

Monoklonale Antikörper

Präzisionswaffen gegen Krebs, Autoimmun- und kardiovaskuläre Erkrankungen

Tom Herschel, Ali El-Armouche, Silvio Weber

Monoklonale Antikörper sind spezifische Medikamente – und in modernen Varianten bispezifisch oder mit Zytostatika gekoppelt. Steigende Zulassungsraten für Monoklonale Antikörper (MAK) zeigen die wachsende Bedeutung dieser Therapie. Der vorliegende Beitrag beschreibt die Entwicklung der monoklonalen Antikörpertherapie von der Entdeckung bis zur klinischen Anwendung. Er gibt einen Überblick über die wichtigsten klinischen Zulassungen zur Therapie von Krebs, Autoimmunerkrankungen und auch kardiovaskulären Erkrankungen.

Die Erfolgsgeschichte | Die außerordentliche Bedeutung von MAKs in der Medizin wird durch diese drei Meilensteine illustriert:

- ▶ Mit der Serumtherapie gelang am Ende des 19. Jahrhunderts ein bahnbrechender Vorstoß zur erfolgreichen Behandlung der oft tödlich verlaufenden Diphtherie [1]. Hierfür erhielt Emil von Behring 1901 den ersten vergebenen Nobelpreis für Medizin/Physiologie. Das grundlegende Verständnis zur Wirkungsweise von Antikörpern entstand aus dieser Entdeckung.
- ▶ Aufbauend auf diesen Erkenntnissen veröffentlichte 1948 die Schwedin Astrid Fagraeus die erste detaillierte Beschreibung von Antikörpern. Im Jahre 1972 erhielten Gerald Edelman und Rodney Porter den Nobelpreis für die genaue chemische Strukturbeschreibung von Antikörpern [2].

- ▶ Für die Entdeckung der Hybridom-Technik zur Herstellung monoklonaler Antikörper erhielten César Milstein und Georges Köhler den Nobelpreis. Mit dieser Technik gelang die endgültige Translation der vorherigen Erkenntnisse in die klinische Anwendung.

Struktur und Funktion | Das charakteristische Y-förmige Glykoprotein eines MAKs zeigt ▶ **Abb. 1**. Aktivierte B-Zellen produzieren diese Immunglobuline (Ig) zur Abwehr von Antigenen [3]. Die variablen Domänen der Ig exprimieren durch verschiedene molekularbiologische Mechanismen 10^9 bis 10^{12} Varianten – damit sind theoretisch alle vorstellbaren Antigene erkennbar. Die nachfolgende Steuerung des Immunsystems leistet die konstante Domäne, die aus fünf Ig-Hauptklassen (IgA, IgD, IgE, IgG und IgM) stammen kann.

