

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)

**Pilotstudie zur experimentellen Kombinationstherapie von Ig-Apherese und  
Omalizumab bei Patienten mit schwerem therapieresistentem atopischem Ekzem  
und erhöhten IgE-Spiegeln**

Anna Maria Julia Gensbaur

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten  
Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. M. W. Ollert
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring

Die Dissertation wurde am 04.11.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 04.06.2014 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1 Definition und klinisches Bild.....	5
1.2 Epidemiologie .....	5
1.3 Pathophysiologie .....	6
1.3.1 Genetik .....	6
1.3.2 Immunologie.....	7
1.3.2.1 T-Zellantwort.....	7
1.3.2.2 IgE und Allergene.....	7
1.3.3 Epidermale Barrierefunktion .....	9
1.3.4 Mikrobielle Faktoren.....	10
1.3.5 Autoantigene.....	10
1.4 Therapie.....	10
1.5 Omalizumab .....	11
1.6 Immunapherese .....	12
1.6.1 Prinzip und Anwendungsgebiete .....	12
1.6.2 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen .....	13
<b>2 Fragestellung und Ziel der Arbeit .....</b>	<b>14</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>15</b>
3.1 Studienpopulation.....	15
3.1.1 Einschlusskriterien .....	15
3.1.2 Ausschlusskriterien.....	15
3.2 Studienziele .....	16
3.3 Technische Durchführung der Immunapherese .....	16
3.3.1 Prinzip der TheraSorb <sup>TM</sup> -Ig flex Adsorber .....	16
3.3.2 Ablauf der Behandlung.....	17
3.4 Datenerhebung .....	18
3.5 Klinische Untersuchungen .....	19
3.5.1 Prick-Test .....	19
3.5.2 Atopie-Patch-Test (APT) .....	19
3.5.3 SCORAD.....	20
3.6 Laboruntersuchungen.....	21
3.6.1 Bestimmung des Gesamt-IgE .....	21

	3
3.6.2 Bestimmung des freien IgE.....	21
3.6.3 Bestimmung des TARC.....	21
3.7 Statistische Methoden.....	22
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
4.1 Das Patientenkollektiv.....	23
4.1.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	23
4.1.2 Abbruchraten der Studienteilnehmer.....	24
4.2 Verträglichkeit von Omalizumab.....	24
4.3 Verlauf und Ergebnisse der Immunadsorptionsbehandlungen.....	25
4.4 Verlauf des Gesamt-IgE-Wertes.....	26
4.5 Verlauf des freien IgE-Wertes.....	28
4.6 Entwicklung des SCORAD.....	29
4.7 Korrelation zwischen SCORAD und freiem IgE.....	40
4.8 Verlauf des TARC.....	40
4.9 Entwicklung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala (VAS).....	41
4.10 Korrelation zwischen VAS und SCORAD.....	44
4.11 Entwicklung des Pruritus auf der visuellen Analogskala.....	45
4.12 Ergebnisse der Prick- und Atopie-Patch-Tests.....	47
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>50</b>
5.1 Einführung und Literaturübersicht.....	50
5.2 Einfluss der Kombinationstherapie auf den Verlauf der objektiven Parameter.....	51
5.2.1 SCORAD.....	51
5.2.2 Korrelation zwischen SCORAD und freiem IgE.....	53
5.2.3 TARC.....	56
5.3 Einfluss der Kombinationstherapie auf den Verlauf der subjektiven Parameter.....	56
5.4 Ergebnisse der Pricktests.....	57
5.7 Ausblick und Therapieempfehlung.....	58
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>59</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>63</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>70</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>72</b>

## Abkürzungsverzeichnis

APC	Antigenpräsentierende Zellen
APT	Atopie-Patch-Test
CRP	C-reaktives Protein
FcεRI	hochaffiner Fcε-Rezeptor
Hkt	Hämatokrit
IFNγ	Interferon γ
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
IU/ml	International Units pro ml
M	Mittelwert
MHC	Major histocompatibility complex
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung
SEM	Standard error of the mean (Standardfehler)
TARC	Thymus and activation-regulated chemokine
TH <sub>1</sub> - Zellen	T-Helferzellen Subgruppe 1
TH <sub>2</sub> -Zellen	T-Helferzellen Subgruppe 2
VAS	subjektives Empfinden auf der visuellen Analogskala
Z.n.	Zustand nach

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und klinisches Bild

Das atopische Ekzem ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht kontagiöse entzündliche Hauterkrankung, die zusammen mit der Rhinitis allergica und dem allergischen Asthma bronchiale zu den atopischen Erkrankungen zählt. Unter "Atopie" versteht man die familiäre Neigung zur Entwicklung oben genannter Erkrankungen aufgrund einer Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegenüber Umweltsubstanzen, assoziiert mit gesteigerter IgE-Produktion bzw. veränderter unspezifischer Reaktivität (Ring und Darsow 2005). Klinisch imponiert das atopische Ekzem vor allem durch starken Juckreiz und Hauttrockenheit. Morphologie und Lokalisation des Ekzems ändern sich typischerweise im Laufe des Lebens. Im Säuglingsalter sind besonders Gesichts- und Kopfhaut befallen. Es überwiegen exsudative, nässende, verkrustende Hautveränderungen, die auch als "Milchschorf" bezeichnet werden. Bei disseminiertem Ekzem im Säuglingsalter sind auch Extremitätenstreckseiten und Rumpf betroffen. Prädilektionsstellen im Kindesalter sind vor allem die Beugen großer Gelenke. Es finden sich vermehrt trockene Ekzeme mit Lichenifikation, erosiven oder verkrustenden Exkorationen und prurigiformen Papeln. Erwachsene weisen eine ähnliche Morphologie mit Prädilektionsstellen im Gesicht, an Hals, Brust, Schultergürtel, in den Gelenkbeugen und an Hand- und Fußrücken auf (Ring und Darsow 2005, Krathen und Hsu 2005). Die Erstmanifestation des atopischen Ekzems erfolgt in 60% der Fälle bereits im ersten und in 85% vor dem 5. Lebensjahr (Bieber 2010). Bei 40% der Patienten sistieren die Symptome bis zum Erwachsenenalter (Abeck und Strom 2006). Allerdings erkranken 50% der Kinder einige Jahre später an Asthma bronchiale und 66% an allergischer Rhinitis (Spergel und Paller 2003).

## 1.2 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von 10-20% zählt das atopische Ekzem zu den häufigsten Erkrankungen im Kindesalter. Bei Erwachsenen liegt die Lebenszeitprävalenz derzeit bei 1-3% (Jones S.M. et al. 2007). Die Inzidenz des atopischen Ekzems ist in den letzten drei Jahrzehnten in den Industrienationen um das 2-3-fache gestiegen. Worauf dieser Anstieg beruht, ist unklar. Einen Erklärungsversuch stellt die 1989 von David P. Strachan aufgestellte "Hygienehypothese" dar. Aufgrund der Beobachtung, dass Kinder aus kinderreichen Haushalten seltener an atopischem Ekzem und allergischer Rhinitis erkranken, postuliert Strachan, dass

Infektionskrankheiten im frühen Kindesalter einen protektiven Effekt ausüben (Strachan 1989).

Das Immunsystem von Feten und Neugeborenen zeigt physiologischerweise eine Dominanz von TH<sub>2</sub>-Zellen und deren Zytokine. In der Postnatalperiode findet durch die Stimulation des Immunsystems durch Endotoxine ein Switch zur TH<sub>1</sub>-Dominanz und erhöhten Produktion von IFN- $\gamma$  statt. Durch den modernen Lebensstil mit erhöhtem Antibiotikagebrauch, verringerter Geschwisteranzahl und übertriebener Hygiene fehlt die Stimulation des Immunsystems und die TH<sub>2</sub>-Dominanz bleibt bestehen (Novak et al. 2003). Diese These wird auch von der Beobachtung gestützt, dass die Inzidenz des atopischen Ekzems in industrialisierten Ländern höher ist als in nicht-industrialisierten und vermehrt Kinder aus Familien mit höherem sozioökonomischem Status betroffen sind (Strachan 1989, Bieber und Prölss 2008).

### **1.3 Pathophysiologie**

Die Ätiologie des atopischen Ekzems ist sehr komplex, da es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, bei der sowohl genetische Interaktionen als auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen.

#### **1.3.1 Genetik**

Die Beteiligung genetischer Faktoren bei atopischen Erkrankungen ist seit vielen Jahren bekannt. Etwa 60-70% der Patienten weisen eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen auf (Ring und Darsow 2005). Zwillingsstudien zeigten eine Konkordanzrate von 80% bei monozygoten gegenüber 30% bei dizygoten Zwillingen. Ein Kind hat das 2-fache Risiko am atopischen Ekzem zu erkranken, wenn ein Elternteil atopisch ist, das 3-fache, wenn beide Elternteile erkrankt sind, jedoch unterschiedliche Manifestationen aufweisen, und das 6-fache Risiko, wenn beide Eltern an der gleichen Manifestation leiden (Ring 2004). Durch Genanalysen konnten einige Krankheitsgene identifiziert werden, die unter anderem für Interleukin 4, Fc $\epsilon$ RI und Fillagrin kodieren (Marenholz und Lee 2009, Leung et al. 2003). Man geht allerdings davon aus, dass das atopische Ekzem einem polygenen Vererbungsmodus folgt und erst verschiedene Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen zum Ausbruch der Erkrankung führen (Marenholz und Lee 2009).

### ***1.3.2 Immunologie***

#### *1.3.2.1 T-Zellantwort*

Beim atopischen Ekzem kann eine dysregulierte T-Zellantwort beobachtet werden. Man unterscheidet zwei Typen von T-Zellen nach ihrem Zytokinprofil: TH<sub>1</sub>-Zellen produzieren Zytokine, die die zelluläre Immunabwehr aktivieren (IL-12 und IFN- $\gamma$ ) und der Abwehr von Krankheitserregern dienen. Die von TH<sub>2</sub>-Zellen produzierten Zytokine (IL-4, IL-13, IL-5) unterstützen dagegen die humorale Immunität und stimulieren sowohl die IgE-Produktion als auch die Expression von IgE-Rezeptoren (IL-4). Über das Zytokin IL-5 aktivieren TH<sub>2</sub>-Zellen Mastzellen und eosinophile Granulozyten (Worm und Jakob 2006). TH<sub>1</sub>- und TH<sub>2</sub>-Zellen beeinflussen durch Zytokine gegenseitig ihre Differenzierung: IL-12 fördert die Differenzierung von TH<sub>1</sub>-Zellen und hemmt über die IFN- $\gamma$ -Sekretion die TH<sub>2</sub>-Antwort. IL-4 hemmt dagegen TH<sub>1</sub> und fördert die TH<sub>2</sub>-Dominanz (Kay 2001).

Im peripheren Blut und in akuten Hautläsionen von Patienten mit AE findet sich eine Überexpression von TH<sub>2</sub>-Zellen mit einem Überschuss an IL-4, IL-13 und IL-5 und einem Mangel an IFN- $\gamma$ . Dieses Ungleichgewicht in der Immunantwort ist zum einen für die erhöhte IgE-Bildung (Überschuss an stimulierendem IL-4) verantwortlich, zum anderen für die erhöhte Anfälligkeit der Patienten mit atopischem Ekzem gegenüber Viren und Bakterien (Mangel an IFN- $\gamma$ ), die sich klinisch als Ekzema herpeticatum oder Impetigo contagiosa äußert (Ring und Darsow 2005).

Im Gegensatz dazu weisen chronische Formen des atopischen Ekzems vermehrt TH<sub>1</sub>-Zellen, Makrophagen und eosinophile Granulozyten auf (Bieber 2010).

#### *1.3.2.2 IgE und Allergene*

IgE spielt eine wichtige Rolle in der allergischen Sofortreaktion vom Typ I. Bei Erstkontakt mit dem Allergen induzieren aktivierte TH<sub>2</sub>-Zellen eine Differenzierung von B-Zellen zu IgE-sezernierenden Plasmazellen. IgE bindet an Rezeptoren auf der Oberfläche von Basophilen und Mastzellen. Erneuter Antigenkontakt führt zur Kreuzvernetzung des zellgebundenen IgE und zur Ausschüttung vasoaktiver Substanzen, wie Histamin und Leukotrienen. Diese verursachen die Symptome der Sofortreaktion und führen zur Rekrutierung von Leukozyten, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten, die wiederum durch Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren die allergische Spätreaktion einleiten. Durch Akkumulation dieser Zellen wird das Epithel geschädigt und es werden Zytokine freigesetzt, die den Entzündungsprozess verstärken und aufrechterhalten (Ladetzki-Baehs et al. 2004).

Keine andere atopische Erkrankung weist so stark erhöhte IgE-Werte auf wie das atopische Ekzem (Ring et al. 2001, Brown und Hanifin 1990). Bei 80% der Patienten finden sich erhöhte IgE-Spiegel (Leung 1993). Mehrere Studien zeigten zudem eine positive Korrelation zwischen IgE-Wert und Schwere der Erkrankung (Jones H.E. et al. 1975, Laske et al. 2004). Dennoch wurde die Rolle von Allergenen und IgE in der Pathophysiologie des atopischen Ekzems lange kontrovers diskutiert, da es in seiner Morphologie eher einer T-Zellvermittelten Typ IV-Reaktion entspricht als einer IgE-vermittelten Typ I-Reaktion. Die Tatsache, dass der Prick-Test bei vielen Patienten mit atopischer Dermatitis positiv ausfällt, kann auch als Epiphänomen bei gleichzeitig bestehender respiratorischer Atopie interpretiert werden (Ring et al. 2001).

