
3. Feldmann M, Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis, *Nature Reviews Immunology* 2, 364–371, 2002.
4. Tracey, Kevin J.; Fong, Yuman; Hesse, David G.; Manogue, Kirk R.; Lee, Annette T.; Kuo, George C.; Lowry, Stephen F.; Cerami, Anthony, Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia, *Nature*, 330: 662–664, 1987.
5. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghayeb J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.*;36(12):1681–90, 1993.
6. Oh, CJ, Das, KM, Gottlieb AB, Treatment with anti-tumor necrosis factor α (TNF- α) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions, *J Am Acad Dermatol.*, 42: 829–830, 2000.
7. Heikkilä H, Ranki A, Cajanus S, Karvonen SL, Infliximab combined with methotrexate as long-term treatment for erythrodermic psoriasis. *Arch Dermatol.*, 141(12):1607–10, 2005.
8. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guidelines management of urticaria, *Allergy* 2009; 64: 1427–1443
9. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(4):406–11.
10. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, Engert A, Goebeler M, Hofmann S, Hunzelmann N, Karhofer F, Kautz O, Lippert U, Niedermeier A, Nitschke M, Pflütze M, Reiser M, Rose C, Schmidt E, Shimanovich I, Sticherling M, Wolff-Franke S. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases, *J Dtsch Dermatol Ges.*;6(5):366–73, 2008.
11. Lunardon L, Tsai KJ, Probert KJ, Fett N, Stanley JR, Werth VP, Tsai DE, Payne AS, Adjuvant rituximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 51 patients. *Arch Dermatol.* 2012 Sep 1;148(9):1031–6.
12. Topalian et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer, *N Engl J Med.* 2012 ;366(26):2443–54.
13. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan M, Ranki A, Pimpinelli N, Ortiz-Romero P, Dummer R, Estrach T, Whittaker S. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer.*;42(8):1014–30, 2006.

14. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, Braun D, Banerjee S. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* ;366(13):1190–9, 2012.
15. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG et al, Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis, *N Engl J Med* 366: 1181–9, 2012.
16. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB., Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Feb 21.
17. Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris, EDF Guideline, http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_on_psoriasis-version1b-2009-10-.pdf
18. Mrowietz U, et al., Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus *Arch Dermatol Res.*;303(1):1–10, 2011.
19. Duvic M, Reddy SA, Pinter-Brown L, Korman NJ, Zic J, Kennedy DA, Lorenz J, Sievers EL, Kim YH. A phase II study of SGN-30 in cutaneous anaplastic large cell lymphoma and related lymphoproliferative disorders., *Clin Cancer Res.*;15(19):6217–24, 2009.
20. Deng C, Pan B, O'Connor OA, Brentuximab vedotin, *Clin Cancer Res* 19 (1):22–7, 2013.
21. Higgs BW, Liu Z, White B, Zhu W, White WI, Morehouse C, Brohawn P, Kiener PA, Richman L, Fiorentino D, Greenberg SA, Jallal B, Yao Y. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis.*, 70(11):2029–36, 2011.
22. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117(14):3720–32, 2011. Review.
23. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, et al, Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma, *M Engl J Med* 363: 711–23, 2010.
24. Slipicevic A, och Herlyn M, Narrowing the knowledge gaps for melanoma, *Ups J Med Sci*, 117:237–243, 2012.
24. Slipicevic A, och Herlyn M, Narrowing the knowledge gaps for melanoma, *Ups J Med Sci*, 117:237–243, 2012.
25. Hwang WYK, Foote J, Immunogenicity of engineered antibodies, *Methods* 36: 3–10, 2005.
26. Alduaij W och Illidge T, The future of anti-CD20 monoclonal antibodies: are we making progress ? *Blood* 17, 117: 2993–3001, 2011.
27. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L., Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.*;164(5):1091–6, 2011

Summary

Monoclonal antibodies in dermatological therapy

Targeted therapy is today's slogan. Monoclonal antibodies (mAb) which bind to cell-membrane receptors or growth factors have proven the most successful drugs. Rituximab (anti-CD20) is used locally to treat cutaneous B-cell lymphomas and also severe autoimmune blistering diseases. The largest group of dermatological patients treated with biological drugs comprises patients with moderate to severe psoriasis treated with anti-TNF and anti-IL12/23 mAbs currently. This treatment has enabled many to return to work. In autoinflammatory diseases, anti-IL-1 β mAb, in turn, has proven effective. Although biological drugs are expensive, ca. 15 000 €/patient/year, currently some 300 new mAb are in clinical development.