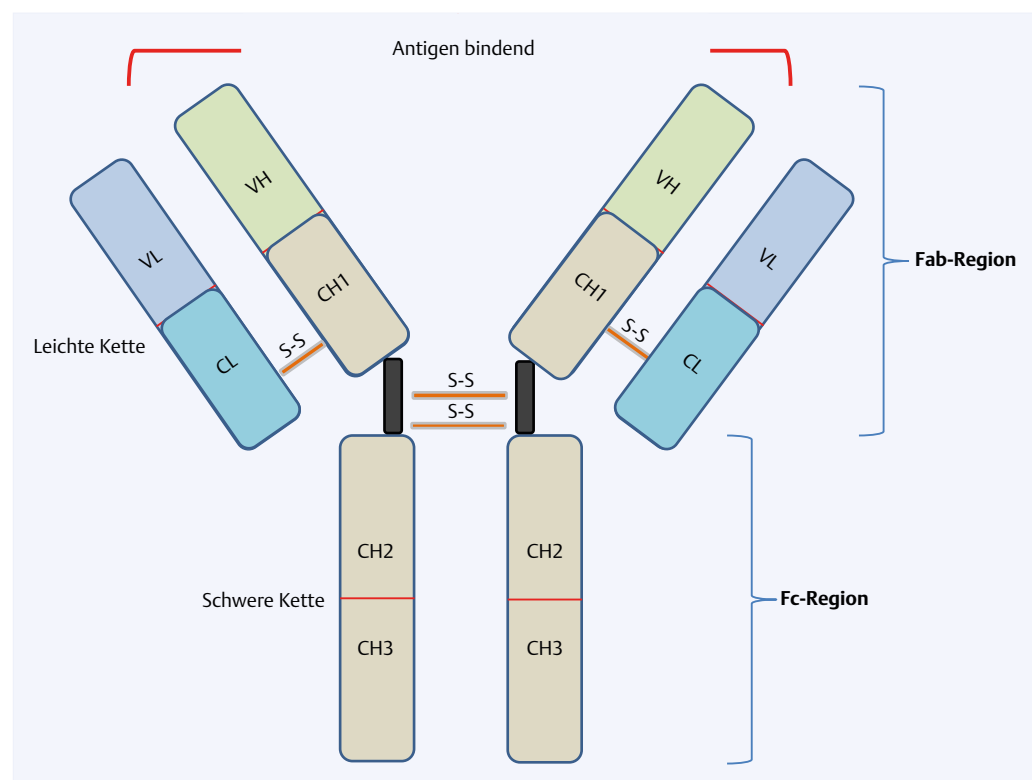


Abb. 1 Charakteristischer Aufbau eines monoklonalen Antikörpers.

VL = Variable Light chain (Variable Leichte Kette)
 VH = Variable Heavy chain (Variable Schwere Kette)
 CL = Constant Light chain (Konstante Leichte Kette)
 CH = Constant Heavy chain (Konstante Schwere Kette)

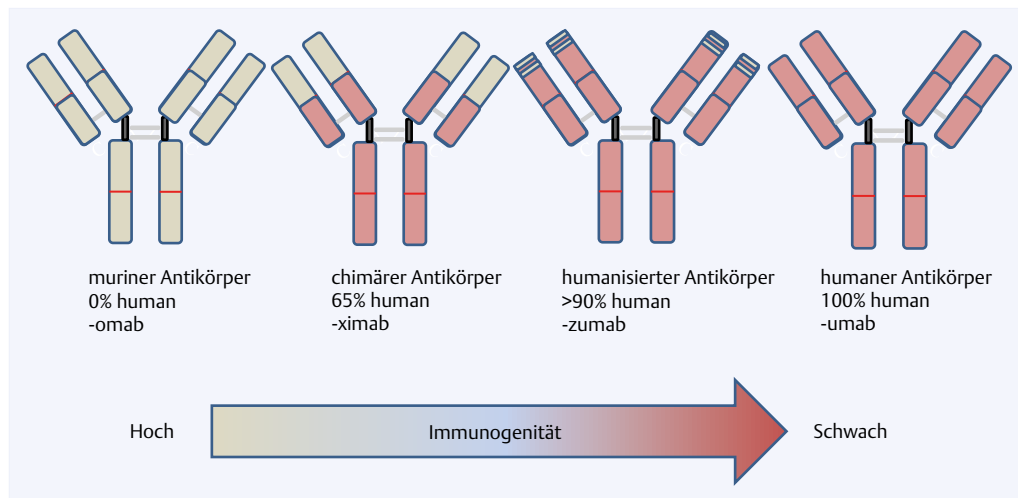


Abb. 2 Humanisierung von MAKs und Nomenklatur.

Die IgG-Klasse ist am einfachsten herzustellen und hat die längste nützliche Wirkung mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Tagen [4].

Herstellung | Die kontrollierte und reproduzierbare Herstellung von MAKs durch die von Milstein & Köhler entwickelte Hybridom-Technik ermöglichte die Translation in die klinische Therapie. Hierfür werden zuerst Mäuse mit dem Zielantigen immunisiert. Antikörper-produzierende B-Zellen aus diesen Mäusen werden mit unbegrenzt teilbaren Myelomazellen fusioniert. Die hieraus entstandenen Hybridzellen werden selektiert auf Epitop-Bindungsstärke ihrer Antikörper und möglichst geringer Kreuzreaktion mit anderen Antigenen. Die gewünschten Antikörper können nun in theoretisch unbegrenzter Menge und gleichbleibender Qualität produziert werden.

