

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Abteilung für Dermatologie
(Allgemeine Dermatologie mit Poliklinik)**

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Röcken

Sektion für Dermatologische Onkologie

Leiter: Prof. Dr. C. Garbe

Interleukin-10 Therapie bei Psoriasis

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard Karls Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Hans-Peter Christian Schmid

2005

Dekan: Prof. Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. P. Brossart

Für meine Mutter, die heute sehr stolz wäre

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	1
1.1	Definition	1
1.2	Formen der Psoriasis	1
1.3	Epidemiologie der Psoriasis	2
1.4	Klinik	2
1.5	Histologie.....	4
1.6	Ätiologie (Immunologie/Pathogenese)	5
1.7	Behandlungskonzepte	9
	1.7.1 Lokalthherapie	9
	1.7.2 Systemische Therapie	9
	1.7.3 Naive Immunantwort.....	11
1.8	Neue Therapiemöglichkeiten	14
	1.8.1 T-Zell-Rezeptor Blocker:	14
	1.8.2 Blockade von kostimmulierende Molekülen:.....	14
	1.8.3 Blockade von Adhäsionsmoleküle	15
	1.8.4 Zytokingerichtete Therapie.....	15
	1.8.5 Anti-Zytokin-Antikörper.....	16
	1.8.6 Zytokinswitch	17
1.9	Interleukin-10	18
1.10	Allgemeine Wirkungsweise von Interleukin-10	20
1.11	Psoriasis und Interleukin-10	24
	1.11.1 Zusammenfassung	25
1.12	Nebenwirkungen der Psoriasisstherapie mit Interleukin-10	25
1.13	Ziele der Arbeit und Fragestellung	26
	1.13.1 Fragestellung.....	28
2	<i>Patienten und Methoden</i>	29
2.1	Studiendesign	29
	2.1.1 Einschlusskriterien.....	30
	2.1.2 Ausschlusskriterien.....	30
	2.1.3 Abbruchkriterien	31
2.2	Untersuchungs- und Dokumentationsverfahren	32
	2.2.1 PASI-Score	32
	2.2.2 Fotodokumentation.....	32
	2.2.3 20-Mhz-Sonographie	33
	2.2.4 Histologie.....	33
	2.2.5 Laborchemische Parameter	34
2.3	Studienablauf und -durchführung	35
	2.3.1 Tabelle 3: Dokumentationen und Untersuchungen im Überblick	36
2.4	Statistische Auswertung	37

3 Ergebnisse	38
3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs	38
3.2 Patientenkasuistiken	40
3.2.1 Fall 1	40
3.2.2 Fall 2	44
3.2.3 Fall 3	47
3.2.4 Fall 4	51
3.2.5 Fall 5	54
3.2.6 Fall 6	57
3.2.7 Fall 7	60
3.2.8 Fall 8	63
3.2.9 Fall 9	67
3.2.10 Fall 10	71
3.3 Prozentuale Besserung des PASI-Scores im Verlauf	75
3.4 Gesamtüberblick PASI Verlauf aller 10 Probanden unter Therapie	77
3.5 Laborparameter des Gesamtkollektivs	78
3.5.1 Erythrozyten	79
3.5.2 Hämoglobin	80
3.5.3 Hämatokrit	81
3.5.4 Leukozyten	82
3.5.5 Monozyten	83
3.5.6 Lymphozyten	84
3.5.7 Thrombozyten.....	85
3.6 Messung der Dermisdicke und Epidermisdicke	86
3.6.1 Sonographische Messung der Dermisdicke.....	87
3.6.2 Histologie und Epidermisdickenmessung.....	88
4 Diskussion	90
4.1 Beurteilung des klinischen Verlaufs des Gesamtkollektivs	90
4.2 Beurteilung des individuellen klinischen Verlaufs	93
4.3 Beurteilung der unterschiedlichen Dosisintervalle	96
4.4 Nebenwirkungen und Blutbildveränderungen	97
4.5 Studiendesign/-ablauf	99
4.6 Schlussfolgerung und Zukunftsperspektive	100
5 Zusammenfassung	106
6 Literaturverzeichnis	109

1 Einleitung

Die Psoriasis vulgaris ist eine erbliche Hauterkrankung, die mit Rötung und Schuppung der Haut einhergeht. Hat sich die Erkrankung manifestiert, leiden die Betroffenen lebenslang unter den Stigmata der Erkrankung. Eine Heilung ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Im letzten Jahrzehnt hat sich ein neues Verständnis der Pathophysiologie entwickelt, welches zahlreiche Ansätze für neue symptomatische Therapien eröffnete. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Studie zur Therapie der Psoriasis mit Interleukin-10 (IL-10) durchgeführt. In der theoretischen Einleitung wird zunächst auf Merkmale der Erkrankung eingegangen, bevor sowohl herkömmliche als auch neue Behandlungskonzepte beschrieben werden.

1.1 Definition

Die Psoriasis vulgaris ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung mit genetischer Disposition. Die Erkrankung zeigt sich charakteristischer Weise durch erythemato-squamöse Effloreszenzen unterschiedlicher Konfiguration und Ausprägung.

Auch eine Nagelbeteiligung wird häufig beobachtet. In etwa 5% der Fälle kommt es zur Ausbildung einer Arthropathie (Braun-Falco et al., 1995). Eine Beteiligung von inneren Organen tritt nicht auf (Zachariae, 1994).

1.2 Formen der Psoriasis

Abhängig vom Beginnalter kann die Psoriasis in 2 Typen unterteilt werden:

Während sich Typ 1 erstmalig im Jugendalter (Häufigkeitsgipfel zwischen dem 16. und 22. Lebensjahr) manifestiert, tritt Typ 2 im mittleren bis höheren Erwachsenenalter (Häufigkeitsgipfel zwischen dem 57. und 60. Lebensjahr) auf. Ungefähr 3/4 aller Erkrankten sind dem Typ 1 zuzuordnen.

Dieser Typ zeichnet sich durch hohe familiäre Belastung und schwere Hautsymptomatik aus. Bei dem überwiegenden Teil der Typ 1-Patienten kann durch mechanische Provokation der Haut, den sogenannten isomorphen Reizeffekt (Köbner-Phänomen), eine typische psoriatische Läsion provoziert

werden. Häufig findet sich eine Assoziation mit HLA-Cw6 und HLA-DR7, seltener eine Assoziation zu HLA-B13 und HLA-B17.

Das verbleibende Viertel der Psoriasispatienten gehört dem Typ 2 an. Merkmale dieser Gruppe sind eine relative leichte Ausprägung der Erkrankung und fehlende familiäre Häufung. Das Köbner-Phänomen lässt sich selten auslösen und es besteht nur eine geringe Assoziation zu den oben erwähnten HLA-Typen (Christophers & Henseler, 1992; Henseler & Christophers, 1985).

1.3 Epidemiologie der Psoriasis

Die Prävalenzrate der Psoriasis wird schon seit vielen Jahrzehnten in den westlichen Ländern mit 2% angegeben, dies entspricht ungefähr der Häufigkeit des Diabetes mellitus (Braun-Falco et. al, 1995).

Innerhalb geographischer Regionen und ethnischer Gruppen variiert die Prävalenz der Psoriasis stark. In Europa herrscht ein leichtes Nord-Süd-Gefälle, insgesamt zeigt sich aber nur eine geringe Variationsbreite von 2,5-3,2% in Dänemark, 1,4% in Norwegen und 1,55% in Kroatien. In den USA wird die Prävalenz auf ungefähr 4,6% geschätzt, wohingegen nur 0,7% der schwarzen Amerikaner eine Psoriasis zeigen (Prinz, 2001).

1.4 Klinik

Das typische Bild einer Psoriasis vulgaris sind scharfbegrenzte rötliche Papeln und Plaques, welche mit silbrig-glänzenden Schuppen bedeckt sind. Am häufigsten treten diese Hautveränderungen an den Streckseiten der Extremitäten, am behaarten Kopf und im Bereich der Lumbosakralregion auf. Prinzipiell können die Effloreszenzen auch an jeder anderen Körperstelle lokalisiert sein (Braun-Falco et al, 1995).

Klinische Erscheinungsbilder der Psoriasis

Die **Psoriasis Vulgaris** variiert stark in Größe und Konfiguration der Läsionen, sowie in ihrer Lokalisation und Ausbreitung. Als Minimalvariante zeigen sich bei der Psoriasis guttata nur vereinzelte kleine punktförmige Hautveränderungen.

Dagegen wird die Ausdehnung auf das gesamte Integument als Erythrodermia psoriatica bezeichnet.

Im Laufe der Erkrankung treten häufig Veränderungen der Nägel auf, welche unterteilt werden in:

-symptomlose, kleine trichterförmige Einziehungen der Nagelplatte, den sogenannten **Tüpfelnägeln**

-**Umschriebene Onycholysen**, welche meist marginal als scharf begrenzte Ablösungen der Nagelplatte gelb-bräunlich imponieren. In der Mitte des Nagels bezeichnet man diese Veränderung als **Ölfleck**

-**Nageldystrophien**, d.h. schmerzhaft Verdickungen und Verwerfungen des gesamten Nagels

Bei ungefähr 5-7% der Psoriatiker entwickelt sich eine **Psoriasis arthropathica**. Meist sind die peripheren Gelenke involviert, seltener werden die Wirbelsäule und das Iliosakralgelenk befallen. Diese Gelenkbeteiligung tritt vorwiegend beim Typ 1 auf, wobei eine Assoziation mit HLA-B27 überdurchschnittlich häufig ist und die Rheuma-Serologie in der Regel (i.d.R.) negativ ist.

Die **Psoriasis pustulosa** ist eine seltene (ca. 2%), durch sterile, spongiforme Pusteln gekennzeichnete Form der Psoriasis. Nach Verlauf und Lokalisation kann zwischen Typ Zumbusch (akute pustulöse Eruption am gesamten Körper) und Typ Barber (akral lokalisiert) unterschieden werden (Jung, 1998).

Die Diagnose der Psoriasis ist anhand der typischen klinischen Erscheinung meist einfach zu stellen. In schwierigen Fällen gestattet das Auslösen von 3 Phänomenen an den einzelnen Herden die Psoriasisdiagnose.

Kerzenwachsphänomen: Durch Kratzen an den Schuppen mit einem Spatel, lösen sich diese ab.

Phänomen des letzten Häutchens: Nach Entfernung des Schuppenmaterials kann ein zusammenhängendes blattartiges Häutchen entfernt werden.

Phänomen der punktförmigen Blutungen (Auspitz-Phänomen): Nach Entfernen des letzten Häutchen kommt es durch die Verletzung des freigelegten Papillarkörper zu einer punktförmigen Blutung. Das letzte der 3

genannten Phänomene ist das einzige psoriasispezifische Phänomen, das praktisch nur bei dieser Erkrankung auslösbar ist (Braun-Falco et al., 1995).

1.5 Histologie

Trotz der phänotypischen Vielfalt in der klinischen Ausprägung findet sich ein fast einheitlicher histopathologischer Befund, welches in Abbildung 1 dargestellt ist.

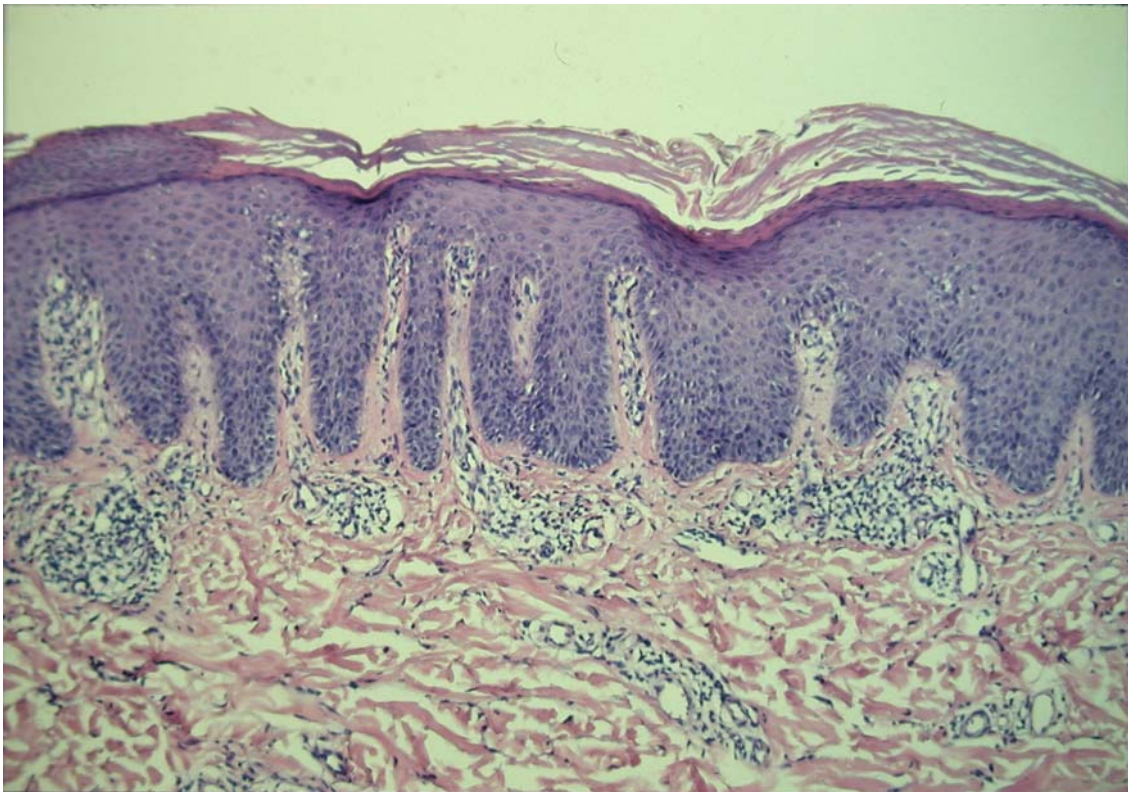


Abbildung 1: Histologie (HE-Färbung) FR 06 vor Therapie

Im Vordergrund steht das Bild einer Entzündung. In der Epidermis und oberen Dermis finden sich aktivierte Lymphozyten und Makrophagen. Je nach Krankheitsaktivität strömen neutrophile Granulozyten in die Epidermis ein. Diese ist stark verdickt und weist abschnittsweise eine fehlerhafte Verhornung (Parakeratose) mit Verlust des Stratum granulosum auf. Die Reteleisten sind verlängert und der hyperplastische Papillarkörper ist von gewundenen Kapillaren durchzogen. Die hypertrophen Keratinozyten weisen eine zehnfach erhöhte Zellbildungsrate auf. Resultierend aus der hohen Zellneubildung tritt eine starke Schuppung an der Oberfläche ein, die in Form von lockeren

Hornmassen abgestossen wird. Es zeichnet sich das Bild einer Hyperkeratose ab (Christophers, 2003).

1.6 Ätiologie (Immunologie/Pathogenese)

Genetik der Psoriasis

Schon vor über 200 Jahren beobachtete R. Willian eine familiäre Häufung der Psoriasis. In nachfolgenden Studien zeigte sich, dass 91% der Erkrankten mindestens eine Person in der Verwandtschaft 1. Grades oder 2. Grades aufweisen, die ebenfalls an einer Schuppenflechte erkrankt war. Die Konkordanzrate für die Entwicklung einer Psoriasis liegt bei eineiigen Zwillingen mit 70% signifikant höher als bei zweieiigen Zwillingen (23%). Eine genetische Disposition ist erwiesen, da aber keine 100-prozentige Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen vorliegt, müssen noch andere Faktoren für Ausbildung einer Psoriasis verantwortlich sein (Prinz JC, 1998).

Provokationsfaktoren

Liegt eine genetische Disposition vor, können verschiedene exo- und endogene Faktoren zur Manifestation der Psoriasis führen. Am besten untersucht ist das sogenannte Köbner-Phänomen, hierbei kann durch Manipulation an der gesunden Haut eine Läsion provoziert werden. UV-Strahlung in hohen Dosen und Stress können ebenso als Trigger fungieren. Dagegen kann sich das Vermeiden von Stresssituationen und das Praktizieren von Entspannungsübungen positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken. Verschiedene Medikamente, wie β -Blocker, ACE-Hemmer, Chlorquin, Lithium und Indometacin können als auslösendes Agens wirken (Ortonne, 1996). Klinisch lässt sich ein Zusammenhang zwischen Infektionen mit Staphylokokken und Streptokokken und der Manifestation bzw. Exazerbation der Psoriasis feststellen. Besonders gut dokumentiert ist die Verbindung von Rachenentzündungen mit β -hämolisierenden Streptokokken und Psoriasis guttata (Telfer et al., 1992). Streptokokken besitzen in ihrem Proteinaufbau eine ähnliche Aminosäuresequenz wie Keratinozyten. Bei Herzmuskel-, Gehirn- und

Nierengewebe ist diese Strukturhomologie bereits bekannt und wird als Auslöser einer Autoimmunreaktion gesehen. Das sogenannte antigene Mimikry könnte auch für die Auslösung einer Psoriasis von Bedeutung sein. Im Rahmen einer (Hals-) Infektion werden Streptokokkenproteine von aktivierten T-Zellen als fremd erkannt. Diese T-Zellen können wenn sie in die Haut gelangen Keratinozytenproteine als Antigen fehldeuten und eine Entzündungsreaktion auslösen. Die Ansammlung von Granulozyten und die Hyperproliferation der Keratinozyten spiegelt das Bild einer sterilen bakteriellen Infektion wieder (Prinz, 2001).

Pathogenese

Das Verständnis der Pathogenese der Psoriasis hat sich in den letzten Jahren grundlegend verändert. Die Pathogenese der Psoriasis stützt sich heutzutage auf 3 Säulen:

- 1) Die Hyperproliferation und den Kontrollverlust der Differenzierung von Keratinozyten
- 2) Die Ausweitung des dermalen Gefäßplexus
- 3) Die Infiltration von Entzündungszellen in die Dermis und Epidermis

Viele Indizien sprechen dafür, dass es sich bei der Psoriasis um eine T-Zell-vermittelte organspezifische (Auto-) Immunerkrankung handelt (Christophers, 2003). Bei der immunhistologischen Untersuchung wurden im zellulären Infiltrat von psoriatischen Läsionen sowohl CD4+, wie auch CD8+ Zellen nachgewiesen (Baker et al., 1985; Bos et al., 1987). Die Applikation von immunsuppressiven Medikamente wie Ciclosporin A (Ellis et al., 1991) und DAB₃₈₉-Interleukin-2 (Martin et al., 2001; Gottlieb et al., 1995) ist eine sehr wirksame antipsoriatische Therapie. Ciclosporin A hemmt die Interleukin-2 Produktion und Freisetzung aus T-Helfer-Zellen, wohingegen DAB₃₈₉-Interleukin-2 an aktivierte T-Lymphozyten bindet und ihren Zelltod auslöst. Auffällig ist ebenfalls die starke Assoziation der Erkrankung mit verschiedenen HLA-Antigenen, wie beispielsweise HLA-Cw06, welche bei der Antigenpräsentation zwischen antigenpräsentierenden Zellen (APC) und T-Zellen eine Schlüsselrolle spielen (Tiilikainen et al., 1980). Die Transplantationsmedizin liefert wichtige Hinweise

für die Beteiligung von T-Zellen an der Pathogenese der Psoriasis. Nach Knochenmarktransplantationen von gesunden Spendern auf Empfänger mit einer Psoriasis kam es zur Abheilung der Hauterkrankung. Umgekehrt führte die Transplantation von Spendern, welche an einer Psoriasis erkrankt waren, auf gesunde Empfänger zum Ausbruch der Erkrankung (Adkins et al., 2000; Yokota et al., 1996). Im Tierversuch konnte diese These weiter untermauert werden. Nach der Transplantation von nicht-läsionaler Haut von Psoriatikern auf sogenannte SCID (severe combined immundeficiency) Mäuse blieben diese erscheinungsfrei. Erst die Injektion von aktivierten T-Zellen (CD4+) der Patienten induzierte die Ausbildung einer Psoriasis im Bereich der Hauttransplantaten (Nickoloff, 2000).

Die intravenöse Applikation von anti-CD4 IgG4 bei Psoriasis Patienten liefert weitere wichtige Beweise für die Schlüsselrolle der CD4+ Lymphozyten in der Pathophysiologie der Psoriasis. Innerhalb eines Monats stellte sich bei den drei Probanden von Morel et al. eine rasche klinische Besserung des Hautbefundes mit einer starken Reduktion des PASI-Scores ein (Morel et al., 1992). In der placebokontrollierten Doppelblind Studie (n=28) der Arbeitsgruppe von Gottlieb et al. wurde mit hochdosierten (750 mg/alle 5 Tage) OKTcdr4a (IMUCLONE®) ebenfalls eine signifikante Reduktion des PASI-Scores erreicht (Gottlieb et al., 2000). Schon 1991 untersuchten Prinz et al. die therapeutische Wirkung von anti-CD4 Antikörpern an Patienten mit generalisierter Psoriasis pustulosa. Diese Arbeitsgruppe beobachtete nach der rapiden Besserung des Hautbefundes jedoch einen schnellen Rückfall der Erkrankung nach dem Absetzen Therapie (Prinz et al., 1991).

Die bereits erwähnten Beobachtungen bestätigen die Bedeutung aktivierter T-Zellen für die Pathogenese der Psoriasis (Christophers, 2003). Welches Antigen die aktivierten T-Zellen stimuliert ist bislang unklar. Ein gängiges Konzept der Pathophysiologie zeigte Prinz (2001) auf. Mit der These über die sterile, durch kreuzreaktive T-Zellen vermittelte antibakterielle Hautreaktion werden alle in der Psoriasis beobachteten Phänomene einem schlüssigen Krankheitsmodell zugeordnet. Auch hier spielt die aktivierte T-Zelle und die Sekretion von inflammatorischen Zytokinen eine Schlüsselrolle. Wichtigste

Voraussetzung für die Manifestation einer Psoriasis ist die genetische Prädisposition. Liegt diese vor, kann eine Infektion der Tonsillen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A nach Lancefield eine Erstmanifestation der Erkrankung (Psoriasis guttata) hervorrufen. Durch die Streptokokkenantigene werden potentiell kreuzreaktive naive T-Zellen aktiviert und differenzieren sich in spezialisierte Regulator oder Effektor-T-Zellen. Abhängig ist dieser Differenzierungsprozess von der Infektlokalisation, Erregerart, vom Zytokinprofil und von kostimmulierenden Signalen der angeborenen Immunität, sowie von der Art und Konzentration der präsentierten Antigene. Nach Ablauf der Primärreaktion kommt es zur Ausbildung von T-Gedächtnis-Zellen, die bei einer erneuten (sekundären) Immunantwort zum Einsatz kommen. Im Rahmen einer molekularen Mimikry könnte die ursprünglich gegen Streptokokken gerichtete T-Zell-Antwort sekundär zu einer kreuzreaktiven Immunantwort gegen Zytoskelett-Proteine von Keratinozyten (M-Proteine) führen und so den Weg für eine Autoimmunantwort ebnen.

Die pathologischen Hautveränderungen werden durch Sekretion von Zytokinen vermittelt. Die gesteigerte Keratinozytenproliferation wird durch die Sekretion von Interleukin-3 (IL-3), Interleukin-6 (IL-6) und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulationsfaktor (GM-CSF) vermittelt, wohingegen die β -Defensinproduktion von Keratinozyten durch Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), die Ansammlung von neutrophilen Granulozyten in der Epidermis durch Interleukin-8 (IL-8) und die Kumulation von Mastzellen in der Dermis durch IL-3 und Interleukin-5 (IL-5) getriggert wird (Prinz, 2001). Die Sekretion von Interferon-gamma (IFN- γ) und das Fehlen von Interleukin-4 (IL-4) deutet auf eine Th1-Prägung der infiltrierenden Lymphozyten hin. Diese vermittelt vor allem antimikrobielle Abwehrreaktionen und Autoimmunreaktionen.

In psoriatischen Läsionen wurde ein Überwiegen von inflammatorischen Zytokinen bei gleichzeitigem relativen Mangel an antiinflammatorischen Zytokinen festgestellt (Austin et al., 1999; Uyemura et al., 1993). Allgemein lässt sich von einer Dysbalance zwischen inflammatorischen (Th1) und antiinflammatorischen (Th2) Zytokinen sprechen. Ein therapeutischer Erfolg mit

der Applikation von Th2-Zytokinen scheint vielversprechend (Asadullah et al., 1998).

1.7 Behandlungskonzepte

Die Therapie der Psoriasis kann je nach Applikationsform in eine lokale und systemische Therapie unterteilt werden.

1.7.1 Lokalthherapie

Zur lokalen Behandlung werden Teerpräparate, Dithranol, Glukokortikoide, Vitamin-D₃-Präparate und UV-Bestrahlung angewandt. Trotz guter Wirkung sind Teerpräparate jedoch aufgrund ihrer schwarzen Farbe und des üblen Geruchs wenig attraktiv, ebenso Dithranol, welches durch Oxydation an der Luft Haut, Wäsche und Fingernägel der Patienten verfärbt. Glukokortikoide führen in leichten Fällen schnell zu einer Abheilung, jedoch kommt es nach Absetzen der Therapie häufig zu einem Rezidiv, welches häufig stärker ausgeprägt ist als der Ausgangszustand (Rebound-Phänomen). Vitamin-D₃-Analoga sollten wegen der Möglichkeit der perkutanen Resorption nicht zu großzügig eingesetzt werden. Die Kombination von Vitamin-D₃-Analoga mit UV-B Bestrahlung ist sehr wirkungsvoll. Die Bestrahlung mit ultraviolettem (UV) Licht bezeichnet man als Phototherapie, wobei die Schmalband-Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 311 nm die besten Ergebnisse erzielt. Als Photochemotherapie bezeichnet man die orale Applikation von Psoralen mit anschließender UV-A Bestrahlung (PUVA= Psoralen plus UV-A).

1.7.2 Systemische Therapie

In der systemischen Therapie können folgende Substanzen verwendet werden: *Etretinat*, ein synthetisches Retinoid, spricht als Monopräparat bei der pustulösen und erythrodermischen Form der Psoriasis sehr gut an, sollte jedoch bei der Plaque-Typ-Psoriasis mit lokalen Therapieformen kombiniert werden. Vitamin-A-Säure-Derivate haben zahlreiche meist milde Nebenwirkungen. Eine bekannte Teratogenität macht jedoch eine rigorose Kontrazeption erforderlich (Fritsch, 1998).

Sowohl bei der chronischen Plaque-Psoriasis als auch bei lokalisierten und generalisierten exsudativen Formen sind *Fumarsäure-Ester* wirksam. Leichte Nebenwirkungen wie z.B. eine Flush-Symptomatik oder gastrointestinale Beschwerden, werden meist zu Beginn der Therapie beobachtet. Diese verschwinden aber häufig im weiteren Verlauf der Therapie oder können durch eine Dosisreduktion gemildert werden. Eine Leber- und Nierentoxizität wurde beschrieben, ist aber äußerst selten und kann durch regelmäßige Blutbildkontrollen und gute Patientenführung minimiert werden (Schöpf & Augustin, 1996).

Methotrexat, ist ein Reservemedikament bei therapierefraktärer Psoriasis, sowie bei schweren Formen der Psoriasis pustulosa und arthropathica. Die ausgeprägten Nebenwirkungen, wie z.B. Leukopenie und Lebertoxizität, bedingen eine enge Kontrolle. Häufig wird nach Therapieende ein Rezidiv beobachtet.

Ciclosporin A, wirkt bei allen klinischen Formen der Psoriasis sehr gut und kann eine völliges abheilen der Läsionen bewirken. Leider wird der Einsatz von Ciclosporin A durch seine Nebenwirkungen, vor allem der ausgeprägten Nierentoxizität eingeschränkt (Fritsch, 1998).

Aus der in diesem Kapitel dargestellten Beschreibung der gängigen antipsoriatischen Behandlungsmethoden wird deutlich, dass alle aufgezählten Medikamente ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil aufweisen, und folglich nur für eine begrenzte Zeit anwendbar sind bzw. eine Rotationstherapie unumgänglich ist. Ein Bedarf an nebenwirkungsarmen und leicht anwendbaren Antipsoriatika ist also gegeben. Das neue Verständnis der Pathophysiologie der Psoriasis führte in den letzten Jahren zu neuen Therapieansätzen, bei denen die Interaktion zwischen antigenpräsentierenden Zellen (APC) und T-Zelle im Vordergrund steht. Zum besseren Verständnis der Wirkweise der neuen Therapeutika soll an dieser Stelle der Ablauf einer naiven Immunantwort beschrieben werden, bevor die Wirkungsweise der experimentellen Substanzen beschrieben und dargestellt wird.

1.7.3 Naive Immunantwort

Die Aktivierung eines naiven, ungeprägten T-Lymphozyten über den T-Zell-Rezeptor erfolgt mittels zweier Signale:

Das erste Signal ist antigenspezifisch und läuft wie folgt ab: T-Zellen erkennen über den T-Zell-Rezeptor (TCR) ein Fremdanigen in Form von Peptidfragmenten, die an Membranproteine gebunden sind. Diese Antigene (Ag) werden an zwei MHC-Moleküle (major histocompatibility complex) aus zwei unterschiedlichen Klassen gebunden (MHC-Klasse I und II). Über diese MHC-Moleküle erfolgt die Ligation des TCR. Die Korezeptoren CD4 (auf T-Helfer- und Entzündungszellen) und CD8 (auf zytotoxischen T-Zellen) unterstützen den T-Zell-Rezeptor bei der Zellerkennung. Das CD4-Protein bindet an MHC-Klasse II Moleküle, das CD8-Protein an MHC-Klasse I Moleküle. Dieses erste Signal im Rahmen einer Ag-Präsentation ist notwendig, aber nicht ausreichend, um spezifische T-Lymphozyten zu induzieren. Ein zweites Signal, die sogenannte T-Zell-Kostimulation (Ag unspezifisch) ermöglicht erst eine vollständige Immunantwort. Dieses Signal wird von antigenpräsentierenden Zellen (APC) geliefert. Hierzu zählen dermale dendritische Zellen (DDC), Makrophagen, Langerhans-Zellen (LC) und B-Lymphozyten. Die Mitglieder der B7-Familie und ihre Liganden CD28 sind potente kostimulierende Moleküle. Die Aktivierung durch ein Antigen induziert die Expression von B7-1 (CD80) und B7-2 (CD86) auf der Oberfläche von APC. Die Bindung von B7 an seinen Liganden CD28 des TCR bei gleichzeitiger Ligation des MHC-Komplexes mit dem TCR führt zur Aktivierung einer autokrinen Interleukin-2 (IL-2) Ausschüttung, welche die T-Zell-Proliferation stimuliert. Als weitere kostimulierende Moleküle können die APC auch intrazelluläre Adhäsionsmoleküle 1-2 (ICAM) mit ihrem Liganden LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) exprimieren. Sowohl der T-Zelle als auch der APC stehen noch weitere Moleküle zur Verfügung, die entweder bei der Kostimulation oder bei einer möglichen Migration der T-Zelle ins Gewebe eine wichtige Rolle spielen (Janeway jr. et al, 2002). Abbildung 2 und Tabelle 1 erläutern die wichtigsten Interaktionen von T-Zellen und APC, sowie mögliche Ansatzpunkte für neue Substanzen.