Dass die dysregulierte T-Zellantwort mit IgE und Allergenen zusammenhängt, wurde durch die Erkenntnis deutlich, dass nicht nur Basophile und Mastzellen, sondern auch antigenpräsentierende Zellen der Haut (APC), wie Monozyten, dendritische Zellen und Langerhanszellen, den hochaffinen (FcεRI) und den niedrigaffinen (FcεRII) Rezeptor für IgE exprimieren (Ring et al. 2001, Stingl 2001). Es zeigte sich, dass bei Patienten mit atopischem Ekzem die Expression der Rezeptoren auf antigenpräsentierenden Zellen im peripheren Blut und in den Hautläsionen stark erhöht ist. Man geht davon aus, dass Allergene, die aufgrund der defekten Hautbarriere die Epidermis penetrieren können, von rezeptorgebundenen IgE-Molekülen auf der Oberfläche von Langerhanszellen gebunden, in die Zelle aufgenommen, prozessiert und den antigenspezifischen T-Zellen an MHC-Moleküle gebunden präsentiert werden (Novak et al. 2003, Bieber 2010, Mizutani 2006). Durch diese effektive Antigenpräsentation reichen zur Auslösung einer T-Zellaktivierung 0,1% der Allergenkonzentration aus, die ohne IgE notwendig wäre (Kang und Stevens 2003). Die Aktivierung der T-Zellen verursacht eine Polarisierung nativer T-Zellen zu TH<sub>2</sub>-Zellen. Mit zunehmender Infiltration des Gewebes durch eosinophile Granulozyten, Makrophagen und inflammatorische dendritische epidermale Zellen (IDEC), die während der akuten Phase durch Chemokine rekrutiert werden, steigt die IL-12-Expression. Hierdurch wird möglicherweise der "Switch" zur TH<sub>1</sub>-Antwort ausgelöst, die in chronischen Läsionen dominiert (Leung 2000, Novak et al. 2003, Boguniewicz und Leung 2006). Die Expression von IgE-Rezeptoren auf der Zelloberfläche wird durch IgE im Serum hochreguliert. Bei Patienten mit erhöhter Serum-IgE-Konzentration reichen somit geringere Allergenkonzentrationen zur Auslösung einer allergischen Entzündungsreaktion aus (Holgate et al. 2005, Mac Glashan 2005).

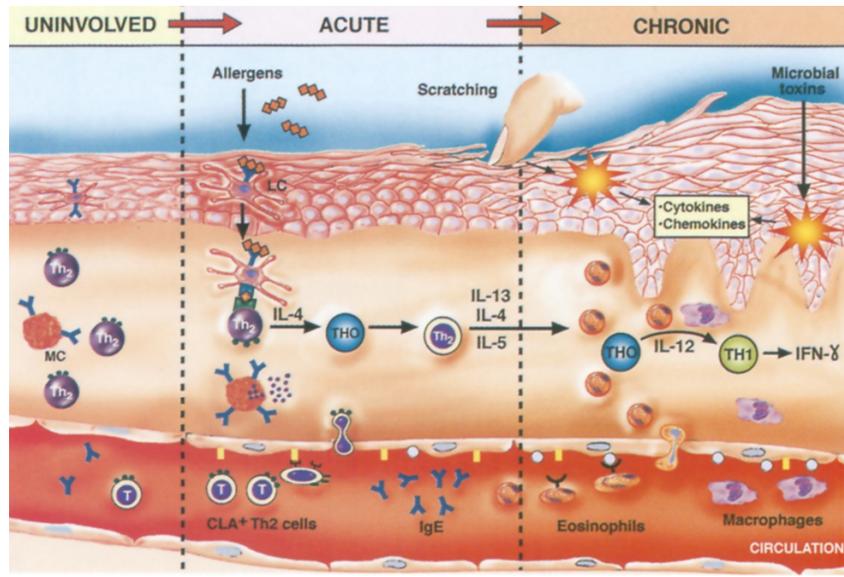


Abb. 1. 1: Signaltransduktionswege beim atopischen Ekzem (Leung 2000)

Den klinischen Beweis für diesen Zusammenhang liefert der Atopie-Patch-Test, bei dem sich der biphasische Verlauf der Immunantwort nachvollziehen lässt. 24h nach der Applikation eines Allergens auf die Haut zeigt sich in Biopsien eine erhöhte Expression von IL-4. Im Verlauf sinkt die Konzentration an IL-4, IFN- $\gamma$  steigt an und ist nach 48-72h detektierbar (Ring et al. 2001).

Da die TH<sub>1</sub>-Antwort mit der verzögerten allergischen Reaktion vom Typ IV assoziiert ist, während die TH<sub>2</sub>-Dominanz bei der allergischen Sofortreaktion vom Typ I vorliegt, stellt das atopische Ekzem eine Mischform zwischen beiden Typen dar (Novak et al. 2003).

Die Tatsache, dass neben der extrinsischen (IgE-vermittelten) "atopischen" Form des atopischen Ekzems auch eine intrinsische "nicht-atopische" Form ohne erhöhte IgE-Werte und Allergen-Sensibilisierungen existiert, die 20% der Patienten betrifft, zeigt, dass auch andere Pathomechanismen an der Entstehung des atopischen Ekzems beteiligt sind (Novak et al. 2003).

### 1.3.3 Epidermale Barrierefunktion

Begünstigt wird die allergische Reaktion beim atopischen Ekzem durch eine gestörte epidermale Barrierefunktion. Die Hautbarriere stellt das Stratum corneum dar, das sich aus Keratinozyten und intrazellulären Lipiden, wie Ceramiden und freien Fettsäuren, zusammensetzt. Eine verringerte Produktion von Ceramiden durch Keratinozyten beim atopischen Ekzem führt zu einer erhöhten Permeabilität der Haut für Allergene und Irritantien

und zu einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust, der auch für die starke Hauttrockenheit verantwortlich ist (Leung und Soter 2001, Leung et al. 2003).

#### ***1.3.4 Mikrobielle Faktoren***

Die reduzierte Produktion von antimikrobiellen Peptiden bei Patienten mit atopischem Ekzem bedingt eine höhere Anfälligkeit gegenüber infektiösen Erregern und ermöglicht die Kolonisation von *Staphylokokkus aureus*, der auf 90% der Hautläsionen nachgewiesen werden kann. Durch die Sekretion von Exotoxinen und Superantigenen, die zur T-Zellaktivierung führen, kann *Staphylokokkus aureus* akute Exazerbationen verursachen oder zur Aufrechterhaltung einer chronischen Entzündung beitragen. Da einige Patienten auch spezifische Antikörper gegen die Exotoxine bilden, geht man davon aus, dass diese die Epidermis penetrieren und eine Mastzelledegranulation auslösen können (Boguniewicz und Leung 2010).

#### ***1.3.5 Autoantigene***

Bei der Mehrzahl der Patienten mit atopischem Ekzem können im Serum IgE-Antikörper gegen humane Proteine gefunden werden, die die allergische Entzündungsreaktion unabhängig vom Einfluss externer Allergene aufrechterhalten (Leung und Soter 2001).

### **1.4 Therapie**

Da die Ätiologie des atopischen Ekzems nicht vollständig geklärt ist, gibt es bislang keine kausale Therapie. In den meisten Fällen lässt sich die Erkrankung mit einer symptomatischen Therapie ausreichend kontrollieren. Die multifaktorielle Genese macht eine Therapie erforderlich, die mehrere pathogenetische und klinische Faktoren berücksichtigt. Die Basistherapie besteht, abhängig vom Stadium der Erkrankung, aus einer Kombination von intensiver Hautpflege, Antihistaminika, topischen Kortikosteroiden, topischen Immunmodulatoren und antimikrobiellen Substanzen. Patienten, die auf diese Therapie nur unzureichend ansprechen, können mit Lichttherapie oder Immunsuppressiva behandelt werden. Ebenfalls empfohlen werden Klimatherapie und in speziellen Fällen eine psychotherapeutische Behandlung (Ruzicka et al. 2006). Neben der stadienangepassten Therapie kommt der Aufdeckung individueller Provokationsfaktoren und deren Vermeidung eine wesentliche Bedeutung zu. Diese umfasst unter anderem die Wahl geeigneter Kleidung, besondere Diätempfehlungen und die Reduktion von Aeroallergenen in Innenräumen (Fischer et al. 2003)

## 1.5 Omalizumab

Omalizumab ist ein humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper (E25) gegen menschliches Immunglobulin E. Er bindet IgE an der konstanten Region  $\epsilon 3$ , demselben Epitop, an dem auch die hoch- und niedrigaffinen Rezeptoren (FC $\epsilon$ RI und FC $\epsilon$ RII) binden. Durch Bindung von Omalizumab wird somit die Interaktion von IgE mit Rezeptoren auf Effektorzellen verhindert. Die Menge an freiem IgE im Serum, das zur Auslösung der allergischen Kaskade verfügbar ist, wird durch die Antikörpertherapie um 90-99% gesenkt (Van Neerven et al. 2002). Da Omalizumab nur zirkulierendes IgE, nicht aber rezeptorgebundenes IgE binden kann, verursacht es keine Quervernetzung von IgE-Molekülen auf der Zelloberfläche und löst somit keine Degranulation inflammatorischer Zellen aus (Novartis Pharma GmbH 2010, Heusser und Jardieu 1997).

Die massive Reduktion der Konzentration von freiem IgE im Serum führt außerdem zur Abnahme der Expression hochaffiner FC $\epsilon$ RI-Rezeptoren, sowohl auf der Zelloberfläche von basophilen Granulozyten und Mastzellen als auch auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen, wodurch die Aktivierung von TH<sub>2</sub>-Zellen und die allergeninduzierte Histaminfreisetzung gehemmt wird (Heusser und Jardieu 1997, Schmitt und Schäkel 2007, Van Neerven et al. 2002). Durch diesen Effekt greift Omalizumab sowohl in die allergische Sofortreaktion als auch in die Spätreaktion ein (Ong et al. 2005).

Die Studienpatienten erhielten das Präparat Xolair® des Herstellers Novartis. Bisher ist das Medikament nur zugelassen für Patienten mit schwerem allergischem Asthma bronchiale, das trotz medikamentöser Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen  $\beta$ -Sympathomimetika nur unzureichend kontrolliert ist (Taramarcaz und Hauser 2008). Eine Analyse mehrerer Phase I- bis Phase III- Studien mit insgesamt über 7500 Patienten zeigte ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Omalizumab. Nebenwirkungen wurden in der Placebogruppe mit derselben Häufigkeit beobachtet wie in der Omalizumabgruppe. Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Nasopharyngitis, Infektionen des oberen Respirationstraktes, Sinusitiden und Kopfschmerz (Corren et al. 2009). Omalizumab besteht zu über 95% aus humanem IgG1, nur die IgE-Bindungsdomäne ist muriner Herkunft (Presta et al. 1993). Dennoch traten nach der Markteinführung von Xolair® zwischen 2003 und 2006 bei 0,2% der behandelten Patienten anaphylaktische Reaktionen auf (Limb et al. 2007). Aus diesem Grund werden die Patienten nach der Injektion über einen Zeitraum von 2 Stunden ärztlich überwacht. In den ersten klinischen Studien wurde eine erhöhte Inzidenz maligner Erkrankungen bei Patienten, die mit Xolair® therapiert wurden, beobachtet (0,5% gegenüber 0,2% in der Placebogruppe). Es

besteht jedoch keine begründete Annahme eines Kausalzusammenhangs zwischen Omalizumab-Behandlung und der Entstehung von Malignomen (Cox 2009).

Xolair® steht als Durchstechflasche mit Pulver und Ampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Verfügung. Die Injektionen werden subkutan am Oberarm in der Deltoideus-Region oder alternativ in den Oberschenkel verabreicht. Je nach IgE-Wert und Körpergewicht wird das Medikament entsprechend der folgenden Tabelle dosiert.

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
>100-200									225	300
>200-300						225	225	225	300	375
>300-400				225	225	225	300	300	450	525
>400-500			225	225	300	300	375	375	525	600
>500-600			225	300	300	375	450	450	600	
>600-700		225	225	300	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-	225	300	375	450	600					

**Abb. 1. 2:** Dosierung von Xolair® (mg pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 14 Tage (EMA Product Information, Stand August 2011)

## 1.6 Immunapherese

### 1.6.1 Prinzip und Anwendungsgebiete

Bei der Immunapherese handelt es sich um ein selektives extrakorporales Verfahren, durch das Bestandteile des Immunsystems aus humanem Plasma eliminiert werden können. Im Gegensatz zur früher angewandten unselektiven Plasmapherese, bei der das Patientenplasma separiert, verworfen und durch eine Substitutionslösung mit Elektrolyten, Humanalbumin und Frischplasma ersetzt wird, werden bei der Immunapherese selektiv Plasmaproteine entfernt. Dies geschieht unter Verwendung spezifischer, gegen ein bestimmtes Protein gerichteter, immobilisierter Antikörper. Das Plasma kann ohne wesentliche Volumenverluste reinfundiert werden. Dieses Verfahren ermöglicht eine effizientere und sicherere Immunglobulinreduktion, da größere Plasmavolumina prozessiert werden können und keine Gefahr eines anaphylaktischen Schocks durch den Einsatz von Humanalbumin und FFP besteht (Leventhal et al. 1995, Schmidt und Zilikens 2010).