Humanisierung | Der erste zugelassene MAK Muro-monab zeigte in der Anwendung schnell, dass eine erhöhte Immunogenität und Eliminationsrate die größte Schwachstelle des murinen MAKs waren [5]. Daraufhin wurde in schrittweisen Verfahren der Anteil muriner Proteinsequenzen gegen humane Sequenzen ausgetauscht (► **Abb. 2**). Zunächst wurden chimäre (ximab), dann humanisierte (zumab) und letztendlich humane (umab) Antikörper für verschiedene Therapien zugelassen [6, 7].

Wirkmechanismen von MAKs

Antigenspezifisch | MAKs verbinden zwei verschiedene Wirkungen miteinander, die sich aus ihrem spezifischen Aufbau heraus ergeben.

Sie binden mit maximaler Effizienz an ihr Zielmolekül (z. B. einen Wachstumsfaktor-Rezeptor, ein Zytokin oder ein Adhäsionsmolekül) und können dieses allein hierdurch in ihrer Wirkung neutralisieren, aber auch aktivieren.

Immunaktivierung | Zum anderen löst der nicht-bindende Teil des MAKs eine spezifische Aktivierung des Immunsystems aus.

Die wichtigsten Reaktionen sind hierbei:

- **ADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity)**
Rekrutierung und Aktivierung von zytotoxischen T- und NK-Zellen
- **CDC (Complement-Dependent Cytotoxicity)**
Initialisierung der Komplementkaskade zur Opsonierung und anschließenden Lyse von (Tumor-)Zellen [6].

Während der erste Mechanismus häufig eine wichtige Rolle bei der Behandlung von (Auto-) Immunerkrankungen spielt, kommt der zweite Mechanismus vorrangig bei hämatologisch/onkologischen Krankheitsbildern zum Einsatz. Hierbei können nicht nur die Tumorzellen direkt angegriffen werden, sondern auch wichtige Versorgungsstrukturen, wie Blutgefäße oder Tumor-assoziierte Immunzellen und Stromazellen [8].

Pharmakokinetik | Antikörper können grundsätzlich in jedes Gewebe eindringen, Ausnahme bildet die Blut-Hirn-Schranke [6]. Sie können nur über verschiedene parenterale Wege appliziert werden, da sie selbst verdaubare Proteinstrukturen sind. Intravenöse Applikation ist die beste Methode in Bezug auf Bioverfügbarkeit, Anschlaggeschwindigkeit und Verabreichungsmenge [9]. Die subkutane und intramuskuläre Verabreichung erlaubt Selbstadministration, bringt aber eine geringere Bioverfügbarkeit mit sich. Die Elimination der MAKs aus dem Kreislauf geschieht über zwei verschiedene Wege:

- **target-mediated disposition:** fortlaufender Abbau nach Antigenkontakt durch Endozytose und lysosomaler Degradation. Dieser Prozess ist von der Membranbindung der Antikörper abhängig und somit sättigbar und nicht linear.
- **unspezifischer Eliminierung** durch phagozytierende Zellen und Endothelzellen des retikulo-histiocytären Systems: Dieses System entfernt

sowohl membrangebundene als auch freie MAKs, ist nicht sättigbar und daher ein linearer Prozess [10].

In Abhängigkeit von Antigen und Antikörper finden beide Prozesse gleichzeitig statt.

Leber und Niere spielen außer bei pathologischen Zuständen keine signifikante Rolle [6].

Sicherheitsaspekte bei MAKs

Nebenwirkungen | In Abhängigkeit von der MAK-Struktur und des Ziel-Antigens ergeben sich für die Antikörper spezifische unerwünschte Nebenwirkungen.