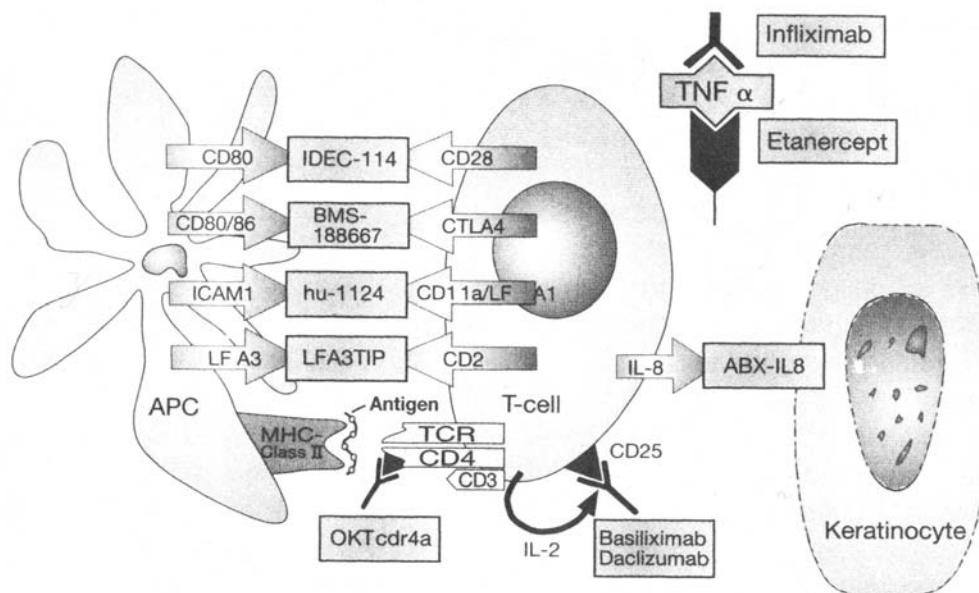


Abbildung 2: Interaktionen zwischen APC und aktivierten T-Zellen.
 Modifiziert nach Asadullah & Sterry, (2002)

Tabelle 1: Legende der verwendeten Abkürzungen und der Substanzen aus Abb.2

<p>TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha, wird von Makrophagen+Monozyten gebildet</p>	<p>Infliximab: Ak gegen TNF-α Etanercept: Ak gegen TNF-α Rezeptor</p>
<p>IL-8: Interleukin-8, inflammatorisches Zytokin</p>	<p>ABX-IL-8: Anti-IL-8-Antikörper</p>
<p>IL-2: Interleukin-2, inflammatorisches Zytokin CD25: Interleukin-2-Rezeptor auf T-Zellen</p>	<p>Basiliximab: Anti-CD25-Antikörper Daclizumab: Anti-CD25-Antikörper</p>
<p>CD4: Rezeptor der T-Zelle, welcher gemeinsam mit dem T-Zellrezeptor (TCR) am MHC-Molekül Klasse II der APC bindet</p>	<p>OKTcdr4a: Anti-CD4-Antikörper</p>
<p>LFA3: Lymphocyte function associated antigen-3 der APC bindet an den CD2-Rezeptor der T-Zelle</p>	<p>LFA3TIP (Amevive); Blockade der Interaktion zwischen LFA3 und dem CD2-Rezeptor</p>
<p>ICAM1: intrazelluläres Adhäsionsmolekül 1 wird auf APC exprimiert, bindet am LFA1 (CD11a) der T-Zellen</p>	<p>Hu1124 (Efalizumab): Anti-CD11a-Antikörper</p>
<p>CD80/86: B7-1/2 Rezeptor auf APC, bindet an CD28 bzw. CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associate antigen-4) wodurch die T-Zellen aktiviert werden</p>	<p>IDEC-114: monoklonaler Anti-CD80-Antikörper, verhindert die T-Zellaktivierung, durch Blockierung der CD80/CD28 Bindung BMS-188667: CTLA4-Immunglobulin, bindet an den B7-1/2 Rezeptor auf APC und inhibiert so die T-Zellaktivierung</p>

1.8 Neue Therapiemöglichkeiten und ihre Ansatzpunkte

1.8.1 T-Zell-Rezeptor Blocker

Anti-CD25-Antikörper (Daclizumab, Basiliximab): T-Zellen exprimieren Interleukin-2 Rezeptoren (CD 25), an welchem das inflammatorisches Zytokin andocken kann. Durch Blockade dieses Rezeptors wird die T-Zell-Aktivierung und Proliferation gehemmt. Dieser Antikörper scheint nur teilweise bei Patienten mit stark ausgeprägter Psoriasis (PASI >36) wirksam zu sein (Krueger et al., 2000). Das bereits erwähnte DAB₃₈₉-Interleukin-2 bindet an eine α -Untereinheit des Rezeptors und löst dadurch ein Absterben der T-Zelle aus. Leider zeichnet sich diese Therapie durch eine signifikante Toxizität aus, welche sich in einer erhöhten Kapillarpermeabilität widerspiegelt (Gottlieb et al., 1995; Martin et al., 2001).

Anti-CD4 Therapie (OKTcdr4a): In der Dermis von sich entwickelnden Plaques finden sich zahlreiche CD4+ Zellen, so dass eine pathogenetische Beteiligung dieser Entzündungszellen nahe liegt (Valdimarsson et al., 1995a). Die intravenöse Therapie mit anti-CD4-Antikörper ist sehr effektiv und relativ sicher. Allerdings werden Fieber und Kopfschmerzen gehäuft beobachtet (Gottlieb et al., 2000) und der Therapieerfolg wird durch den schnellen Rückfall der Erkrankung nach Absetzen der Therapie eingetrübt (Prinz et al., 1991).

Anti-CD2 Therapie (Siplizumab): Der CD2 Rezeptor kommt auf T – und natürlichen Killer-Zellen vor. Die CD2-Blockade erwies sich in Phase-I-Studien als effektiv und nebenwirkungsarm (Langley R et al., 2001; Matheson R et al., 2001).

1.8.2 Blockade von kostimmulierenden Molekülen

LFA3TIP (Amevive™): Die Blockade der Interaktion zwischen LFA-3 (lymphocyte function associated antigen-3) der APC und dem CD2-Rezeptor der T-Zelle ist wirkungsvoll. In einer zwölfwöchigen Therapie wurde einmal pro Woche Amevive™ intravenös appliziert, hierbei stellte sich bei ungefähr 30% der Patienten eine signifikante Besserung ein. Als Nebeneffekt zeigte sich eine

Reduzierung der aktivierten T-Gedächtniszellen Zellen (CD45RO+) in der Blutbahn (Ellis & Krueger, 2001).

CTLA4-Immunglobulin (BMS-188667): Eine optimale T-Zellaktivierung bedingt eine Interaktion zwischen dem B7-1/2 (CD80/CD86) Rezeptor der APC und dem CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) der T-Zelle. CTLA4-Ig bindet an B7-1/2 und inhibiert diese Aktion (Abrams et al., 2000; Najafian & Sayegh, 2000; Abrams et al., 1999). Die Verabreichung von hohen Dosen CTLA4-Ig führte bei neun von elf Patienten zu einer Verbesserung des PASI-Scores um mehr als 50% Prozent (Abrams et al., 1999).

Anti-CD11a-Antikörper (Efalizumab, Raptiva™); Efalizumab ist ein Antikörper gegen LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1), einem Adhäsionsmolekül, welches auf T-Zellen exprimiert wird. Gemeinsam mit ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) ist es für die T-Zell-Bindung verantwortlich. In einer großen placebokontrollierten Studie wurden anti-CD11a-Antikörper einmal pro Woche über 8 Wochen intravenös verabreicht. Ungefähr die Hälfte der Patienten zeigte eine fünfzigprozentige Besserung des Hautbefundes und bei einem weiteren Viertel reduzierte sich der PASI-Score um mehr als 75%. Die Lymphozytenzahl war stabil und die Therapie wurde allgemein gut vertragen (Papp et al., 2001).

1.8.3 Blockade von Adhäsionsmolekülen

Wie bereits im Kapitel zur Pathogenese der Psoriasis beschrieben, benötigen die aktivierten T-Zellen bestimmte Adhäsionsmoleküle, um die Gefäße zu verlassen und in körpereigenes Gewebe zu immigrieren. Werden diese Moleküle geblockt, könnte die Immigration von Entzündungszellen supprimiert werden. Die intravenöse Verabreichung von **anti-E-Selektin-Antikörper** zeigt jedoch keine therapeutische Wirkung bei Psoriasis (Bhushan et al., 2002).

1.8.4 Zytokingerichtete Therapie

Zytokine spielen in der Pathogenese der Psoriasis eine Schlüsselrolle. Psoriasisplaques sind gekennzeichnet durch die Präsenz von Zytokinen welche von T-Zellen, Keratinozyten und APC gebildet werden (Valdimarsson et al.,

1995). In grossen Mengen können die Th1-Zytokine IL-2, INF- γ und IL-12 nachgewiesen werden (Austin et al., 1999; Yawalkar et al., 1998). Gleichzeitig fällt die geringe Konzentration von antiinflammatorischen Zytokinen, wie IL-4 und IL-10 auf. Die proinflammatorischen Zytokine IL-1, TNF- α sind genau wie IL-8 erhöht.

1.8.5 Anti-Zytokin-Antikörper

Die Applikation von **Anti-IL-8-Antikörpern** (ABX-IL-8) zeigte bei zirka 1/4 der Patienten eine Besserung des Hautbefundes mit einer Reduktion des PASI-Scores um über 75% (Lhoner et al., 1999).

Anti-TNF- α Blockade (Infliximab, Etanercept): Eine Blockade von TNF- α ist entweder gegen den TNF- α Rezeptoren (Etanercept) oder gegen das Zytokin selbst (Infliximab) gerichtet. Beide Antikörper sind wirkungsvoll, wobei Infliximab im Gegensatz zu Etanercept etwas bessere Ergebnisse erzielt (Mease et al., 2000; Chaudhari et al., 2001).

1.8.6 Zytokinswitch

Bei gesunden Probanden findet sich ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen inflammatorischen Th1-Zytokinen und antiinflammatorischen Th2-Zytokinen. Wie in Abbildung 3 dargestellt, scheint bei Psoriatikern dieses Gleichgewicht zu Gunsten der inflammatorischen Th1-Zytokinen verschoben zu sein,

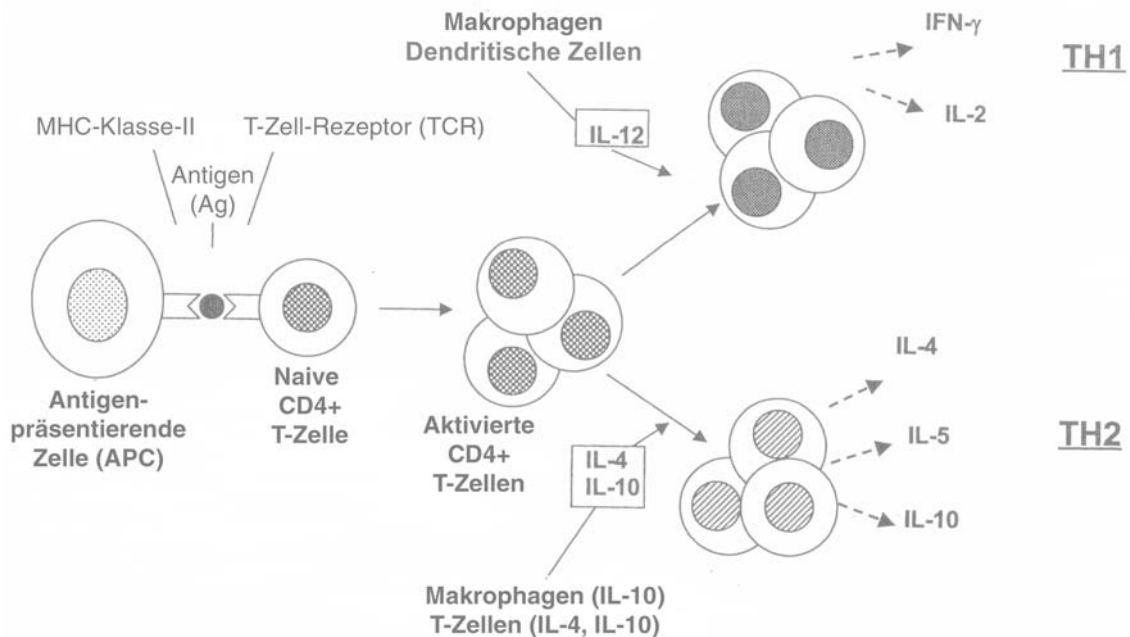


Abbildung 3: Zytokinswitch aktivierter T-Zellen nach Antigenpräsentation durch APC. Modifiziert nach Asadullah et al., (2002)

Untermauert wird diese These durch immunhistologische Untersuchungen von Psoriasisläsionen. Diese waren gekennzeichnet durch hohe Konzentrationen von Th1-Zytokinen und nur geringe Mengen bzw. keinen Nachweis von Th2-Zytokinen. Eine Regulierung dieses Ungleichgewicht durch Applikation von Th2-Zytokinen verspricht ein erfolgreicher therapeutischer Ansatz zu sein. Interleukin-10, ein anti-inflammatorisches Zytokin, scheint eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Psoriasis zu spielen. Erste subkutane Injektionen mit 8 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ Körpergewicht täglich zeigten bemerkenswerte Erfolge (Asadullah et al., 1998).

1.9 Interleukin-10

Im Jahre 1989 wurde zum ersten Mal über einen Mediator berichtet, welcher von Th2-Zellklonen synthetisiert wird. Da dieses Zytokin die Synthese von Interferon-gamma (IFN- γ) in Th1-Zellklonen hemmt, wurde es gemäß seiner Wirkung als cytokine synthesis inhibiting factor (CSIF) bezeichnet (Fiorentino et al., 1989). Heute ist der Mediator in die gängige Zytokinnomenklatur eingereiht und wird Interleukin-10 (IL-10) genannt.

Das humane IL-10 ist ein 35 kD schweres Homodimer, wobei das einzelne Molekül aus 160 Aminosäuren besteht und 18,5 kD wiegt (Zdanov et al., 1995; Vieira et al., 1991; Moore et al., 1990).

Das IL-10 Gen ist auf dem Chromosom 1 lokalisiert und wird mittels 5 Exons, die 5,1 kB umfassen, kodiert (Kim et al., 1992). IL-10-Homologe sind vom Epstein-Barr-Virus (BCRF₁), vom equinen Herpesvirus Typ 2 und vom Orf-Virus bekannt (Fleming et al., 1997; Moore et al., 1990; Rode et al., 1994).

1.9.1 IL-10 produzierende Zellen

Viele Zellpopulationen sind zur Synthese von IL-10 fähig. So produzieren T-Gedächtnis Zellen (CD4⁺ CD45RO⁺), T-Helfer-2-Zellen (Th2), zytotoxische T-Zellen vom Typ 2 (Tc2), Mastzellen, Monozyten/Makrophagen, B-Lymphozyten, Keratinozyten und eosinophile Granulozyten IL-10. Beim Menschen bilden Monozyten und B-Lymphozyten die größten Mengen an IL-10 (Borish, 1998). TNF- α und c-AMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) sind wesentliche Stimuli für die IL-10 Produktion (Platzer et al., 1995).

Die Wirkung von IL-10 wird auf Zellen mit einem speziellen IL-10-Rezeptor (IL-10R) vermittelt. Der IL-10R besteht aus einer α -Kette und einer β -Kette.

Die Gene für die Ketten sind auf dem Chromosom 11 (α -Kette) und auf Chromosom 21 (β -Kette) lokalisiert (Ho et al., 1993; Kotenko et al., 1997; Liu et al., 1994).

Die Affinität von IL-10 zum heterodimeren IL-10R ist mit 50-250 pM wesentlich geringer als die Affinität von IL-10 zur isolierten α -Kette (500-620 pM) (Tan et al., 1995). IL-10 kann erst nach Bindung an die α -Kette die β -Kette des IL-10R erkennen (Kotenko et al., 1997). Vermutlich kommt es nach dem Andocken von

IL-10 an die α -Kette zu einer Konformationsänderung des Zytokins, wodurch die β -Kette zugänglich wird (Sabat et al., 1996).

Der IL-10R konnte im Tiermodell (Ratten) auf B-Lymphozyten, Th1-Lymphozyten, Makrophagen nicht aber auf Th2-Lymphozyten und Fibroblasten nachgewiesen werden. Interessanterweise konnte durch Behandlung mit Lipopolysaccharid (LPS) eine Expression des IL-10R auf Fibroblasten beobachtet werden. Die Vermutung liegt nahe, dass unter entzündlichen Bedingungen auch andere Zellen zur IL-10R-Expression fähig sind (Weber-Nordt et al., 1994). Die Regulationsmechanismen der IL-10R-Expression sind kaum erforscht, doch konnte durch die Applikation von Vitamin-D₃-Derivaten, die IL-10R mRNA-Expression (messenger-Ribonucleinsäure) stark erhöht werden (Michel et al., 1997).

Im Gegensatz dazu verminderte sich die Zahl der IL-10R auf T-Zellen, wenn diese mit anti-CD₃-Antikörpern bzw. mit Phorbol ester stimuliert wurden (Liu et al., 1994).

Nach der Bindung an den IL-10R kommt es genau wie bei anderen Mitgliedern der Zytokinrezeptorfamilie vom Typ 2 (z.B. IFN- α R, IFN- γ R), zu einer Aktivierung von Transkriptionsfaktoren. Im Falle von IL-10 sind dies Jak₁, Tyk₂ sowie Stat₁ und Stat₃. Diese Transkriptionsfaktoren vermitteln die vielfältigen biologischen Wirkungen des Zytokins (Finbloom & Winestock, 1995).

1.10 Allgemeine Wirkungsweise von Interleukin-10

Im folgenden Abschnitt wird die Wirkung von IL-10 auf die unterschiedlichen Zellklassen des Menschen dargestellt.

1.10.1 Antigenpräsentierende Zellen (APC)

Monozyten:

IL-10 hemmt in Monozyten die Synthese der Th1-Zytokine IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12 und stimuliert die Produktion von antiinflammatorischen Mediatoren wie IL-1-Rezeptorantagonisten (IL-1RA) (Jenkins et al., 1994) und von löslichen TNF- α Rezeptoren (Hart et al., 1996).

Zusätzlich inhibiert es die Expression der MHC Klasse II- und der CD86-Moleküle. Eine adäquate Antigenpräsentation wird somit unterdrückt (D'Andrea et al., 1993; de Waal et al., 1991; Fiorentino et al., 1991b).

Makrophagen:

IL-10 inhibiert in Makrophagen sowohl die IL-12 Produktion (D'Andrea et al., 1993) als auch ihre zytotoxischen Aktivität durch Hemmung der Zytokin- und der Stickoxidproduktion (Chernoff et al., 1995; Fiorentino et al., 1991a).

Langerhans-Zellen:

IL-10 hemmt in Langerhans-Zellen die Antigenpräsentation (Enk et al., 1993).

Dermale dendritische Zellen (DDC):

Wie bei den Langerhans-Zellen kommt es bei den DDC durch IL-10 zu einer Hemmung der Antigenpräsentation und zur Suppression der CD86-Expression (Mitra et al., 1995).

1.10.2 Natürliche Killerzellen (NK)

IL-10 stimuliert die zytotoxischen Aktivität der NK, steigert die IL-2-induzierte Zytokinproduktion von IFN- γ , Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) und TNF- α (Carson et al., 1995).

1.10.3 Mastzellen

Mastzellen werden durch IL-10 (gemeinsam mit IL-3 und IL-4) in ihrem Wachstum stimuliert (Thompson et al., 1991). Die antigenbedingte Histaminausschüttung, sowie die Inhibition der Produktion von TNF- α und NO durch Mastzellen wird gesteigert (Lin & Befus, 1997).

1.10.4 Granulozyten

Eosinophile:

IL-10 bewirkt in eosinophilen Granulozyten eine Inhibition der durch Lypopolysaccharide (LPS) induzierten Freisetzung von TNF- α , IL-8, GM-CSF und eine Inhibition der durch Endotoxine gesteigerten Vitalität der Zellen (Takanaski et al., 1994).

Neutrophile:

In neutophilen Granulozyten supprimiert IL-10 die Hemmung der TNF- α , IL-1 und IL-8-Produktion und induziert eine Steigerung der IL-1-Rezeptorantagonisten- (IL-1RA) Produktion (Cassatella et al., 1994).

1.10.5 T-Zellen

IL-10 supprimiert die IL-2- und die IFN- γ -Produktion, sowie eine mitogeninduzierte Proliferation der T-Zellen (Matsuda et al., 1994).

1.10.6 B-Zellen

B-Zellen erfahren durch IL-10 eine Steigerung des Wachstums und der IgE-Synthese (Uejima et al., 1996).

1.10.7 Keratinozyten

Über die Wirkung von IL-10 an Keratinozyten ist bis auf die Hemmung der Sekretionskapazität von TNF- α und IL-6 wenig bekannt (Becherel et al., 1995).

1.10.8 Endothelzellen

IL-10 induziert eine Steigerung der E-Selektin Expression in Endothelzellen (Vora et al., 1996).

1.10.9 Zusammenfassung der immunmodulierenden Wirkungen von IL-10

In der folgenden Tabelle werden die vielseitigen immunmodulierenden Wirkungen von IL-10 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 2: Wichtige immunmodulierende Wirkungen von IL-10 auf einen Blick
Die grauunterlegten Abschnitte kennzeichnen die immunregulatorischen Eigenschaften von IL-10, mit welchen eine erfolgreiche Interaktion zwischen T-Zellen und APC verhindert werden kann.
Modifiziert nach Asadullah et al., (2002)

Zellpopulation	Suppression	Induktion
Langerhans-Zellen	Antigenpräsentation	
Dermale Dendritische Zellen (DDC)	a) CD86-Expression b) Antigenpräsentation	
Monozyten/ Makrophagen	a) TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 Bildung b) Expression von MHC- Klasse II, CD54, CD40 c) Antigenpräsentation	a) IL-1-Rezeptor- antagonist (IL-1RA) Produktion b) Löslicher TNF- α Rezeptoren
Eosinophile Granulozyten	IL-8, GM-CSF- Freisetzung	
Neutrophile Granulozyten	TNF- α , IL-1, IL-8- Bildung	IL-1RA-Produktion
Mastzellen	TNF- α -Bildung	a) Wachstum b) antigeninduzierter Histaminfreisetzung
T-Zellen	a) IL-2- und IFN- γ - Produktion b) mitogeninduzierte Proliferation	
NK-Zellen		Zytotoxizität
B-Zellen		a) Wachstum b) IgE-Synthese
Keratinocyten	TNF- α und IL-6- Sekretionskapazität	
Endothelzellen		E-Selektin

1.11 Psoriasis und Interleukin-10

In den letzten Jahren stellte sich heraus, dass T-Zellen und Zytokine eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Psoriasis spielen. Unterstützt wird diese These durch die therapeutische Wirkung von immunsuppressiven und immunmodulierenden Medikamenten, welche in die T-Zellaktivierung und Zytokinsynthese eingreifen. Die immunhistologische Untersuchung von psoriatischen Hautläsionen charakterisiert die Psoriasis als eine durch Zytokine vom Typ 1 dominierte chronisch-entzündliche Erkrankung. Wie in Kapitel 1.8.6 ausführlich dargestellt, beschreibt das Überwiegen von inflammatorischen Zytokinen des Typ 1 und der relative Mangel an antiinflammatorischen Zytokinen, vor allem Interleukin-10, den sogenannten Zytokinswitch. Seit einigen Jahren ist es möglich die bisher nur teilweise verstandenen Wirkungen verschiedener Antipsoriatika neu zu erklären (Asadullah et al., 1999). Dithranol, eine altbekannte Substanz mit guter antipsoriatischer Wirkung, führt zu einer Erhöhung von IL-10 Rezeptoren auf Keratinozyten (Farkas et al., 2001). Monomethylfumarate induzieren die Steigerung der IL-10 Produktion und eine Senkung des proinflammatorischen IL-12 in Monozyten (Asadullah et al., 1997). Unter der Anwendung topischer Calcipotriene wurde eine IL-10 Erhöhung und eine gleichzeitige Senkung des IL-8-Spiegels in psoriatischen Läsionen gemessen (Kang et al., 1998). UV-Bestrahlung induziert in vitro an murinen Keratinozyten eine Erhöhung von antiinflammatorischen Zytokinen, wie z.B. IL-10 (Rivas & Ullrich, 1992; Nishigori et al., 1996). Die synergistische Wirkung der Kombinationstherapie aus Calcipotriol und UV-Bestrahlung könnte sich aus der gemeinsamen Erhöhung des IL-10-Spiegels erklären (Kang et al., 1998). Pentoxifyllin, eine Substanz die ihre Wirkung mittels c-AMP-Erhöhung entfaltet, führt zu einem IL-10-Anstieg. Berichte über einen positiven Effekt dieser Substanz bei Psoriasis liegen vor (Gilhar et al., 1996). Im Gegensatz dazu führen Inhibitoren der β -Rezeptoren (Propranolol) und der Cyclooxygenase (Indometacin) zu einer Verschlechterung bzw. Exazerbation einer Psoriasis. Diese Substanzen führen zu einer Senkung der intrazellulären c-AMP-Spiegels und daraus resultiert eine Senkung der IL-10-Konzentration.

Die Verabreichung von Typ 1-Zytokinen wie IFN- γ und TNF- α kann eine Manifestation der Psoriasis oder deren Verschlechterung auslösen. Das gleiche gilt für Lithium, das eine Erhöhung des TNF- α -Spiegel induziert. Frauen die an einer Psoriasis leiden erfahren häufig während der Schwangerschaft eine Besserung des Hautbefundes. Eine Suppression der Typ 1-Zytokine während der Gravidität könnte der Grund sein (Asadullah et al., 1999).

1.11.1 Zusammenfassung

Die Wirkungen von IL-10 auf andere Zellpopulationen zeigen, dass es eine enorme antiinflammatorische Aktivität besitzt und durch seine immunsuppressive Wirkung eine therapeutische Option in vielen Bereichen der Medizin darstellen könnte (Spits & de Waal, 1992). Die erfolgreiche Therapie bei Patienten mit Morbus Crohn unterstreicht diese These (van Deventer et al., 1997). Da sowohl Morbus Crohn als auch Psoriasis zu den Typ 1-assoziierten Erkrankungen zählen, erscheint die Therapie von Psoriasis mit IL-10 vielversprechend (Reich et al., 1998; Asadullah et al., 1998).

1.12 Nebenwirkungen der Psoriasisstherapie mit IL-10

Die einmalige intravenöse Applikation von 1, 10, oder 25 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ Körpergewicht IL-10 wurde in einer placebokontrollierten Studie von gesunden Probanden gut toleriert (Chernoff et al., 1995). Die subkutane Verabreichung von IL-10 bei 10 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in Dosen von 8 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (täglich) und 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ Körpergewicht (dreimal/Woche) wurde ebenfalls gut vertragen (Asadullah et al., 1999). Ein Patient entwickelte grippeähnliche Symptome mit Husten, Heiserkeit, leichten Kopfschmerzen und Schnupfen. Bei zwei anderen Probanden wurde während der Therapie ein Temperaturanstieg auf bis zu 38,9° Celsius, Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen wahrgenommen. Diese Symptome waren aber von geringer Intensität, so dass ein Abbruch der Therapie nicht nötig war. Ein Zusammenhang mit der IL-10 Therapie scheint unwahrscheinlich, da zur gleichen Zeit auch Verwandte der Probanden an ähnlichen Symptomen litten. Außerdem dauerte die Behandlung 7 Wochen während die Symptome nur für den Zeitraum von 1-2 Wochen

auftraten. Desweiteren wurden rezidivierende lokale Entzündungen an der Injektionsstelle beobachtet, die für 2-6 Tage persistierten. IL-10 zeigte weiterhin mäßige Veränderungen am hämatopoetischen System. Am vierten Tag der Behandlung kam es zu einem signifikanten Abfall des Hämoglobins, des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl. Sofort nach der Injektion kam es zu einem vorübergehenden Thrombozytenabfall, welcher sich aber nach 14 Tagen wieder normalisierte. Am Therapieende stiegen die Thrombozyten gegenregulatorisch an. Die Leukozytenzahl fiel kurzzeitig ab, was vor allem von den neutrophilen Leukozyten ausging. Reno- und hepatotoxische Wirkungen konnten ausgeschlossen werden (Asadullah et al., 1999). Bei der Behandlung von Morbus Crohn mit IL-10 wurden dosisunabhängig ähnliche Symptome beobachtet. Am häufigsten wurden Kopfschmerzen, Schwindel, Schmerzen im Bereich der Einstichstelle, anämische Blutbildveränderungen, Neutrophilien und Leukozytosen beobachtet (Reich et al., 1998; van Deventer et al., 1997). Die eventuell gravierendste Nebenwirkung unter der Therapie mit IL-10 wurde bei einem Patient in Göttingen beobachtet. 5 Wochen nach Beginn der Therapie kam es zu einer Erstmanifestation einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung (Morbus Basedow) (Reich et al., 1998). Insgesamt wurde jedoch in den zahlreichen Applikationen von IL-10 bei den unterschiedlichsten Krankheiten eine sehr gute Verträglichkeit bei nur gering ausgeprägten Nebenwirkungen festgestellt.

1.13 Ziele der Arbeit und Fragestellung

Gestützt auf eine Vielzahl von Untersuchungen wird die Psoriasis mittlerweile vorwiegend als eine T-Zellvermittelte Hauterkrankung angesehen. T-Zellen und Zytokine stehen im Mittelpunkt der Pathogenese. Das Zytokinmilieu in psoriatischen Läsionen ist durch einen Anstieg von inflammatorischen Th1-Zytokinen wie IL-2, IFN- γ und TNF- α gekennzeichnet (Uyemura et al., 1993). Interleukin-10 hat die Fähigkeit die Zytokinproduktion von Th1-Zellen zu inhibieren. In der gesunden Haut ist IL-10 daher eine bedeutende entzündungshemmende Substanz, um die von Th1-Zellen verursachte Entzündungsreaktion zu unterdrücken (Berg et al., 1995; Li et al., 1994). In

psoriatischer Haut ist die antiinflammatorische Gegenregulation durch IL-10 vermindert oder gar aufgehoben (Asadullah et al., 1998; Nickoloff et al., 1994). Es besteht also ein Ungleichgewicht zwischen entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Zytokinen. Die Therapie mit einem entzündungshemmenden Zytokin scheint ein vielversprechender Ansatz. Folgende Eigenschaften favorisieren Interleukin-10 als wirksames Antipsoriatikum:

An dendritischen Zellen verhindert IL-10 durch Herabregulation des kostimulierenden Moleküls B7-2 (CD86), eine erfolgreiche T-zellvermittelte Immunantwort. Die T-Zellproliferation wird gehemmt und die Th1-Zytokinsynthese supprimiert. Es kommt zu einer Reduktion von inflammatorischen Zytokinen und zur Schaffung eines Gleichgewichts zwischen Th1- und Th2-Zytokinen. Erste gute klinische Erfahrungen bei Morbus Crohn, einer anderen Th1-assoziierten Erkrankung, untermauern diese These (van Deventer et al., 1997). Die erste Interleukin-10 Behandlung bei drei Patienten mit Psoriasis wurde bereits durchgeführt. Die subkutane Applikation von 8µg/Kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 24 Tagen führte zu einer Besserung des Hautbefundes. Die Zahl der IL-4, IL-5, IL-10 produzierenden T-Zellen stieg und es kam zu ein verstärkten intrakutanen IL-10 mRNA-Expression (messenger-Ribonucleinsäure) (Asadullah et al., 1998).