Einige typische Indikationen für die Immunapherese sind Glomerulonephritiden, hämolytisch-urämisches Syndrom, hämolytische Anämie, Myasthenia gravis, Guillain-Barré-Syndrom, chronisch demyelinisierende Polyradikuloneuritis, Lambert-Eaton-Syndrom, rheumatoide Arthritis, u.v.m. (Deutsche Arbeitsgemeinschaft klinische Nephrologie e.V. 2003). In der Dermatologie wird die Immunapherese bisher bei autoimmunen bullösen Erkrankungen, wie Pemphigus, Epidermiolysis bullosa acquisita und Dermatitis herpetiformis, angewendet (Schmidt und Zillikens 2010).

### ***1.6.2 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen***

Als Nebenwirkungen extrakorporaler Verfahren wurden Schwindel, Kopfschmerz, Blutdruckabfall, periphere Parästhesien, kardiale Arrhythmien, Komplementaktivierung und Thrombozytenverluste beschrieben.

Für die Immunapherese gelten folgende Kontraindikationen:

- Hyperkoagulabilität
- Indikationen, die eine passagere Volumenänderungen bzw. eine Antikoagulation nicht erlauben
- Generalisierte bakterielle, virale und mykotische Infektionen
- Nachgewiesene Allergie gegen Schafsantikörper oder Agarose
- Schwere Immundefekte

Diese Angaben sind der Gebrauchsanweisung zu den TheraSorb<sup>TM</sup>-Ig flex-Adsorbentien entnommen (Miltenyi Biotec GmbH).

## 2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Da Patienten mit schwerem atopischem Ekzem auf eine topische Therapie mit Basispflege, topischen Kortikosteroiden, Calcineurininhibitoren und Antiseptika oft nicht ausreichend ansprechen, und die aktuell verfügbaren systemischen Therapeutika, wie Ciclosporin A, systemische Glukokortikosteroide, Azathioprin und Mycophenolat mofetil, ein breites Spektrum an teils schweren Nebenwirkungen aufweisen und in ihrer Anwendungsdauer limitiert sind, besteht Bedarf an nebenwirkungsärmeren Alternativen zur systemischen Therapie. Omalizumab wurde bereits in mehreren Studien an Patienten mit therapieresistentem atopischem Ekzem getestet und führte zu kontroversen Ergebnissen (Krathen und Hsu 2005, Vigo et al. 2006, Belloni et al. 2007, Amrol 2010). Im Diskussionsteil der Arbeit wird darauf näher eingegangen.

Unterschiede im Ansprechen auf Omalizumab könnten möglicherweise auf unterschiedlich hohe Ausgangs-IgE-Werte zurückzuführen sein (Schmitt und Schäkel 2007). Das Medikament war bis 2009 nur für Patienten mit IgE Werten zwischen 30 und 700 IU/ml zugelassen, die Maximaldosis war auf 375 mg alle 14 Tage beschränkt. Die Dosierung von Omalizumab wird an Körpergewicht und IgE-Wert angepasst. Die maximale Dosis von 375 mg im 14-tägigen Intervall entspricht der Dosis, die z.B. ein Patient mit 70 kg Körpergewicht bei einem IgE-Wert von 500-600 IU/ml erhält. Höhere Dosierungen wurden aufgrund der möglichen Akkumulation von Antigen-Antikörper-Komplexen nicht empfohlen (Schmitt und Schäkel 2007). Nach den neuen Richtlinien ist die Therapie bis zu einem IgE-Wert von 1500 IU/ml zulässig (Novartis Pharma GmbH 2010).

Die Fragestellungen dieser Studie lauten daher:

1. Ist es möglich, Patienten mit IgE-Werten weit über 1500 IU/ml mit der optimalen Dosis Omalizumab zu therapieren, indem der IgE-Wert zuvor durch die Ig-Apherese möglichst weit gesenkt und dann mit Omalizumab dauerhaft in diesem niedrigen Bereich gehalten bzw. weiter reduziert wird?
2. Stellt diese Kombinationstherapie klinisch eine erfolgreiche und nachhaltige Therapieoption bei Patienten mit schwerem therapieresistentem atopischem Ekzem dar?

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienpopulation**

In die Studie wurden 10 Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts mit schwerem therapieresistentem atopischem Ekzem eingeschlossen. Diese wurden überwiegend in der Atopiesprechstunde der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein rekrutiert. Da es sich um eine Pilotstudie handelt, erfolgte keine Verblindung, Randomisierung und Placebokontrolle.

#### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Als Einschlusskriterien wurden folgende Merkmale festgelegt:

- Alter > 18 Jahre
- Diagnose generalisiertes atopisches Ekzem
- Serum IgE > 700 IU/ml zum Zeitpunkt des Screenings
- SCORAD > 50 (innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening)
- Therapieresistenz/Rezidiv (nach mindestens zwei systemischen Therapien)
- Keine systemische Therapie in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer
- Beide Eltern kaukasischer Herkunft
- Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung zur freiwilligen Studienteilnahme (Zink 2010)

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien zählten folgende Merkmale:

- Chronische Erkrankungen neben atopischem Ekzem, Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis
- Parasitäre Erkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Systemische Infektion (z.B. HIV, HBV)
- Kardiopulmonale/kardiovaskuläre Erkrankungen
- Serum-Ak gegen Omalizumab nach früherer Therapie mit Omalizumab
- Auffällige Laborbefunde
- Allergien gegen in der Studie verwendetes Material (z.B. Latex) und/oder Medikamente

- Schwangerschaft/ Stillzeit
- Weibliche Patienten in gebärfähigem Alter ohne hocheffektive Form der Antikonzeption (Versagerrate <1% z.B. bei der "Antibabypille", Spirale, Vaginalring, Sterilisation)
- Dauermedikation (neben Antikonzeption)
- Geplanter oder zurückliegender Aufenthalt in Endemiegebieten für parasitäre Erkrankungen (Zink 2010)

### 3.2 Studienziele

Als Studienziele wurden folgende Endpunkte festgelegt:

#### *primärer Endpunkt*

- freies IgE < 100 IU/ml nach 6 Monaten

#### *sekundäre Endpunkte*

- SCORAD-Reduktion um 25% nach 3 und 6 Monaten
- Verbesserung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala
- Reduktion der positiven Ergebnisse in Prick- und Atopie-Patch-Test
- TARC-Reduktion um 50% nach 3 und 6 Monaten

### 3.3 Technische Durchführung der Immunapherese

#### 3.3.1 Prinzip der TheraSorb™-Ig flex Adsorber

Zur Apheresebehandlung wurden die Adsorptionssäulen TheraSorb™-Ig flex der Firma Miltenyi Biotec (Teterow, Germany) verwendet.

Diese enthalten Antikörper gegen humanes Immunglobulin vom Schaf, die kovalent an 45 ml in 0,9%-iger Natriumchloridlösung suspendierter Sepharose™ CL-4B gekoppelt sind. 1 ml antikörperbeladene Sepharose kann unter Sättigungsbedingungen mindestens 10 mg humanes Immunglobulin binden. Pro Patient werden 2 Adsorber benötigt. Damit können bis zu 10 Behandlungen innerhalb von 60 Tagen durchgeführt werden (Miltenyi Biotec GmbH 2010). Eine Apheresebehandlung kann eine Reduktion der Immunglobulinkonzentration um 75% bewirken. Nach 3 Behandlungen kann eine Reduktion um 95% erreicht werden (Schmidt und Zillikens 2010).

### 3.3.2 Ablauf der Behandlung

Zur therapeutischen Apherese wurde die Thera Sorb Life 18™ Apherese-Einheit der Firma Miltenyi Biotec verwendet. Abb. 3.1 zeigt den schematischen Aufbau der Behandlungseinheit.

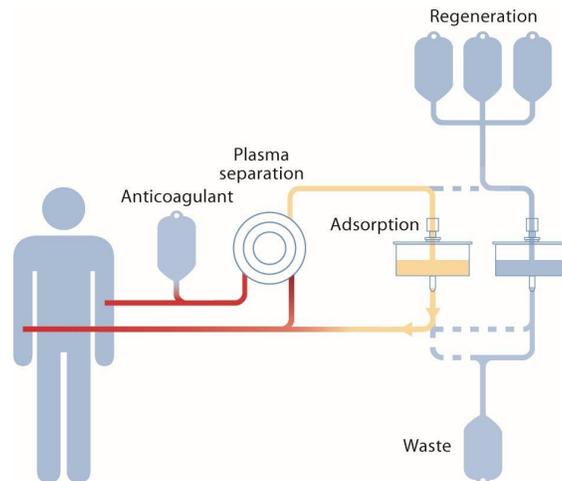


Abb. 3. 1: schematischer Aufbau der Behandlungseinheit (Miltenyi Biotec GmbH 2011)

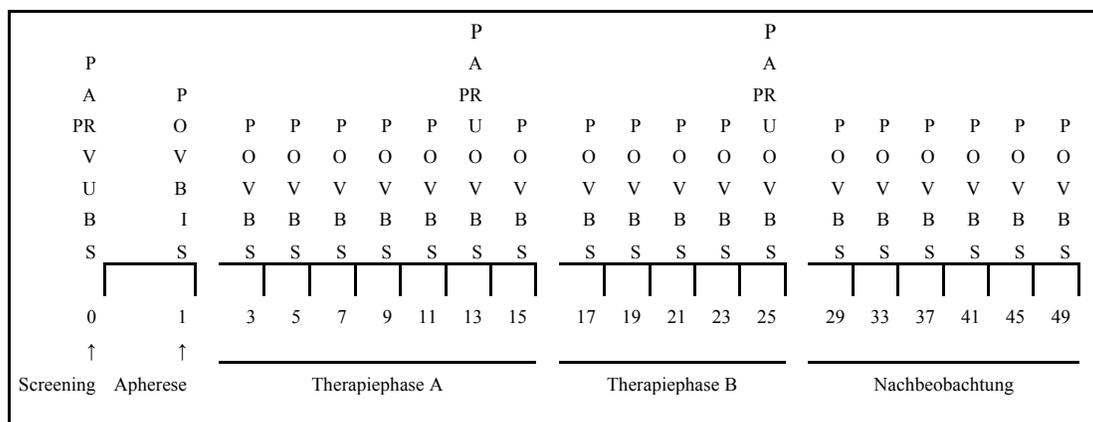
Vor Beginn der Behandlung wird das Schlauchset des extrakorporalen Systems mit physiologischer Kochsalzlösung (TheraSorb™-NaCl) gespült und entlüftet. Über eine 17 Gauge-Kanüle wird kontinuierlich Blut aus einer peripheren Vene des Patienten entnommen, antikoaguliert und dem extrakorporalen System zugeführt. Im Separator (Life 18™ Disk Separator) wird das Plasma von den zellulären Bestandteilen getrennt. Dies wird durch einen rotierenden Diskus ermöglicht, der das Blut in Kreisbewegung parallel zu zwei Filtermembranen versetzt. Durch die entstehenden Scherkräfte werden die Blutzellen von der Membran abgehoben und das Plasma kann hocheffektiv filtriert werden, ohne dass zelluläre Bestandteile die Membranporen verstopfen. Im Anschluss daran wird das filtrierte Patientenplasma einem von zwei Adsorbern (TheraSorb™-Ig flex) zugeführt. Nachdem Immunglobuline aus dem Patientenplasma an die Antikörper gebunden und immobilisiert wurden, wird das gereinigte Plasma wieder mit den zellulären Bestandteilen vereint und dem Patienten über einen zweiten peripheren Zugang zugeführt.

Nach der Beladung des ersten Adsorbers mit einem definierten Plasmavolumen wird der zweite Adsorber beladen, während der erste regeneriert wird. Dazu wird zunächst mit isotonomischer Natriumchloridlösung (TheraSorb™-NaCl) restliches Plasma aus dem Adsorber ausgewaschen. Dann wird der pH-Wert im Adsorber mittels saurerer Glycin-HCL-

Pufferlösung (TheraSorb™-Gly-HCL) auf 2,8 gesenkt, wodurch sich die zurückgehaltenen Substanzen lösen und mit der Spüllösung entfernt werden können. Anschließend wird der Adsorber zur Neutralisierung des pH-Werts mit phosphatgepufferter Natriumchloridlösung (TheraSorb™-PBS) gespült. Nun steht er für eine erneute Beladung mit Plasma zur Verfügung. Dieser Perfusionszyklus wird so lange wiederholt, bis das gewünschte Plasmavolumen prozessiert ist. Zur Lagerung der Adsorber nach Behandlungsende müssen diese konserviert werden. Dies geschieht mit der TheraSorb™-PBS-Azide-Konservierungslösung (mit 0,01% Azid versetzte, phosphatgepufferte Kochsalzlösung). Um eine Gerinnung des Blutes im extrakorporalen Kreislauf zu vermeiden, muss auf eine ausreichende Antikoagulation geachtet werden. Das angewandte Antikoagulationsregime umfasste die kontinuierliche Gabe von ACD-A 1:22 (Citrat-Dextrose) mit initialem Heparinbolus (60 IE/kg Körpergewicht) und anschließender intermittierender bzw. kontinuierlicher Heparin-gabe von 1000-2000 IE/h. Zusätzlich erhielten die Patienten Calciumgluconat (5-10 ml/h), um einer durch die Antikoagulation mit Citrat bedingten Hypokalzämie entgegenzuwirken.