- ▶ **Target-related Toxizität:** spezifisch für den jeweiligen Antikörper. TNF-alpha Blocker zum Beispiel können durch ihre immunsuppressive Wirkung zu Infektionen führen [11].
- ▶ **Modality-related Toxizität** ist ein generelles Problem: Besonders die murinen MAKs sind selbst potenzielle Antigene für das Immunsystem. Auto-Antikörper-Reaktionen beeinflussen den Therapie-Erfolg dramatisch und können den Abbruch erzwingen [12]. Infusionsreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, (Kardio-) Myopathien, Blutdruckabfall und Bronchospasmen gehören zu den typischen unerwünschten Nebenwirkungen [12]. Anaphylaktische Reaktionen auf das Fremdeiweiß werden ebenfalls als seltene Nebenwirkung beobachtet [13].
- ▶ Ein weiteres Problem ist der Mangel an spezifischen Tumorantigenen. Das Tumorantigen EGFR2/HER2 kommt zum Beispiel nicht nur auf der Zelloberfläche bestimmter Brust- und Magentumoren vor, sondern auch auf gesunden Herzmuskelgewebe [14]. Die Behandlung des Mammakarzinoms mit dem HER2 Antikörper

per Trastuzumab sollte daher immer regelmäßige Herzkontrollen mit einschließen.

Zytokin-Sturm | Aufgrund der missglückten klinischen Studien mit dem CD28-Rezeptor Antikörper TGN1412 erlangte der Begriff des Zytokin-Sturms (cytokine storm) weltweites Momentum [15]. Diese Nebenwirkung mit ggf. fatalen Konsequenzen beruht auf der ungesteuerten Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten. Durch massive Zytokin-Freisetzung werden zunächst nur leichte grippeähnliche Symptome registriert, die dann aber zu schwerwiegenden, schock-ähnlichen Zuständen anwachsen können. Beeinträchtigungen der Atmung, des Kreislaufs und irreversible neuropsychiatrische Schäden bis hin zum Tod sind möglich.

Zulassungen von MAKs

Mehr als 40 MAKs verfügbar | Derzeit sind bereits mehr als 40 MAKs in der EU für verschiedenste hämatologisch/onkologische, immunmodulatorische und kardiovaskuläre Krankheitsbilder zugelassen. Zudem befinden sich derzeit über 70 MAKs in klinischer Erprobung [16]. In den folgenden Kapiteln werden für diese Krankheitsbilder repräsentative MAKs detaillierter beschrieben.