1.13.1 Fragestellung

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Zusammenhänge sollen in dieser Arbeit folgende Fragen hinsichtlich der Wirkung von IL-10 bei Psoriasispatienten untersucht werden:

- 1) Wie wirkungsvoll ist eine Interleukin-10 Therapie bei Patienten mit Psoriasis?
- 2) Wie unterscheidet sich das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil bei täglicher und zweitägiger Applikation von jeweils 4µg IL-10 pro Kg Körpergewicht?
- 3) Falls eine Besserung eintritt, wie lange nach Therapieende bleibt der Hautzustand der Probanden stabil (Follow-up)?
- 4) Welche unerwünschten Wirkungen und in welcher Ausprägung treten unter einer sechswöchigen Therapie auf?
- 5) Welche histologischen Veränderungen sind vor und nach der Therapie zu beobachten (Routinehistologie, Messung der Epidermisdicke)
- 6) Wie reagiert das hämatopoetische System auf die IL-10 Therapie (Blutbildveränderungen)?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich um eine zweizentrische Pilotstudie, die von Juli 1997 bis Dezember 1998 in den Hautkliniken der Universität Göttingen und Tübingen stattfand. Jede Klinik behandelte 10 Patienten mit mittelschwerer bis stark ausgeprägter Psoriasis. Als Therapie wurde den Patienten Interleukin-10 (IL-10) der Firma Schering Plough Co. aus den USA verabreicht.

Die ersten 5 Patienten des jeweiligen Behandlungszentrums bekamen die Dosis von 4 µg/Kg Körpergewicht täglich, die nachfolgenden 5 Patienten erhielten die gleiche Dosis jeden zweiten Tag. Das IL-10 wurde subkutan (s.c.) in einen psoriasisfreien Hautbezirk gespritzt. Die Therapie erfolgte über 42 Tage. Anschließend wurde der Verlauf der Erkrankung in einer Nachbeobachtung (Follow-up) für weitere 6 Wochen dokumentiert.

Bei den Teilnehmern, die bis zum Ende der dritten Behandlungswoche bei der Bewertung des Hautbefundes, mittels PASI-Score, lediglich eine Verbesserung des Hautbefundes kleiner als 10% im Vergleich zur Studieneingangsbewertung zeigten, wurde die Dosis auf 8µg/Kg Körpergewicht täglich bzw. zweitäglich erhöht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Auswertung des Tübinger Kollektivs, in welchem drei Frauen und sieben Männer mit IL-10 therapiert wurden. Das Alter reichte von 27 Jahren bis 52 Jahren. Der Mittelwert lag bei 41,5 Jahren.

2.1.1 Einschlusskriterien

Um an der Studie teilnehmen zu können, musste die Anamnese durch eine ausgeprägte, langjährige oder behandlungsresistente Psoriasis-erkrankung gekennzeichnet sein. Der Anteil an erkrankter Hautoberfläche musste zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (Screening) mindestens 10% der gesamten Hautoberfläche einnehmen.

Es konnten weibliche und männliche Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren eingeschlossen werden. Die weiblichen Patienten mussten für die Dauer der Studie Kontrazeption betreiben, da eine eventuelle Teratogenität von IL-10 nicht auszuschließen war. Im Vorfeld wurden die Patienten über den Verlauf der Studie und mögliche Risiken der Therapie aufgeklärt. Abschließend wurde die Teilnahme an der Studie mit einem schriftlichen Einverständnis erklärt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie:

1. Die Durchführung einer Begleittherapie mit Methotrexat, Ciclosporin A, Kortikosteroiden, PUVA oder anderen systemisch wirksamen Antipsoriatika während der letzten 4 Wochen vor Studieneintritt. Um die therapeutische Wirkung von IL-10 richtig bewerten zu können, müssen mögliche Langzeiteffekte von systemischen Antipsoriatika ausgeschlossen werden.
2. Die Durchführung einer Lokalbehandlung mit Steroiden, Anthralin (Dithranol), Teerpräparaten oder Calcipotriol (Vitamin D₃-Derivat) in den letzten 7 Tagen vor Studieneintritt. Bei den topischen Antipsoriatika reichte ein einwöchiges therapiefreies Intervall, um Verschleierung durch andere Wirkstoffe ausschließen zu können.
3. Ein positiver Befund der HIV-Testung, sowie der Hepatitis B und C-Serologie in der Eingangsuntersuchung, da die immunsuppressive Wirkung von IL-10 den Verlauf dieser Erkrankungen negativ beeinflussen könnte.
4. Ein maligner Tumor in der Krankengeschichte und/oder ernsthafte medizinische Probleme, die eine Minderung der Leistungsfähigkeit bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt bewirken. Wie bei den Infektionskrankheiten ist auch

bei einem Malignom(-verdacht) eine Verschlechterung unter IL-10 Therapie nicht auszuschließen.

5. Die Teilnahme der Patienten an anderen klinischen Studien innerhalb von 30 Tage vor oder während der IL-10 Studie. Die multiple Applikation von unterschiedlichen Medikamenten lässt keine Aussage über die Wirkung von IL-10 zu und eventuelle Wechselwirkungen sind nicht auszuschließen.

2.1.3 Abbruchkriterien

Ein Abbruch der Therapie wurde vorgenommen, wenn einer der folgenden Gründe gegeben war:

1. Die Patienten möchten auf eigenen Wunsch die Therapie beenden.
2. Unter der IL-10 Therapie treten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Unter schwerwiegenden Nebenwirkungen werden lebensbedrohliche Zustände, die schwerwiegende Folgen oder bleibende Schäden bei den Patienten hervorrufen, verstanden.
3. Die Erkrankung kann nur mit einer anderen spezifischen Psoriasis-therapie unter Kontrolle gebracht werden.
4. Die Erkrankung verschlechtert sich unter der IL-10-Therapie.

Bevor näher auf den Studienablauf eingegangen wird, sollen an dieser Stelle die angewandten Untersuchungs- und Dokumentationsverfahren beschrieben werden.

2.2 Untersuchungs- und Dokumentationsverfahren

2.2.1 PASI-Score

Das Ausmaß und der Verlauf der Erkrankung wurde mittels PASI-Score (Pсориасис Area and Severity Index) bestimmt (Fredriksson & Pettersson, 1978). Abhängig vom Ausmaß und der Verteilung der Hautveränderungen kann eine Graduierung nach Punktwerten vorgenommen werden. Die psoriatischen Effloreszenzen werden nach ihrer Lokalisation in Kopf, oberen Extremitäten, Körperstamm und unteren Extremitäten eingeteilt. Als Parameter werden die Rötung, Schuppung und Infiltration der einzelnen Regionen mit dem Zahlenwert 0 (keine) bis 4 (sehr schwere Ausprägung) belegt.

Anschließend werden die Zahlen addiert und je nach Ausdehnung der Effloreszenzen mit dem Faktor 1 (weniger als 10% der Region betroffen) bis 6 (90-100% der Region betroffen) multipliziert. Danach wird jede Körperregion mit einem vorher festgelegten Gewichtungsfaktor (Kopf 0,1, obere Extremitäten 0,2, Körperstamm 0,3 und untere Extremitäten 0,4) multipliziert und anschließend addiert. Daraus ergibt sich die Möglichkeit von PASI-Werten zwischen 0 und 72. Der PASI-Score wurde bei jeder Studiensitzung dokumentiert.

2.2.2 Fotodokumentation

Die Fotodokumentation fand im Fotolabor der Universitäts-Hautklinik Tübingen statt. Bildhaft festgehalten wurde der gesamte pathologische Hautbefund in der Übersicht und zusätzliche markante Herde an einzelnen Körperregionen in der Vergrößerung. In den ersten 28 Tagen wurde einmal pro Woche, danach alle 2 Wochen fotografisch dokumentiert. Fotografiert wurde mit einer Nikon© FM, als Farbdiafilm wurde der Agfa RSX 50 benutzt.

2.2.3 20-Mhz-Sonographie

Um den klinischen Verlauf unter IL-10 Therapie objektiv bewerten zu können, wurde zusätzlich in regelmäßigen Abständen eine Hautsonografie eines betroffenen Areals vorgenommen. Hierfür wurde eine repräsentative Hautläsion, alle 2 Wochen mittels einem hochauflösendem Ultraschallgerät (20 Mhz, DermaScan C©, Cortex Technology, Denmark) auf das Ausmaß der Dermisdicke und die Infiltrationstiefe untersucht.

2.2.4 Histologie

Nach Aufklärung über den wissenschaftlichen Zweck und mit schriftlichem Einverständnis der Teilnehmer wurden anhand des folgenden Vorgehens zwei Hautbiopsien für die spätere Histologie entnommen.

Gewebebegewinnung

Den Patienten wurde vor (Screening) und nach Therapie (Tag 42) eine Hautbiopsie entnommen. Hierfür wurden Randbereiche aus sich entwickelten Läsionen ausgewählt. Um eine atraumatische Entnahme der Hautproben zu gewährleisten, wurden die betreffenden Bezirke mit Lidocain 2% fächerförmig unterspritzt. Mittels einer Hautstanze (Biopsy Punch 4mm, Siefel Laboratorium GmbH, Offenbach) wurde durch Drehbewegung und gleichzeitigen Druck auf die Haut die gewünschte Stelle kreisförmig eingeschnitten. Der entstandene Stanzzylinder wurde mit einer Pinzette gefasst, vorsichtig abgehoben und an der Basis mit einem Skalpell abgetrennt. Der Biopsiedurchmesser betrug ungefähr 4 mm. Die Wundversorgung erfolgte mit einem sterilen Druckverband.

Gewebeaufbereitung

Die entnommenen Hautstanzen wurden in Formalin eingelegt, und anschließend in Paraffin eingebettet.

Herstellung der Gewebeschnitte

Die entstandenen Paraffinblöckchen wurden unter Raumtemperatur gelagert. Um das beste Schnittergebnis zu erzielen, wurden die Gewebeblöcke 24 Stunden vor dem Schneiden bei -20° Celsius zwischengelagert. Mittels eines Mikrotoms wurden Schnitte mit 3 μ m Dicke hergestellt. Für die anschließende

Hämatoxylin/Eosin-Färbung (HE) wurden die Gewebeschnitte auf unbeschichtete Objektträger aufgezogen.

Hämatoxylin/Eosin-Färbung (HE)

In der Vorbereitungsphase wurden die Objektträger (OT) mit den Gewebeschnitten für 20 Minuten im Brutschrank inkubiert. Es folgte eine Vorbehandlung mit destilliertem Wasser (Aqua dest.) und warmen Leitungswasser. Danach wurden die OT zunächst in Xylol und dann in ein absteigendes Alkoholkonzentrat (100%, 96%, 80%) getaucht.

Es folgte eine zehnminütige Inkubation mit reinem destilliertem Hämatoxylin und eine weitere fünfminütige mit Eosin. Abgeschlossen wird die Färbung mit einem Durchgang in aufsteigenden Alkoholkonzentrationen (80%, 2x 96%, 2x 100%) und zweimaligem Eintauchen in Xylol. Die Deckgläschen wurden durch Aufbringen von einem Tropfen Kaisers Glyceringelatine® fixiert. Die entstandenen Präparate wurden zur histologischen Bestätigung der Diagnose und zur Messung der Epidermisdicke verwendet.

2.2.5 Laborchemische Parameter

Um eine eventuelle Auswirkung von IL-10 auf das hämatopoetische System und die inneren Organe festzustellen, wurde den Patienten in der Screeninguntersuchung an den Tagen 2, 4, 6, 56 und 84 Blut abgenommen. Das Blut wurde im Hauslabor der Hautklinik oder im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen untersucht. Bestimmt wurden Erythrozytenzahl, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten (Gr.) in %, Lymphozyten in %, Monozyten in %, Quick, PTT, Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, GOT, GPT, alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt, Gesamteiweiß, Albumin, LDH und Amylase. Der Nüchternblutzucker (BZ) und der Urinstatus wurden ebenfalls bestimmt.

In der Screeningphase wurde zur Sicherung der Ausschlusskriterien eine Hepatitis B (HbSAg) und eine Hepatitis C-Serologie (Anti-HCV), sowie eine HIV-Testung (Anti-HIV 1+2) durchgeführt. Zum Ausschluss einer Schwangerschaft wurde bei weiblichen Patienten das β -HCG bestimmt.

2.3 Studienablauf und -durchführung

Bevor sich ein Patient der Studie unterzog, wurde er ausführlich über den Verlauf und die möglichen Nebenwirkungen der IL-10-Therapie aufgeklärt. Bei Einverständnis des Patienten wurde noch am gleichen Tag eine Screeninguntersuchung durchgeführt. Das Patienten-Screening beinhaltet eine ausführliche Patientenanamnese in welcher auch das Manifestationsalter und die Erkrankung anderer Familienangehöriger erfragt wurde. Anschließend folgte sowohl eine internistisch-neurologische als auch dermatologische Untersuchung. An Vitalparametern wurden Blutdruck, Puls, Körpertemperatur sublingual gemessen und das Körpergewicht wurde bestimmt. Zur Bestimmung der laborchemischen Parameter wurde den Patienten venöses Blut abgenommen.

Die bestimmten Parameter wurden schon unter dem Abschnitt 2.2.5 detailliert aufgeführt. Um den Verlauf der Therapie zu erfassen wurde der PASI-Score erhoben, eine Fotodokumentation aller betroffener Hautareale vorgenommen, ein ausgewählter Psoriasisherd mittels 20-Mhz-Sonographie untersucht und Hautproben für eine HE-Färbung gewonnen.

Nach erfolgreichem Abschluss der Screeningphase wurden die Patienten für 3-4 Wochen stationär aufgenommen. Die Therapiephase dauerte insgesamt 42 Tage, an die sich eine ebenso lange therapiefreie Beobachtungsphase (Follow-up) anschloss. Die durchgeführten Untersuchungen pro Studientag werden anhand der folgenden Tabelle im Überblick dargestellt.

Interleukin-10 Therapie bei Psoriasis

Patienten und Methoden

2.3.1 **Tabelle 3: Dokumentation und Untersuchungen im Überblick**

Untersuchungen	Phase	Vorunter- suchung (Screening)	Therapie mit Interleukin-10										Nachbeobachtung ohne Medikation						Abschluss- untersuchung (Off study)
	Tag		0	1	2	3	4	6	12	20	28	42	1	2	3	4	5	6	
Patientenaufklärung und Einwilligung		X																	
Anamnese		X																	
Körperliche Untersuchung		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Messung der Vitalparameter		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fotodokumentation		X				X		X	X	X	X		X		X		X		X
20-Mhz-Sonographie einer Psoriasisläsion		X						X		X	X		X		X		X		X
Erhebung des PASI- Score		X				X		X	X	X	X		X		X		X		X
Dokumentation von extrakutanen Manifestationen der Psoriasis		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blutbildbestimmung		X		X		X	X						X		X		X		X
Anti-HIV, -HBV, -HCV Serologie		X																	
β-HCG-Bestimmung		X																	
Urinstatus		X		X		X	X						X		X		X		X
Dokumentation begleitender Erkrankungen		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

2.4 Statistische Auswertung

Um Aussagen über die Allgemeingültigkeit der in vorliegender Untersuchung gewonnenen Daten machen zu können, wurde die Veränderung des PASI-Scores sowie die Entwicklung weiterer wichtiger klinischer Parameter unter Therapie mit IL-10 mit Hilfe des Wilcoxon-Tests auf ihre Signifikanz hin überprüft. Der Wilcoxon-Test ist ein nicht-parametrisches Verfahren, das zwei abhängige Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz untersucht (Bortz, 1999). Er stellt geringe Anforderungen an die Datenqualität und ist daher insbesondere für kleine Stichproben mit nicht normal-verteilten Daten geeignet. Da es sich in vorliegender Studie um zwei abhängige Gruppen handelt, die durch Meßwiederholung des Patientenkollektivs zustande kommen, ist der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen angezeigt. Anhand der Rangplätze der positiven und negativen Paardifferenzen wird ermittelt, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass der gefundene Unterschied zufällig zustande gekommen ist. Wenn diese Wahrscheinlichkeit unter 0,5% liegt, kann die Nullhypothese, dass die Veränderung zufällig zustande kam, verworfen werden und die Veränderung auf die Behandlung zurückgeführt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

Im Zeitraum von Juli 1997 bis Dezember 1998 wurden insgesamt 10 Patienten mit einer mittelschweren bis stark ausgeprägten Psoriasis im Rahmen dieser Studie mit IL-10 behandelt.

Geschlechterverteilung

Das Gesamtkollektiv (n=10) setzte sich aus 6 männlichen und 4 weiblichen Patienten zusammen. Die Verteilung des Alters bei Erstmanifestation der Erkrankung im Gesamtkollektiv ist in Abbildung 4 dargestellt.

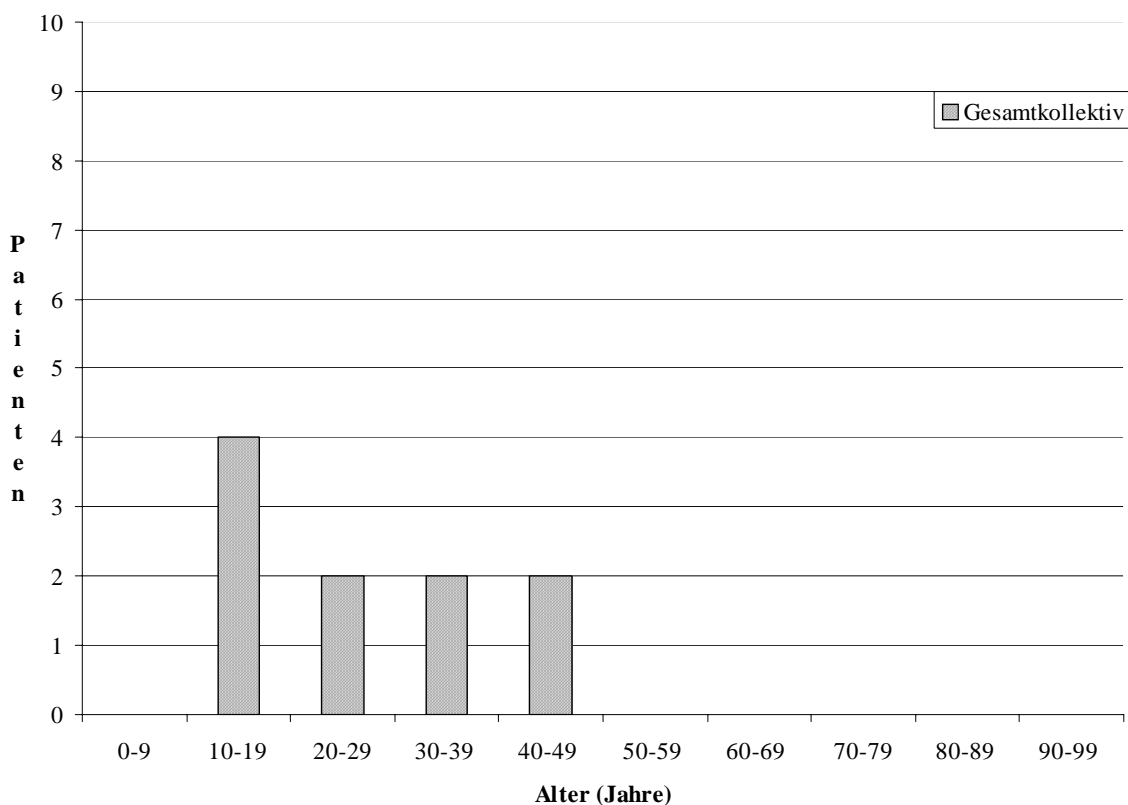


Abbildung 4: Aufteilung der 10 Probanden anhand ihres Alters bei Erstmanifestation der Erkrankung.

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenstellung der persönlichen Daten und der Anamnese des Gesamtkollektivs.

Tabelle 4: Persönliche Daten und Anamnese der 10 Probanden

Patient Fall Nr.	Geschlecht (W/M)/Alter in Jahren	Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	Gelenkbeteiligung in Form einer Arthritis	Familienanamnese für Psoriasis
DF 1	W/37	22	nein	leer
TA 2	M/27	15	nein	positiv
JK 3	M/52	48	nein	leer
BA 4	W/42	42	nein	positiv
WK 5	M/49	35	ja	positiv
FR 6	M/51	39	nein	leer
LM 7	W/37	14	ja	leer
TS 8	M/41	15	nein	positiv
KW 9	M/33	25	nein	positiv
ZH 10	W/45	17	nein	positiv

3.2 Patientenkasuistiken

3.2.1 Fall 1

Anamnese: Die 37-jährige türkische Patientin stellte sich mit einer seit 15 Jahren bestehenden Psoriasis vulgaris vom chronisch-stationären Typ mit Betonung der großen Beugen vor. Zusätzlich berichtet Sie über Arthralgien der großen Gelenken und der Wirbelsäule. Die zuletzt durchgeführten Behandlungsversuche mit Calcipotriol (Psorcutan®), Dithranol als Monopräparat (Cignolin®) oder in Kombination mit Salicylsäure (Psoralen MT®) sowie UVB-Lichttherapie zeigte lediglich eine vorübergehende Besserung der Hautveränderung, so dass sich die Patientin für eine stationäre Behandlung mit Interleukin-10 entschied. An weiteren Erkrankungen ist eine endogene Depression und eine Struma III° bekannt. Aufgrund dieser Erkrankungen nahm die Patientin bei Aufnahme täglich 2 Tabletten Fluvoxaminhydrogenmalat (Fevarin®) 50 (1-0-1) und eine Tablette L-Thyroxin 100 morgens ein.

Die Patientin ist verheiratet und hat 2 Kinder. Im Familien- und Verwandtschaftskreis sind keine Psoriasis-Erkrankungen bekannt.

Befunde: Die Patientin war in gutem Allgemeinzustand (AZ) und in adipösem Ernährungszustand (EZ). Die internistische körperliche Untersuchung erbrachte bis auf die vergrößerte Schilddrüse keine Pathologika. An der Haut zeigten sich im Bereich der Ellenbogen, der Knie sowie der Streckseiten der unteren Extremitäten scharf begrenzte, stark infiltrierte großflächige erythematosquamöse Hautveränderungen. An beiden Unterschenkeln fanden sich mehrere kleinfleckige, scharf begrenzte, rötlich-schuppige Areale. Die Palmae und Plantae, so wie das Capillitium waren frei. Die weitere dermatologische Untersuchung war unauffällig. Aufgrund der angegebenen Gelenkschmerzen wurde bei der Patientin ein 3-Phasen-Skelettszintigramm durchgeführt, welches aber einen altersentsprechenden Normalbefund zeigte.

Laborwerte: Im Blutbild zeigte sich eine grenzwertige Erhöhung der Leukozyten von 10.200/ μ l und eine Thrombozytose von 512.000/ μ l. Erythrozyten,

Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt) und das Differentialblutbild waren unauffällig.

Histologie: Die Histologie zeigte psoriasistypische Veränderungen und wurde als wenig exsudative chronische Psoriasis beurteilt.

Therapie und Verlauf: Bei der Patientin wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen täglich 4µg /Kg Körpergewicht IL-10, das entspricht einer Gesamtdosis von 308 µg, subkutan in einen psoriasisfreien Bezirk gespritzt. Die Hautpflege wurde mit wirkstofffreiem Ungentum leniens durchgeführt. In den ersten 3 Wochen kam es zu einer raschen Rückbildung der infiltrierten und schuppigen Hautveränderungen.

Während dieser Zeit klagte die Patientin intermittierend über Kopf- und Magenschmerzen. Nach Gabe von Paracetamol (Benuron®) 500 mg Tabletten und Ranitidin (Sostril®) 150 mg klangen diese rasch ab. Ab dem Tag 20 stagnierte der Hautzustand und verschlechterte sich bis zum Ende der Therapie (Tag 42). Nach Absetzen der IL-10 Therapie kam es nochmals zu einer Verbesserung des Hautbefundes, so dass sich bei der Patientin der PASI-Score nach 70 Tagen um 42% reduzierte.

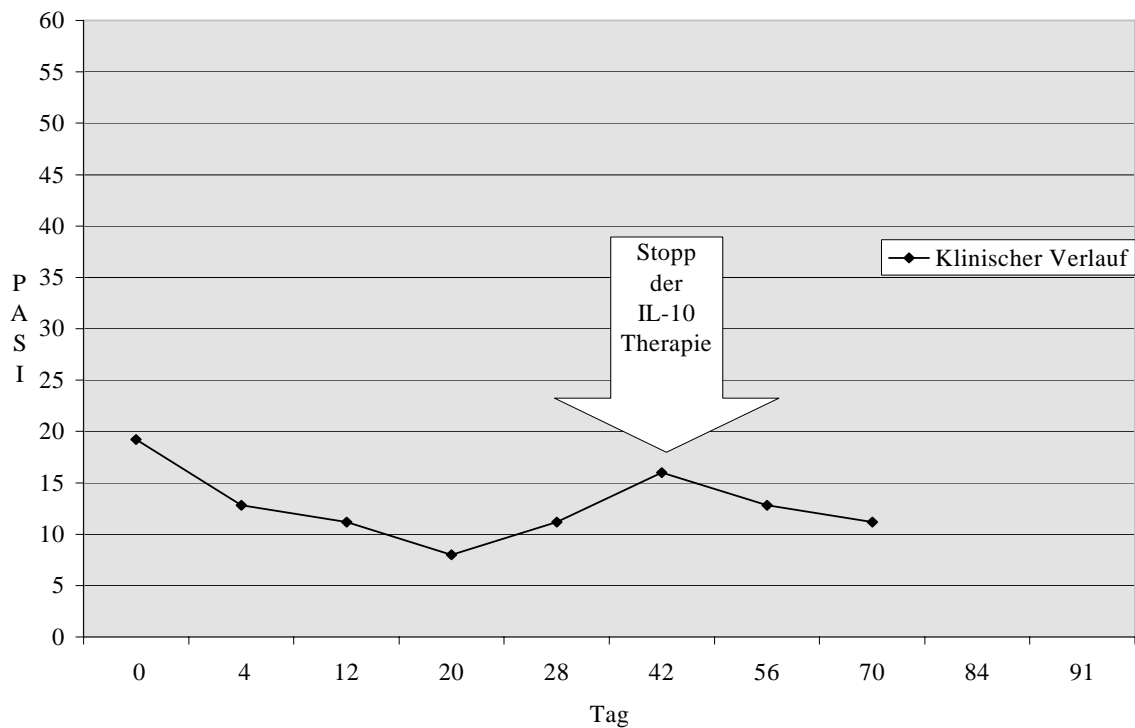


Abbildung 5: PASI-Score DF 1

Während der Therapie kam es zu einem Abfall der Leukozyten von 10.200/ μ l auf 7.900/ μ l und der Thrombozyten von 512.000/ μ l auf 437.000/ μ l. Die Erythrozytenanzahl, der Hb- und Hk-Wert schwankten minimal innerhalb des Normwertes. Auffällig war der kontinuierliche Anstieg der Lymphozyten von 36,7% (Screening) auf 44,6% (Tag 56).

Fotodokumentation des klinischen Verlaufs von DF 1



Abbildung 6: Streckseite der oberen Extremität Tag 28



Abbildung 7: Streckseite der oberen Extremität Tag 84



Abbildung 8: Streckseite der unteren Extremitäten Tag 28



Abbildung 9: Streckseite der unteren Extremitäten Tag 84

3.2.2 Fall 2

Anamnese: Bei dem 27-jährigen Patienten hatte sich vor 12 Jahren die Psoriasis vulgaris erstmals manifestiert. Zuerst waren die Ellenbogen betroffen, nach und nach wurden die Streckseiten der unteren Extremitäten, der Sakralbereich, das Abdomen und das Capillitium mit einbezogen. Der Patient gab eine saisonbedingte Besserung im Sommer, so wie ein Verschlechterung im Winter an. Außerdem berichtete er über seit Monaten bestehende Schmerzen im Hüftgelenk. Die bisherige Behandlung konzentrierte sich auf die lokale Applikation von Salicylvaseline und Calcipotriol (Psorcutan®), womit nur eine kurzzeitige Besserung des Hautzustandes zu erzielen war. Nach einer ambulanten UVB-Lichttherapie entschied sich der Patient an der IL-10 Studie teilzunehmen. Neben der Psoriasis leidet der Patient seit 13 Jahren an einer Pollinosis auf Frühblüher. Innerhalb der Familie sind Vater, Mutter, Schwester und Großvater an Schuppenflechte erkrankt. Der Patient nahm zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme keine Medikamente ein.

Befunde: Der Patient war in gutem AZ und EZ. Die orientierende internistische und neurologische Untersuchung ergab keine richtungsweisende Pathologika. Bei der Untersuchung der Haut zeigte sich das Capillitium entzündlich verändert und schuppig. Gluteal, sowie im Bereich der unteren und oberen Extremitäten fanden sich plaquartige erythematö-squamöse Herde. Der Stamm wies disseminierte, vorwiegend kleinfleckige Psoriasisherde auf und an beiden Händen imponierten Tüpfelnägel. Die seit längerer Zeit bestehenden Arthralgien standen nach dem Ergebnis des Knochenszintigramms und einer orthopädischen Untersuchung nicht in Zusammenhang mit der Psoriasis vulgaris, so dass davon ausgegangen wurde, dass es sich hierbei um degenerative Veränderungen handelt.

Laborwerte: Blutbild und Differentialblutbild, so wie die Werte der Serummultianalyse lagen im Normbereich.

Histologie: Die Histologie zeigt typische Veränderungen wie sie bei Psoriasis vulgaris vorkommen.

Therapie und Verlauf: Der Patient sprach sehr gut auf die täglich verabreichte Gesamtdosis von 308 µg IL-10 an. Innerhalb der sechswöchigen Therapiephase reduzierte sich der PASI-Score um 57%.

Nach Absetzen des IL-10 kam es jedoch rasch zu einer Verschlechterung des Hautzustandes, so dass am Ende der Follow-up Phase der Eingangswert von 27,4 überschritten wurde.