### 3.4 Datenerhebung

Das Studienprotokoll umfasste pro Patient 20 Konsultationen im Zeitraum von 49 Wochen. Die einzelnen Visiten liefen anhand standardisierter Erhebungsbögen wie im folgenden Schema dargestellt ab.



**Tab. 3. 1:** Ablauf der Patientenkonsultationen

A= Atopie-Patch-Test, PR= Prick-Test, V= VAS, U= körperl. Untersuchung, B= Blutentnahme zur Bestimmung von Elektrolyten, Kreatinin, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, IgE, freiem IgE im Serum und zur Erstellung eines Differentialblutbildes, P= Photodokumentation, S=SCORAD, I= Immunapherese, O= Omalizumabinjektion

Zusätzlich wurden bei jeder Konsultation eventuelle Nebenwirkungen erfasst und der Bedarf an topischer Therapie in g/Woche dokumentiert. Da die Patienten ihre topischen Medikamente nicht zuverlässig zu den Konsultationen mitbrachten und die Schätzungen zu ungenau waren, wurden diese Daten in der vorliegenden Arbeit nicht ausgewertet. Einige Daten konnten nicht dokumentiert werden, da Patienten zu einzelnen Terminen nicht erschienen. Dies wurde in den entsprechenden Diagrammen gekennzeichnet.

### **3.5 Klinische Untersuchungen**

#### **3.5.1 Prick-Test**

Der Prick-Test dient dem Nachweis allergenspezifischer Antikörper vom IgE-Typ. Je ein Tropfen eines Allergenextrakts wird auf die Haut am Unterarm aufgetragen. Mit einer Prick-Lanzette wird die Haut durch den Tropfen hindurch angestochen und kurz angehoben. Als Negativkontrolle dient physiologische Kochsalzlösung, als Positivkontrolle Histamin. Nach 15 Minuten wird das Ergebnis abgelesen (Bergmann und Müsken 2000). Die Studienpatienten wurden auf folgende Allergene getestet:

Dermatophagoides pteronyssinus, Hunde- und Katzenepithelien, Birken-, Gräser- und Beifußpollen, Kuhmilch, Hühnerei, Haselnuss, Sellerie, Alternaria tenuissima, Latex und Ambrosia.

#### **3.5.2 Atopie-Patch-Test (APT)**

Während der Prick-Test dem Nachweis einer Typ I-Reaktion dient, weist der Atopie-Patch-Test eine Typ IV-Reaktion nach. Dazu werden definierte Konzentrationen von Aeroallergenen, die weit über den in den Prick-Test-Lösungen verwendeten Konzentrationen liegen, auf den Rücken des Patienten geklebt und die Reaktion nach 48 und nach 72 Stunden abgelesen (Zollner 2002). Da der APT zwar eine geringere Sensitivität als Prick-Test und RAST (radioallergosorbent test), jedoch eine hohe Spezifität aufweist, stellt er eine geeignete Methode dar, um die klinische Relevanz einer Sensibilisierung zu eruieren (Erwin et al. 2006). Um die Reaktion beurteilen zu können, muss die Haut zuvor allerdings nahezu erscheinungsfrei sein. Daher war dieser Test nur bei 2 von 10 Patienten durchführbar. Getestet wurden die häufigsten Aeroallergene (Dermatophagoides pteronyssinus, Katzenhaare und Gräserpollen).

### 3.5.3 SCORAD

Der SCORAD-Index ("Severity Scoring of Atopic Dermatitis") wurde 1993 von der European Task Force of Atopic Dermatitis entwickelt. Er dient als Instrument zur standardisierten Beurteilung des Schweregrads des Krankheitsbildes und ermöglicht die Dokumentation des Hautbefundes eines Patienten im Behandlungsverlauf sowie eine Einteilung der Patienten in Kategorien nach ihrem Schweregrad (European Task Force on Atopic Dermatitis 1993).

Der SCORAD-Index erfasst sowohl objektive (Ausdehnung und Intensität des Ekzems) als auch subjektive Krankheitsparameter (Pruritus und Schlaflosigkeit) und wird aus 3 Teilsummen berechnet (Kunz et al. 1997).

Die Ausdehnung des Ekzems (A) wird anhand der Neunerregel berechnet und in Prozent der Körperoberfläche angegeben. B ergibt sich aus der Summe der Intensitätsgrade folgender Hautläsionen in einem repräsentativen Bereich: Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit der Haut (an einer nicht betroffenen Region). Die Intensität wird auf einer Skala von 0-3 beurteilt (0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer).

Die subjektiven Parameter Pruritus und Schlaflosigkeit (C) werden vom Patienten auf einer visuellen Analogskala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (sehr stark) angegeben.

Der Gesamtscore wird anhand der folgenden Formel ermittelt:

$$SCORAD = \frac{A}{5} + 7 \cdot \frac{B}{2} + C$$

Ausdehnung und subjektive Symptome tragen mit einem Anteil von 20% zum Gesamtscore bei, der Anteil der Intensität beträgt 60% (European Task Force on Atopic Dermatitis 1997).

Der maximal mögliche SCORAD beträgt 103 Punkte.

Der Score unterliegt sowohl einer Inter- als auch einer Intraobserver-Variabilität. Besonders in den Kategorien Ausmaß und Lichenifikation finden sich große Unterschiede in der Beurteilung durch verschiedene Untersucher. Insgesamt zeigt sich bei Minimal- und Extremvarianten bessere Übereinstimmung als bei moderater Intensität mit 20-60% betroffener Hautoberfläche (European Task Force on Atopic Dermatitis 1997). Da die Patienten von 2 Untersuchern betreut wurden, sind inter- und intraobserver-bedingte Abweichungen nicht auszuschließen. Der Hautbefund wurde bei jeder Konsultation photographisch dokumentiert, um einen späteren Vergleich zu ermöglichen.

Je nach Punktzahl im SCORAD wurde der Schweregrad in folgende Kategorien unterteilt:

1-25 leichte Dermatitis

26-50 mäßiggradige Dermatitis

> 50 schwere Dermatitis

In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Screenings eine mäßiggradige bis schwere Dermatitis aufwiesen.

### **3.6 Laboruntersuchungen**

#### **3.6.1 Bestimmung des Gesamt-IgE**

Das Gesamt-IgE wurde mit dem Enzymimmunoassay Immulite® (DPC Biermann, Bad Nauheim) bestimmt.

#### **3.6.2 Bestimmung des freien IgE**

Das freie IgE wurde mit dem Milenia® Quickline Lateralfluss-Immunoassay bestimmt. Bei diesem Schnelltest werden 10 µl Patientenserum in die Testeinheit pipettiert und ein Probenpuffer hinzugefügt, der ein chimeres Molekül mit Anteilen des humanen IgE-Rezeptors enthält. Dieses Ligand-markierte Molekül bindet freies IgE aus dem Patientenserum. Ein mit Goldpartikeln markierter monoklonaler Detektionsantikörper bindet nun an ein weiteres Epitop des freien IgE. Die Komplexe werden durch eine Ligand-Antiligand-Reaktion gebunden und als farbige Linie sichtbar, wobei die Farbintensität direkt proportional zur Menge an freiem IgE ist. Die Intensität kann mit dem Milenia POCScan Reader kolorimetrisch bestimmt und der freie IgE-Wert über eine Standardkurve in IU/ml berechnet werden (Milenia Biotec GmbH 2011).

#### **3.6.3 Bestimmung des TARC**

Die Messung des TARC (Thymus and activation-regulated chemokine) ermöglicht eine objektive Beurteilung des Schweregrades der Hautläsionen bei atopischer Dermatitis. Das Chemokin reguliert die Chemotaxis von TH<sub>2</sub>-Zellen, die den TARC-Rezeptor CCR4 exprimieren. Durch eine Überproduktion von TARC in Endothelzellen, Keratinozyten und dendritischen Zellen der Haut von Patienten mit atopischem Ekzem wandern vermehrt TH<sub>2</sub>-Zellen vom zirkulierenden Blut in die Haut ein und triggern inflammatorische Prozesse (Morita et al. 2010).

Kakinuma et al. zeigten eine lineare Korrelation zwischen SCORAD und TARC ( $r=0.6$ ) in einem Kollektiv von 40 Patienten mit milder bis schwerer atopischer Dermatitis (Kakinuma et

al. 2001). Eine vergleichbare Korrelation wurde von Fujisawa et al. beobachtet ( $r=0,665$ ,  $n=29$ ) (Fujisawa et al. 2002).

Die Bestimmung des TARC erfolgte mit dem Immunoassay Quantikine® (R&D Systems Minneapolis). Das Produkt enthält spezifische immobilisierte Antikörper gegen humanes TARC. Mittels eines enzymgekoppelten Antikörpers und einer Substratlösung lässt sich die TARC-Konzentration kolorimetrisch bestimmen (R&D Systems 2010).

### **3.7 Statistische Methoden**

Aufgrund der geringen Probandenzahl wurden die Daten mithilfe deskriptiver Statistik ausgewertet. Es besteht kein Anspruch auf Signifikanz. Alle Parameter werden zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 3, Woche 13, Woche 25 und Woche 49 angegeben. Diese Einteilung ist insofern sinnvoll, als dass sie sich an den einzelnen Therapiephasen orientiert. Woche 1 und Woche 3 stellen die Werte vor und nach der Immunapherese dar, bis Woche 13 lässt sich der Effekt der Immunapherese nachvollziehen, ab Woche 13 bis Woche 25 zeigt sich der Effekt von Omalizumab und der Abschnitt von Woche 25 bis Woche 49 stellt den Zeitraum nach Absetzen der Therapie dar. Die Werte der übrigen Konsultationen wurden nur in die Auswertung des SCORAD und in die Korrelationsanalysen zwischen SCORAD und freiem IgE bzw. SCORAD und VAS miteinbezogen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Das Patientenkollektiv

#### 4.1.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Von insgesamt 16 Patienten, die am Screening teilnahmen, wurden 10 Patienten in die Studie eingeschlossen. In Tabelle 4.1 sind die Studienpatienten mit ihren jeweiligen Ausgangswerten aufgeführt.

Patient Nr.	Patient Screeningnr.	Geschlecht	Alter	SCORAD vor Apherese	SCORAD Screening	VAS vor Apherese	Baseline IgE-Wert (IU/ml)
1	1	m	66	54,3	54,3	20	13989
2	2	w	50	75,4	74,6	90	24494
3	5	m	31	70,1	73,9	45	19413
4	7	m	36	62,0	62,0	70	3728
5	9	m	40	57,0	54,3	55	3894
6	11	m	49	43,5	61,0	30	6802
7	13	m	26	70,5	55,5	90	15059
8	14	w	44	49,2	49,2	20	69872
9	15	m	46	82,0	53,0 <sup>1</sup>	90	5337
10	16	m	48	55,5	60,1	50	18354

**Tab. 4. 1:** Zusammenfassung der vor Beginn der Therapie erhobenen Daten

<sup>1</sup> Wert unter systemischer Therapie mit Ciclosporin

Alter	43,6 ± 10,7
Geschlecht	m:w = 4:1
SCORAD	61,9 ± 11,6
VAS	56 ± 26,6
Pruritus	6,7 ± 2,0
Ausgangs-IgE (IU/l)	18094 ± 18569

**Tab. 4. 2:** Charakterisierung des Gesamtkollektivs (Mittelwerte ± SD)

Insgesamt nahmen an der Studie 8 Männer und 2 Frauen im Alter von 26 bis 66 Jahren teil. Der Baseline-IgE-Wert variierte stark im Bereich von 3728 IU/ml bis 69872 IU/ml. Der SCORAD lag vor Beginn der Therapie zwischen 43,5 und 82, das subjektive Empfinden auf der visuellen Analogskala (0-100) zwischen 20 und 90. Der Pruritus betrug minimal 3 und maximal 10 Punkte auf der visuellen Analogskala. 7 Studienpatienten litten neben dem atopischen Ekzem unter allergischem Asthma bronchiale. 9 Patienten gaben eine Rhinitis allergica als Nebenerkrankung an.

Da die Gesamt-IgE-Werte der Studienpatienten weit oberhalb der maximalen Grenze der Dosierungstabelle für Xolair® lagen, wurden sie unabhängig von Körpergewicht und IgE-Ausgangswert mit 450 mg Omalizumab im 14-tägigen Intervall therapiert. Ein Patient mit einem relativ niedrigen IgE-Ausgangswert von 3532 IU/ml erhielt 300 mg alle 14 Tage. Bei Studienplanung lag die maximal zulässige Dosis Xolair® bei 375 mg. Die Patienten wurden über den Off-Label-Use des Medikamentes aufgeklärt.