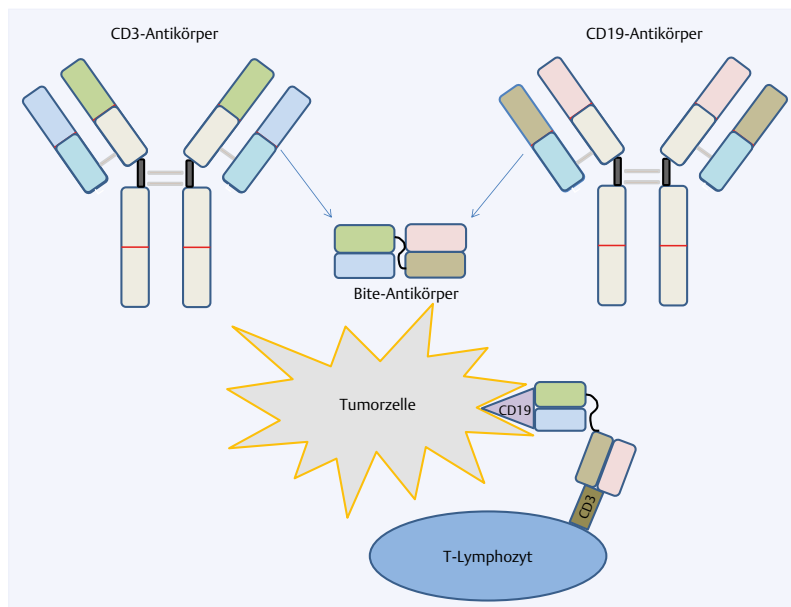
Hämatologisch/onkologisch wirksame MAKs

Trastuzumab | Wird bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom eingesetzt, die eine Überexpression des EGF-Rezeptors 2 zeigen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR2/HER2) [17]. Trastuzumab blockiert die Signaltransduktion des EGFR2/HER2 und hemmt damit die Proliferation der Tumorzellen. Außerdem kann eine durch den Antikörper ausgelöste antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität (ADCC) ein weiterer Vorteil in der Behandlung des Mammakarzinoms sein. Allerdings besteht unter Therapie das Risiko einer verstärkten Kardiotoxizität, da auch Herzzellen HER2-Rezeptoren tragen.

Bevacizumab | Wurde für die Behandlung des metastasierten Kolon- oder Rektumkarzinoms als Kombinationstherapie in Deutschland im Jahre 2005 zugelassen [18]. Mittlerweile wird dieser MAK zur Behandlung verschiedener fortgeschrittener Karzinome (Lungen-, Brust-, Ovarial-, Nierenzellkarzinom) eingesetzt. Durch seine Bindung an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor) hemmt er die Bindung des endogenen Liganden auf der Oberfläche von Endothelzellen. Ziel ist es die Angiogenese von Tumoren und damit das Tumorwachstum einzugrenzen.

Rituximab | Rituximab ist seit 1998 für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen zugelassen [19]. Der Antikörper richtet sich gegen das Oberflächen-

Abb. 3 Schematische Darstellung des BiTE Blinatumomab.



molekül CD20, welches auf den Vorstufen und malignen Lymphomzellen, aber nicht auf reifen Plasmazellen exprimiert wird. Die Wirkung wird durch ADCC, CDC und Apoptose vermittelt. Die wichtigsten unerwünschten Nebenwirkungen sind dabei die Lymphopenie und die Dermatotoxizität.

Pembrolizumab | Ist seit 2015 zur Behandlung von nicht-resezierbaren oder metastasierenden Melanomen als Mittel der zweiten Wahl zugelassen. Es ist ein humanisiertes IgG4- κ -Immunglobulin, das mit dem PD-1-Rezeptor auf T-Zellen interagiert und so die Bindung der Liganden hemmt [20]. Dadurch wird die T-Zell-Proliferation, die Bildung von Zytokinen und somit die Immunantwort gegen entartete Zellen gesteigert. Der Wirkstoff wird alle drei Wochen intravenös verabreicht und kann die typische modality-related Toxizität wie Übelkeit, Fatigue und Pruritus verursachen, wird aber im Allgemeinen gut vertragen.

Immunmodulatorisch wirksame MAKs

Tocilizumab | Wird bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis und Morbus Still (Juvenile idiopathische Arthritis) eingesetzt. Zielmolekül ist der Interleukin-6 Rezeptor (IL-6R) und die hiermit verbundene intrazelluläre Signaltransduktion, welche durch Tocilizumab blockiert wird [21]. In Kombination mit Methotrexat oder als Monotherapie konnten positive Effekte für Patienten festgestellt werden. Die Entzündungsreaktionen können unterbrochen werden. Rund 30% der Patienten erreichten in den Phase-3-Studien innerhalb von 24 Wochen eine vollständige Remission. Allerdings wird z. Zt. der Zusammenhang zwischen der Gabe von Tocilizumab und dem Auftreten von Psoriasis diskutiert [22].

Adalimumab | Ein TNF-alpha Blocker. Dieser rein humane Antikörper richtet sich gegen das Zytokin TNF-alpha, bindet dieses und stört dessen Aktivität [23, 24] – nebenbei ist er eines der teuersten Medikamente auf dem deutschen Markt. Dieser MAK kommt vor allem bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis Arthritis, Spondylitis ankylosans, aber auch bei Morbus Crohn oder Collitis ulcerosa zum Einsatz. Durch einen raschen Wirkungseintritt werden Reparaturprozesse angeregt. Allerdings ist durch den Wirkmechanismus das Infektionsrisiko erhöht, z. B.