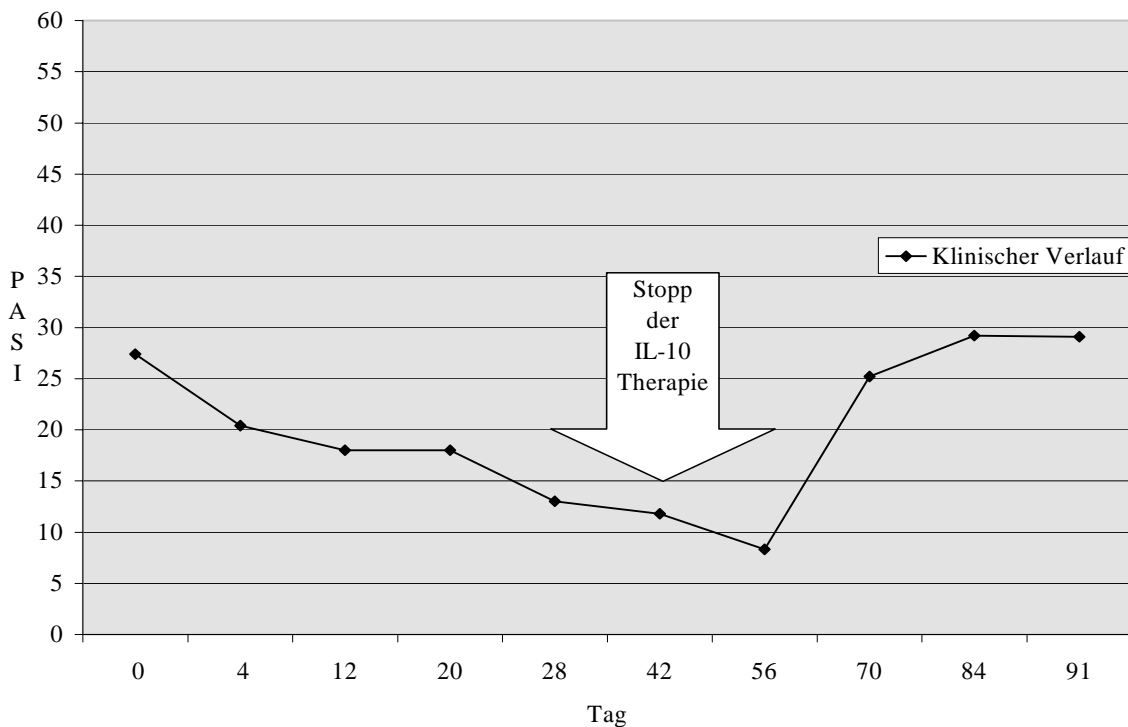


Abbildung 10: PASI-Score TA 02 Diagramm

Unter der Therapie mit IL-10 kam es zu einem leichten Anstieg der Leukozyten von 6.900/µl auf 8.360/µl. Die Erythrozytenanzahl, der Hb- und Hkt-Wert schwankten minimal innerhalb des Normwertes. Die Thrombozytenzahl sank unter der Therapie von ursprünglich 268.000/µl auf 187.000/µl, jedoch stieg die Thrombozytenzahl nach dem Absetzen der Therapie wieder an. In den ersten 3 Wochen klagte der Patient über leichte intermittierende Magen-, Kopf- und Gelenkschmerzen. Bei Bedarf bekam der Patient Ranitidin (Sostril®) Tabletten

150 mg, Aluminiumoxid/Magnesiumhydroxid (Maalox®) Suspension und Diclofenac (Voltaren®) Tabletten 50 mg.

Fotodokumentation des klinischen Verlaufs von TA 2



Abbildung 11: Streckseite rechter Unterarm Tag 0 (Screening)



Abbildung 12: Streckseite rechter Unterarm Tag 28

3.2.3 Fall 3

Anamnese: Der 52-jährige Patient berichtete über eine seit 4 Jahren bestehende Psoriasis vulgaris. Der Verlauf der Erkrankung war schubweise und vor kurzem haben sich am ganzen Körper punktförmige Herde gebildet. In der Familienanamnese für Psoriasis fanden sich keine weiteren Betroffenen. Die bisher verwendeten Antipsoriatika waren nicht erinnerlich. Aufgrund der akuten Aussaat der Effloreszenzen stimmte der Patient einer Teilnahme an der IL-10 Studie zu. Darüber hinaus berichtete der Patient über eine Unverträglichkeit gegen Penicillin, sowie über einen zurückliegenden chronischen Alkoholabusus. Seit 3 Monaten nahm der Patient keinen Alkohol mehr zu sich.

Befunde: Es stellte sich ein Patient in gutem AZ und adipösen EZ vor. Die körperliche Untersuchung ergab keinen Anhalt für eine internistische oder neurologische Erkrankung. Bei der dermatologischen Untersuchung fand sich am gesamten Integument eine exanthemische Aussaat hyperpigmentierter, zum Teil mit leicht infiltrierten Maculae ohne Schuppenauflagerung.

Laborwerte: Blutbild und Differentialblutbild lagen im Normbereich. Die Serummultianalyse zeigte erhöhte Werte für Fibrinogen (589 mg/dl), Bilirubin gesamt (3,3 mg/dl), indirektes Bilirubin (2,9 mg/dl), GPT (30 U/l) und Natrium (135 mmol/l). *Histologie:* Die eindeutige klinische Diagnose konnte mit der Histologie nicht untermauert werden, da charakteristische Merkmale wie Munro'sche Mikroabszesse nicht nachweisbar waren. Der histologische Befund entsprach eher einem chronischem Ekzem.

Therapie und Verlauf: Nach Ermittlung des Körpergewichts von 83 Kilogramm (Kg), erhielt der Patient über einen Zeitraum von 6 Wochen eine Tagesdosis von 332 µg Interleukin-10. Innerhalb der ersten 3 Wochen kam es zu einer signifikanten Besserung des Hautbefundes, so dass der Patient für die weitere ambulante Versorgung die Klinik verlassen konnte. Zu Hause applizierte sich der Patient die restlichen 21 Injektionen (s.c.) selbst. Die gesamte Therapiezeit, so wie auch die nachfolgende Beobachtungsphase (Follow-up) war durch eine stetige Abheilung der Läsionen gekennzeichnet. Der Screening PASI-Wert von 16,2 schrumpfte nach 91 Tagen auf 2,7, was einer Reduktion von 83% entspricht.

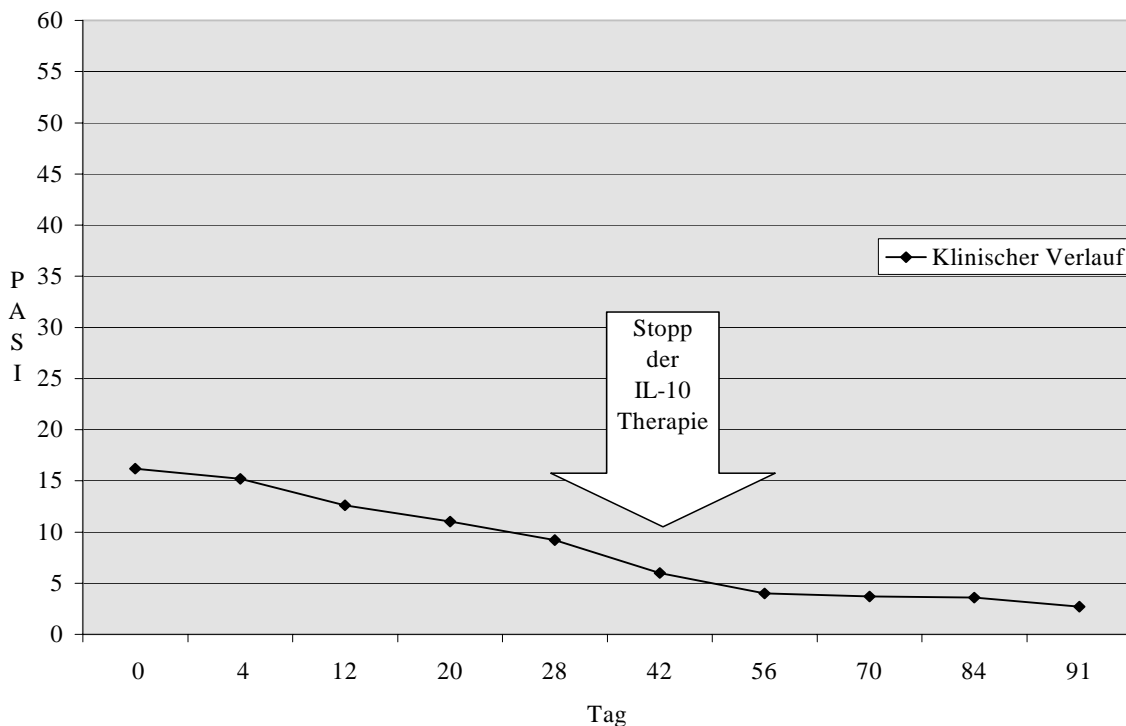


Abbildung 13: PASI-Score JK 3

Unter der Therapie mit Interleukin-10 kam es innerhalb von 8 Tagen zu einem rasanten Abfall der Thrombozyten von ursprünglich 185.000/ μ l auf 85.000/ μ l. Unter engmaschiger Kontrolle der Thrombozyten wurde die Therapie weitergeführt und nach 56 Tagen (Follow-up 2) hatte sich die Thrombozytenzahl mit 265.000/ μ l wieder normalisiert.

In Abbildung 14 ist der Thrombozytenverlauf des Patienten JK 03 während der Studie dargestellt.

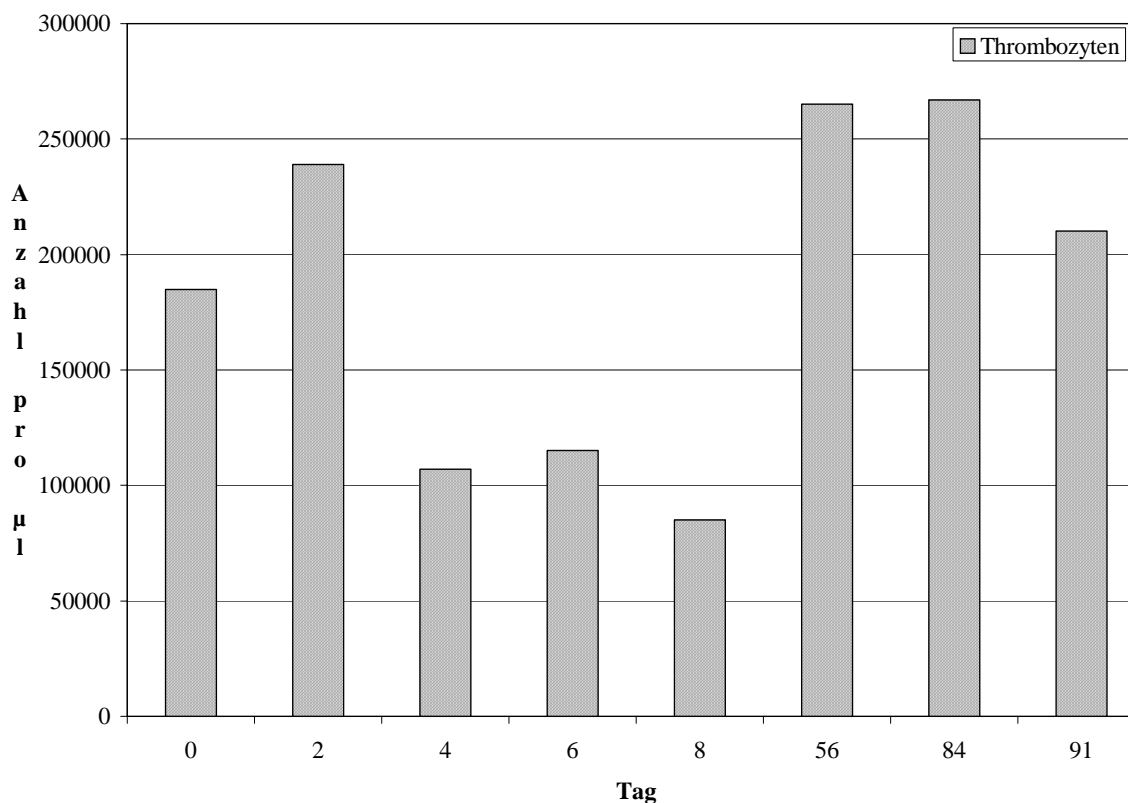


Abbildung 14: Thrombozytenverlauf während der IL-10 Studie von JK 3

Die anderen Parameter, die zum Zeitpunkt des Studieneintritts erhöht waren, normalisierten sich zum größten Teil bis zum Ende der Studie.

Fotodokumentation des klinischen Verlaufs von JK 3



Abbildung 15: Stamm rechts
Tag 0 (Screening)



Abbildung 16: Stamm
rechts Tag 63



Abbildung 17: Streckseite
der unteren Extremitäten
Tag 0 (Screening)



Abbildung 18: Streckseite
der unteren Extremitäten
am Tag 63

3.2.4 Fall 4

Anamnese: Die 42-jährige Patientin litt vor fünf Wochen an einer durch Streptokokken hervorgerufenen Tonsillitis. Eine vierzehntägige Therapie mit Erythromycin-Tabletten führte zum Abklingen der Rachenentzündung. Im Rahmen der Infektion traten aber zunächst am Stamm, später an den Armen, Beinen, Rücken und zuletzt an Händen und Füßen abgegrenzte erythematöse Plaques mit Schuppung auf. Ähnliche Befunde fanden sich zuletzt auch im Gesicht, an den Ohren und der behaarten Kopfhaut. Eine Psoriasis vulgaris war beim Großvater aufgetreten. Die Patientin litt außerdem an einer Jodmangelstruma, anfallsartigen Kopfschmerzen und einer Skoliose der Brustwirbelsäule. Bei der Aufnahme nahm die Patientin lediglich eine Tablette Jodid 200 am Morgen ein.

Befunde: Es stellte sich eine Patient in gutem AZ und EZ vor. Bei der körperlichen Untersuchung fiel ein 1/6 Systolikum, kleine, schmerzlose Inguinallymphknoten sowie eine Varize am linken Unterschenkel auf. Am gesamten Integument zeigte sich eine exanthemische Aussaat von hyperpigmentierter und erythematöser, z.T. leicht infiltrierter Maculae mit schuppender Oberfläche. Anhand der Vorgeschichte und dem klinischen Bild wurde eine Psoriasis guttata diagnostiziert.

Laborwerte: Das große Blutbild war unauffällig und in der Serummultianalyse lagen bis auf ein erniedrigtes Kalium (3,5 mmol/l) alle Werte im Normbereich.

Histologie: Die charakteristische Histologie mit intra- und subkorneal gelegenen Munro'schen Abszessen sicherte die Diagnose.

Therapie und Verlauf: Die Patientin wurde stationär zur Interleukin-10 Behandlung aufgenommen. Bei einem Körpergewicht von 55,0 Kg applizierte sich die Patientin täglich 220 µg IL-10 unter die Haut. Die Hautpflege wurde mit wirkstofffreien Ungentum leniens durchgeführt. Nach dreiwöchigem stationärem Aufenthalt konnte die Patientin die Klinik verlassen und die Therapie zu Hause weiterführen. Die Patientin sprach hervorragend auf das Studienmedikament an, so dass sich der PASI-Score nach der sechswöchigen Therapie bereits halbiert hatte. In der Nachbeobachtung kam es trotz abgesetzter Medikation weiterhin zu einer Verbesserung des Hautbefundes, so dass die Patientin am

Ende der Studie (Tag 91) fast erkrankungsfrei war. Von Studieneintritt bis Ende reduzierte sich der PASI-Score um 89%.

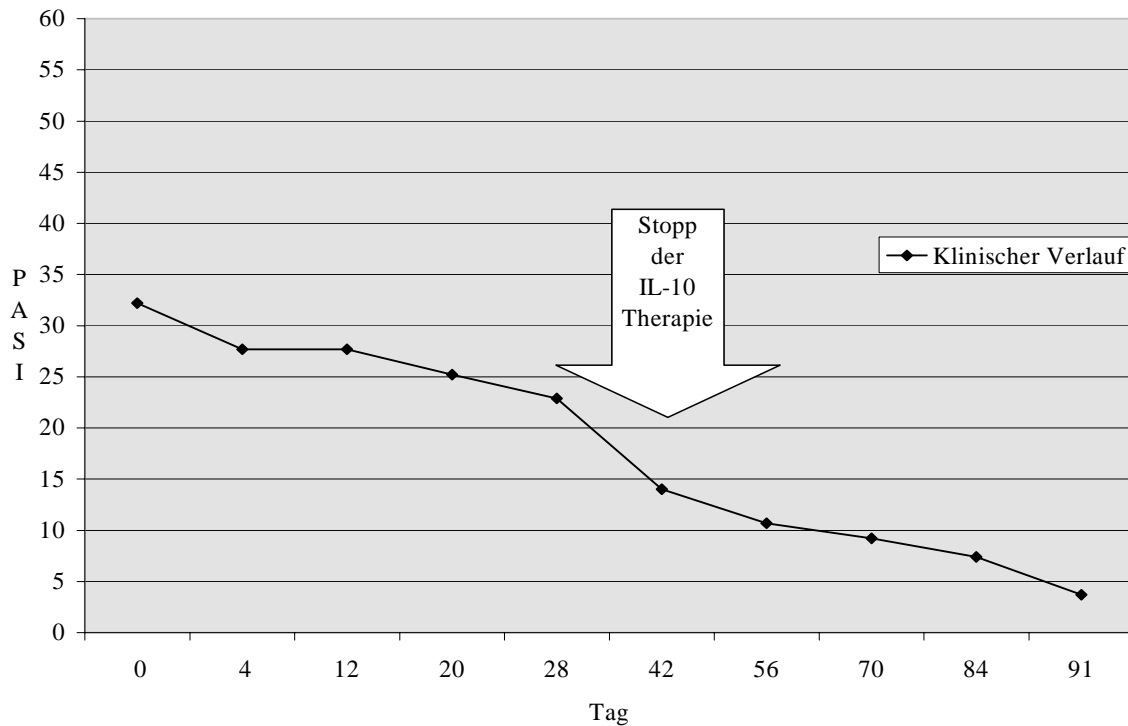


Abbildung 19: PASI-Score BA 4

Während der gesamten Studienzeit traten bei der Patientin intermittierend Kopfschmerzen auf, die unter Gabe von Paracetamol (Benuron®) 500 mg Tabletten wieder abklagen.

Unter der Therapie mit IL-10 kam es innerhalb der ersten Woche zu einem leichten Anstieg der Leukozyten von 4.620/ μ l auf 7.470/ μ l. Die Erythrozytenanzahl, der Hb- und Hkt-Wert schwankten minimal innerhalb des Normwertes. Die Thrombozytenzahl sank bis zum Tag 4 von 387.000/ μ l auf 266.000/ μ l, jedoch stieg die Thrombozytenzahl nach dem Absetzen der Therapie wieder auf 320.000/ μ l.

Fotodokumentation des klinischen Verlaufs von BA 4



Abbildung 20: Gesicht der Patientin BA 4 Tag 0 (Screening)



Abbildung 21: Gesicht der Patientin BA 4 Tag 63



Abbildung 22: Streckseite der unteren Extremitäten Tag 0 (Screening)



Abbildung 23: Streckseite der unteren Extremitäten Tag 63

3.2.5 Fall 5

Der 49-jährige Patient stellte sich mit einer seit 14 Jahren bestehenden Psoriasis mit Gelenkbeteiligung vor. Die Erkrankung verlief schubweise. Zuerst waren die oberen Extremitäten von rötlich-schuppigen Herden bedeckt, später folgten die Beine und nach und nach waren auch der Stamm, die behaarte Kopfhaut und die Nägel betroffen.

Erste Schmerzen in beiden Sprung- und Kniegelenken, sowie in den Fingergelenken traten zwei Jahre nach der Hautmanifestation auf. Die Gelenkschmerzen behandelte der Patient mit einer Tablette Diclofenac retard Ratiopharm® 50 mg täglich.

Mutter und Schwester des Patienten waren ebenfalls an Schuppenflechte erkrankt. Bereits ambulant eingeleitete Therapien mit Cignolin®, Acitretin (Neotigason®), Balneophototherapie, Balneo-PUVA-Therapie, sowie ein Kuraufenthalt am Toten Meer hatten nur zu kurzzeitigen Verbesserungen des Hautzustandes geführt. Der Patient entschied sich für die Interleukin-10 Therapie. An weiteren Erkrankungen ist eine zurückliegende Iritis erinnerbar.

Befund: Der untergewichtige Patient war durch die arthritischen Veränderungen, vor allem der Fingergrund- und Fingerendgelenke eingeschränkt. Die anschließende körperliche Untersuchung war unauffällig. Bei der dermatologischen Untersuchung fielen am gesamten Integument stark infiltrierte, zum Teil silbrig glänzend schuppige Hautveränderungen unter Einschluss des Gesichtes und des behaarten Kopfes auf. Sowohl Finger- als auch Zehennägel waren von einer massiven Onychodystrophie mit subtotalem Nagelverlust betroffen.

Laborwerte: Zu Beginn der Therapie zeigte sich eine grenzwertig erhöhte Leukozytenzahl von 10.200/µl und eine Thrombozytose von 565.000/µl. Erythrozyten, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt) und Differentialblutbild waren unauffällig.

Histologie: Die Histologie zeigte eine psoriasiforme Dermatitis, welche mit einem älteren Psoriasisherd vereinbar war.

Therapie und Verlauf: Innerhalb der sechswöchigen Therapie mit Interleukin-10 sprach der Patient sehr gut auf die Therapie an. Nach 3 Wochen konnte der

Patient die Klinik verlassen und die Therapie zu Hause fortführen. Nach Therapieende hatte sich der PASI-Wert von 53,3 auf 34 reduziert. Auch in der angeschlossenen Beobachtungsphase stabilisierte sich die Haut trotz fehlender Medikation weiter. Nach 91 Tagen lag der PASI-Wert bei 28,2, dies entspricht einer Reduktion von 47%.

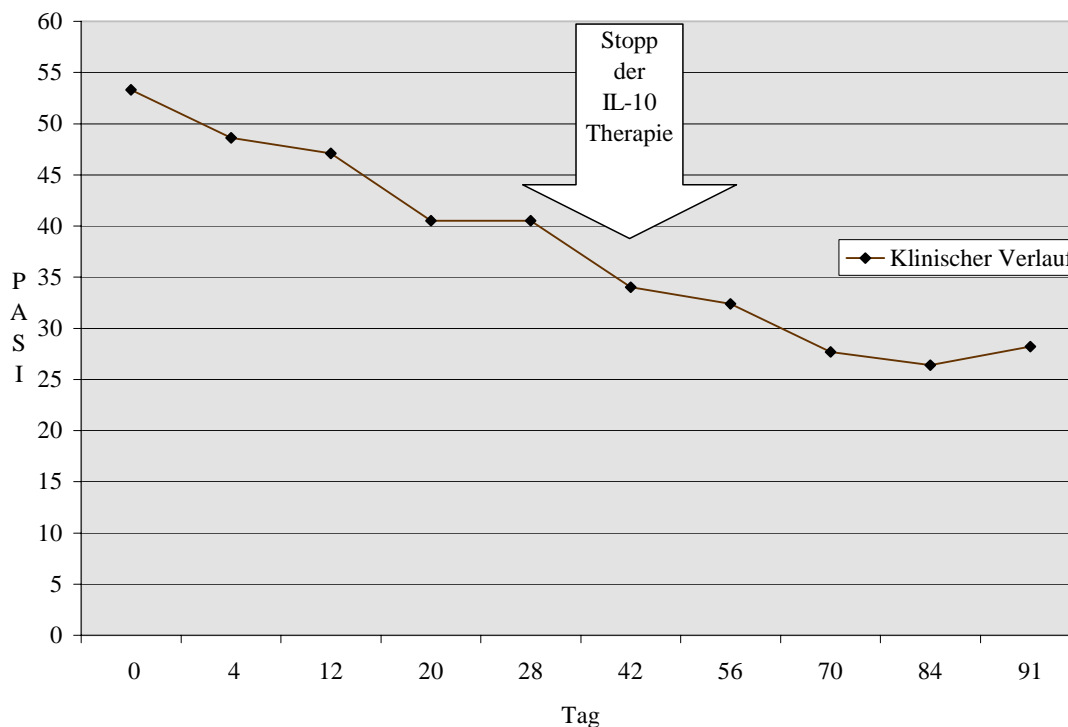


Abbildung 24: PASI-Score WK 5

Unter der IL-10 Therapie sank die Erythrozytenzahl von 4,08 auf 3,53 Mio./ μ l, der Hb-Wert fiel von 12,5 auf 10,7 g/dl und der Hkt-Wert von 37,4 auf 32,1%. Bei der letzten Blutuntersuchung nach 91 Tagen lag die Thrombozytenzahl bei 309.000/ μ l. Die Zahl der Leukozyten schwankte zwischen 6.800/ μ l (Tag 4) und 11.000/ μ l (Tag 91).

Am achten Tag der IL-10 Therapie entwickelte der Patient eine Uveitis anterior, welche mit Prednisolonacetat (Inflanefran®), Scopolaminborat (Boro-Scopol®), acetazolamidhaltigen Augentropfen (Diamox®) behandelt wurde. Unter Beibehaltung der IL-10 Therapie klang die Augenentzündung ab.

Fotodokumentation des klinischen Verlaufs von WK 5



Abbildung 25: Streckseite der linken oberen Extremität und Teile des Stamms Tag 0 (Screening)



Abbildung 26: Streckseite oberen linken Extremität und Teile des Stamms Tag 56



Abbildung 27: Beide Handrücken und Teile des Stamms Tag 0 (Screening)



Abbildung 28: Beide Handrücken und Teile des Stamms Tag 56

3.2.6 Fall 6

Anamnese: Vor 12 Jahren hatte sich bei dem 51-jährigen Patienten zum ersten Mal am Kopf und an den Ellenbogen eine Schuppenflechte manifestiert. Eine Gelenkbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung lag nicht vor. In den letzten Jahren dehnten sich die Effloreszenzen landkartenartig über den gesamten Körper aus. Die Behandlung mit unterschiedlichsten systemischen und topischen Antipsoriatika, sowie Kuren, erbrachten nur eine kurzzeitige Besserung des Hautbefundes. Eine Verschlechterung der Hautveränderungen durch Infekte, psychische oder physische Belastungen wurde nicht wahrgenommen. Der Patient war ledig und lebte bei seiner Mutter. Die Familienanamnese für Psoriasis und die Medikamentenanamnese waren unauffällig.

Befunde: Der übergewichtige Patient war in gutem Allgemeinzustand. Die orientierende internistische und neurologische Untersuchung zeigte keinerlei richtungsweisende Pathologika. Am gesamten Integument einschließlich des Capillitiums und der Rima ani imponierten landkartenartige erythematosquamöse, silbriggänzende, großflächig konfluierende Psoriasisplaques. Am kleinen Finger der rechten Hand fiel eine blauschwarze Nagelveränderung auf, welche auf die Periungualregion übergriff. Der Patient erinnerte sich an ein selbstzugeführtes mechanisches Trauma mit einem Hammer.

Laborwerte: Das große Blutbild und die Multiserumanalyse zeigten durchgehend Normalwerte bis auf erhöhte Werte für Harnsäure mit 10,1 mg/dl und Amylase mit 9 U/l.

Histologie: Die erste Histologie zeigte ein Mischbild aus chronischem Ekzem und Psoriasis vulgaris. Die Veränderungen der zweiten Gewebeprobe ließen sich gut mit einer Psoriasis vereinbaren.

Therapie und Verlauf: Gemäß des Studienprotokoll wurde bei diesem Patienten nicht täglich, sondern nur jeden zweiten Tag eine Dosis von 4 µg/Kg Körpergewicht IL-10 subkutan appliziert. Bei einem Gewicht von 83 Kg entsprach dies einer Dosis von 328 µg. Die Hautpflege wurde mit wirkstofffreier PUVA-Salbe durchgeführt. Die diagnostizierte Hyperurikämie wurde täglich mit 2 Tabletten Allopurinol (Zyloric®) 100 mg behandelt. In den ersten 4 Wochen

kam es zu einer verzögerten, aber konstanten Besserung des Hautzustandes. Da die erzielte Besserung weniger als 25% des Eingangswertes betrug, wurde nach Rücksprache mit der Studienleitung die Dosis auf 8 µg/Kg zweitägig erhöht. Unter dieser Dosis reduzierte sich der PASI-Score bis zum Therapieende (Tag 42) lediglich um 23%. Da sich nach Absetzen des IL-10 (Tag 42) der Hautzustand des Patienten verschlechterte, wurde der Patient ab der zweiten Follow-up Untersuchung (Tag 56) morgens mit Calcipotriol (Psorcutan®) Creme und abends mit zehnprozentiger Salicylsäure behandelt. Unter dieser Therapie stagnierte der Hautzustand bis zum Ende der Studie. Es zeigten sich keine Nebenwirkungen auf IL-10 und das große Blutbild schwankte nur minimal innerhalb der Normwerte.

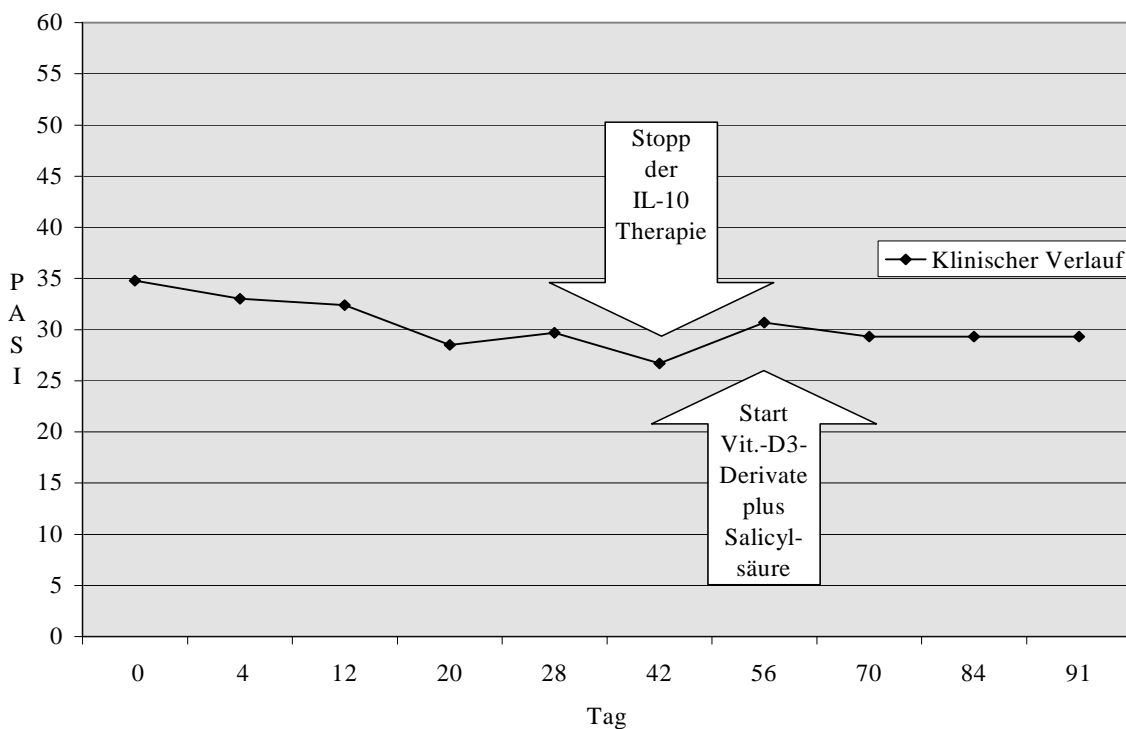


Abbildung 29: PASI-Score FR 6

Fotodokumentation des klinischen Verlaufs von FR 6



Abbildung 30: Abdomen in der Übersicht Tag 0 (Screening)



Abbildung 31: Abdomen in der Übersicht Tag 49



Abbildung 32: Abdomen in der Nahaufnahme Tag 0 (Screening)



Abbildung 33: Abdomen in der Nahaufnahme Tag 49

3.2.7 Fall 7

Anamnese: Die 37-jährige Patientin stellte sich mit einer seit 23 Jahren bekannten Schuppenflechte mit Gelenkbeteiligung vor. Anfänglich waren nur die kleinen Zehen entzündlich verändert, aber im weiteren Krankheitsverlauf wurden alle Gelenke befallen. Mittlerweile wurden beide Hüftgelenke mit Totalendoprothesen (TEP's) versorgt. Nach der letzten Hüft-Operation reagierte die Patientin nach der Einnahme eines oralen Antibiotikums innerhalb weniger Stunden mit einem generalisierten Hautausschlag. Eine zurückliegende UVB-Lichttherapie verschlimmerte die Krankheit. Die Patientin konsultierte regelmäßig die Rheuma-Ambulanz. Bislang wurden systemische Therapien mit Gold, Ciclosporin A, Fumarsäure-Ester (Fumaderm®), sowie eine Photochemotherapie (PUVA) kombiniert mit einer Lokalthherapie mit Dithranol (Cignolin®) durchgeführt. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nahm die Patientin täglich eine Tablette Diclofenac (Voltaren®) 100 mg und eine Tablette Tocopherol (Vitamin E) 300 I.E..