#### **4.1.2 Abbruchraten der Studienteilnehmer**

Bei 3 von 10 Patienten wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen. Wegen akuter Exazerbation des atopischen Ekzems unter Omalizumab-Therapie musste ein Patient nach der 7. Injektion Omalizumab ausscheiden, ein Weiterer nach der 11. Injektion. Die dritte Patientin wurde nach der 9. Injektion wegen Non-Compliance ausgeschlossen.

4 Patienten wurden während der Nachbeobachtungsphase im Rahmen stationärer Aufenthalte systemisch und intensiviert topisch therapiert. Die Nachbeobachtung wurde entgegen den Bestimmungen des Studienprotokolls fortgesetzt und die Protokollverstöße entsprechend vermerkt. Bei einem Patienten wurde kurz vor Beendigung der Nachbeobachtungsphase eine systemische Therapie mit Methotrexat eingeleitet. Auch dieser Patient wurde weiter beobachtet, für die Auswertung wurden jedoch die Werte aus Woche 41 vor Beginn der systemischen Therapie anstatt der Werte aus Woche 49 verwendet. Demnach konnten bis zur 3-Monatskonsultation alle 10 Patienten therapiert und beobachtet werden, bis zur 6-Monatskonsultation 7 Patienten. Nur 5 Patienten erreichten die 12-Monatskonsultation plangemäß. Die Ergebnisse der 12-Monatskonsultation (Woche 49) wurden jeweils mit und ohne dropouts (Patienten, die noch während der Therapiephase eine Exazerbation erlitten) dargestellt. Die Daten der Patienten, die in der Nachbeobachtungsphase systemisch therapiert wurden, flossen in die Datenauswertung mit ein.

#### **4.2 Verträglichkeit von Omalizumab**

Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Einige Patienten berichteten über Kopfschmerz und Schwindel nach der Injektion. Bei zwei Patienten musste Omalizumab wegen kontinuierlich ansteigender Transaminasen auf die minimale Dosis von 150 mg reduziert werden. Darunter erholten sich die Leberwerte rasch. Weitere möglicherweise therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse waren Schmerzen im rechten Oberbauch, Haarverlust, Lymphknotenschwellungen inguinal und axillär, Müdigkeit und Gewichtsverlust.

### 4.3 Verlauf und Ergebnisse der Immunadsorptionsbehandlungen

Die Patienten erhielten je nach Ausgangs-IgE-Wert 2 bis 4 Behandlungen. Dabei wurden abhängig von Plasmavolumen und maximal möglichem Blut- und Plasmafluss insgesamt zwischen 60 und 214 Zyklen durchlaufen. Im Schnitt wurde das Plasmavolumen pro Behandlungstag 1,92-mal prozessiert, wobei der minimale Wert bei 0,09-mal und der maximale Wert bei 3,99-mal lag (ausgehend von dem durch die Apherese-Einheit aus Hkt und Körpergewicht berechneten Plasmavolumen). Während der gesamten Behandlungsdauer standen die Patienten unter ärztlicher Aufsicht. In regelmäßigen Abständen wurden Vitalparameterkontrollen durchgeführt. Mit Ausnahme von Kopfschmerz und Schwindel traten keine Nebenwirkungen auf. Um Thrombozytenverluste durch die Plasmaseparation zu erkennen, wurden regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt. Das Gesamt-IgE wurde vor, während und nach der Erstbehandlung sowie während und nach jeder Folgebehandlung bestimmt. Da durch die Behandlung nicht spezifisch IgE, sondern auch andere Immunglobuline entfernt werden, wurden regelmäßig die Plasmaproteine kontrolliert. Dabei wurden Werte von 20 mg/dl für IgG und unter 20 mg/dl für IgM erreicht. Durch technische Schwierigkeiten, zumeist hohe Schlauchdrücke durch ungünstige Venenverhältnisse, wurden die Patienten unterschiedlich intensiv behandelt und unterscheiden sich stark in der erreichten prozentualen Absenkung des IgE-Wertes. Ein Wert unter 700 IU/ml, wie im Protokoll als Zielwert festgesetzt, konnte bei keinem der Patienten erreicht werden. 3 Patienten benötigten im Verlauf der Behandlung einen Shaldon-Katheter, da die Venenverhältnisse eine Fortsetzung der Therapie unmöglich machten. Bei einem Patienten koagulierte nach mehreren Gerätestopps durch unzureichenden Venendruck das Plasma im Adsorber, so dass die Behandlung mit einem neuen Adsorberpaar fortgesetzt werden musste. Bei 3 Behandlungen erkannte die Apherese-Einheit die Patientenchipkarten nicht. In einem Fall wurde die Behandlung nach einer eintägigen Behandlungspause mit einer neuen Chipkarte fortgesetzt, in den beiden anderen Fällen wurde die Therapie in einem alternativen weniger effektiven Modus durchgeführt, wodurch eine etwas geringere Immunglobulinreduktion erreicht wurde. Der Gesamt-IgE-Wert konnte von durchschnittlich  $18094 \pm 18569$  IU/ml auf  $4692 \pm 3888$  IU/ml, also um 74,1%, reduziert werden. Abb. 4.1 zeigt die Gesamt-IgE-Werte aller 10 Patienten vor und nach der Immunapherese.

Patient	Behandlungszeit (d)	Zyklen	behandeltes Blutvol. (l)	behandeltes Plasmavol. (l)	Ausgangs-IgE (IU/ml)	End-IgE IU/ml)	IgE-Reduktion (%)
1	3	70	35,6	10,5	13989	3555	74,6
2	3	65	33,8	9,8	24494	8323	66,0
3	3	60	27,9	9,0	19413	14380	25,9
4	2	95	37,2	14,6	3278	1433	61,6
5	2	80	39,3	12,0	3894	1815	53,4
6	3	81	38,7	12,1	6802	4845	28,8
7	4	154	68,2	19,1	15059	1384	90,8
8	4	214	83,9	31,0	69872	3828	94,5
9	2	110	31,0	9,6	5337	1420	73,4
10	3	156	86,6	25,8	18354	5932	67,7
M	2,9	108,5	48,2	15,3	18094	4692	74,1
SD	0,7	47,9	21,2	7,2	18569	3888	21,6

Tab. 4. 3: Immunadsorptionsbehandlungen

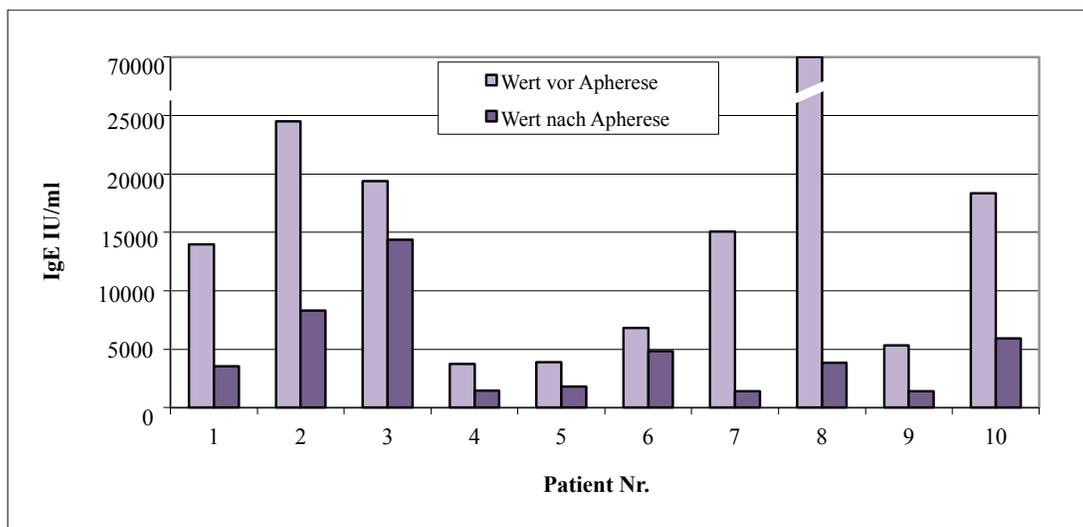


Abb. 4. 1: Einzelwerte zur Darstellung der IgE-Reduktion durch die Immunapherese

#### 4.4 Verlauf des Gesamt-IgE-Wertes

Das Gesamt-IgE wurde während der Immunadsorptionsbehandlung im Schnitt um 75% gesenkt. Wie aus Abb. 4.2 ersichtlich wird, erreichte der IgE-Wert schon in Woche 3 wieder das Ausgangsniveau und stieg danach weiter an. Dieser Anstieg beruht auf der langsameren Elimination der IgE-Omalizumab-Komplexe (Heusser und Jardieu 1997). 14 Tage nach der Immunapherese betrug der Gesamt-IgE-Wert im Mittel  $18542 \pm 15669$  IU/ml, bei der 3-Monatskonsultation  $20919 \pm 19448,2$  IU/ml und bei der 6-Monatskonsultation  $16978 \pm 18364$  IU/ml. Nach Absetzen von Omalizumab sank der Gesamt-IgE-Wert wieder und erreichte mit Ausnahme zweier Patienten bis zum Studienende einen Wert unter dem Ausgangswert.

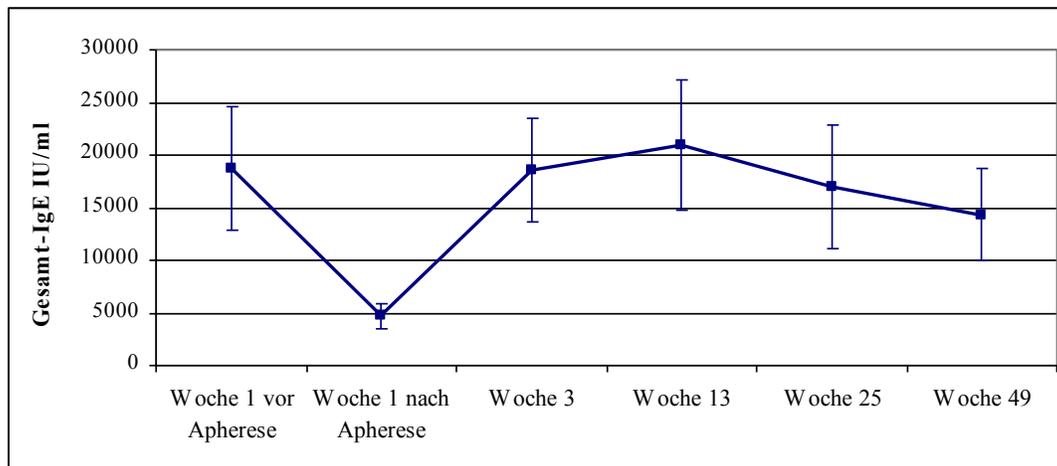
Patient Nr.	Woche 1 vor Apherese	Woche 1 nach Apherese	Woche 3	Woche 13	Woche 25	Woche 49
1	13989	3555	14843	16392	--	11214 <sup>1</sup>
2	24494	8323	39205	27145	--	--
3	19413	14380	22625	24556	--	26269 <sup>1</sup>
4	3728	1433	4494	3005	3074	1292
5	3894	1815	4554	7971	5345	2761
6	6802	4845	6950	12295	10422	5006
7	15059	1384	12559	8961	10846	11201 <sup>2</sup>
8	69872	3828	54812	74914	60871	47201
9	5337	1420	7651	11620	12045	7360 <sup>1</sup>
10	18354	5932	17727	22331	16247	16837
M	18094	4692	18542	20919	16979	14330
SD	18569	3888,3	15669,4	19448,2	18364,2	13705,8
SEM	5872	1229,6	4955,1	6150,1	5807,3	4334,1

**Tab. 4. 4:** Gesamt-IgE-Wert in IU/ml Woche 1 bis 49

-- fehlender Wert nach Therapieabbruch

<sup>1</sup> Protokollverletzung: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie

<sup>2</sup> Protokollverletzung: Wert in Woche 49 entspricht dem Wert vor Beginn der systemischen Therapie mit Methotrexat (Woche 41)



**Abb. 4. 2:** Darstellung des Gesamt-IgE Mittelwertes mit SEM im zeitlichen Verlauf

#### 4.5 Verlauf des freien IgE-Wertes

Das freie IgE entspricht dem Anteil der Immunglobuline, der nicht an IgE-Antikörper gebunden ist. Daher ist die Bestimmung des freien IgE nur unter der Therapie mit Omalizumab sinnvoll. Vor Beginn der Therapie entspricht das freie IgE dem Gesamt-IgE. Da die Halbwertszeit von Omalizumab etwa 3 Wochen beträgt, kann man davon ausgehen, dass auch in Woche 49 das gesamte IgE ungebunden als freies IgE vorliegt (Mankad und Burks 2005).