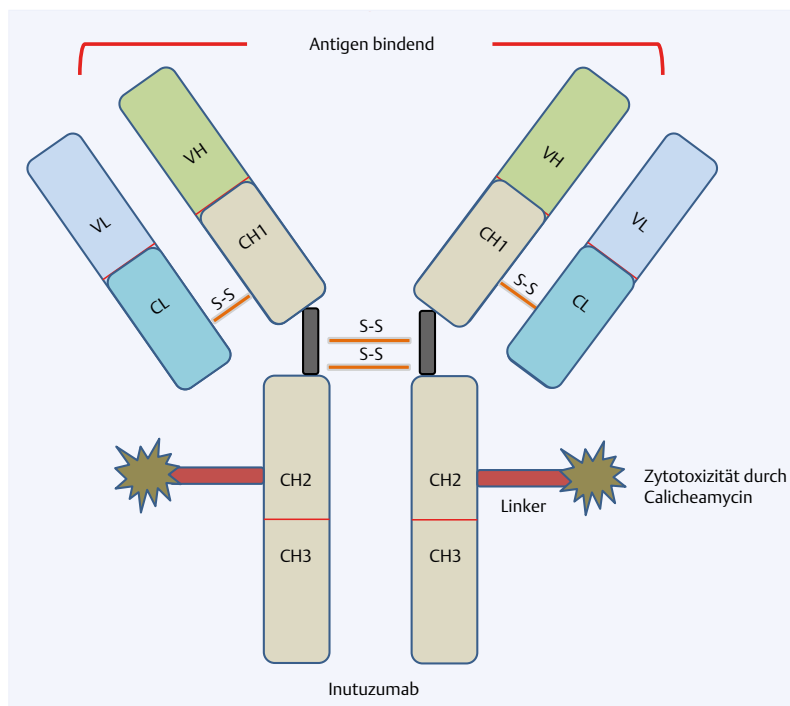


Abb. 4 Schematische Darstellung eines ADCs (Antibody Drug-conjugates).

die Reaktivierung einer Tuberkulose, und Tumorgenese vor allem von Lymphomen gesteigert.

Ocrelizumab | Wurde auf Basis von Rituximab entwickelt und wird derzeit in klinischen Studien zur Behandlung der Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose geprüft [25]. Der Antikörper richtet sich gegen CD20-positive B-Zellen und eliminiert sie durch Aktivierung des körpereigenen Immunsystems. Bisher wurde das Medikament noch nicht zugelassen, zeigte aber bei schubförmig-wiederkehrender Multipler Sklerose positive und sehr vielversprechende Wirkungen für den Patienten.

Kardiovaskulär wirksame MAKs

Abciximab | Als kurzfristige Herzinfarktprophylaxe kann das inhibitorisch an Glykoprotein-IIIb/IIIa-Rezeptoren bindende Fab-Fragment Abciximab eingesetzt werden [26]. Die Vermeidung ischämischer kardialer Komplikationen wird dadurch erreicht, dass die Aggregation der Thrombozyten gehemmt wird. In Kombination mit Heparin und Acetylsalicylsäure kann Abciximab in der Therapie einer instabilen Angina pectoris genutzt werden, wenn die Standardtherapie erfolg-

Herkömmliche Arzneimittel (Small Molecules, SMOL)	Monoklonale Antikörper (MAK, Biological, BIOL)
Meist orale Gabe	Parenterale Gabe
Gute Spezifität	Hohe Spezifität
Elimination durch Leber und Niere	Elimination durch Endo- und Phagozytose
Kurze Halbwertszeit (häufigere Gaben)	Lange Halbwertszeit
Teilweise Passage Blut-Hirn-Schranke	Keine Passage Blut-Hirn-Schranke

Tab. 1 Essenzielle Unterschiede in der Funktion und Wirkungsweise zwischen synthetischen Small Molecules und Monoklonalen Antikörpern. MAK: Monoklonaler Antikörper.