Die Patientin ist ledig und wohnt alleine. Bei der Hausarbeit wird Sie von ihrer Mutter und Angestellten der Sozialstation unterstützt.

Befunde: Das Erscheinungsbild der Patientin war durch die starke Gelenkdeformation geprägt. So fielen bei der körperlichen Untersuchung eine ausgeprägte Ulnardeviation der Hand- und Fingergrundgelenke auf, sowie Mutilationen an fast allen Digniti. Die internistische Untersuchung war sonst unauffällig. Am gesamten Integument zeigten sich disseminierte, zum Teil flächig konfluierende erythemat-squamöse Plaques. An den Händen und Füßen zeigten sich Tüpfel und Grübchennägel, teilweise auch eine Onychodystrophie. Es wurde die Diagnose Psoriasis arthropathica gestellt.

Laborwerte: Im Blutbild fiel eine leichte Verringerung der Erythrozytenzahl, des Hb-Werts und des Hkt-Wert auf. In der Serummultianalyse war das Gesamteiweiß mit 8,8 g/dl erhöht und das Natrium mit 134 mmol/l erniedrigt. Die Rheumafaktoren waren zweifach positiv.

Histologie: Die Histologie bestätigte die klinische Diagnose einer Psoriasis vulgaris bzw. arthropathica.

Therapie und Verlauf: Bei der zierlichen Patientin mit einem Gewicht von 41 Kg wurde jeden zweiten Tag 164 µg IL-10 appliziert. Nach einer anfängliche Therapieresistenz zeigte sich nach 4 Wochen eine deutliche Verbesserung des Hautbefundes mit Remission der Psoriasis-effloreszenzen ein. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich der PASI-Score von 40 auf 16,9 Punkte reduziert, was einer Besserung des Hautbefundes um 57,8% entsprach. Jedoch kam es nach Absetzen der Therapie innerhalb weniger Tage zu einer Progression der Erkrankung, so dass bei der Patientin am Tag 56 eine Fumarsäure-Therapie eingeleitet wurde.

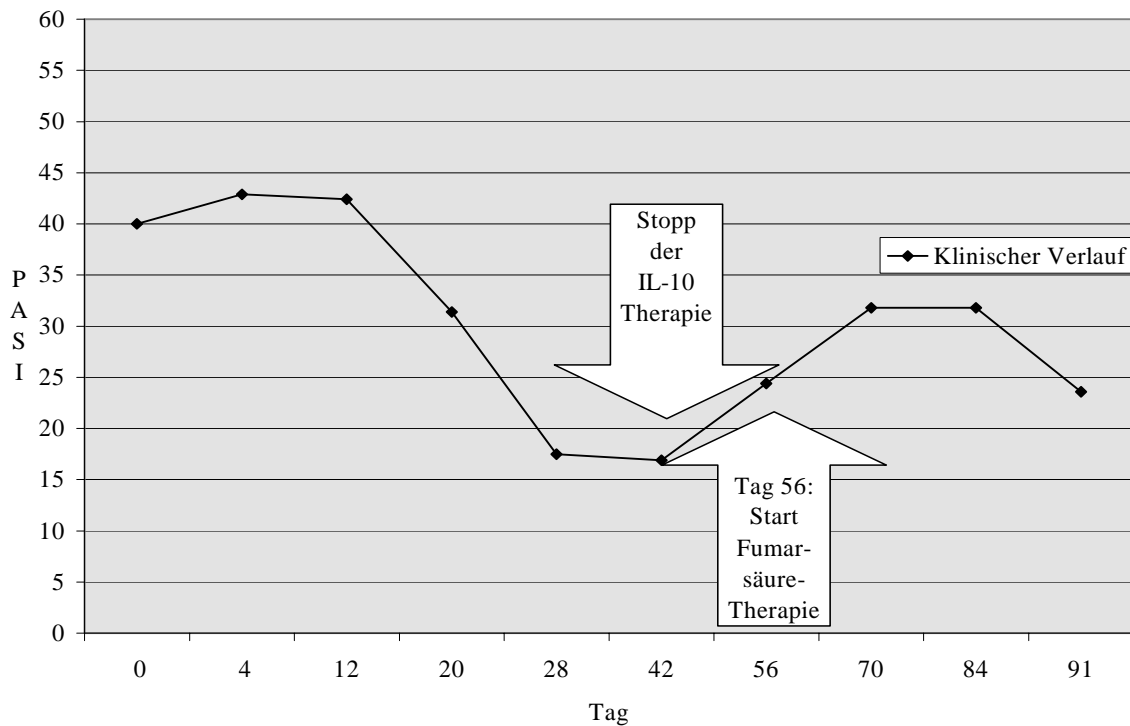


Abbildung 34: PASI-Score LM 7

Fotodokumentation des klinischen Verlaufs von LM 7



Abbildung 35: Hautveränderungen des Stamms Tag 3



Abbildung 36: Hautveränderungen des Stamms Tag 20



Abbildung 37: Streckseite der rechten oberen Extremität und Teile des Stamms Tag 3



Abbildung 38: Streckseite der rechten oberen Extremität und Teile des Stamms Tag 20

Während der IL-10 Therapie entwickelte die Patientin intermittierend auftretenden Juckreiz am ganzen Körper, so wie Schmerzen und Spannen der Haut. Diese Symptome wurden bei Bedarf mit Dimetindenmaleat (Fenestil®), Clemastinhydrogenfumarat (Tavegil®) und Paracetamol (Benuron®) behandelt. In den ersten 2 Tagen nach Therapiebeginn fielen die Parameter des roten Blutbilds etwas ab, erholten sich aber bis zum Tag 56 wieder. Die Thrombozytenzahl sank von 291.000/µl (Screening) auf 222.000/µl (Tag 56). In den ersten 2 Behandlungstagen sank die Zahl der Leukozyten von 7.800/µl auf 2.300/µl, während die Lymphozyten in diesem Zeitraum von 7,8% auf 14,8% anstiegen.

3.2.8 Fall 8

Anamnese: Vor 26 Jahren hatte der 41-jährige Patient zum ersten Mal rötlich-schuppige Herde an der Stirn und den Ellenbogen bemerkt. Im Laufe der Zeit breiteten sich die Effloreszenzen auf Rücken, Brust, Beine, Arme und Hände sowie behaarten Kopf und Ohren aus. Die betroffenen Stellen juckten stark, vor allem in den Morgenstunden. Aufgrund seiner Psoriasis war der Patient schon viermal stationär in Behandlung, dort wurde er mit lokalen Antipsoriatika und Photochemotherapie (PUVA) therapiert. Beide Therapieschemata führten zu einer leichten Besserung des Hautzustandes. Vor 2 Monaten stellte sich trotz einer Lichtbehandlung ein Rezidiv der Erkrankung ein. Als ständige Medikation nahm der Patient täglich 2 Tabletten Clemastinhydrogenfumarat (Tavegil®) und applizierte zweimal am Tag fünfprozentige Salicylvaseline auf die betroffenen Hautareale. Mutter und Bruder des Patienten waren ebenfalls an Psoriasis erkrankt. Die 3 Kinder aus der geschiedenen Ehe des Patienten hatten keine Stigmata.

Befunde: Der Patient war in gutem Allgemeinzustand und in adipösen Ernährungszustand. Die internistische körperliche Untersuchung erbrachte bis auf einen abdominellen Druckschmerz im linken unteren Quadranten keine richtungsweisende Pathologika. Am nahezu gesamten Integument zeigten sich teils konfluierende erythemat-squamöse Plaques mit teils starker Schuppung. Im Bereich der Ohrmuschel und des behaarten Hinterkopfes fiel eine starke

Schuppung auf. Die Fuß- und Fingernägel waren durch eine distale Onycholyse und teilweise durch Ölflecke gekennzeichnet.

Laborwerte: Außer erhöhten Werten für Harnsäure mit 8,8 mg/dl und Amylase 59 U/l, war die Resultate des großen Blutbilds und die Multiserumanalyse normwertig.

Histologie: Die Histologie war gut vereinbar mit einer Psoriasis vulgaris. Die relativ plumpen Reteleisten und die fehlende suprapapilläre Verdünnung erinnert an das Bild eines chronischen Ekzems.

Therapie und Verlauf: Unter der zweitägigen subkutanen Applikation von 332 µg Interleukin-10 reduzierte sich der PASI-Score in den ersten 4 Wochen um 33,6%, danach stagnierte der Hautbefund bis zum Therapieende. Eine Woche nach Absetzen von IL-10 wurde bei dem Patient eine Fumarsäureester-Behandlung (Fumaderm®) begonnen, unter welcher sich nach weiteren 5 Wochen ein PASI-Wert von 17,1 einstellte. Der quälende Juckreiz wurde mit 3 Tabletten Clemastinhydrogenfumarat (Tavegil®) am Tag und einer Tablette Hydroxyzindihydrochlorid (Atarax®) zur Nacht behandelt.

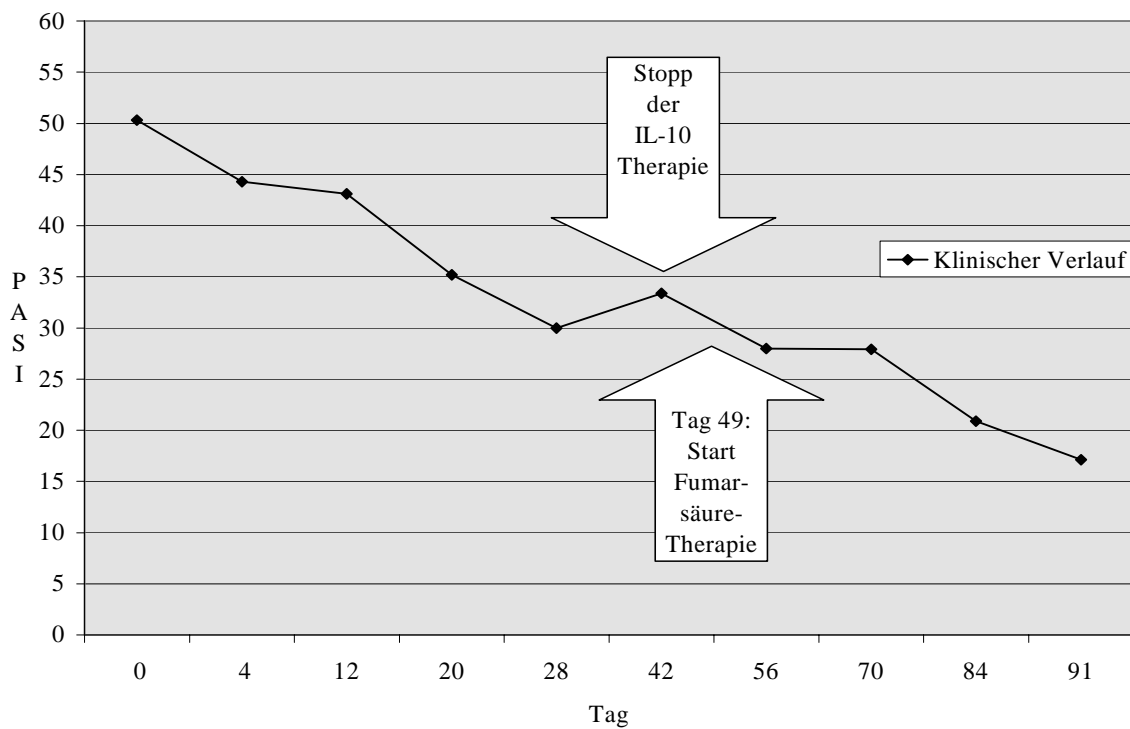


Abbildung 39: PASI-Score TS 08

Fotodokumentation des klinischen Verlaufs von TS 8



Abbildung 40: Abdomen
Tag 0 (Screening)



Abbildung 41: Abdomen Tag 20



Abbildung 42: Rücken Tag 0
(Screening)



Abbildung 43: Rücken Tag 20

3.2.9 Fall 9

Anamnese: Vor 8 Jahren traten bei dem 33-jährigen Patienten erstmals an den Streckseiten von Ellenbeugen und Knien rötlich-schuppene Herde auf. Unter lokaler antipsoriatischer Therapie wurde ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht. Vor ungefähr einem Jahr wurde der Patient von seiner Ehefrau und Kind verlassen. Kurz darauf kam es zu einer flächenhaften Ausbreitung der Schuppenflechte. Unter stationärer Behandlung mit Cignolin® kam es zu einer erscheinungsfreien Phase, welche leider nur 3 Wochen anhielt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme fand sich eine generalisierte schuppene Hautrötung, welche durch starken Juckreiz gekennzeichnet war. Der Patient berichtete über Knie- und Fingergelenksschmerzen. An Medikamenten nahm er zu diesem Zeitpunkt 4 Tabletten Fumarsäureester (Fumaderm®), welche abgesetzt wurden, damit der Patient an der IL-10 Studie teilnehmen konnte. Außer dem Patienten waren noch Mutter, Schwester und Großvater mütterlicherseits an einer Psoriasis erkrankt. An weiteren Erkrankungen waren eine Hyperurikämie und ein AT III-Mangel bekannt.

Befunde: Der Patient war in gutem AZ und EZ. Bei der orientierenden körperlichen Untersuchung fielen vergrößerte Lymphknoten rechts nuchal, axillär und inguinal, sowie beidseitige Unterschenkelödeme auf. Das gesamte Integument war erythrodermisch verändert und schuppte sehr stark. An den Händen und Füßen zeigten sich Tüpfelnägel. Eine durchgeführte 3-Phasen-Skelettszintigraphie ergab keinen Anhalt für eine Gelenkbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung.

Laborwerte: Das große Blutbild zeichnete sich durch eine leichte Leukozytose von 11.100/µl, sowie eine Eosinophilie mit 9% aus. Erythrozyten, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt) und die Thrombozytenzahl lagen im Normbereich. In der Multienzymanalyse war die Harnsäure mit 9,9 mg/dl erhöht.

Histologie: Die erste Histologie konnte das eindeutige klinische Bild einer psoriatischen Erythrodermie nicht bestätigen. Im Korium befanden sich lymphozytäre Infiltrate, ebenfalls waren eosinophile Granulozyten zu sehen, die nicht zu einer Psoriasis passten. Am ehesten passte dieses Bild zu einer

chronischen Dermatitis. Die zweite Histologie ließ sich gut mit einer Psoriasis vereinbaren.

Therapie und Verlauf: In den ersten 3 Wochen bekam der Patient jeden zweiten Tag 316 µg Interleukin-10 subkutan appliziert. An den besonders squamösen Arealen wie Capillitium und retroaurikulär wurde zwei- bis fünfprozentige Salicylsäure zum Lösen der Schuppung aufgetragen. Der quälende Juckreiz wurde mit 3 Tabletten Clemastinhydrogenfumarat (Tavegil®) am Tag und einer Tablette Hydroxyzindihydrochlorid (Atarax®) zur Nacht behandelt. Unter dieser Therapie sank der PASI-Wert um knapp 10 Punkte, was einer Reduktion um 16,5% entspricht. Deshalb wurde die Dosis am Tag 20 verdoppelt und der Patient erhielt für eine weitere Woche 8 µg Interleukin-10 pro Kg Körpergewicht. Da sich der Hautzustand auch unter dieser Dosis nicht besserte, wurde die Interleukin-10 Therapie nach 4 Wochen abgebrochen.

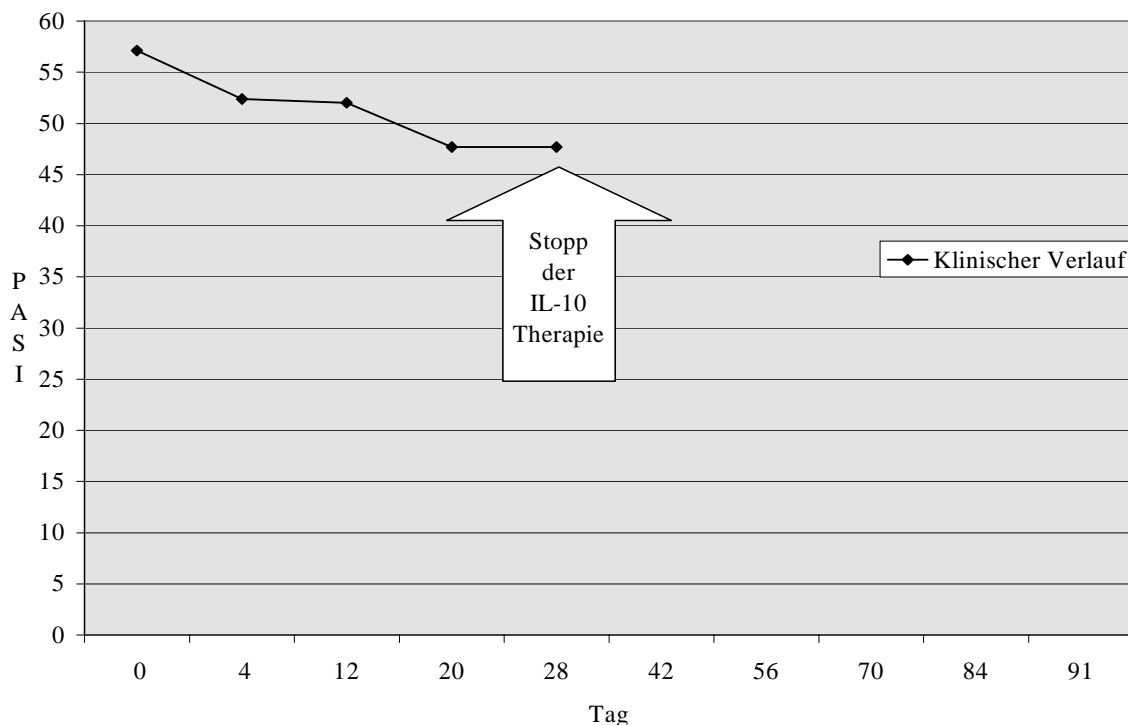


Abbildung 44: PASI-Score KW 9

Innerhalb der ersten 6 Tage nach Beginn der IL-10 Therapie verringerten sich die Anzahl der Erythrozyten von 4,77 auf 4,29 Mio./ μ l, der Hb-Wert fiel von 14,5 auf 13,4 mg/dl, der Hkt-Wert 44,4% auf 39,6% und die Thrombozytenzahl von 346.000/ μ l auf 242.000/ μ l. Die Leukozytenzahl normalisierte sich auf 8.350/ μ l und die Eosinophilie erreichte einen Wert von 10,2%. Die Multienzymanalyse zeigte bis auf die erhöhte Harnsäure (8,8 mg/dl) und das verringerte Gesamteiweiß (5,9 mg/dl) keine pathologischen Werte.

Nach Studienabbruch wurde eine Kombinationstherapie aus 40 mg Acitretin (Neotigason®) täglich und Photochemotherapie (PUVA) eingeleitet. Mit dieser Re-PUVA Behandlung (Retinoid+PUVA) stabilisierte sich der Hautzustand.

Fotodokumentation des klinischen Verlaufs von KW 9



Abbildung 45: Großaufnahme des rechten Handrückens mit Abdomenübersicht Tag 0 (Screening)



Abbildung 46: Großaufnahme des rechten Handrückens mit Abdomenübersicht Tag 20



Abbildung 47: Beugeseite der unteren Extremitäten Tag 0 (Screening)



Abbildung 48: Beugeseite der unteren Extremitäten Tag 20

3.2.10 Fall 10

Anamnese: Bei der 45-jährigen Patientin hatten sich zum ersten Mal vor 28 Jahren am behaarten Kopf und am Stamm Psoriasisherde gebildet. Eine Gelenkbeteiligung lag nicht vor. Im Rahmen einer bekannten arteriellen Hypertonie kam es vor ungefähr 10 Wochen nach der Einnahme eines Betablockers zu einer akuten Exazerbation der Psoriasis vulgaris. Die bisher durchgeführten Therapien mit Fumarsäure-Ester (Fumaderm®), topischen Steroiden und UVB-Lichttherapie erbrachten lediglich kurzfristig leichte Besserung des Lokalbefundes. In der Familie waren der Vater und beide Brüder an einer Schuppenflechte erkrankt. Die Patientin ist verheiratet und hat 3 gesunde Kinder. Bei der Aufnahme nahm die Patientin 1 Tablette Doxazosin 4 mg (Cardular PP®) täglich und pflegte Ihre Haut mit fünfprozentiger Harnstofflotion.

Befund: Die körperliche Untersuchung zeigte bis auf ein Hämorrhoidenleiden keine richtungsweisenden Pathologika. Am gesamten Integument mit Betonung der Extremitäten, des Dekolletés und des Rückens zeigten sich scharf begrenzte, silbrig, erythemat-squamöse Plaques. Das Capillitium vor allem die Okzipitalregion war flächenhaft mit infiltrierten, rötlich-schuppenden Effloreszenzen bedeckt. In der Rima ani und retroaurikulär wiesen infiltrierte Hautbereiche Rhagaden auf. An allen Fingern imponierten sowohl Tüpfelnägel, als auch Ölflecken.

Laborwerte: Im großen Blutbild zeigte sich eine grenzwertige Erhöhung der Leukozyten von 10.300/µl und eine Eosinophilie von 10%. Erythrozyten, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt) und die Throbozytenzahl lagen im Normbereich.

Histologie: Insgesamt präsentierte sich ein psoriasiformes Bild, vor allem aufgrund der deutlich ausgeprägten Parakeratose. Einzelne Aspekte erinnerten auch an ein chronisches Ekzem, aber in Kenntnis der Klinik konnte die Diagnose Psoriasis vulgaris gestellt werden.

Therapie und Verlauf: Bei der Patientin wurde eine Therapie mit 299,6 µg Interleukin-10 jeden zweiten Tag in Kombination mit rückfettendem Ungentum leniens eingeleitet.

Unter dieser Therapie stellte sich nach 3 Wochen eine deutliche Besserung des Hautbefundes ein. Der PASI-Score verringerte sich von 25 auf 11,7 Punkte, dies entspricht einer Reduktion von 53,2%.

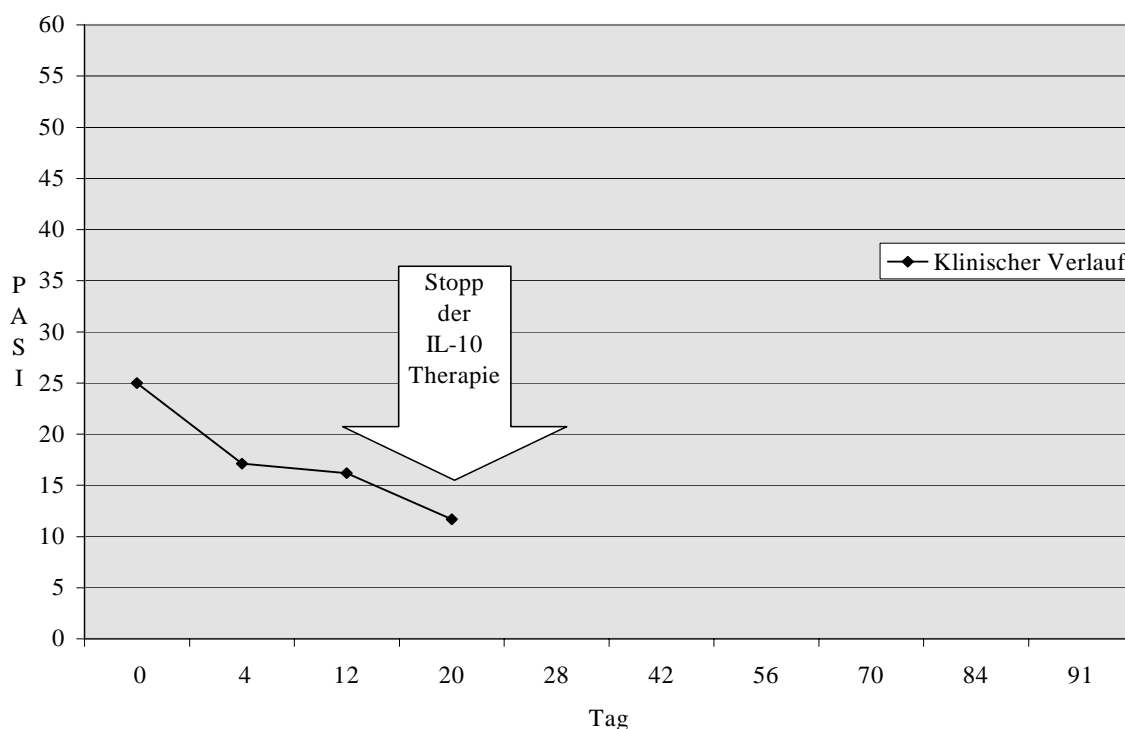


Abbildung 49: PASI-Score ZH 10

Zwei Tage nach Beginn der IL-10 Therapie sank die Zahl der Erythrozyten von 4,57 auf 3,89 Mio./ μ l, der Hb-Wert von 13,1 auf 12 mg/dl, der Hkt-Wert 42,3 auf 37%, die Thrombozyten von 450.000/ μ l auf 261.000/ μ l und die Leukozytenzahl auf 9.120/ μ l. Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten verringerte sich nur minimal und blieb über dem Normbereich. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurde bei der Patientin ein gynäkologisches Konsil durchgeführt. Im Rahmen dieses Konsils wurde eine suspekta Raumforderung in der linken Mamma festgestellt. Da eine eventuelle kanzerogene Wirkung von IL-10 nicht ausgeschlossen werden konnte, musste gemäß dem Studienprotokoll die Therapie nach 18 Tagen abgebrochen werden. Nach Übernahme der Patientin in die Frauenklinik der Universität Tübingen wurde die antipsoriatische Therapie mit calcipotriehaltiger Salbe (Psorcutan®) zweimal täglich und Ungentum

leniens bei Bedarf weitergeführt. Bei der Abklärung des suspekten Raumforderung stellte sich ein Mamma-Karzinom pT1b Nx Mx R1 heraus.

Fotodokumentation des klinischen Verlaufs von ZH 10



Abbildung 50: Großaufnahme des Gesäßes Tag 0 (Screening)



Abbildung 51: Großaufnahme des Gesäßes Tag 12



Abbildung 52: Großaufnahme des rechten Handrückens Tag 0



Abbildung 53: Großaufnahme des rechten Handrückens Tag 12



Abbildung 54: Großaufnahme der rechten Handinnenfläche Tag 0



Abbildung 55: Großaufnahme der rechten Handinnenfläche Tag 12

3.3 Prozentuale Besserung des PASI-Scores im Verlauf

Der PASI-Score zeigt bei fast allen Probanden eine deutliche Reduktion unter der IL-10 Therapie. In den Fallbeschreibungen wird der individuelle Verlauf des PASI-Scores dargestellt. Interessant ist jedoch auch der prozentuale Verlauf des PASI-Scores innerhalb des Gesamtkollektivs. Hierzu eignet sich der Zeitraum Tag 0 bis Tag 70, da in diesem Zeitraum die ersten 8 Probanden regelmäßig an allen PASI-Dokumentationen teilnahmen. Von den Probanden 9 und 10 gibt es aus unterschiedlichen Gründen nur PASI-Scores bis Tag 28 bzw. Tag 20 (siehe Fall 9 und Fall 10).

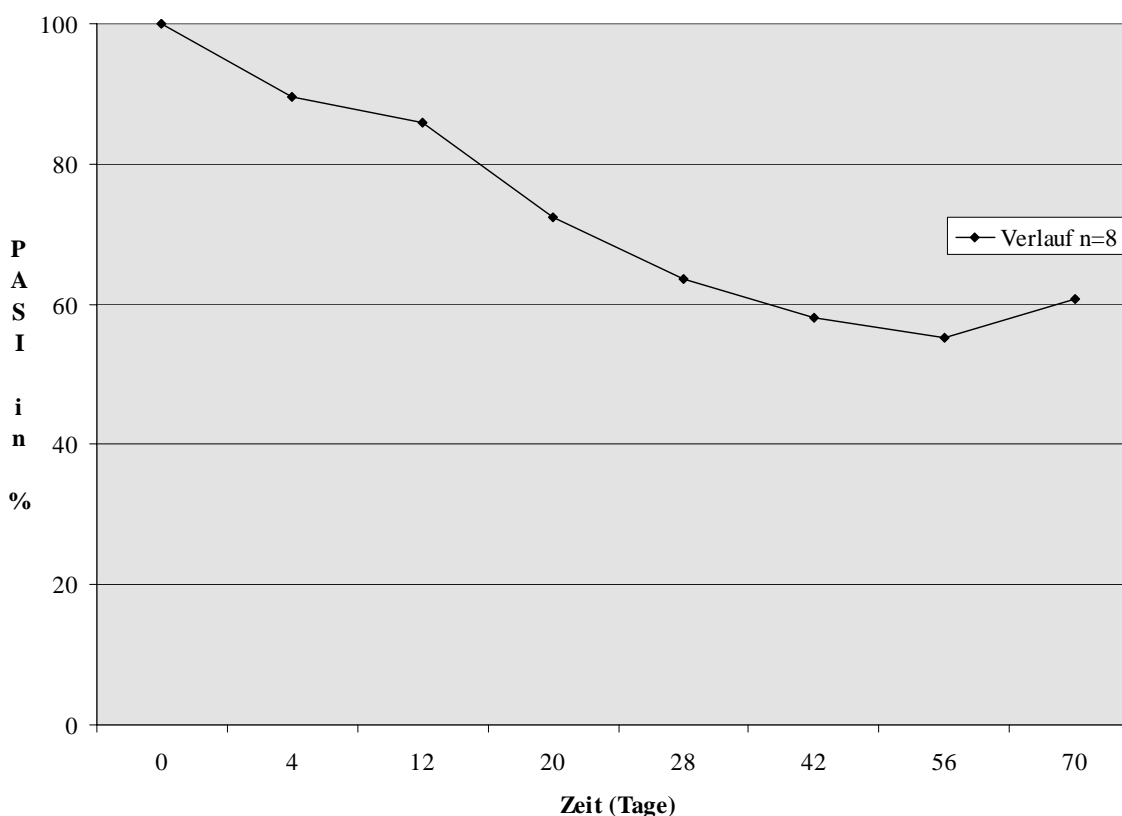


Abbildung 56: PASI Total in %

Der Verlauf des PASI-Scores in % im Gesamtkollektiv von Tag 0 bis 70 ist in Abbildung 56 dargestellt.