Das freie IgE wurde zwischen Woche 1 und 3 um 90,1% von  $18094,2 \pm 18569$  IU/ml auf  $1700,9 \pm 1795,1$  IU/ml reduziert. Bis Woche 13 sank der Wert um 95% auf  $912,3 \pm 1051,6$  IU/ml. In Woche 25 betrug das freie IgE im Mittel  $603,3 \pm 1007,6$  IU/ml, was einer Reduktion von 96,7% gegenüber dem Ausgangswert entspricht.

Von der ersten Konsultation nach der Apherese bis zum Therapieende in Woche 25 konnte das freie IgE also auf einem niedrigen Niveau gehalten werden. Das primäre Studienziel, das freie IgE bis Woche 25 zeitweise auf unter 100 IU/ml zu senken, wurde nur bei 5 Patienten erreicht. In der Nachbeobachtungsphase stieg der Wert erwartungsgemäß kontinuierlich an.

Patient Nr.	Woche 1	Woche 3	Woche 13	Woche 25	Woche 49
1	13989	5686	678	--	11214 <sup>1</sup>
2	24494	3909	751	--	--
3	19413	1739	1915	--	26269 <sup>1</sup>
4	3728	276	32	23	1292
5	3894	111	3	10	2761
6	6802	343	10	245	5006
7	15059	758	149	68	11201 <sup>2</sup>
8	69872	723	>3000	>3000	47201
9	5337	464	214	119	7360 <sup>1</sup>
10	18354	>3000	2371	758	16837
M	18094,1	1700,9	912,3	603,3	9308,4
SD	18569	1795,1	1051,6	1007,6	9131,7
SEM	5872	567,7	332,6	318,6	2887,7

**Tab. 4. 5:** freies IgE in IU/ml Woche 1 bis Woche 49

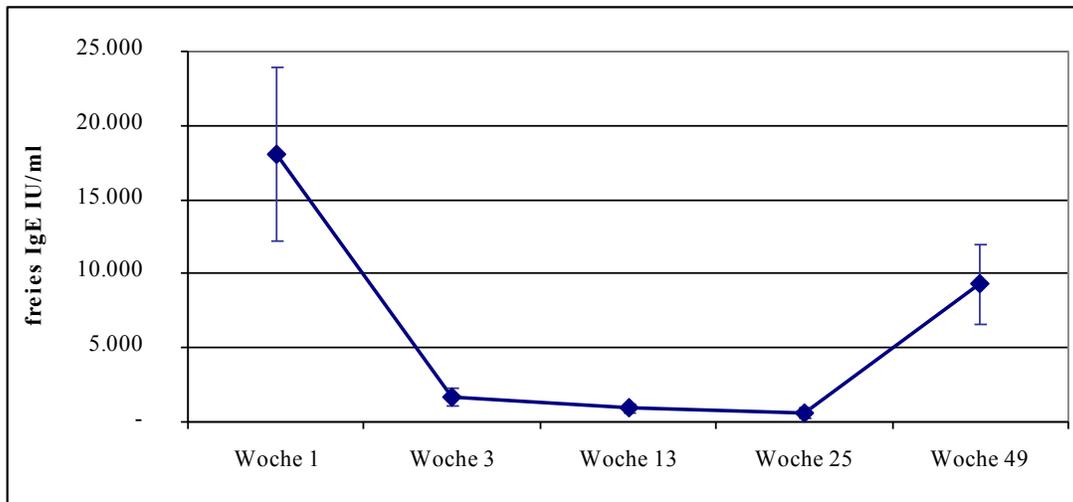
Werte oberhalb der oberen Nachweisgrenze von 3000 IU/ml wurden bei der Auswertung als 3000 IU/ml definiert, Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze von 10 IU/ml als 10 IU/ml.

In Woche 1 und Woche 49 entspricht das Gesamt-IgE dem freien IgE.

-- fehlender Wert nach Therapieabbruch

<sup>1</sup> Protokollverletzung: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie

<sup>2</sup> Protokollverletzung: Wert in Woche 49 entspricht dem Wert vor Beginn der systemischen Therapie mit Methotrexat (Woche 41)



**Abb. 4. 3:** Verlauf des freien IgE mit SEM im zeitlichen Verlauf  
 Werte oberhalb der oberen Nachweisgrenze von 3000 IU/ml wurden als 3000 IU/ml definiert, Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze von 10 IU/ml als 10 IU/ml.

#### 4.6 Entwicklung des SCORAD

Der SCORAD zeigte zu Beginn der Therapie bei allen Patienten Tendenz zur klinischen Besserung. Als sekundäres Studienziel wurde eine SCORAD-Reduktion von 25% in Woche 13 und Woche 25 festgesetzt. Dieses Ziel wurde in Woche 13 von 8 Patienten erreicht. 5 Patienten zeigten in Therapiephase A ein gutes (SCORAD-Reduktion 25-50%) und 3 Patienten ein sehr gutes klinisches Ansprechen (SCORAD-Reduktion >50%). Bei 2 Patienten wurde der SCORAD in Therapiephase A um weniger als 25% gesenkt. In Woche 25 erreichten 7 Patienten das Studienziel. Eine Patientin wurde in Therapiephase B wegen Non-Compliance aus der Studie ausgeschlossen, 2 Patienten erlitten eine akute Exazerbation (SCORAD-Zunahme >50%), sodass die Therapie abgebrochen werden musste. In Therapiephase B zeigten 5 Patienten ein sehr gutes (SCORAD-Reduktion >50%) und 3 Patienten ein gutes klinisches Ansprechen (SCORAD-Reduktion 25-50%).

Der stärkste Abfall des SCORAD-Wertes konnte bei der ersten Konsultation nach der Apheresebehandlung beobachtet werden (siehe Abb. 4.4). Vor der Apherese betrug der SCORAD im Mittel  $62,0 \pm 11,6$ , 14 Tage nach der Behandlung  $43,7 \pm 9,9$ . Im Schnitt verringerte sich der SCORAD durch die Apherese um 30%. Bei der 3-Monatskonsultation in Woche 13 betrug der mittlere SCORAD  $35,6 \pm 13,2$ , was einer Reduktion um 42,8% gegenüber dem Ausgangswert in Woche 1 entspricht. Bis zur 6-Monatskonsultation in Woche 25 wurde eine Reduktion um 54% auf einen Mittelwert von  $27,2 \pm 12,0$  erreicht. Nach Abbruch der Therapie in Woche 25 stieg der SCORAD erwartungsgemäß um 44% auf einen Mittelwert von  $48,7 \pm 15,9$  an.

Abb. 4.4 zeigt, dass der Median des SCORAD, der insgesamt weniger anfällig gegenüber Ausreißern ist als der oben betrachtete Mittelwert, sich von Woche 1 bis Woche 25 um 26,8 Punkte, also um etwa 55% reduzierte. Die zunehmende Streuung der Werte nach der Apheresebehandlung unter Omalizumab-Therapie lässt sich auf das heterogene Ansprechen der Studienpatienten auf Omalizumab zurückführen. Dies wird im Diskussionsteil ausführlich erläutert und gesondert graphisch dargestellt.

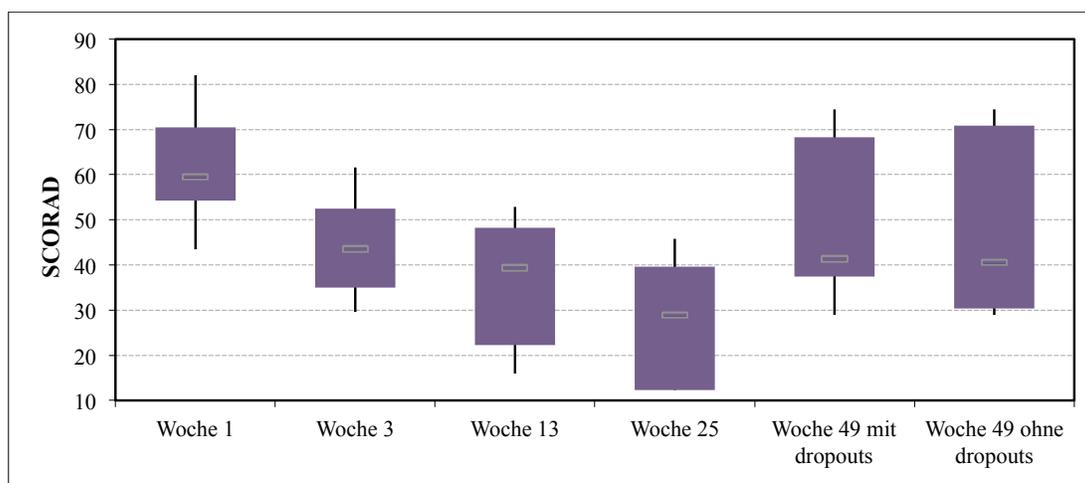
Patient Nr.	Woche 1	Woche 3	Woche 13	Woche 25	Woche 49	Reduktion bis Woche 13 (%)	Reduktion bis Woche 25 (%)
1	54,3	35,0	28,9	--	45,2 <sup>1</sup>	46,8	--
2	75,4	49,1	48,2	--	--	36,1	--
3	70,1	47,5	36,0	--	68,3 <sup>1</sup>	48,6	--
4	62,0	52,5	22,3	15,4	30,4	64,0	75,2
5	57,0	32,0	48,5	39,6	29,0	14,9	30,5
6	43,5	39,7	16,1	12,3	41,4	63,0	71,7
7	70,5	52,6	52,8	45,8	74,7 <sup>2</sup>	25,1	35,0
8	49,2	29,6	44,8	28,6	37,7	8,9	41,9
9	82,0	61,6	42,8	32,7	70,8 <sup>1</sup>	47,8	60,1
10	55,5	37,5	16,0	16,3	40,7	71,2	70,6
M	62,0	43,7	35,6	27,2	48,7	42,6	55,0
SD	11,6	9,9	13,2	12,0	15,9	20,1	16,3

**Tab. 4. 6:** Verlauf des SCORAD Woche 1 bis Woche 49

-- fehlender Wert nach Therapieabbruch

<sup>1</sup> Protokollverletzung: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie

<sup>2</sup> Protokollverletzung: Wert in Woche 49 entspricht dem Wert vor Beginn der systemischen Therapie mit Methotrexat (Woche 41)



**Abb. 4. 4:** Boxplot zur Entwicklung des SCORAD im zeitlichen Verlauf

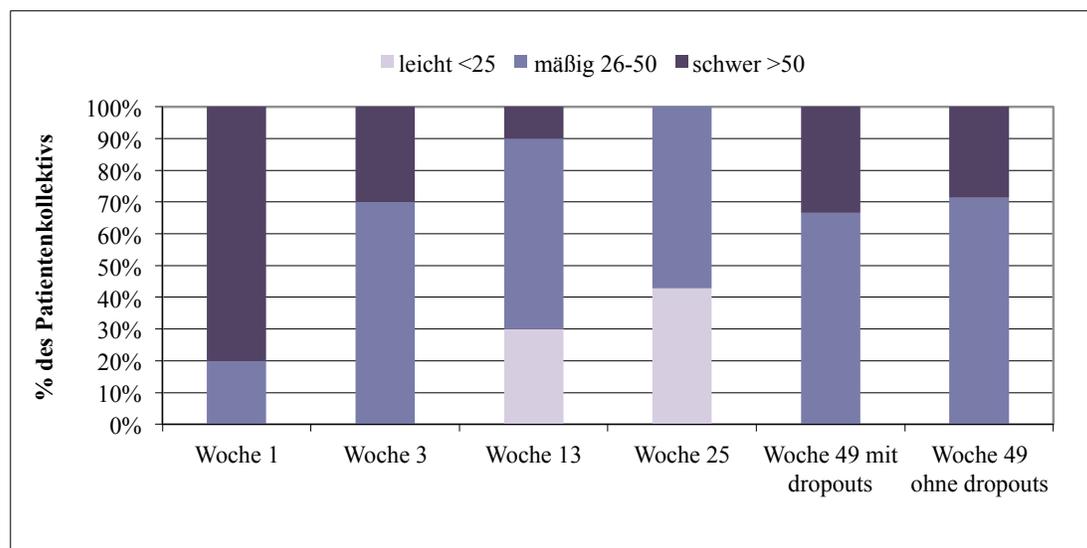
Woche	n	Median	75% Quartil	Maximum	Minimum	25% Quartil
1	10	59,5	70,5	82	43,5	54,3
3	10	43,6	52,5	61,6	29,6	35
13	10	39,4	48,2	52,8	16	22,3
25	7	28,6	39,6	45,8	15,4	12,3
49 <sup>1</sup>	9	41,4	68,3	74,4	29	37,7
49 <sup>2</sup>	7	40,7	70,8	74,4	29	30,4

**Tab. 4. 7:** Wertetabelle Boxplot zur Entwicklung des SCORAD im zeitlichen Verlauf  
<sup>1</sup> mit dropouts <sup>2</sup> ohne dropouts

Die Patienten wurden nach ihrem SCORAD in folgende Kategorien eingeteilt:

leichte Dermatitis 1-25, mäßige Dermatitis 26-50, schwere Dermatitis > 50.