Cand. med. Tom Herschel
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Fakultät Carl-Gustav-Carus, Technische Universität Dresden, Medizinstudent und Doktorand



Prof. Dr. med. Ali El-Armouche
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Fakultät Carl-Gustav-Carus, Technische Universität Dresden, Institutsdirektor, Schwerpunkt: Pathophysiologie und Pharmakologie kardiovaskulärer Erkrankungen



Dr. rer. nat. Silvio Weber
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Fakultät Carl-Gustav-Carus, Technische Universität Dresden, Arbeitsgruppenleiter, Schwerpunkt: Pathophysiologie und Pharmakologie kardiovaskulärer Erkrankungen

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

DOI 10.1055/s-0042-102980
Dtsch Med Wochenschr 2016; 141: 1390–1394
© Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

los ist. Der Aggregationshemmer verursacht jedoch häufig eine ungewollte Thrombozytopenie, Hypotonie und Bradykardie.

MAKs versus herkömmliche Arzneimittel – oder kombinieren!

Bisherige Erfolge in der MAK-basierten Therapie legen die weitere Verbesserung und Neuentwicklung dieser sogenannten Biologicals (BIOLs) für bisherige und zukünftige Zielmoleküle nahe. Die wesentlichen Unterschiede zu den herkömmlichen Arzneimitteln (small molecules, SMOL) sind in ► **Tab. 1** noch einmal zusammengefasst.

Bi-spezifische MAKs als neue Option gegen Krebs |

Mit dem BiTE (bispecific T-Cell engaging) Blinatumomab entwickelt sich die Therapie mit MAKs in eine neue Richtung. Es ist die erste Zulassung eines bispezifischen MAK durch die FDA. Blinatumomab (► **Abb. 3**) ist ein Fusionsprotein aus zwei verschiedenen single-chain variable fragments (scFvs), die durch einen Peptidlinker verbunden sind [27]. Hierbei bindet ein Arm gegen CD19, das sehr stark auf B-Zellen von Patienten mit akuter lymphoide Leukämie (ALL) exprimiert ist. Der zweite Arm bindet an CD3 auf der Oberfläche zytotoxischer T-Zellen und aktiviert sie dadurch. Letztlich werden die Krebszellen durch ADCC eliminiert.

Gefahr durch Zytokin-Sturm? |

Präklinische Studien in Zellen und Tiermodellen zeigten dabei, dass durch ein BiTE mehrere T-Zellen aktiviert werden können, ohne einen gefährlichen Zytokinsturm auszulösen [28]. In einer kleinen Phase II Studie in ALL-Patienten mit verbleibender Rest-erkrankung nach Chemotherapie wurden beachtliche Komplettremissionsraten von 80% erreicht. Auch in größeren Phase II Studien konnte Blinatumomab eine spürbare Verlängerung der mittleren Überlebenszeit zeigen, wenn auch nicht mit dem ursprünglich erhofften Erfolg [29].

Antibody Drug Conjugates (ADC) |

Diese Konjugate vereinen positive Eigenschaften hochspezifischer MAKs mit der Effektivität und einfachen Herstellung von SMOLs. Krebszellen z.B. werden gezielt und mit wenig Nebenwirkungen angegriffen [30,31]. Durch die Kombination von BIOLs und SMOLs könnte eine enorme Steigerung der therapeutischen Breite bei gleichzeitiger Erhöhung der Spezifität (z.B. durch Gewebe-spezifische MAKs) erreicht werden. Inotuzumab Ozogamicin ist ein ADC (► **Abb. 4**), das ebenfalls zur Behandlung gegen ALL eingesetzt werden soll. In einer Phase I Studie wurden Komplettremissionsraten von 68% erreicht [32]. Die Antikörper spüren diese Proteine im Körper gezielt auf und heften sich an die Oberfläche der Krebszellen. Die biochemische Reaktion zwischen Antikörper und Zielprotein (Antigen) löst ein Signal in der Tumorzelle aus, die daraufhin den Antikörper – mitsamt

dem Wirkstoff – in sich aufnimmt. Wie in einem trojanischen Pferd gelangt das Gift (z.B. Calicheamicin) auf diese Weise ins Innere der Krebszelle.