Der Ausgangswert bei Studieneintritt Tag 0 (Screening) sei 100%. In der vorliegenden Studie sinkt der prozentuale PASI-Score bis zum Therapieende, also nach 6 Wochen, auf unter 60% (exakt 58,1%). Nach Absetzen der

Therapie am Tag 42 kommt es ab dem Tag 70 wieder zu eine leichten Anstieg über 60%.

Bei der Beurteilung des gesamten Beobachtungszeitraums (Tag 0 bis 91) verkleinert sich das Gesamtkollektiv auf 7 Probanden (Pat.Nr. 02-08), die kontinuierlich an allen Bewertungen des PASI-Scores teilgenommen haben. Die Probanden 02-05 applizierten täglich, die Probanden 06-08 jeden zweiten Tag IL-10. Anhand der unterschiedlichen Dosisintervalle kann das Gesamtkollektiv nochmals unterteilt und ein Vergleich des PASI-Scores zwischen diesen Gruppen vorgenommen werden. Der Verlauf des PASI-Scores in beiden Probandengruppen ist in Abbildung 57 dargestellt.

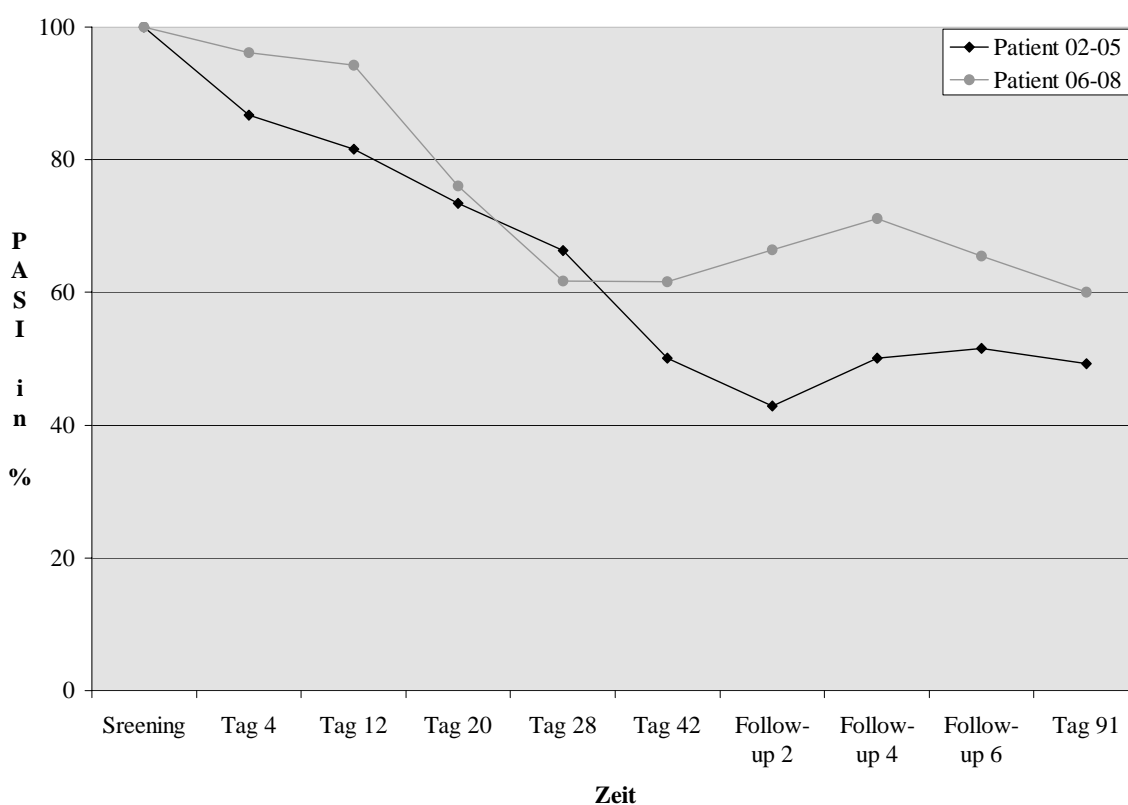


Abbildung 57: Vergleich PASI-Score Patient 02-05 (tägliche Applikation) und 06-08 (zweitägige Applikation) über den gesamten Beobachtungszeitraum

In den ersten 3 Wochen der Therapie reduziert sich der PASI-Score der Gruppe 1 (tägliche Applikation) im Vergleich zur Gruppe 2 (Applikation jeden zweiten Tag) schneller. Am Tag 42 liegen die PASI-Werte bereits 11,5% zu Gunsten Gruppe 1 (50,1%) gegenüber der Gruppe 2 (61,6%) auseinander.

Im therapiefreien Beobachtungsintervall (Tag 42-Tag 91) driften die beiden Kurven zuerst auseinander, nähern sich aber am Ende des Beobachtungszeitraums wieder etwas an. Die Gruppe 1 weist am Tag 91 eine um 10,7% stärkere Reduktion des PASI (49,3%) im Vergleich zur Gruppe 2 (60%) auf.

3.4 Gesamtüberblick des PASI-Verlaufs aller 10 Probanden unter Therapie

Im Folgenden ist der Verlauf des PASI für jeden der zehn Patienten einzeln dargestellt, indem die Werte an den Tagen 0, 20 und 42 abgebildet sind.

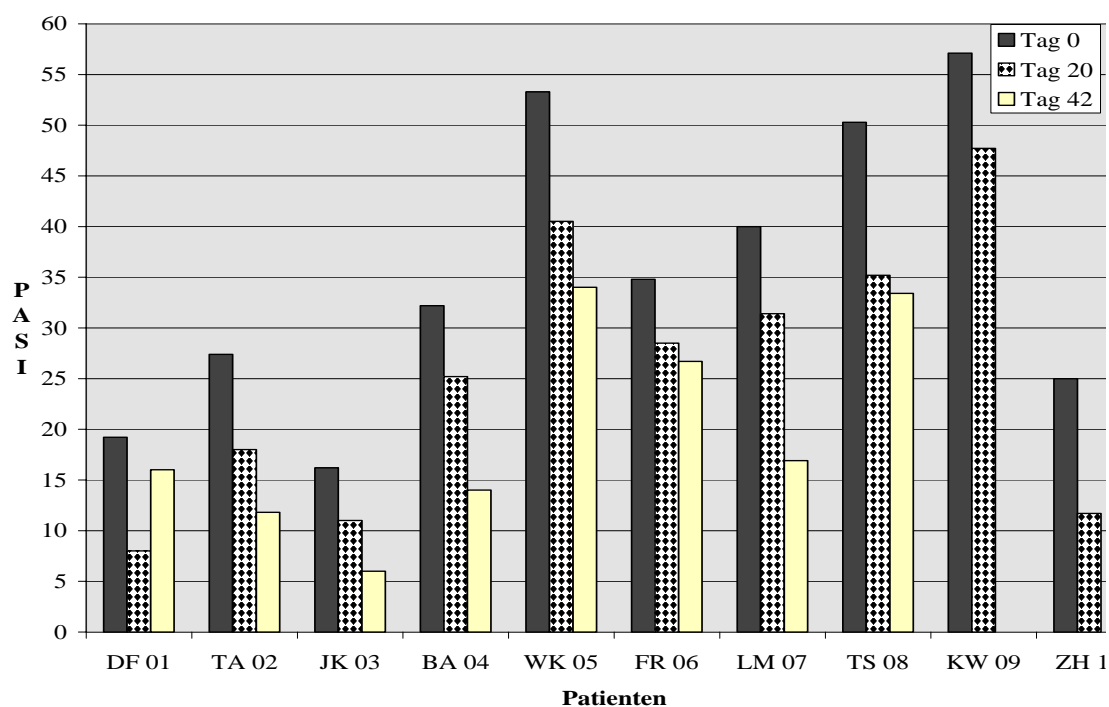


Abbildung 58: Vergleich PASI Patient 01-10 über den gesamten Therapiezeitraum

Im Gesamtüberblick zeigt sich bei allen Teilnehmern eine Verbesserung des Hautbefundes. Der Ausgangswert des PASI (Tag 0) liegt im Mittelwert bei Gruppe 1 (Proband 01-05) bei 29,7 und damit ist er um 11,7 niedriger als der der Gruppe 2 (Proband 06-08), welcher 41,4 entspricht. Am Ende der Therapie liegt der PASI in Gruppe 1 im Mittelwert bei 16,4 und der von Gruppe 2 bei

25,7. Insgesamt verbessert sich der PASI-Wert im Patientenkollektiv von anfänglich $35,55 \pm 14,33$ auf $19,85 \pm 10,32$ an Tag 42 sehr signifikant ($p=0,012$). Auch bis zum Ende der therapiefreien Beobachtungsphase (Tag 0 bis 91) liegt eine signifikante Verbesserung des PASI-Scores vor (MW= $19,1 \pm 11,67$; $p=0,028$).

3.5 Laborparameter des Gesamtkollektivs

Die bisher veröffentlichten Daten deuten auf eine Wirkung von IL-10 auf das hämatopoetische System hin (Mulder et al., 2001; Asadullah et al., 1998; Asadullah et al., 1999; Huhn et al., 1996). Deshalb wurde in dieser Studie der Verlauf von Erythrozyten, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hkt), Leukozyten, Monozyten, Lymphozyten und Thrombozyten engmaschig kontrolliert. Die wichtigsten zeitlichen Marker stellen das Screening (Ausgangswert), der Tag 6 (ca. eine Woche nach Therapiebeginn) und Tag 56 (zwei Wochen nach Absetzen der Therapie) dar.

3.5.1 Erythrozyten

Tabelle 5: Erythrozytenzahl (Mio./ μ l) über den Verlauf der Studie

Patienten Code	Tag 0	Tag 6	Tendenz über Tag 0 bis 6	Tag 56	Tendenz über Tag 6 bis 56
DF 01	4,23	3,94	(↓)	4,28	↑
TA 02	5,23	5,34	(↑↓)	5,33	(↑↓)
JK 03	4,85	5,05	(↑)	4,64	↓
BA 04	4,99	4,63	↓	5,01	↑
WK 05	4,08	3,73	↓	3,58	(↑↓)
FR 06	5,01	4,77	(↓)	4,98	(↑)
LM 07	3,87	3,33	↓	4,37	↑
TS 08	5,43	4,94	↓	5,16	(↑)
KW 09	4,77	4,29	↓	n.t.	k.A.
ZH 10	4,57	4,04	↓	n.t.	k.A.

- ↑ Erythrozytenzahl steigend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 >0,3 Mio./ μ l
(↑) Erythrozytenzahl schwach steigend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 0,16-0,3 Mio./ μ l
(↑↓) Erythrozytenzahl gleichbleibend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 +/- 0,15 Mio./ μ l
(↓) Erythrozytenzahl schwach vermindert Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 0,16-0,3 Mio./ μ l
↓ Erythrozytenzahl vermindert Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 > 0,3 Mio./ μ l
n.t. Patient(in) hat zu diesem Zeitpunkt nicht an der Untersuchung teilgenommen
k.A. Keine Aussage möglich

Bei der Mehrzahl der Probanden (dunkelgrauunterlegt) vermindert sich die Zahl der Erythrozyten innerhalb der ersten 6 Tage. Lediglich zwei Probanden zeigen keine oder nur minimale Veränderungen der Erythrozytenzahl unter der IL-10 Therapie. Nach Absetzen der Medikation lässt sich bei fünf Probanden eine gegenregulatorische Erhöhung der Werte erkennen (hellgrauunterlegt).

3.5.2 Hämoglobin

Tabelle 6: Hämoglobinwert (g/dl) über den Verlauf der Studie

Patienten Code	Tag 0	Tag 6	Tendenz über Tag 0 bis 6	Tag 56	Tendenz über Tag 6 bis 56
DF 01	13,4	12,3	↓	12,8	(↑)
TA 02	15,1	15,4	(↑↓)	16,1	(↑)
JK 03	16,9	16,3	↓	14,9	↓
BA 04	14,2	13,3	↓	14,5	↑
WK 05	12,5	11	↓	10,6	(↓)
FR 06	15	13,7	↓	14,6	↑
LM 07	11,5	9,9	↓	13,3	↑
TS 08	15,9	15,1	↓	15,4	(↑)
KW 09	14,5	13,4	↓	n.t.	k.A.
ZH 10	13,1	12,8	(↑↓)	n.t.	k.A.

- ↑ Hämoglobinwert steigend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 >0,5 mg/dl
 (↑) Hämoglobinwert schwach steigend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 0,3-0,5 mg/dl
 (↑↓) Hämoglobinwert gleichbleibend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 +/- 0,3 mg/dl
 (↓) Hämoglobinwert schwach vermindert Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 0,3-0,5 mg/dl
 ↓ Hämoglobinwert vermindert Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 > 0,5 mg/dl
 n.t. Patient(in) hat zu diesem Zeitpunkt nicht an der Untersuchung teilgenommen
 k.A. Keine Aussage möglich

Das Hämoglobin folgt dem Verlauf der Erythrozyten. Bei acht Probanden vermindert sich der Hämoglobinwert (Hb) in den ersten sechs Tagen unter der IL-10 Therapie (dunkelgrauunterlegt). Bei zwei Patienten bleibt der Hb-Wert gleich bzw. steigt bis zum Tag 56 (TA 02) an. Nach Absetzen der Therapie steigt der Hämoglobinwert bei sechs Patienten wieder an (hellgrauunterlegt).

3.5.3 Hämatokrit

Tabelle 7: Hämatokrit (%) über den Verlauf der Studie

Patienten Code	Tag 0	Tag 6	Tendenz über Tag 0 bis 6	Tag 56	Tendenz über Tag 6 bis 56
DF 01	39,2	36,3	↓	37,7	(↑)
TA 02	47,6	49,1	(↑)	48,2	(↑↓)
JK 03	50,2	50,3	(↑↓)	42,7	↓
BA 04	42	38,7	↓	43,1	(↑)
WK 05	37,4	33,6	↓	32,6	(↑↓)
FR 06	43,6	42,7	(↓)	44,7	(↑)
LM 07	35,7	31,4	↓	38,5	↑
TS 08	49,3	44,6	↓	46,2	(↑)
KW 09	44,4	39,6	↓	n.t.	k.A.
ZH 10	42,3	37,9	↓	n.t.	k.A.

- ↑ Hämotokritwert steigend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 > 2%
 (↑) Hämotokritwert schwach steigend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 1-2%
 (↑↓) Hämotokritwert gleichbleibend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 +/- 1%
 (↓) Hämotokritwert schwach vermindert Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 1-2%
 ↓ Hämotokritwert vermindert Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 > 2%
n.t. Patient (in) hat zu diesem Zeitpunkt nicht an der Untersuchung teilgenommen
k.A. Keine Aussage möglich

Bei sieben der zehn Patienten (dunkelgrauunterlegt) vermindert sich der Hämatokrit innerhalb der ersten sechs Tage der Therapie. Zwei Wochen nach Absetzen der Medikation (Tag 56) steigt der Hämatokrit bei fünf Probanden (hellgrauunterlegt) wieder an.

3.5.4 Leukozyten

Tabelle 8: Leukozytenanzahl ($10^3/\mu\text{l}$) über den Verlauf der Studie

Patienten Code	Tag 0	Tag 6	Tendenz über Tag 0 bis 6	Tag 56	Tendenz über Tag 6 bis 56
DF 01	10,2	8,9	(↓)	7,9	(↓)
TA 02	6,9	9,45	↑	8,36	(↓)
JK 03	6,53	5,33	(↓)	6,5	(↑)
BA 04	4,8	6,5	(↑)	4,94	(↓)
WK 05	9,91	7,3	↓	8,2	(↑↓)
FR 06	4,24	3,9	(↑↓)	4,2	(↑↓)
LM 07	7,8	4,66	↓	6	(↑)
TS 08	7,53	7,56	(↑↓)	7,4	(↑↓)
KW 09	11,1	8,35	↓	n.t.	k.A.
ZH 10	10,3	8,72	(↓)	n.t.	k.A.

↑	Leukozytenzahl steigend	Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 > 2000/ μl
(↑)	Leukozytenzahl schwach steigend	Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 1000-2000/ μl
(↑↓)	Leukozytenzahl gleichbleibend	Differenz zum Tag 0/6 +/- 999/ μl
(↓)	Leukozytenzahl schwach vermindert	Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 1000-2000/ μl
↓	Leukozytenzahl vermindert	Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 > 2000/ μl
n.t.	Patient(in) hat zu diesem Zeitpunkt nicht an der Untersuchung teilgenommen	
k.A.	Keine Aussage möglich	

Bei der Mehrzahl der Patienten (n=6, grauunterlegt) fällt die Zahl der Leukozyten in den ersten sechs Tagen ab. Der Verlauf der Leukozyten ist nach Absetzen der Therapie uneinheitlich.

3.5.5 Monozyten

Tabelle 9: Monozyten (%) über den Verlauf der Studie

Patienten Code	Tag 0	Tag 6	Tendenz über Tag 0 bis 6	Tag 56	Tendenz über Tag 6 bis 56
DF 01	2,8	7,7	↑	4,4	↓
TA 02	4,8	5,2	(↑↓)	5,4	(↑↓)
JK 03	6,2	5	(↓)	4,7	(↑↓)
BA 04	5,8	3	↓	5,9	↑
WK 05	11,5	5,2	↓	6	(↑↓)
FR 06	7,7	4,1	↓	4,9	(↑↓)
LM 07	3,6	7,9	↑	4,3	↓
TS 08	8,2	9	(↑↓)	4,6	↓
KW 09	2,3	8,1	↓	n.t.	k.A.
ZH 10	4	6	(↑)	n.t.	k.A.

- ↑ Monozytenzahl steigend
 (↑) Monozytenzahl schwach steigend
 (↑↓) Monozytenzahl gleichbleibend
 (↓) Monozytenzahl schwach vermindert
 ↓ Monozytenzahl vermindert
 n.t. Patient(in) hat zu diesem Zeitpunkt nicht an der Untersuchung teilgenommen
 k.A. Keine Aussage möglich
- Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 >2%
 Differenz zum Tag 0/6 zwischen 1-2%
 Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 +/- 0,99%
 Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 1-2%
 Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 > 2%

Bis zum Tag 6 fällt bei der Hälfte der Patienten die Anzahl der Monozyten (n=5, grauunterlegt), bei zwei Patienten ist die Zahl gleichbleibend und bei drei steigt die Monozytenzahl an. Am dem Tag 56 ist die Monozytenzahl bezogen auf den Tag 6 bei vier der acht Patienten gleichbleibend, bei drei sinkt Sie und bei einem Probanden steigt Sie an.

3.5.6 Lymphozyten

Tabelle 10: Lymphozyten (%) über den Verlauf der Studie

Patienten Code	Tag 0	Tag 6	Tendenz über Tag 0 bis 6	Tag 56	Tendenz über Tag 6 bis 56
DF 01	36,7	29,6	↓	44,6	↑
TA 02	27,7	25,7	(↓)	29,6	↑
JK 03	21,7	30,3	↑	29,3	(↑↓)
BA 04	29,2	29	(↑↓)	24,3	↓
WK 05	11,1	19,2	↑	19,1	(↑↓)
FR 06	13,2	18,2	↑	21,5	↑
LM 07	7,8	5,8	(↓)	10,7	↑
TS 08	29,8	29	(↑↓)	34,4	↑
KW 09	16,4	20,6	↑	n.t.	k.A.
ZH 10	7,5	11,2	↑	n.t.	k.A.

- ↑ Lymphozytenzahl steigend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 >2%
 (↑) Lymphozytenzahl schwach steigend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 1-2%
 (↑↓) Lymphozytenzahl gleichbleibend Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 +/- 0,99%
 (↓) Lymphozytenzahl schwach vermindert Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 1-2%
 ↓ Lymphozytenzahl vermindert Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 > 2%
 n.t. Patient(in) hat zu diesem Zeitpunkt nicht an der Untersuchung teilgenommen
 k.A. Keine Aussage möglich

In den ersten sechs Tagen unter IL-10 Therapie steigt die Zahl der Lymphozyten bei 5 Probanden (dunkelgrauunterlegt), bei zwei ist der Wert gleichbleibend und bei den restlichen drei Patienten fällt die Lymphozytenzahl. Am Tag 56 stieg die Zahl der Lymphozyten bezogen auf den Tag 6 bei fünf der Probanden (hellgrauunterlegt), bei zwei blieb Sie gleich und bei einem sank Sie.

3.5.7 Thrombozyten

Tabelle 11: Thrombozyten (pro μ l) über den Verlauf der Studie

Patienten Code	Tag 0	Tag 6	Tendenz über Tag 0 bis 6	Tag 56	Tendenz über Tag 6 bis 56
DF 01	512000	353000	↓	437000	(↓)
TA 02	268000	187000	(↓)	294000	(↑↓)
JK 03	185000	115000	(↓)	265000	(↑)
BA 04	387000	337000	(↓)	288000	(↓)
WK 05	565000	494000	(↓)	471000	(↓)
FR 06	219000	275000	(↑)	176000	(↑↓)
LM 07	291000	234000	(↓)	222000	(↓)
TS 08	220000	191000	(↑↓)	277000	(↑)
KW 09	346000	242000	↓	n.t.	k.A.
ZH 10	450000	236000	↓	n.t.	k.A.

- ↑ Thrombozytenzahl steigend
 (↑) Thrombozytenzahl schwach steigend
 (↑↓) Thrombozytenzahl gleichbleibend
 (↓) Thrombozytenzahl schwach vermindert
 ↓ Thrombozytenzahl vermindert
 n.t. Patient(in) hat zu diesem Zeitpunkt nicht an der Untersuchung teilgenommen
 k.A. Keine Aussage möglich
- Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 > 100000
 Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 50000-100000
 Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 +/- 49000
 Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 zwischen 50000-100000
 Differenz zum Tag 0/6 bzw. 6/56 > 100000

Bei acht von zehn Probanden fällt die Zahl der Thrombozyten bis zum Tag 6 unterschiedlich stark ab (dunkelgrauunterlegt). Eine gegenregulatorische Erhöhung der Thrombozyten nach Absetzen des IL-10 zeigt sich nur in zwei Fällen (hellgrauunterlegt). Der Abfall der Thrombozyten im gesamten Kollektiv von Tag 0 bis 6 ist mit $p=0,013$ sehr signifikant, doch die Entwicklung von Tag 0 bis Tag 56 liegt mit $p=0,263$ im Bereich der zufälligen Veränderungen.

3.6 Messung der Dermisdicke und Epidermisdicke

Die Dermisdicke wurde mittels der 20-Mhz-Sonographie bestimmt.

Die Epidermisdicke wurde mittels Lichtmikroskop an fünf repräsentativen Stellen (marginal links, exzentrisch links, zentral, exzentrisch rechts und marginal rechts) an den histologischen Präparate gemessen. Nach addieren der Werte wurde die Summe und anschließend der Mittelwert berechnet. Der Mittelwert aus den fünf Messungen wurde als Wert für die Epidermisdicke verwendet.

3.6.1 Sonographische Messung der Dermisdicke

Tabelle 12: Sonographisch bestimmte Messung der Dermisdicke (mm) über den Verlauf der Studie

Patienten Code	Tag 0	Tag 12	Tendenz über Tag 0 bis 12	Tag 56	Tendenz über Tag 0 bis 56
DF 1	5,3	2,5	↓	1,94	↓
TA 2	2,07	1,83	↓	2,3	↑
JK 3	1,8	1,46	↓	1,64	(↓)
BA 4	1,90	1,85	(↑↓)	1,56	↓
WK 5	2,83	2,09	↓	2,04	↓
LM 7	1,23	1,3	(↑)	1,16	(↓)
TS 8	2,8	2,7	(↓)	1,94	↓
MW (N=7)	2,56	2,21	↓	1,79	↓
STAB (N=7)	1,33	0,59		0,37	
FR 6	n.t.	3,1	k.A.	2,9	k.A.
KW 9	2,68	2,58	(↓)	n.t.	k.A.
ZH 10	3,2	2,68	↓	n.t.	k.A.

↑	Dermisdicke zunehmend	Differenz zum Tag 0/12 bzw. 0/56 > 0,20
(↑)	Dermisdicke schwach zunehmend	Differenz zum Tag 0/12 bzw. 0/56 zwischen 0,06-0,20
(↑↓)	Dermisdicke gleichbleibend	Differenz zum Tag 0/12 bzw. 0/56 +/- 0,05
(↓)	Dermisdicke schwach vermindert	Differenz zum Tag 0/12 bzw. 0/56
↓	Dermisdicke vermindert	Differenz zum Tag 0/12 bzw. 0/56 > 0,20 zwischen 0,06-0,20
n.t.	Keine Untersuchung stattgefunden	MW Mittelwert
k.A.	Keine Aussage möglich	STAB Standardabweichung

Der Verlauf von Proband 06, 09 und 10 können hier nicht beurteilt werden, da entweder der Eingangs- (Tag 0) oder Ausgangswert (Tag 56) nicht erhoben werden konnte. Bei den restlichen 7 Probanden liegt der Eingangsmittelwert der Dermisdicke bei $2,56 \pm 1,33$ mm und reduziert sich bis zum Tag 56 auf $1,79 \pm 0,37$ mm. Diese Veränderung ist mit $p=0,063$ zwar nicht signifikant, weist aber

in Anbetracht der geringen Stichprobengröße auf eine tendenzielle Abnahme der Dermisdicke hin.

3.6.2 Histologie und Epidermisdickenmessung

Tabelle 13: Histologisch bestimmte Messung der Epidermisdicke (mm) im Verlauf der Studie

Patienten Code	Tag 0 (Screening)	Tag 42 Stopp der Therapie	Tendenz über Tag 0 bis 42
DF 1	0,80	0,29	↓
TA 2	0,52	0,49	(↓)
JK 3	0,15	0,10	(↓)
BA 4	0,37	0,34	(↓)
WK 5	0,35	0,33	(↓)
FR 6	0,29	0,35	(↑)
LM 7	0,30	0,28	(↓)
TS 8	0,50	0,53	(↑)
KW 9	0,43	0,27	↓
ZH 10	0,37	0,23	↓
MW (N=10)	0,41	0,32	(↓)
STAB (N=10)	0,17	0,12	(↓)

↑ Epidermisdicke stark zunehmend Differenz Tag 0/56 > 0,10
 (↑) Epidermisdicke leicht zunehmend Differenz zum Tag 0/56 zwischen 0,02-0,10
 (↑↓) Epidermisdicke gleichbleibend Differenz zum Tag 0/56 +/- 0,01
 (↓) Epidermisdicke leicht vermindert Differenz zum Tag 0/56 zwischen 0,02-0,10
 ↓ Epidermisdicke stark vermindert Differenz zum Tag 0/56 > 0,10
MW Mittelwert **STAB** Standardabweichung

Der Eingangsmittelwert der Epidermisdicke aller 10 Probanden liegt bei $0,41 \pm 0,17$ und reduziert bis zum Tag 42 auf $0,32 \pm 0,12$ ($p=0,092$).

Bei 3 Probanden vermindert sich die Epidermisdicke stark (dunkelgrauunterlegt), bei fünf kommt es zu einer schwachen Reduktion der Epidermisdicke (hellgrauunterlegt) und lediglich bei zwei Probanden nimmt die Epidermisdicke leicht zu.

4 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Hinblick auf das Gesamtkollektiv und die individuellen Krankheitsverläufe der Patienten interpretiert. Anschließend wird die Wirkung beider realisierter Dosisarme sowie beobachtete Nebenwirkungen diskutiert, bevor eine abschließende Bewertung der gewonnenen Studienergebnisse stattfindet sowie ein Blick auf die weitere Entwicklung in der Psoriasis therapie geworfen wird.

4.1 Beurteilung des klinischen Verlaufs des Gesamtkollektivs

In der vorliegenden Arbeit wurden 10 Patienten mit einer mittelschweren bis stark ausgeprägten Psoriasis mit IL-10 behandelt. Die Probanden 01-05 wurden täglich, die Probanden 06-10 jeden zweiten Tag mit 4 µg IL-10 pro Kg Körpergewicht therapiert. Die Dosis wurde subkutan (s.c.) in ein nicht-läsionales Hautareal (meist paraumbilical oder am proximalen Oberschenkel) appliziert. Die nicht-läsionale Applikation wurde bevorzugt, da der erste Therapieversuch mit IL-10 bei Psoriasis sowohl bei läsionaler, als auch bei nicht-läsionaler Injektion eine gleichwertige systemische antipsoriatische Wirkung zeigte (Asadullah et al., 1998). Die nicht-läsionale Injektion ist wesentlich patientenfreundlicher, da die typischen Prädilektionsstellen der Psoriasis (Streckseiten der Extremitäten etc.) in der Regel schwer zugänglich sind bzw. aufgrund ihres geringen Anteils an Unterhautfettgewebe wesentlich mehr Schmerz verursachen als eine Injektion im Bereich des Bauches oder des Oberschenkels.

Um den klinischen Verlauf unter der IL-10 Therapie zu bewerten, wurde die Haut mittels PASI-Score bewertet. Als PASI-Score wird die Bewertung des aktuellen Hautbefundes (Rötung, Schuppung und Induration) durch eine(n) ärztliche(n) Mitarbeiter(in) bezeichnet. Für die Erhebung des PASI-Scores ist es von größter Bedeutung, dass alle Erhebungen von ein und demselben Mitarbeiter(in) durchgeführt werden, da die Beurteilung der Haut individuellen

Schwankungen unterliegt. In der vorliegenden Arbeit wurde dies streng eingehalten, so dass der PASI-Score eine repräsentative Darstellung des klinischen Verlaufs ist (Fredriksson & Pettersson, 1978). Bei den ersten 8 Patienten verbesserte sich der PASI-Score bis zum Tag 42 in unterschiedlichem Ausmaß, doch war die eindeutige Tendenz zur Reduktion des PASI bei allen 8 Patienten (2 Patienten wurden vorzeitig von der Studie ausgeschlossen) beobachtet worden.