An Tag 1 der Apheresebehandlungen zeigten 2 Patienten eine "mäßige Dermatitis", während 8 Patienten eine "schwere Dermatitis" aufwiesen. Bei der ersten Konsultation nach Apherese fielen bereits 7 Patienten in die Kategorie "mäßige Dermatitis", nach 3-monatiger Therapie wiesen 3 Patienten eine "leichte Dermatitis", 6 Patienten eine "mäßige Dermatitis" und nur 1 Patient weiterhin eine "schwere Dermatitis" auf.



**Abb. 4. 5:** Kategorisierung der Patienten nach Schweregrad des atopischen Ekzems in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn.

Woche	Gesamt		Schweregrad					
			leicht <25		mäßig 26-50		schwer >50	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	10	100	0	0	2	20	8	80
3	10	100	0	0	7	70	3	30
13	10	100	3	30	6	60	1	10
25	7	100	3	42,9	4	57	0	0
49 <sup>1</sup>	9	100	0	0	6	66,6	3	33
49 <sup>2</sup>	7	100	0	0	5	71,4	2	28,6

**Tab. 4. 8:** Einteilung der Patienten nach Schweregrad des atopischen Ekzems abhängig von der Zeit nach Therapiebeginn; <sup>1</sup> mit dropouts, <sup>2</sup> ohne dropouts

Der objektive SCORAD, der nur aus Ausmaß und Intensität berechnet wird (obj. SCORAD=  $A/5 + 7B/2$ ), zeigt einen vergleichbaren Verlauf wie der SCORAD mit den subjektiven Parametern Pruritus und Schlaflosigkeit (Tab. 4.9). Gemessen am objektiven SCORAD sprachen in Therapiephase A 5 Patienten klinisch gut auf die Therapie an (SCORAD-Reduktion 25 -50%) und 3 Patienten sehr gut (SCORAD-Reduktion >50%). 2 Patienten erreichten das sekundäre Studienziel SCORAD-Reduktion um 25% in Woche 13 nicht. In Therapiephase B sprachen 4 Patienten sehr gut an (SCORAD-Reduktion >50%), 2 Patienten zeigten ein gutes klinisches Ansprechen (SCORAD-Reduktion 25 -50%) und 3 Patienten erreichten das Studienziel nicht. Bei 2 dieser Patienten nahm der SCORAD in Therapiephase B um >50% zu, bei einem Patienten lag die erreichte Reduktion knapp unter 25%.

Während der SCORAD mit den subjektiven Parametern Pruritus und Schlaflosigkeit bis Woche 25 um durchschnittlich  $54,8\% \pm 16,3\%$  sank, wurde der objektive SCORAD um  $54,6\% \pm 26,6\%$  reduziert. Auch die Verbesserung des objektiven SCORAD bis Woche 13 entspricht mit 42,3% annähernd der Reduktion der SCORAD (42,8%). Nach Beendigung der Omalizumab-Therapie in Woche 25 stieg der objektive SCORAD bis Woche 49 im Mittel um 43,1% auf  $39,2 \pm 15,1$  an (vgl. SCORAD 44,1%). Abb. 4.6 veranschaulicht die Entwicklung des objektiven SCORAD der einzelnen Patienten.

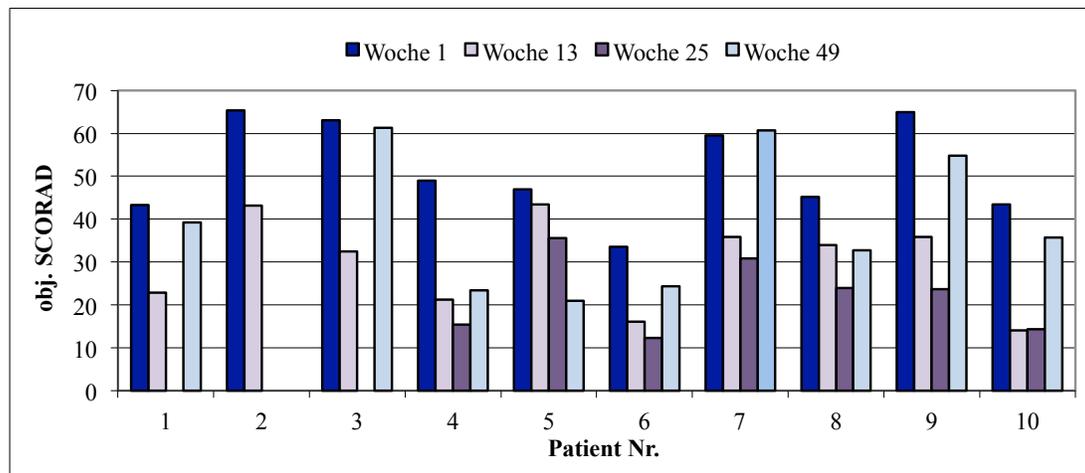
Patient Nr.	Woche 1	Woche 3	Woche 13	Woche 25	Woche 49	Reduktion bis Woche 13 (%)	Reduktion bis Woche 25 (%)
1	43,3	29,0	22,9	--	39,2 <sup>1</sup>	47,1	--
2	65,4	44,1	43,2	--	--	33,9	--
3	63,1	42,5	32,5	--	61,3 <sup>1</sup>	48,5	--
4	49,0	44,5	21,3	15,4	23,4	56,5	68,6
5	47,0	29,0	43,5	35,6	21,0	7,5	24,3
6	33,5	32,7	16,1	12,3	24,4	51,9	63,3
7	59,5	44,6	35,8	30,8	60,7 <sup>2</sup>	39,8	48,2
8	45,2	24,6	34,0	23,9	32,7	24,8	47,1
9	65,0	47,6	35,8	23,7	54,8 <sup>1</sup>	44,9	63,5
10	43,5	30,5	14,0	14,3	35,7	67,8	67,1
M	51,5	36,9	29,9	22,3	39,2	42,3	54,6
SD	10,5	8,1	10,1	8,2	15,1	16,2	26,2

**Tab. 4. 9:** objektiver SCORAD Woche 1-49

-- fehlender Wert nach Therapieabbruch

<sup>1</sup> Protokollverletzung: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie

<sup>2</sup> Protokollverletzung: Wert in Woche 49 entspricht bei Patient 7 dem Wert vor Beginn der systemischen Therapie (Woche 41)



**Abb. 4. 6:** Einzelwertdarstellung objektiver SCORAD

Für die bisher gezeigten Darstellungen wurden nur die Werte zu den Zeitpunkten Woche 1, 3, 13, 25 und 49 ausgewertet. Die Werte der übrigen 14 Konsultationen wurden in die Berechnung nicht miteinbezogen. Der aus allen Werten der einzelnen Konsultationen gemittelte SCORAD betrug in Therapiephase A von Woche 3 bis Woche 13  $38,3 \pm 8,8$  und in Therapiephase B von Woche 15 bis Woche 25  $33,5 \pm 10,7$ . Die prozentuale Reduktion des SCORAD fällt beim Vergleich dieser Werte mit 44,1% geringer aus als bei der Betrachtung der Einzelwerte in Woche 13, 25 und 49. Dies lässt sich bei einigen Patienten dadurch erklären, dass der SCORAD sich zunehmend verbesserte und die Werte zu Beginn einer Therapiephase höher waren als am Ende bzw. sich bis Woche 49 langsam verschlechterte. Bei

anderen Patienten fiel der SCORAD bei der 3-, 6- bzw. 12-Monatskonsultation geringer aus als bei den vorherigen Konsultationen und ist somit nicht repräsentativ. Auch akute Verschlechterungen z.B. durch Allergenkontakt fallen bei dieser Darstellung mehr ins Gewicht. In Abb. 4.7 ist der Verlauf des SCORAD in den jeweiligen Therapiephasen graphisch dargestellt.

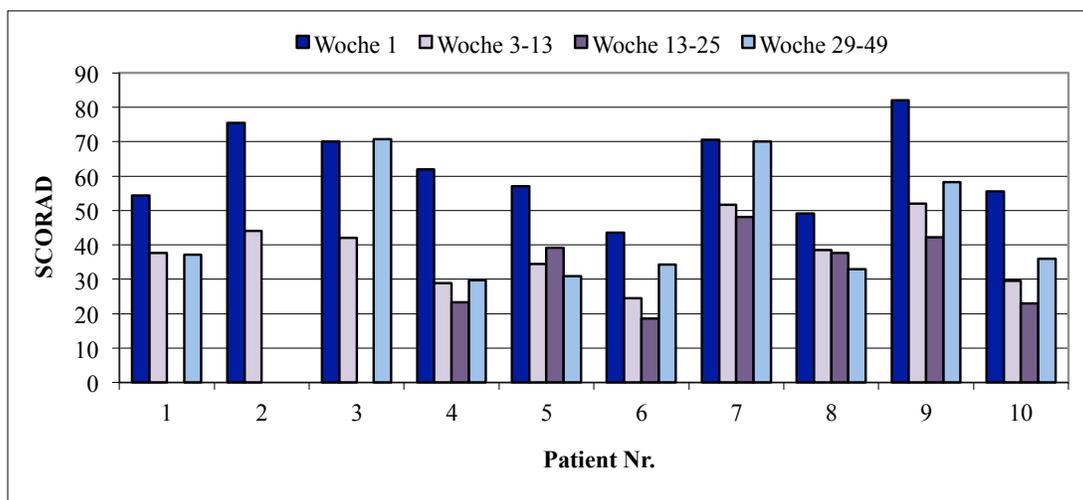
Patient Nr.	Woche 1	Woche 3-13	Woche 15-25	Woche 29-49	Reduktion bis Woche 13 (%)	Reduktion bis Woche 25 (%)
1	54,3	37,6 <sup>2</sup>	--	37,2 <sup>1</sup>	30,8	--
2	75,4	44,0	--	--	41,6	--
3	70,1	42,0	--	70,7 <sup>1</sup>	40,1	--
4	62,0	28,9	23,3 <sup>2</sup>	29,7	53,4	62,4
5	57,0	34,4	39,2	30,8 <sup>2</sup>	39,6	31,3
6	43,5	24,5	18,7	34,3	43,7	57,1
7	70,5	51,6	48,2	70,0	26,8	31,7
8	49,2	38,5 <sup>2</sup>	37,7 <sup>2</sup>	32,9	21,8	23,4
9	82,0	51,9	42,2	58,2 <sup>1</sup>	36,7	48,5
10	55,5	29,5	22,9	35,9	46,8	58,7
M	62,0	38,3	33,2	44,4	38,1	44,7
SD	11,6	8,8	10,5	16,0	9,0	14,5

**Tab. 4. 10:** Vergleich der SCORAD-Mittelwerte der einzelnen Patienten in Therapiephase A und B sowie der Nachbeobachtungsphase

-- fehlender Wert nach Therapieabbruch

<sup>1</sup> Protokollverletzung: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie

<sup>2</sup> ein Termin von insgesamt 6 wurde nicht wahrgenommen



**Abb. 4. 7:** Vergleich der SCORAD-Mittelwerte in Therapiephase A und B sowie in der Nachbeobachtungsphase

Anhand der Photodokumentation lässt sich die Verbesserung des Hautbefundes veranschaulichen. Es wurden diejenigen Patienten ausgewählt, bei denen sich die Veränderung des SCORAD an einer einzelnen Körperregion am besten darstellen lässt.



Abb. 4. 8: Photodokumentation Patient 4

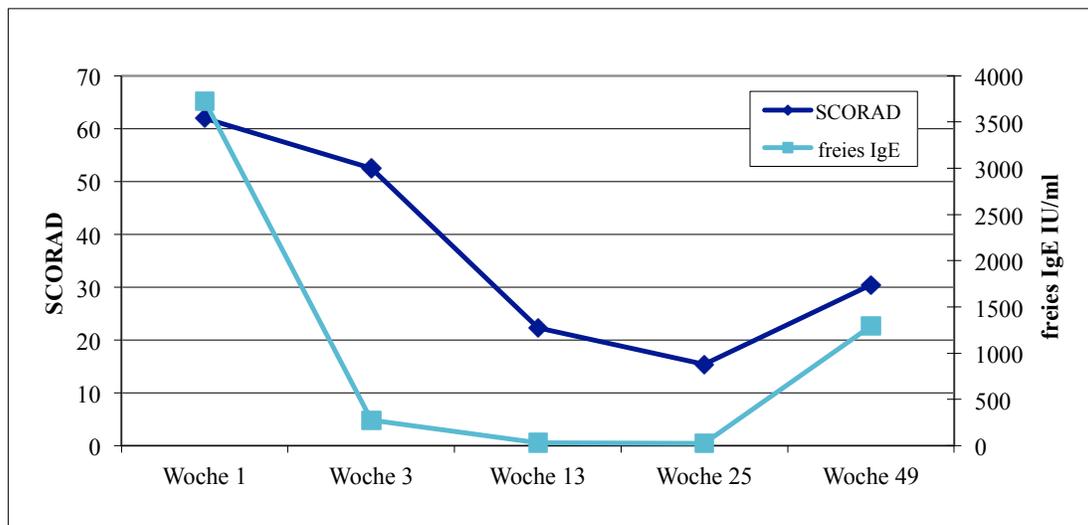
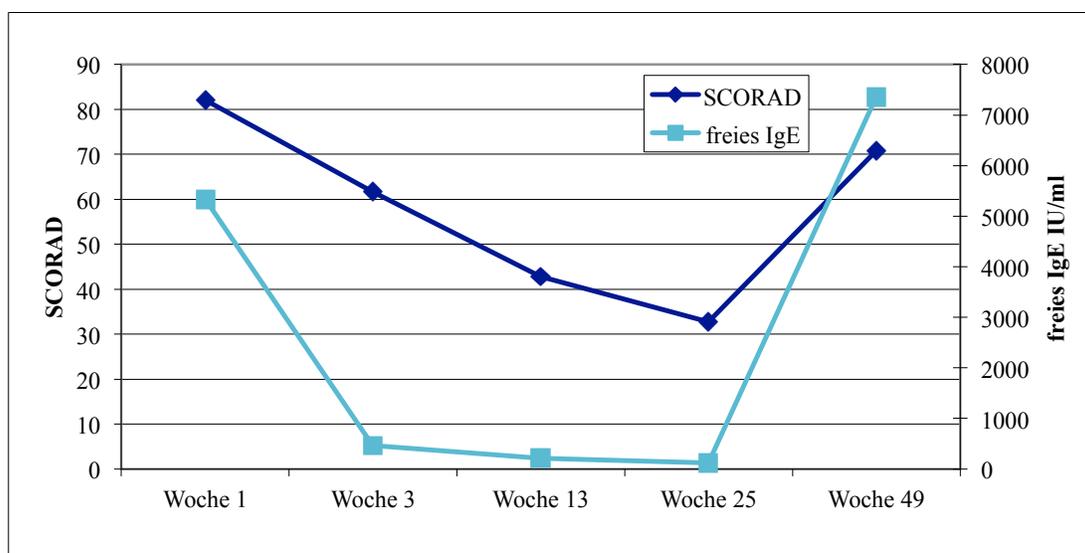