Konsequenzen für Klinik und Praxis

- Die Bedeutung und Anzahl der sowohl für die Therapie als auch für die Diagnostik zugelassenen monoklonalen Antikörper (MAKs) nimmt stetig zu und wird in Zukunft einen entsprechenden Anteil im klinischen Alltag einnehmen.
- Das spezifischere Wirkungsprinzip und klinische Vorteile gegenüber herkömmlicher Standardtherapien stellt einen wichtigen Fortschritt dar.
- Eine höhere Sicherheit und ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis von MAKs sind die Herausforderungen für die nächsten Jahre bzw. Jahrzehnte.

Literatur

- 1 Murphy JR. Corynebacterium Diphtheriae. In: Baron S, Hrsg. Medical Microbiology. 4th. Aufl. Galveston (TX); 1996
- 2 Ribatti D. Edelman's view on the discovery of antibodies. Immunol Lett 2015; 164: 72–75
- 3 Padlan EA. Anatomy of the antibody molecule. Mol Immunol 1994; 31: 169–217
- 4 Kapur R, Einarsdottir HK, Vidarsson G. IgG-effector functions: "the good, the bad and the ugly". Immunol Lett 2014; 160: 139–144
- 5 Sgro C. Side-effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3: bibliographic review. Toxicology 1995; 105: 23–29
- 6 Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. Circulation 2013; 127: 2222–2230
- 7 Liu JK. The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. Ann Med Surg 2014; 3: 113–116
- 8 Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. Biochemical and biophysical research communications 2005; 333: 328–335
- 9 Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. Keio J Med 2011; 60: 37–46
- 10 Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today 2006; 11: 81–88
- 11 Dige A, Hvas CL, Deleuran B, et al. Adalimumab treatment in Crohn's disease does not induce early changes in regulatory T cells. Scand J Gastroenterol 2011; 46: 1206–1214
- 12 Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies. Nat Rev Drug Discov 2010; 9: 325–338
- 13 Vultaggio A, Maggi E, Matucci A. Immediate adverse reactions to biologicals: from pathogenic mechanisms to prophylactic management. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 262–268
- 14 Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 29–36

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-102980>

- 15 Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006; 355: 1018 – 1028
- 16 Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. *mAbs* 2015; 7: 9 – 14
- 17 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687 – 697
- 18 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2004; 350: 2335 – 2342
- 19 Perez-Gala S, Delgado-Jimenez Y, Goiriz R, et al. Cytokine-release syndrome related to rituximab limited to lesions and excision scars of lesions of primary cutaneous lymphoma. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1516 – 1517
- 20 Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134 – 144
- 21 Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol* 2013; 40: 113 – 126
- 22 Grasland A, Mahe E, Raynaud E, et al. Psoriasis onset with tocilizumab. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 541 – 542
- 23 Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2: CD007848
- 24 van der Heijde D, Breban M, Halter D, et al. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab. *Rheumatology* 2015; 54: 1210 – 1219
- 25 Bridel C, Lalive PH. Update on multiple sclerosis treatments. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w14012
- 26 King S, Short M, Harmon C. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: The resurgence of tirofiban. *Vasc Pharmacol* 2015, DOI: 10.1016/j.vph.2015.07.008
- 27 Garber K. Bispecific antibodies rise again. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13: 799 – 801
- 28 Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2493 – 2498
- 29 Zugmaier G, Gokbuget N, Klinger M, et al. Long-term survival and T-Cell kinetics in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia who achieved minimal residual disease response following treatment with Anti-CD19 BiTE(R) antibody construct blinatumomab. *Blood* 2015, DOI: 10.1182/blood-2015-06-649111
- 30 Chari RV, Miller ML, Widdison WC. Antibody-drug conjugates: an emerging concept in cancer therapy. *Angewandte Chemie* 2014; 53: 3796 – 3827
- 31 Zolot RS, Basu S, Million RP. Antibody-drug conjugates. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 259 – 260
- 32 Hoelzer D. Targeted therapy with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 701 – 706