Im Kollektiv der Patienten 01-08 verringerte sich der PASI-Score in der 42-tägigen Therapie um 41,9%. Des Weiteren wurde der positive klinische Verlauf durch die Messung der Dermis- und Epidermisdicke bestätigt. Insgesamt haben 7 Probanden sowohl an der Eingangs- als auch an der Ausgangsuntersuchung der Dermisdickenbestimmung mittels Hautsonographie teilgenommen. Die Dermisdicke reduzierte sich im Mittel von $2,56 \pm 1,33$ am Tag 0 auf $1,79 \pm 0,37$ am Tag 56. Auffallend an diesen Werten ist der sehr hohe Eingangswert. Diese Werte lassen sich nicht mit denen von Reich et al. (1998) vergleichen, da in dieser Arbeitsgruppe offensichtlich das echoarme Band unterhalb des Eingangsechos vermessen wurde, was einer ausgeprägten Akanthose und einem entzündlichen Infiltrat entspricht und nicht der gesamten Dermisdicke.

Die Epidermisdickenmessung zeigte ein ähnliches Bild. Von allen 10 Patienten wurde die mikroskopisch gemessene Epidermisdicke vor und nach Therapie bestimmt. Am Tag 0 wurde im Mittel eine durchschnittliche Epidermisdicke von $0,41 \pm 0,17$ mm gemessen (N=10), welche sich bis zum Tag 42 auf $0,32 \pm 0,12$ mm reduzierte. Diese Beobachtung wird von anderen Arbeitsgruppen bestätigt. Sowohl Asadullah, als auch Reich berichten über eine Reduktion der Epidermisdicke (Asadullah et al., 1999; Reich et al., 1998). Die Reduktion der Epidermis- und Dermisdicke spiegelt somit die klinische Befundverbesserung in Form der Reduktion des entzündlichen Infiltrats sowie die Herstellung des physiologischen Aufbaus der Epidermis wieder.

Dank der fotografischen Dokumentation konnte die erfolgreiche Therapie auch bildhaft festgehalten werden. Besonders eindrücklich ist der Verlauf von Patientinnen TA 04 und ZH 10. Obwohl ZH 10 bereits nach 20 Tagen von der Studie ausgeschlossen wurde, konnte bei ihr eine beeindruckende

Verbesserung des Hautbefundes beobachtet werden. Somit ließ sich durch 4 verschiedene Verlaufsparemeter eine positive Wirkung von IL-10 bei Psoriasis darstellen.

Der Vergleich mit den Ergebnissen der Göttinger Arbeitsgruppe zeigt eine Reduktion des PASI-Wertes von 67,9% gegenüber 41,9% in der Tübinger Arbeitsgruppe unter fast identischen Studienbedingungen (Reich et al., 1998). Die Betrachtung des Dosisregimes könnte eine mögliche Erklärung für die große Differenz im klinischen Verlauf liefern. In Göttingen bekamen alle 10 Probanden die Dosis von 4 µg IL-10 pro Kg Körpergewicht täglich appliziert, während in Tübingen nur die ersten 5 Probanden täglich und die Probanden 06-10 nur jeden 2. Tag 4 µg IL-10 pro Kg Körpergewicht applizierten. In der Göttinger Studie wurde kein Dosisintervall mit zweitägiger Applikation überprüft. Dementsprechend müsste die PASI-Reduktion der ersten 5 Tübinger Patienten (Therapiearm mit täglicher Applikation) mit dem der Göttinger vergleichbar sein. In der Gruppe 1 (01-05) reduzierte sich der PASI in der Tübinger Arbeitsgruppe um 44,8%. Eine große Diskrepanz (> 20%) zum PASI-Verlauf in Göttingen bleibt nach wie vor. Auch die Betrachtung der Typenaufteilung innerhalb des Kollektivs bringt keine weiteren Erkenntnisse. Innerhalb des Göttinger Kollektivs gehören 7 Patienten dem Typ 1 und 3 Patienten dem Typ 2 an (Reich et al., 1998) während im Tübinger Kollektiv 8 Patienten dem Typ 1 und 2 Patienten dem Typ 2 zugeordnet werden können. Beide Kollektive spiegeln damit ungefähr das repräsentatives Bild der Typenaufteilung in der Gesamtbevölkerung wieder (Jung, 1998). Der Vergleich der Patientenkollektive weist nur minimale Unterschiede (+/- 1 Patient) in der Typenaufteilung der Erkrankung auf. Eine schlechteres Ansprechen auf IL-10 aufgrund vermehrter Zugehörigkeit zum therapieresistenteren Typ 1 kann damit ausgeschlossen werden. Augenfällig ist dagegen der relativ große Unterschied des EingangspASI-Werts (Tag 0) in beiden Kollektiven. So hatten die Probanden in Göttingen einen mittleren PASI am Tag 0 von 24,3 (Reich et al., 1998), im Gegensatz dazu weisen die Tübinger Probanden einen PASI von 35,6 auf. Offensichtlich hatten die in Tübingen rekrutierten Probanden eine wesentlich stärkere Ausprägung des Hautbefalls als die Göttinger Gruppe (Differenz des

PASI-Wertes am Tag 0 zwischen dem Kollektiv aus Tübingen und Göttingen = 11,3). Dies könnte ein Hinweis auf eine Wechselwirkung des Studienmedikaments mit dem Schweregrad der Hautsymptomatik sein. Die aktuell veröffentlichten Arbeiten über (prä)klinische Studien mit neuen antipsoriatischen Substanzen, sogenannten "Biologics", unterstreichen diese These, indem sie ähnliche Effekte zeigen. Diese Substanzen versuchen die einer Psoriasis vorausgehenden notwendige T-Zellaktivierung durch noch unbekannte Antigene und die daraus resultierende Immigration von Entzündungszeichen in die Epidermis bzw. Dermis auf unterschiedlichste Weise zu unterdrücken (siehe Einleitung). Studien mit Alefacept (Amevive™) (Ellis and Krueger, 2001), einer Substanz, welche die Interaktion zwischen dem CD2-Rezeptor der T-Zelle und LFA-3 (lymphocyte function associated antigen-3) der antigen-präsentierenden Zelle blockiert, zeigen immer nur bei einem Teil der Probanden eine signifikante Verbesserung der Haut. Allen Patienten mit Psoriasis scheint die T-Zellvermittelte Pathogenese gemeinsam, doch nicht alle Patienten sprechen gleich gut auf die verschiedenen therapeutischen Substanzen an. Der Focus der Pathogenese, welcher den Patienten für ein oder mehrere spezielle Biologics zugänglich macht, unterscheidet sich wohl individuell.

4.2 Beurteilung des individuellen klinischen Verlaufs

Nachdem der klinische Verlauf des Gesamtkollektivs beschrieben wurde, soll nun genauer auf die individuelle Symptomentwicklung unter der Therapie eingegangen werden. Der PASI von Patientin DF 01 fällt innerhalb der ersten 20 Tage stark ab (19,2 auf 8) und steigt plötzlich am Tag 28 wieder an. Laut Studienprotokoll wurden die Patienten nach einer stationären Einleitungsphase, die bei Patientin DF 01 genau 3 Wochen dauerte, aus der Klinik entlassen. Innerhalb des stationären Aufenthaltes applizierte sich die Patientin unter Aufsicht des Pflegepersonals das Medikament selbst, wodurch eine sachgerechte und tägliche Verabreichung des IL-10 garantiert wurde. Danach verließ die Patientin die Klinik, um die Studie ambulant weiter zu führen. Die Vermutung liegt nahe, dass die selbständige Applikation Zuhause nicht

sachgerecht durchgeführt wurde, und/oder das soziale Umfeld der Patientin sich negativ auf die Entwicklung der Erkrankung auswirkte. Die Wichtigkeit von Stress bzw. dem sozialen Umfeld wurde bereits in einigen Studien belegt. So kommt es laut Patientenaussagen bei ihnen zu einem Ausbruch bzw. Verschlechterung, wenn sie sich sorgen (Farber & Nall, 1974). Bei einer Befragung von Patienten über die Auslöser ihrer Psoriasis gaben über 60% Stress an und über 20% denken, dass andere Menschen als Auslöser fungieren (Fortune, Richards, et al., 1998).

Der PASI-Wert von TA 02 folgt in seinem Verlauf auffällig der Applikation von IL-10. Unter der täglichen IL-10 Applikation reduziert sich der PASI stetig. Erst 14 Tage nach Absetzen der Therapie (Tag 56) steigt der PASI wieder an, um am Ende der therapiefreien Beobachtung (Tag 91) seinen höchsten Wert zu erreichen. Gemäß diesem Verlauf kann die enge Verbindung zwischen IL-10 Applikation und Besserung des Hautbefundes gut dargestellt werden. Eine langanhaltende Stabilisierung der Erkrankung wurde in diesem Fall nicht beobachtet.

Die Probanden JK 3, BA 4, WK 5 sprachen besonders gut auf die IL-10 Applikation an. Der klinische Verlauf zeigte eine kontinuierliche Besserung des Hautbefundes ohne Rezidiv innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes. Der PASI-Score reduzierte sich in den beiden ersten Fällen um über 80%. Im Falle von JK 03 und BA 04 könnte die gute klinische Besserung unter der IL-10 Therapie der Tatsache Rechnung tragen, dass diese Patienten dem Typ 2 der Erkrankung angehören. Dieser Typ zeichnet sich durch eine mildere Symptomatik aus, welcher naturgemäß leichter zu therapieren ist. Der Verlauf von Patient WK 5 widerspricht jedoch dieser Hypothese. Er gehört dem Typ 1 an, profitiert jedoch trotzdem außerordentlich von der IL-10 Therapie. Sein PASI-Score reduzierte sich bis zum Ende der Studie (Tag 91) um 47%. Demzufolge kommt es unabhängig davon, ob die Patienten an einer Typ 1 oder 2 Psoriasis erkrankt sind, unter der IL-10 Therapie zu einer Verbesserung des Hautbefundes. Wie bereits oben erwähnt scheint allen Psoriasisformen bzw. -typen eine gemeinsame T-zellvermittelte Pathogenese gemeinsam, welche sich durch ein Überwiegen der inflammatorischen Th-1 Zytokine auszeichnet (Austin

et al., 1999; Uyemura et al., 1993). Die Substitution von antiinflammatorischen Interleukin-10 zeigt deshalb in dieser Studie eine klinische Besserung sowohl der Typ 1 als auch Typ 2 Erkrankten.

Die Patienten 06-10 wurden nur jeden zweiten Tag mit Interleukin-10 behandelt. Bei den Probanden mit halbierter Dosis konnte ebenfalls eine klinische Besserung beobachtet werden, jedoch musste bei den Patienten 06-08 nach Abschluss der IL-10 Therapie jeweils eine zusätzliche antipsoriatische Behandlung eingeleitet werden. Der Patient KW 09 wurde als "Therapieversager" aus der Studie ausgeschlossen und erhielt ebenfalls eine etablierte systemische Therapie. Die Patientin ZH 10 wurde leider schon am Tag 20 aufgrund des bereits erwähnten Malignomverdachts von der Studie ausgeschlossen. Ein Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation des Mamma-Ca und der verabreichten Studienmedikation ist sehr unwahrscheinlich, da der Zeitraum zwischen der Erstapplikation von IL-10 und der Tumordiagnose lediglich 20 Tage betrug und eine Tumorgenese innerhalb von nur 20 Tagen ausgeschlossen werden kann. In vorausgegangenen Studien mit IL-10 wurde bisher noch keine kanzerogene Wirkung beschrieben (Asadullah et al., 1998; Asadullah et al., 1999; Reich et al., 1998; Mulder et al., 2001; Huhn et al., 1997). Im Gegenteil, im Mäusemodell mit Brustkrebszellen konnte eine ausgeprägte antimetastatische Wirkung von IL-10 beobachtet werden (Kundu, Beaty, et al., 1996). Jedoch scheint IL-10 in-vitro bei Melanomzelllinien als autokriner Wachstumsfaktor für das maligne Melanom der Haut zu fungieren. Die Expression wichtiger Oberflächenmoleküle wie z.B. HLA-Klasse I+II und ICAM-1, welche bei der Tumorerkennung und der daraus resultierenden Bekämpfung wichtige Aufgaben erfüllen, kann durch IL-10 supprimiert werden (Yue et al., 1997). In der Literatur finden sich also widersprüchliche Angaben über die Wirkung von IL-10 bei Malignomen.

4.3 Beurteilung der unterschiedlichen Dosisintervalle

In der vorliegenden Studie wurden 2 verschiedene Dosisintervalle realisiert. Anhand des klinischen Verlaufs der zwei unterschiedlichen Dosisintervalle kann die tägliche Applikation von IL-10 bei einer Dosis von 4 µg/Kg Körpergewicht gegenüber der zweitägigen Applikation favorisiert werden. Bei der Patientengruppe 1 (Patient01-05), die täglich mit IL-10 behandelt wurde, konnte im Vergleich zur Patientengruppe 2 (Patient 06-10), die nur jeden zweiten Tag IL-10 applizierte, insgesamt ein günstigerer Verlauf der Erkrankung beobachtet werden. In Gruppe 1 reduzierte sich der PASI-Score bei den Patienten 03, 04 und 05 sowohl in der Therapiephase, als auch in der therapiefreien Beobachtungsphase (siehe Ergebnisteil Abbildung 57). Der direkte Vergleich zwischen täglicher (Gruppe 1) und zweitägiger (Gruppe 2) Applikation fällt also klar zu Gunsten von Gruppe 1 aus. Am Ende der Therapiephase (Tag 42) sowie nach der Beobachtungszeit (Tag 91) liegen die prozentualen PASI-Werte mehr als 10% auseinander. Für die Dosis von 4 µg IL-10 pro Kg Körpergewicht hat sich somit die tägliche Applikation als wirkungsvoller herausgestellt.

Vergleichbare Studien zeigen ebenfalls für die Dosis von 4 µg IL-10 pro Kg Körpergewicht ein gutes Ansprechen (Reich et al., 1998). Aufgrund der guten antipsoriatischen Wirkung und dem geringen Nebenwirkungsprofil wurden in einer Phase-2-Studie weitere Dosisregime überprüft. Die tägliche Dosis von 8 µg pro Kg Körpergewicht (Niedrigdosis) wurde gegen eine Hochdosistherapie von 20 µg pro Kg Körpergewicht 3 mal/Woche getestet. Innerhalb der siebenwöchigen Therapiephase wurde eine signifikante Verbesserung des Hautbefundes bei allen Probanden beobachtet. Der Hochdosisarm zeigte sowohl im Therapiezeitraum, als auch in der Beobachtungsphase etwas bessere Ergebnisse (Asadullah et al., 1999).

4.4 Nebenwirkungen und Blutbildveränderungen

Unter der Therapie mit IL-10 traten bei 3 Patienten Kopfschmerzen, erhöhte Temperatur, Gliederschmerzen und Magenschmerzen auf. Diese grippeähnlichen Symptome traten vor allem in den ersten 3 Wochen der Therapie auf. Mit Hilfe von antipyretischen Analgetika (z.B. Paracetamol) klangen diese Symptome rasch ab. Nach 3 Wochen wurden keine Schmerzmittel mehr benötigt. Ähnlich der subkutanen Applikation von INF- α , einem Zytokin, welches als adjuvante Therapie beim malignen Melanom eingesetzt wird, kommt es innerhalb der ersten Wochen zu einer Abschwächung der grippeähnlichen Nebenwirkungen. Bei WK 05 wurde unter IL-10 Therapie Uveitis anterior diagnostiziert. In der Anamnese berichtete der Proband über rezidivierende Entzündungen der Regenbogenhaut vor IL-10 Therapie. Eine Gelenkbeteiligung der Psoriasis war ebenfalls bekannt, so dass eine Augenbeteiligung in Form einer Iritis bei Psoriasis-Arthritis die plausibelste Erklärung für dieses Phänomen ist. Ein Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und der Manifestation ist sehr unwahrscheinlich, aber nicht völlig auszuschließen. Während der engmaschigen Kontrolle des Blutbildes und Serummultianalyse konnten verschiedene Tendenzen beobachtet werden. Beim roten Blutbild (Erythrozyten, Hb, Hkt) kam es bei 8 der 10 Probanden zu einem Abfall der Erythrozyten, Hb und Hkt. Die Werte des Hämoglobins schwankten meist um ± 1 mg/dl, und lagen somit in der Regel innerhalb der Normwerte. Eine Ausnahme stellte LM 07 dar, welche als Ausgangswert schon eine leichte Anämie (Hb 11,5 mg/dl) aufwies. Anamnestisch war bei ihr eine ausgeprägte Psoriasis-Arthritis bekannt, diese Tatsache sprach für eine Anämie im Rahmen einer chronischen Entzündung. Innerhalb von 6 Tagen fiel der Hb-Wert auf 9,9 mg/dl, stieg jedoch bis zum Tag 56 wieder auf 13,3 an. Der ursprünglich erniedrigte Hb-Wert lag also nach der IL-10 Therapie über dem Eingangswert. Die Leukozytenwerte hatten bei mehr als 50% des Kollektivs eine leichte Tendenz zum Fallen, die Monozytenwerte waren uneinheitlich und die Lymphozytenwerte stiegen bei der Hälfte der Probanden an. Alle Schwankungen waren ohne klinische Relevanz und verliefen in der Regel innerhalb der Normbereiche. Im Verlauf der Thrombozyten fielen stärkere

Schwankungen auf. Bei 8 der 10 Studienteilnehmer kam es innerhalb der ersten Woche zu einem Abfall der Thrombozyten um 50 000/ μ l bis 159 000/ μ l. Die Thrombozytenzahlen aller Probanden erreichte bis zum Tag 56 Werte in der Größenordnung des Eingangswerts oder sogar etwas höher. Bei JK 03 fielen die Thrombozyten innerhalb von 8 Tagen nach Therapiebeginn von ursprünglich 185 000/ μ l auf 85 000/ μ l ab. Ein Abbruch oder eine Therapie mit Thrombozyten-Konzentraten wurden nicht notwendig, da unter engmaschiger Blutbildkontrolle die Zahl der Thrombozyten bis zum Tag 56 wieder auf 265 000/ μ l stieg. Eine Wirkung auf das hämatopoetische System ist eindeutig, war jedoch ohne klinische Konsequenz.

Die ersten placebokontrollierten subkutanen Injektionen von IL-10 bei 54 gesunden Probanden zeigten ähnliche Ergebnisse (Huhn et al., 1997). Einmalige Injektionen von 1, 2,5, 5, 10, 25 und 50 μ g IL-10 pro Kg Körpergewicht wurden sehr gut toleriert. Insgesamt waren Nebenwirkungen selten, jedoch wurden bei der Höchstdosis (50 μ g) bei 5 von 6 Probanden grippeähnliche Symptome beobachtet (Huhn et al., 1997). Die multiple Applikation von IL-10 bei Psoriasis mit der täglichen Dosis von 4 μ g pro Kg Körpergewicht wurde von den 10 Probanden in Göttingen gut toleriert. Allerdings entwickelte ein Patient eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung (Morbus Basedow), so dass er nach 5 Wochen von der Studie ausgeschlossen wurde. Auffällig war genau wie in der vorliegenden Arbeit eine transiente milde Thrombozytopenie (Reich et al., 1998). Die Dosissteigerung auf 8 (täglich) bzw. 20 μ g/Kg Körpergewicht (3x/Woche) verändert das Nebenwirkungsprofil von IL-10 kaum (Asadullah et al., 1999). Von 10 behandelten Probanden berichteten 3 von grippeähnlichen Symptomen und 2 Patienten von milden Hautreaktionen im Bereich der Injektionsstelle. Die Auswirkungen auf das hämatopoetische System sind mit denen dieser Arbeit fast identisch. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall des Hämoglobins, Hämatokrits und der Erythrozytenzahl ab dem 4. Tag unter Therapie. Alle Probanden wiesen sofort nach der ersten Injektion einen transitorischen Thrombozytenabfall auf, welcher am Ende der Therapie, genau wie in dieser Arbeit, gegenregulatorisch anstieg (Asadullah et al., 1999).

4.5 Studiendesign/-ablauf

In der vorliegenden Arbeit wurden 10 Patienten mit einer mittelschweren bis stark ausgeprägten Psoriasis mit IL-10 behandelt. Das kleine Kollektiv (n=10) kann nur Tendenzen von der Mehrzahl bzw. einem Teil der Patienten aufzeigen. Statistisch gesicherte Veränderungen können mit dieser Probandenzahl zwar kaum dargestellt werden, jedoch war es möglich eine detaillierte Fallstudie durchzuführen und Tendenzen anhand des Wilcoxon-Tests aufzuzeigen.

Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine zweizentrische Studie (Göttingen und Tübingen), in der insgesamt 20 Patienten rekrutiert wurden. Auch diese Zahl kann einer statistischen Auswertung nicht standhalten, deshalb wäre es wichtig in nachfolgenden Studien die Anzahl der Probanden stark zu erhöhen. Eine internationale multizentrische Studie könnte diesem Anspruch gerecht werden. Die gewonnen Laborwerte wurden aus praktischen Gründen teilweise im Zentrallabor der Uniklinik Tübingen und teilweise im Hauslabor der Hautklinik bestimmt. Beide Labore weisen unterschiedliche Referenzwerte auf und sind damit nicht unmittelbar vergleichbar. Nachfolgende internationale multizentrische Studien sollten mit einem Zentrallabor zusammen arbeiten, welches die Auswertung aller Studienzentren vornimmt. Nur somit lassen sich die Blutbild- bzw. Blutchemiewerte aller Studienteilnehmer vergleichen und eventuelle signifikante Veränderungen aufzeigen.

Die in der Hautklinik Tübingen durchgeführte 20-Mhz-Sonographie der Haut zeigte teilweise kontroverse Ergebnisse gegenüber dem erhobenen PASI auf. Bei Proband TA 02 reduzierte sich die Dermisdicke von Therapiebeginn bis Tag 12 um 0,24 mm (2,07 auf 1,83 mm), jedoch kam es bis zum Tag 56 zum Wiederanstieg auf 2,3, das heißt über den Ausgangswert von 2,07. Klinisch heilten die Läsionen fast komplett ab (PASI Tag 56 < 5). Eine solche Diskrepanz zwischen Sonographie und PASI-Verlauf kann durch die Messung der falschen Zielläsion zustande gekommen sein. Die Rotation der Untersucher in der Sonographie könnte dieses Phänomen verursacht haben. Im Verlauf der Studie (Juli 1997-Dezember 1998) kam es zu zahlreichen Personalwechseln in der Sonographie. Die betreuenden Sonographen kannten häufig den zuletzt

geschallten Plaque nicht und entschieden sich für die prominenteste Hautläsion. Eine gute Verlaufskontrolle erfordert eine(n) kontinuierlichen Untersucher(in) welcher die Zielläsion in regelmäßigen Abständen beurteilt. Leider konnte dieses Kriterium aus organisatorischen Gründen bei der Sonographie nicht immer erfüllt werden. Ähnlich verhält es sich bei der Epidermisdickenbestimmung. Geplant war, den Verlauf der Epidermisdicke als objektiven Parameter zu beobachten. Dementsprechend hätte vor und nach Therapie mit IL-10 ein und dieselbe Läsion biopsiert werden müssen. Unter der Therapie heilten teilweise Zielläsionen ab und stattdessen wurden neu entwickelte Läsionen am Tag 42 biopsiert. Damit könnte der Sachverhalt erklärt werden, dass zum Einen bei Patient TS 08 trotz rückläufigem PASI die Epidermis an Dicke zunahm und zum Anderen bei den Probanden 02-05 eine verhältnismäßig geringe Reduktion der Epidermisdicke einer starken Reduktion des PASI gegenübersteht. Natürlich könnte auch die Erhebung des PASI in Frage gestellt werden. Der PASI wurde über den gesamten Zeitraum der Studie nur von einem Untersucher erhoben. Durch seine Einbindung in die Studie ist eine vollkommen objektive Beurteilung nicht möglich. Eine Tendenz zur positiven Bewertung kann nicht ausgeschlossen werden. Eine placebokontrollierte Doppelblind-Studie könnte diesen Effekt minimieren.

4.6 Schlussfolgerung und Zukunftsperspektiven

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten untermauern die bereits bestehende Hypothese, dass systemisch appliziertes Interleukin-10 in einer Dosis von 4 µg pro Kg Körpergewicht in der Therapie von Psoriasis eine relativ nebenwirkungsarme und wirkungsvolle Substanz darstellen kann. Die Substitution des antiinflammatorischen IL-10 kann bei Erkrankungen, die durch ein Ungleichgewicht zwischen inflammatorischen (Th1) und antiinflammatorischen (Th2) Zytokinen gekennzeichnet sind, sogenannte Th1-assoziierte Erkrankungen, positiven Einfluss nehmen. Als typische Vertreter der Th1-assoziierten Erkrankungen gelten M. Crohn und Psoriasis. Nachdem 1996 die einmalige intravenöse IL-10 Applikation in Dosen von 0,1 bis 100 µg pro Kg Körpergewicht an gesunden Freiwilligen gut toleriert wurde (Huhn et al., 1996),

folgte 1997 eine placebokontrollierte Therapiestudie mit 46 M. Crohn Patienten, die an 7 aufeinanderfolgenden Tagen entweder Placebo, oder IL-10 (0,5 bis 50 µg pro Kg Körpergewicht) intravenös appliziert bekamen.

Die Medikation wurde gut toleriert und war gleichzeitig wirkungsvoll (van Deventer et al., 1997). Gleichzeitig wurde 1997 eine neue Applikationsform für IL-10 entdeckt. Wieder war es Huhn und seine Arbeitsgruppe die erstmals verschiedene Einmaldosen von IL-10 subkutan bei gesunden Freiwilligen erfolgreich applizierten (Huhn et al., 1997). Dies ebnete Asadullah noch im gleichen Jahr den Weg für eine subkutane IL-10 Applikation bei 3 Patienten mit Psoriasis, welche mit vielversprechenden Ergebnissen glänzte (Asadullah et al., 1998).

Die vorliegende Arbeit kann durch unterschiedliche Bewertungen des klinischen Verlaufs (PASI, Dermisdicke, Epidermisdicke, Fotografie) ebenfalls eine positive Wirkung von IL-10 bei Psoriasis bestätigen. Die erzielte Reduktion des PASI im Gesamtkollektiv (N=8) innerhalb der 6-wöchigen Therapiephase lag bei 41,9%. Bei der Differenzierung zwischen täglicher und zweitägiger Applikation hatte sich die tägliche Applikation als wirkungsvoller herausgestellt (PASI-Differenz nach 91 Tagen >10%, N=7). Die Dermisdicke reduzierte sich um 0,77 mm und die Dicke der Epidermis um 0,09 mm. Die Fotodokumentation zeigt bei allen Probanden eine Besserung der Hautsymptomatik. Die Nebenwirkungen unter der Therapie waren selten und größtenteils mild (grippeähnliche Symptome), jedoch bestätigt der rapide Thrombozytenabfall bei JC 03 die Wichtigkeit einer engmaschigen Blutbildkontrolle. Zusammenhänge zwischen der IL-10 Applikation und der aufgetretenen Uveitis anterior sind unwahrscheinlich. Nachfolgende Phase II/III Studien sollten diese Ergebnisse überprüfen.

Wie oben gefordert, folgte dieser Studie eine multizentrische placebokontrollierte Studie mit IL-10 bei Psoriasis. Zahlreiche Zentren in Europa und USA nahmen daran teil. Als Studienkoordinator im Tübinger Studienzentrum konnte ich den Verlauf von weiteren 14 Patienten mit Psoriasis unter IL-10 beobachten. Ähnlich wie in der vorausgegangenen Studie von Asadullah (Asadullah et al., 1999) wurde diesmal ein Niedrigdosisarm (täglich 4

µg pro Kg Körpergewicht) gegen einen Hochdosisarm (20 µg pro Kg Körpergewicht) placebokontrolliert getestet. Unter den neuen Studienbedingungen relativierten sich die hervorragenden Ergebnisse vorausgegangener Pilotstudien (Reich et al., 1998; Asadullah et al., 1998). Zudem trat bei einem Probanden im Tübinger Zentrum einige Wochen nach Applikation der verblindeten Substanz die Erstmanifestation einer Encephalitis disseminata (Multiple Sklerose) auf. Nach der Entblindung des Studienmedikamentes stellte sich heraus, dass sich der Patient 4 µg IL-10 pro Kg Körpergewicht appliziert hatte. In der Literatur finden sich nach der Phase II Studie mit IL-10 bei Psoriasis (Asadullah et al., 1999) keine weiteren Anhaltspunkte für nachfolgende klinische Studien mit IL-10 bei Psoriasis. Durch die unter placebokontrollierten Bedingungen relativierten klinischen Erfolge und das nicht sicher auszuschließende Potenzial, dass IL-10 als Trigger für neurologische Erkrankungen fungiert, hat die Forschung ihr Interesse an weiteren Studien mit IL-10 bei Psoriasis verloren.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die subkutane Substitution von IL-10 bei Psoriasis eine Reduktion des m-RNA-Levels (messenger-Ribonucleinsäure) von inflammatorischen Zytokinen (Th1) in Hautläsionen bewirkt (Reich, Garbe, et al., 2001). Zudem wird die Expression des kostimulierenden Rezeptors B7-2 (CD86) auf epi/dermalen dendritischen Zellen supprimiert und dadurch ihre Fähigkeit, T-Zellen zu aktivieren, um 50% reduziert (Mitra et al., 1995). Aufgrund dieser Eigenschaften vermag IL-10 bei einer gewissen Zahl von Patienten eine antipsoriatische Wirkung zu entfalten.

Obwohl IL-10 die Hoffnung auf ein neues nebenwirkungsarmes Antipsoriatikum nicht erfüllen konnte, haben die zurückliegenden Arbeiten die Wissenschaft dem Verständnis der komplexen Pathogenese der Psoriasis einen weiteren Schritt näher gebracht. Die gesicherte Dysbalance zwischen inflammatorischen Th1- und antiinflammatorischen Th2-Zytokinen bei Psoriasis (Uyemura et al., 1993) führte noch zur Initiierung weiterer klinischer Studien mit antiinflammatorischen Interleukinen (IL-4 und IL-11). IL-11 zeigte bei 7 von 12 Probanden eine signifikante Besserung des Hautbefundes. Immunhistochemisch konnte eine Reduktion der Keratinozytenproliferation,

sowie die Normalisierung der Expression von ICAM-1 (intracellulär Adhäsionsmolekül-1) und K16 (hyperproliferatives Keratin) auf Keratinozyten beobachtet werden. Allgemein kam es zu einem Rückgang der entzündlichen Infiltrate in der Haut. Bei der Bestimmung des mRNA-Niveaus von inflammatorischen Zytokinen wurde ein Rückgang von IFN- γ , IL-8 und IL-12 beobachtet (Trepicchio, Ozawa, et al., 1999). IL-4, auch ein antiinflammatorische Interleukin, wurde ebenfalls bei Psoriasis klinisch geprüft. Ähnlich den Pilotstudien mit IL-10 wurden in ersten Pilotstudien sehr vielversprechende klinische Erfolge mit IL-4 erzielt (Ghoreschi et al., 2003). Nachfolgende placebokontrollierte Studien müssen das Nebenwirkungsprofil und die antipsoriatische Potenz dieser Interleukine ebenfalls überprüfen. Vielleicht sollte auch an die Kombinationstherapie von Interleukinen und Anti-Interleukin-Antikörpern gedacht werden. Im Vergleich zu nicht läsionaler Haut findet sich in Psoriasisläsionen eine vermehrte Expression von IL-12 (De Rie, 1999; Yawalkar et al., 1998). IL-12 spielt als proinflammatorisches Zytokin eine wichtige Rolle im Pathomechanismus der Psoriasis (De Rie, 1999; Yawalkar et al., 1998; Sticherling et al., 1999). Womöglich reicht die Substitution eines antiinflammatorischen Zytokins für einen wirkungsvollen Zytokinswitch nicht aus, sondern sollte gleichzeitig mit der Applikation eines inflammatorischen Antagonisten gekoppelt werden. Die Applikation von Anti-IL-8-Antikörpern (ABX-IL-8) zeigte bereits erste positive Effekte bei Psoriasis (Lhoner et al., 1999). Die Applikation von (humanisierten) Anti-IL-12-Antikörpern in Kombination mit antiinflammatorischen Th2-Zytokinen, wie z.B. IL-4, 10 und 11, könnte eventuell die Immunmodulation in Richtung Th2 verstärken und damit eine bessere antipsoriatische Wirkung erzielen.

Die Immunmodulation mittels Zytokinen repräsentiert aber nur eine kleine Untereinheit der sogenannten "Biologics". Biologics sind überwiegend Proteine die an extrazelluläre Strukturen binden können. Die genauen Interaktionen sind in der Einleitung unter *Neue Therapiemöglichkeiten* beschrieben. Die meisten Substanzen versuchen die Schlüsselinteraktion zwischen antigenpräsentierenden Zellen und T-Zellen zu unterdrücken (Langley R et al., 2001; Matheson R et al., 2001; Prinz et al., 1991; Gottlieb et al., 2000; Gottlieb

et al., 1995; Martin et al., 2001; Ellis & Krueger, 2001; Abrams et al., 1999; Papp et al., 2001).

Auch die Blockade anderer Bindungsstellen, wie zum Beispiel der Adhäsionsmoleküle (Bhushan et al., 2002) oder die Anti-Zytokin-Antikörper (Lhoner et al., 1999; Mease et al., 2000; Chaudhari et al., 2001) gehören zum Bereich der Biologics.

In den USA hat das gute klinische Ansprechen von Amevive™ und Raptiva™ bereits zu deren Zulassung für Psoriasis geführt. Amevive™ (LFA3TIP) blockiert die Interaktion zwischen LFA-3 (lymphocyte function associated antigen-3) der antigenpräsentierenden Zelle (APZ) und dem CD2-Rezeptor der T-Zelle. Die Dosis von 0,075-0,150 mg Amevive™ pro Kg Körpergewicht werden über einen Zeitraum von 3 Monaten einmal die Woche intravenös oder intramuskulär appliziert. Danach sollte eine Therapiepause von mindestens 3 Monaten eingehalten werden. Eine signifikante Besserung des Hautbefundes tritt in der Regel nach ca. 2 Monaten ein. Die Kosten pro 12-wöchigen Therapiezyklus belaufen sich auf ca. 10 000 Euro, die Behandlungskosten pro Jahr liegen somit bei ca. 20 000 Euro.

Raptiva™ (Efalizumab) ist ein Antikörper gegen LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1), ein Adhäsionsmolekül, welches auf T-Zellen exprimiert wird. Gemeinsam mit ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) ist es für die T-Zell-Bindung verantwortlich. Einmal die Woche wird von den Patienten eigenständig 0,3 mg Raptiva™ pro Kg Körpergewicht subkutan appliziert. Die Therapie sollte kontinuierlich durchgeführt werden. Die Kosten belaufen sich pro Jahr auf ca. 14 000 Euro.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass sich in den vergangenen Jahren das Verständnis über die Pathophysiologie der Psoriasis grundlegend verändert hat. Die Psoriasis stellt sich heute als eine T-zellvermittelte (Auto-) Immunerkrankung dar, welche zahlreiche Ansätze für neue Therapien ermöglicht. Teilweise sind diese klinisch schon erprobt und in den USA zugelassen (Amevive™ und Raptiva™). Leider ist bei Amevive der Zeitraum bis zum Wirkungseintritt relativ lang, so dass bis zum Wirkungseintritt gleichzeitig noch mit schnellwirksamen Substanzen behandelt werden sollte. Für ein

schnelles Abklingen der Läsionen ist also nach wie vor eine Kombinationstherapie nötig. Als wichtigster Kritikpunkt sind natürlich die enormen Kosten von 14 000 bzw. 20 000 Euro pro Jahr zu nennen, welche den Einsatz dieser Substanzen auf ein kleines Patientenkollektiv beschränkt. Hierunter fallen therapieresistente Formen der Psoriasis, Psoriasis mit starker Ausprägung, Patienten mit bestehenden Leber- oder Nierenerkrankungen, die deshalb für etablierte systemische Therapien (MTX, Ciclosporin A) nicht zulässig sind, oder Folgen einer solchen sind.

Nichtsdestotrotz stellen die Biologics heute schon für einen kleinen Teil der Psoriasis-erkrankten sichere und wirkungsvolle Medikamente dar. In Zukunft werden sicher noch viele dieser neuen Substanzen klinisch getestet und einige von ihnen auch für die Therapie der Psoriasis zugelassen. Ob unter diesen Substanzen eine ist, die allen Psoriasis-erkrankten Heilung verschafft, bleibt zu bezweifeln. Eines ist jedoch sicher, das pathophysiologischen Verständnis der Psoriasis wird durch die klinische Erprobung dieser Substanzen weiter vorangetrieben.

5 Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine zweizentrische Pilotstudie, die von Juli 1997 bis Dezember 1998 in den Hautkliniken der Universität Göttingen und Tübingen stattfand. In jeder Klinik wurden 10 Patienten mit mittelschwerer bis stark ausgeprägter Psoriasis nach folgendem Schema mit Interleukin-10 (IL-10) behandelt: Die ersten 5 Patienten im Tübinger Studienzentrum bekamen eine Dosis von 4 µg IL-10 pro Kilogramm Körpergewicht täglich, die nachfolgenden 5 Patienten erhielten die gleiche Dosis jedoch nur jeden zweiten Tag. Im Göttinger Studienzentrum wurde allen 10 Probanden täglich 4 µg IL-10 pro Kg Körpergewicht appliziert. Das IL-10 wurde über 42 Tage subkutan (s.c.) in einen psoriasisfreien Hautbezirk gespritzt. Anschließend wurde der Verlauf der Erkrankung in einer Nachbeobachtung (Follow-up) für weitere 6 Wochen dokumentiert.

Das Kollektiv in Tübingen bestand aus 3 Frauen und 7 Männer, deren Alter von 27 bis 52 Jahren reichte, der Mittelwert lag bei 41,5 Jahren. In diesem kleinen Kollektiv hatten 6 Patienten eine positive Familienanamnese für die Erkrankung und 2 Probanden zeigten typische Gelenkveränderungen, die einer Psoriasis arthropathica entsprachen. Anhand des Manifestationsalters konnten 8 Probanden dem Typ 1 (Erstmanifestation vor dem 40. LJ) und 2 Patienten dem Typ 2 (Erstmanifestation nach dem 40. LJ) zugeordnet werden. Bedingungen zur Aufnahme in die Studie waren, das Vorhandensein einer ausgeprägten, langjährigen oder behandlungsresistenten Psoriasis-erkrankung, sowie ein Anteil an erkrankter Hautoberfläche von mindestens 10% des gesamten Integuments. Außerdem durften in den vorausgegangenen 4 Wochen vor Studieneintritt keine systemischen immunsuppressiven Therapien durchgeführt werden und eine antipsoriatische Lokalthherapie musste spätestens 1 Woche vor Studienbeginn abgesetzt werden. In der Vorgeschichte durfte keine bösartige Tumorerkrankung bekannt sein und eine positive HIV-, Hepatitis-B- und C-Serologie wurde im Vorfeld (Screening) ausgeschlossen. Die Probanden beider Geschlechter konnten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren eingeschlossen werden. Für die Dauer der Studie war eine strenge Kontrazeption der

weiblichen Patienten obligat, da eine eventuelle Teratogenität von IL-10 nicht auszuschließen war.

Um den klinischen Verlauf unter der IL-10 Therapie zu beurteilen, wurde die Haut regelmäßig mittels PASI-Score (Pсориасис Activity Severity Index) bewertet. Bei den ersten 8 Patienten verbesserte sich der PASI bis zum Tag 42 (Therapiephase) in unterschiedlichem Ausmaß, doch war die eindeutige Tendenz zur Reduktion des PASI bei allen 8 Patienten (Patient 09 und 10 wurden vorzeitig von der Studie ausgeschlossen) beobachtet worden. Im verbleibenden Kollektiv der Patienten 01-08 verringerte sich der PASI in der 42-tägigen Therapie um 41,9%. Durch die Aufteilung des Gesamtkollektivs in die Gruppe 1 (tägliche Applikation) und Gruppe 2 (zweitägige Applikation) konnten die Wirkungen der unterschiedlichen Intervallgruppen verglichen werden. Bis zum Tag 42 (Ende der Therapiephase) erzielte die Gruppe 1 mit der täglichen Applikation eine um 11,5% größere Reduktion des PASI als Gruppe 2. Am Ende der Beobachtungsphase (Tag 91) bestand immer noch eine Differenz von 10,7% zu Gunsten der Gruppe 1. Des Weiteren wurde der positive klinische Verlauf durch die Messung der Dermis- und Epidermisdicke bestätigt. Insgesamt haben 7 Probanden sowohl an der Eingangs- als auch in der Ausgangsuntersuchung der Dermisdickenbestimmung mittels Hautsonographie teilgenommen. Die Dermisdicke reduzierte sich im Mittelwert von $2,56 \pm 1,33$ am Tag 0 auf $1,79 \pm 0,37$ am Tag 56. Diese Veränderung war mit $p=0,063$ zwar nicht signifikant, weist aber in Anbetracht der geringen Stichprobengröße auf eine tendenzielle Abnahme der Dermisdicke hin. Die Epidermisdickenmessung zeigte ein ähnliches Bild. Von allen 10 Patienten wurde die mikroskopisch gemessene Epidermisdicke vor und nach der Therapie bestimmt. Am Tag 0 wurde im Mittel (N=10) eine durchschnittliche Epidermisdicke von $0,41 \pm 0,17$ mm gemessen, welche sich bis zum Tag 42 auf $0,32 \pm 0,12$ mm ($p=0,092$) reduzierte. Dank der fotografischen Dokumentation konnte die erfolgreiche Therapie auch bildhaft festgehalten werden.

Die Therapie wurde unabhängig vom Dosisintervall gut toleriert. Bei 3 Patienten traten zu Beginn der Therapie milde grippeähnliche Symptome auf, welche aber spätestens nach 3 Wochen wieder abklangen. In einem Fall kam es innerhalb

der ersten Woche zu einer signifikanten Thrombozytopenie, welche sich aber unter engmaschiger Blutbildkontrolle und Fortführung der IL-10 Therapie bis zum Ende der Therapie wieder normalisierte. Der Abfall der Thrombozyten im gesamten Kollektiv von Tag 0 bis 6 war mit $p=0,013$ sehr signifikant, doch die Entwicklung von Tag 0 bis Tag 56 lag mit $p=0,263$ im Bereich der zufälligen Veränderungen.

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten untermauern die bereits bestehende Hypothese, dass systemisch appliziertes Interleukin-10 in einer Dosis von $4 \mu\text{g}$ pro Kg Körpergewicht in der Therapie von Psoriasis eine relativ nebenwirkungsarme und wirkungsvolle Substanz darstellen kann. Nachfolgende multizentrische, placebokontrollierte Studien sollten diese Ergebnisse verifizieren.

6 Literaturverzeichnis

Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi T, Brown MJ, Kang S, Lebwohl 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.

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.

Adkins DR, Abidi MH, Brown RA, Khoury H, Goodnough LT, Vij R, Westervelt P, DiPersio JF. Resolution of psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: late complications of therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26:1239-1241.

Asadullah K, Docke WD, Ebeling M, Friedrich M, Belbe G, Audring H, Volk HD, Sterry W. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial. *Arch.Dermatol.* 1999; 135:187-192.

Asadullah K, Schmid H, Friedrich M, Randow F, Volk HD, Sterry W, Docke WD. Influence of monomethylfumarate on monocytic cytokine formation-explanation for adverse and therapeutic effects in psoriasis? *Arch.Dermatol.Res.* 1997; 289:623-630.

Asadullah K, Sterry W. Experimentelle Therapie. In: Christophers E, editor. *Psoriasis auf einen Blick.* Berlin;Wien; Blackwell Verlag, 2002. p. 125-140.

Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, Audring H, Volk HD, Docke WD. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J.Clin.Invest* 1998; 101:783-794.

Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokine therapy in dermatology. *Exp.Dermatol.* 2002; 11:97-106.

Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J.Invest Dermatol.* 1999; 113:752-759.

- Baker BS, Swain AF, Griffiths CE, Leonard JN, Fry L, Valdimarsson H. Epidermal T lymphocytes and dendritic cells in chronic plaque psoriasis: the effects of PUVA treatment. *Clin.Exp.Immunol.* 1985; 61:526-534.
- Becherel PA, Le Goff L, Ktorza S, Ouaz F, Mencia-Huerta JM, Dugas B, Debre P, Mossalayi MD, Arock M. Interleukin-10 inhibits IgE-mediated nitric oxide synthase induction and cytokine synthesis in normal human keratinocytes. *Eur.J.Immunol.* 1995; 25:2992-2995.
- Berg DJ, Leach MW, Kuhn R, Rajewsky K, Muller W, Davidson NJ, Rennick D. Interleukin 10 but not interleukin 4 is a natural suppressant of cutaneous inflammatory responses. *J.Exp.Med.* 1995; 182:99-108.
- Bhushan M, Bleiker TO, Ballsdon AE, Allen MH, Sopwith M, Robinson MK, Clarke C, Weller RP, Graham-Brown RA, Keefe M, Barker JN, Griffiths CE. Anti-E-selectin is ineffective in the treatment of psoriasis: a randomized trial. *Br.J.Dermatol.* 2002; 146:824-831.
- Borish L. IL-10: evolving concepts. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1998; 101:293-297.
- Bos JD, Zonneveld I, Das PK, Krieg SR, van der Loos CM, Kapsenberg ML. The skin immune system (SIS): distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin. *J.Invest Dermatol.* 1987; 88:569-573.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie: Sonderausgabe.* Berlin; Heidelberg; New York; Springer-Verlag, 2002.
- Brotz J. *Statistik für Sozialwissenschaftler.* Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1999.
- Carson WE, Lindemann MJ, Baiocchi R, Linett M, Tan JC, Chou CC, Narula S, Caligiuri MA. The functional characterization of interleukin-10 receptor expression on human natural killer cells. *Blood* 1995; 85:3577-3585.
- Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S. Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J.Exp.Med.* 1994; 179:1695-1699.
- 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.
- Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, Kennedy JS, Rabson AR, Wolff SM, Dinarello CA. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J.Immunol.* 1995; 154:5492-5499.

- Christophers E. Pathogenese. In: Christophers E, Mrowietz U, Sterry W, editors. Psoriasis auf einen Blick. Berlin; Wien; Blackwell Verlag GmbH, 2003. p.13-18.
- Christophers E, Henseler T. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Semin.Dermatol.* 1992; 11:261-266.
- D'Andrea A, Aste AM, Valiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G. Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J.Exp.Med.* 1993; 178:1041-1048.
- De Rie MA. Interleukin 12 and psoriasis. *Dermatology* 1999; 199:101.
- de Waal MR, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te VA, Figdor C, Johnson K, Kastelein R, Yssel H, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J.Exp.Med.* 1991; 174:915-924.
- Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, Rocher LL, Wheeler S, Hamilton TA, Parish TG, . Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N.Engl.J.Med.* 1991; 324:277-284.
- 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.
- Enk AH, Angeloni VL, Udey MC, Katz SI. Inhibition of Langerhans cell antigen-presenting function by IL-10. A role for IL-10 in induction of tolerance. *J.Immunol.* 1993; 151:2390-2398.
- Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974; 148:1-18.
- Farkas A, Kemeny L, Szony BJ, Bata-Csorgo Z, Pivarcsi A, Kiss M, Szell M, Koreck A, Dobozy A. Dithranol upregulates IL-10 receptors on the cultured human keratinocyte cell line HaCaT. *Inflamm.Res.* 2001; 50:44-49.
- Finbloom DS, Winestock KD. IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of tyk2 and Jak1 and the differential assembly of STAT1 alpha and STAT3 complexes in human T cells and monocytes. *J.Immunol.* 1995; 155:1079-1090.
- Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J.Exp.Med.* 1989; 170:2081-2095.
- Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J.Immunol.* 1991a; 147:3815-3822.

- Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O'Garra A. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J.Immunol.* 1991b; 146:3444-3451.
- Fleming SB, McCaughan CA, Andrews AE, Nash AD, Mercer AA. A homolog of interleukin-10 is encoded by the poxvirus orf virus. *J.Virol.* 1997; 71:4857-4861.
- Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CE. What patients with psoriasis believe about their condition. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(2 Pt 1): 196-201.
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157:238-244.
- Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie*. Berlin; Heidelberg; New York: Springer Verlag, 1998.
- Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, van der ZR, Biedermann T, Prinz J, Mack M, Mrowietz U, Christophers E, Schlondorff D, Plewig G, Sander CA, Rocken M. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat.Med.* 2003; 9:40-46.
- Gilhar A, Grossman N, Kahanovicz S, Reuveni H, Cohen S, Eitan A. Antiproliferative effect of pentoxifylline on psoriatic and normal epidermis. In vitro and in vivo studies. *Acta Derm.Venereol.* 1996; 76:437-441.
- Gottlieb AB, Lebwohl 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.
- Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, Krueger JG. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat.Med.* 1995; 1:442-447.
- Hart PH, Hunt EK, Bonder CS, Watson CJ, Finlay-Jones JJ. Regulation of surface and soluble TNF receptor expression on human monocytes and synovial fluid macrophages by IL-4 and IL-10. *J.Immunol.* 1996; 157:3672-3680.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1985; 13:450-456.
- Ho AS, Liu Y, Khan TA, Hsu DH, Bazan JF, Moore KW. A receptor for interleukin 10 is related to interferon receptors. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1993; 90:11267-11271.
- Huhn RD, Radwanski E, Gallo J, Affrime MB, Sabo R, Gonyo G, Monge A, Cutler DL. Pharmacodynamics of subcutaneous recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1997; 62:171-180.

Huhn RD, Radwanski E, O'Connell SM, Sturgill MG, Clarke L, Cody RP, Affrime MB, Cutler DL. Pharmacokinetics and immunomodulatory properties of intravenously administered recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Blood* 1996; 87:699-705.

Janeway jr. CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunologie*. Heidelberg; Berlin; Spektrum Akademischer Verlag GmbH, 2002.

Jenkins JK, Malyak M, Arend WP. The effects of interleukin-10 on interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 beta production in human monocytes and neutrophils. *Lymphokine Cytokine Res.* 1994; 13:47-54.

Jung EG. *Dermatologie*. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1998.

Kang S, Yi S, Griffiths CE, Fancher L, Hamilton TA, Choi JH. Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions. *Br.J.Dermatol.* 1998; 138:77-83.

Kim JM, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Khan TA, Moore KW. Structure of the mouse IL-10 gene and chromosomal localization of the mouse and human genes. *J.Immunol.* 1992; 148:3618-3623.

Kotenko SV, Krause CD, Izotova LS, Pollack BP, Wu W, Pestka S. Identification and functional characterization of a second chain of the interleukin-10 receptor complex. *EMBO J.* 1997; 16:5894-5903.

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.

Kundu N, Beaty TL, Jackson MJ, Fulton AM. Antimetastatic and antitumor activities of interleukin 10 in a murine model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(8): 536-541.

Langley R, Roenigk H, McCall C et al. Phase I results of intravenous Medi-507 (siplizumab), an anti-T cell monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *J.Invest Dermatol.* 117, 817. 2001.

Lhoner M, Krueger J, Gottlieb A et al. Clinical trials of a fully human anti-IL-8 antibody for the treatment of psoriasis. *Br.J.Dermatol.* 1999; 141:989.

Li L, Elliott JF, Mosmann TR. IL-10 inhibits cytokine production, vascular leakage, and swelling during T helper 1 cell-induced delayed-type hypersensitivity. *J.Immunol.* 1994; 153:3967-3978.

Lin TJ, Befus AD. Differential regulation of mast cell function by IL-10 and stem cell factor. *J.Immunol.* 1997; 159:4015-4023.

Liu Y, Wei SH, Ho AS, de Waal MR, Moore KW. Expression cloning and characterization of a human IL-10 receptor. *J.Immunol.* 1994; 152:1821-1829.

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; 45:871-881.

Matheson R, Beutner K, McCall C, Dingivan C. Subcutaneous injection of Medi-507 (siplizumab), an anti-T cell monoclonal antibody, for the treatment of psoriasis. *J.Invest Dermatol.* 117, 817. 2001.

Matsuda M, Salazar F, Petersson M, Masucci G, Hansson J, Pisa P, Zhang QJ, Masucci MG, Kiessling R. Interleukin 10 pretreatment protects target cells from tumor- and allo-specific cytotoxic T cells and downregulates HLA class I expression. *J.Exp.Med.* 1994; 180:2371-2376.

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.

Michel G, Gailis A, Jarzebska DB, Muschen A, Mirmohammadsadegh A, Ruzicka T. 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ and calcipotriol induce IL-10 receptor gene expression in human epidermal cells. *Inflamm.Res.* 1997; 46:32-34.

Mitra RS, Judge TA, Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Psoriatic skin-derived dendritic cell function is inhibited by exogenous IL-10. Differential modulation of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) expression. *J.Immunol.* 1995; 154:2668-2677.

Moore KW, Vieira P, Fiorentino DF, Trounstein ML, Khan TA, Mosmann TR. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science* 1990; 248:1230-1234.

Morel P, Revillard JP, Nicolas JF, Wijdenes J, Rizova H, Thivolet J. Anti-CD4 monoclonal antibody therapy in severe psoriasis. *J.Autoimmun.* 1992; 5:465-477.

Mulder CJ, Wahab PJ, Meijer JW, Metselaar E. A pilot study of recombinant human interleukin-10 in adults with refractory coeliac disease. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2001; 13:1183-1188.

Najafian N, Sayegh MH. CTLA4-Ig: a novel immunosuppressive agent. *Expert.Opin.Investig.Drugs* 2000; 9:2147-2157.

Nickoloff BJ. The search for pathogenic T cells and the genetic basis of psoriasis using a severe combined immunodeficient mouse model. *Cutis* 2000; 65:110-114.

Nickoloff BJ, Fivenson DP, Kunkel SL, Strieter RM, Turka LA. Keratinocyte interleukin-10 expression is upregulated in tape-stripped skin, poison ivy dermatitis, and Sezary syndrome, but not in psoriatic plaques. *Clin.Immunol.Immunopathol.* 1994; 73:63-68.

Nishigori C, Yarosh DB, Ullrich SE, Vink AA, Bucana CD, Roza L, Kripke ML. Evidence that DNA damage triggers interleukin 10 cytokine production in UV-irradiated murine keratinocytes. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1996; 93:10354-10359.

Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br.J.Dermatol.* 1996; 135 Suppl 49:1-5.

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.

Platzer C, Meisel C, Vogt K, Platzer M, Volk HD. Up-regulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs. *Int.Immunol.* 1995; 7:517-523.

Prinz J, Braun-Falco O, Meurer M, Daddona P, Reiter C, Rieber P, Riethmuller G. Chimaeric CD4 monoclonal antibody in treatment of generalised pustular psoriasis. *Lancet* 1991; 338:320-321.

Prinz JC. Psoriasis vulgaris-a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin.Exp.Dermatol.* 2001; 26:326-332.

Prinz JC. T-Zelle und Psoriasis: als Kriminalfall gesehen. In: Garbe C, Rassner G, editors. *Dermatologie - Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie. Berichte von der 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* Berlin; Heidelberg; New York: Springer Verlag, 1998. p. 152-156. Reich K, Bruck M, Grafe A, Vente C, Neumann C, Garbe C. Treatment of psoriasis with interleukin-10. *J.Invest Dermatol.* 1998; 111:1235-1236.

Reich K, Garbe C, Blaschke V, Maurer C, Middel P, Westphal G, Lippert U, Neumann C. Response of psoriasis to interleukin-10 is associated with suppression of cutaneous type 1 inflammation, downregulation of the epidermal interleukin-8/CXCR2 pathway and normalization of keratinocyte maturation. *J Invest Dermatol* 2001; 116(2): 319-329.

Rivas JM, Ullrich SE. Systemic suppression of delayed-type hypersensitivity by supernatants from UV-irradiated keratinocytes. An essential role for keratinocyte-derived IL-10. *J.Immunol.* 1992; 149:3865-3871.

Rode HJ, Bugert JJ, Handermann M, Schnitzler P, Kehm R, Janssen W, Delius H, Darai G. Molecular characterization and determination of the coding capacity of the genome of equine herpesvirus type 2 between the genome coordinates 0.235 and 0.258 (the EcoRI DNA fragment N; 4.2 kbp). *Virus Genes* 1994; 9:61-75.

Sabat R, Seifert M, Volk HD, Glaser RW. Neutralizing murine monoclonal anti-interleukin-10 antibodies enhance binding of antibodies against a different epitope. *Mol.Immunol.* 1996; 33:1103-1111.

Schöpf E, Augustin M. Therapie der Psoriasis mit Fumarsäure-Estern. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93:2482-2488.

Spits H, de Waal MR. Functional characterization of human IL-10. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 1992; 99:8-15.

Sticherling M, Sautier W, Schroder JM, Christophers E. Interleukin-8 plays its role at local level in psoriasis vulgaris. *Acta Derm.Venereol.* 1999; 79:4-8.

Takanashi S, Nonaka R, Xing Z, O'Byrne P, Dolovich J, Jordana M. Interleukin 10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. *J.Exp.Med.* 1994; 180:711-715.

Tan JC, Braun S, Rong H, DiGiacomo R, Dolphin E, Baldwin S, Narula SK, Zavodny PJ, Chou CC. Characterization of recombinant extracellular domain of human interleukin-10 receptor. *J.Biol.Chem.* 1995; 270:12906-12911.

Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch.Dermatol.* 1992; 128:39-42.

Thompson SL, Dhar V, Bond MW, Mosmann TR, Moore KW, Rennick DM. Interleukin 10: a novel stimulatory factor for mast cells and their progenitors. *J.Exp.Med.* 1991; 173:507-510.

Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and HLA-Cw6. *Br.J.Dermatol.* 1980; 102:179-184.

Trepicchio WL, Ozawa M, Walters IB, Kikuchi T, Gilleaudeau P, Bliss JL, Schwertschlag U, Dorner AJ, Krueger JG. Interleukin-11 therapy selectively downregulates type I cytokine proinflammatory pathways in psoriasis lesions. *J Clin Invest* 1999; 104(11): 1527-1537.

Uejima Y, Takahashi K, Komoriya K, Kurozumi S, Ochs HD. Effect of interleukin-10 on anti-CD40- and interleukin-4-induced immunoglobulin E production by human lymphocytes. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 1996; 110:225-232.

Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J.Invest Dermatol.* 1993; 101:701-705.

Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Powles A, Fry L. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol.Today* 1995; 16:145-149.

van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113:383-389.

Vieira P, de Waal MR, Dang MN, Johnson KE, Kastelein R, Fiorentino DF, deVries JE, Roncarolo MG, Mosmann TR, Moore KW. Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1991; 88:1172-1176.

Vora M, Romero LI, Karasek MA. Interleukin-10 induces E-selectin on small and large blood vessel endothelial cells. *J.Exp.Med.* 1996; 184:821-829.

Weber-Nordt RM, Meraz MA, Schreiber RD. Lipopolysaccharide-dependent induction of IL-10 receptor expression on murine fibroblasts. *J.Immunol.* 1994; 153:3734-3744.

Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, Brand CU, Braathen LR. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J.Invest Dermatol.* 1998; 111:1053-1057.

Yokota A, Hukazawa M, Nakaseko C, Ishii A, Ikegami T, Kogure K, Nishimura M, Matsuura Y, Morio S, Nakamura H, Oh H, Hiruma K, Asai T, Tanabe E. [Resolution of psoriasis vulgaris following allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia]. *Rinsho Ketsueki* 1996; 37:35-39.

Yue FY, Dummer R, Geertsen R, Hofbauer G, Laine E, Manolio S, Burg G. Interleukin-10 is a growth factor for human melanoma cells and down-regulates HLA class-I, HLA class-II and ICAM-1 molecules. *Int.J.Cancer* 1997; 71:630-637.

Zachariae H. Pathologic findings in internal organs in psoriasis. *Int.J.Dermatol.* 1994; 33:323-326.

Zdanov A, Schalk HC, Gustchina A, Tsang M, Weatherbee J, Wlodawer A. Crystal structure of interleukin-10 reveals the functional dimer with an unexpected topological similarity to interferon gamma. *Structure.* 1995; 3:591-601.

Danksagung

Abschließend möchte ich meinen herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. med. C. Garbe für die Überlassung des Themas und die prompte fachliche Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit aussprechen.

Ein Dankeschön gilt auch den Damen und Herren der Histologie der Hautklinik, die mich in die Kunst des Schneidens mittels Mikrotom einführten, so wie allen Angestellten des Labors Garbe für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und ihre Geduld.

Astrid und vor allem Jörni möchte ich an dieser Stelle für ihre unermüdliche Motivationsarbeit, die Einrichtung des Zentraldokuments und die netten Stunden in Tübingen danken.

Natürlich möchte ich Katrin von ganzem Herzen danken, die mich durch ihre unbeschreibliche Art immer wieder beflügelt und inspiriert hat – Dankeschön, du bist die Beste!

Zuletzt möchte ich mich bei meinem Vater, Silvi, Manu und Sandi bedanken, welche mir trotz der großen räumlichen Distanz immer eine große Stütze waren.

Lebenslauf

Persönliches

Name: Hans-Peter Christian Schmid
Geburtsdatum: 02.12.1970
Geburtsort: Kirchheim/Teck
Familienstand: ledig

Werdegang

Ausbildung

1977-1981 Grundschole in Bissingen/Teck
1981-1987 Wöhle-Realschole in Weilheim/Teck
1987-1990 Ausbildung zum Fleischer im elterlichen Betrieb
1990-1993 Kolleg am Stiftsgymnasium Sindelfingen mit
Abschluß Abitur

Studium

10/1994 Studium der Humanmedizin an der Eberhard Karls
Universität zu Tübingen
09/1996 Physikum
04/1998 1.Staatsexamen
03/2001 2.Staatsexamen
03.05.2002 3.Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit

05/2003 Anstellung als Arzt im Praktikum in der Abteilung
für Dermato-Onkologie, Prof. Schadendorf,
Klinikum Mannheim
10/2004 Assistenzarzt in der Universitäts-Hautklinik
Mannheim