Abb. 4. 9: Verlauf von SCORAD und freiem IgE (Patient 4).  
Bei diesem Patienten war es nicht gelungen das freie IgE über einen längeren Zeitraum unter 100 IU/l zu halten.



**Abb. 4. 10:** Photodokumentation Patient 9

<sup>1</sup>Protokollverstoß: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie



**Abb. 4. 11:** Verlauf von SCORAD und freiem IgE (Patient 9).

Das freie IgE konnte bei diesem Patienten unter 100 IU/ml gehalten werden.

Protokollverstoß in Woche 49: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie

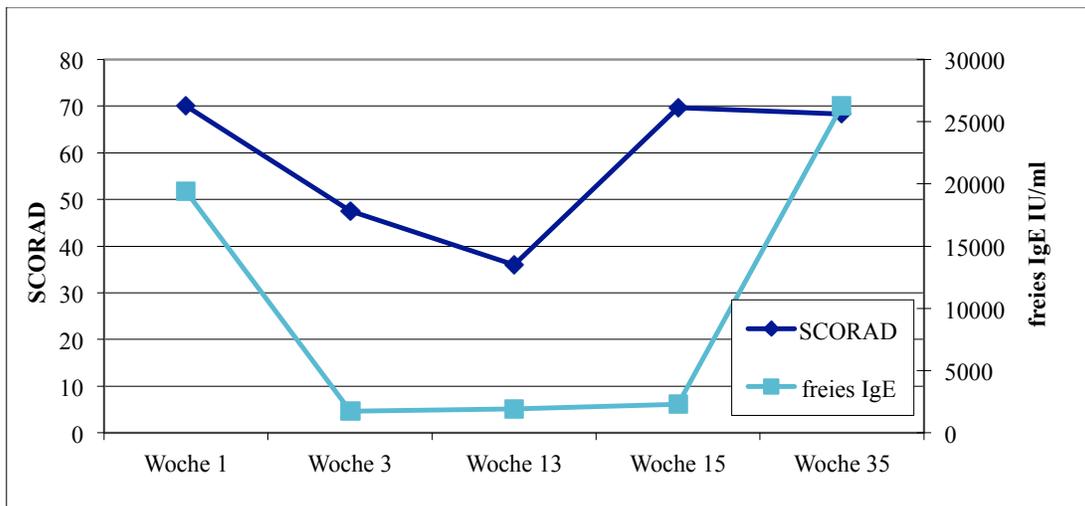


**Abb. 4. 11:** Photodokumentation Patient 3

*Woche 15: akute Exazerbation und Therapieabbruch*

*Woche 35: 6 Monate nach Therapieabbruch*

<sup>1</sup> Protokollverstoß: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie



**Abb. 4. 12:** Verlauf von freiem IgE und SCORAD (Patient 3)

*Bei diesem Patienten war es nicht gelungen das freie IgE unter 100 IU/l zu senken*

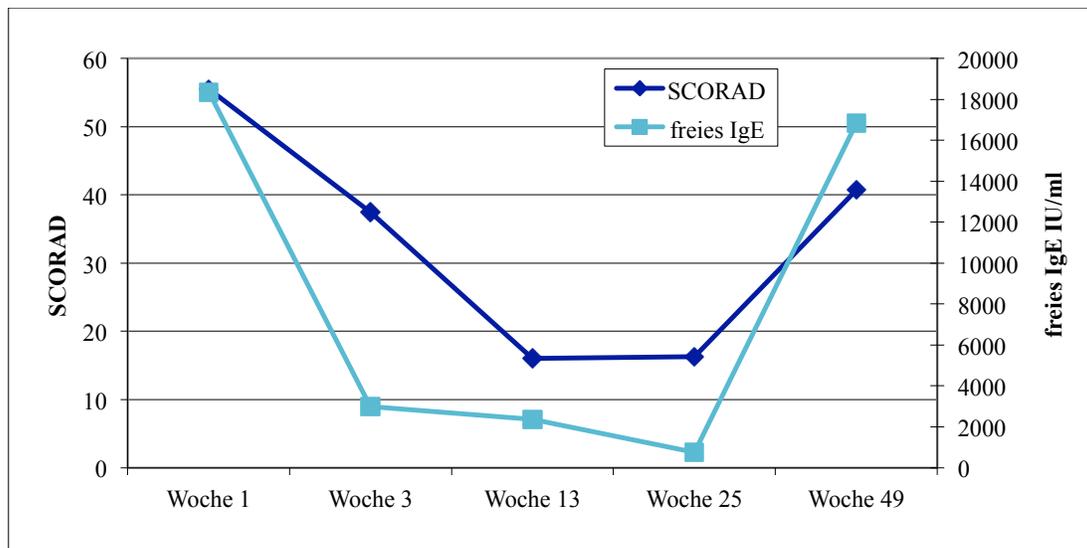
*Woche 15: akute Exazerbation und Therapieabbruch*

*Woche 35: 6 Monate nach Therapieabbruch*

*Protokollverstoß in Woche 35: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie*



**Abb. 4. 13:** Photodokumentation Patient 10



**Abb. 4. 14:** Verlauf von SCORAD und freiem IgE (Patient 10).  
Bei diesem Patienten war es nicht gelungen das freie IgE unter 100 IU/l zu senken.



*Woche 1*

*Woche 3*

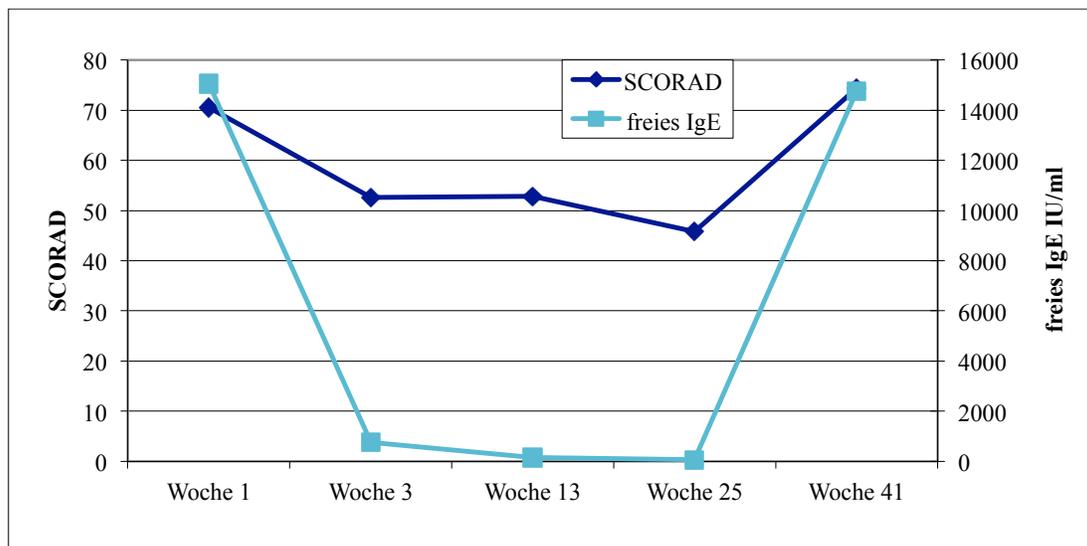
*Woche 13*

*Woche 25*

*Woche 41*

**Abb. 4. 15:** Photodokumentation Patient 7

*Woche 41: letzte Konsultation vor Beginn der systemischen Therapie mit Methotrexat*



**Abb. 4. 16:** Verlauf von SCORAD und freiem IgE (Patient 7).

*Das freie IgE konnte bei diesem Patienten nicht unter 100 IU/ml gehalten werden.*

*Woche 41: letzte Konsultation vor Beginn der systemischen Therapie mit Methotrexat*

#### 4.7 Korrelation zwischen SCORAD und freiem IgE

Wie sich in den Abbildungen 4.9 bis 4.17 erkennen lässt, folgte der Verlauf des SCORAD annähernd dem des freien IgE, das sich unter der Therapie verringerte und nach Absetzen von Omalizumab wieder anstieg. Analog zum freien IgE zeigte der mittlere SCORAD die größte Reduktion durch die Apherese. Zwischen freiem IgE und SCORAD im Gesamtkollektiv ließ sich eine signifikante Korrelation erkennen (Korrelationskoeffizient 0,84). Es muss beachtet werden, dass das freie IgE nur bis maximal 3000 IU/ml bestimmt werden konnte. Da in der Nachbeobachtungsphase bei dem Großteil der Patienten dieser Wert überschritten wurde und der genaue Wert des freien IgE nicht bekannt ist, zeigt die Graphik nur die Werte vor und während der Omalizumab-Therapie, sowie die Werte der letzten Konsultation in Woche 49. In Woche 1 und Woche 49 liegt das gesamte IgE als freies IgE vor.

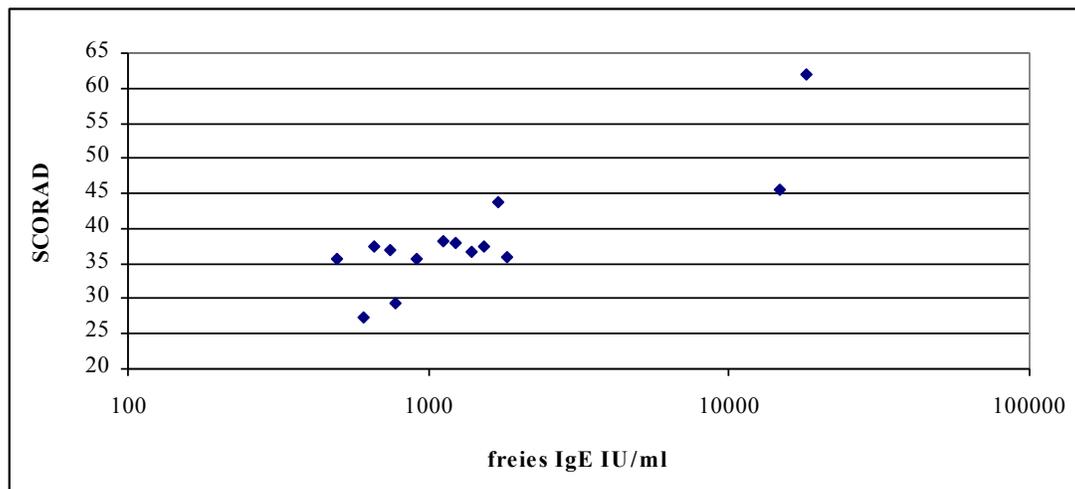


Abb. 4. 17: Korrelation SCORAD – freies IgE im Gesamtkollektiv (Korrelationskoeffizient 0,84)

#### 4.8 Verlauf des TARC

Das TARC, das vor Therapiebeginn im Mittel  $2136,7 \pm 1187,1$  pg/ml betrug, stieg nach der Apherese unerwartet um 9 % auf einen Mittelwert von  $2329,2 \pm 1019,3$  pg/ml. Bis Woche 13 wurde es gegenüber dem Ausgangswert um 19 % auf  $1722,9 \pm 973,7$  reduziert. Bis Woche 25 wurde eine Reduktion um 34 % auf einen Mittelwert von  $1410,1 \pm 691,4$  pg/ml erreicht. Das sekundäre Studienziel (TARC-Reduktion um 50%) wurde nicht erfüllt. In der Nachbeobachtungsphase stieg das mittlere TARC um 24 % auf einen Wert von  $1748 \pm 1134$  pg/ml.

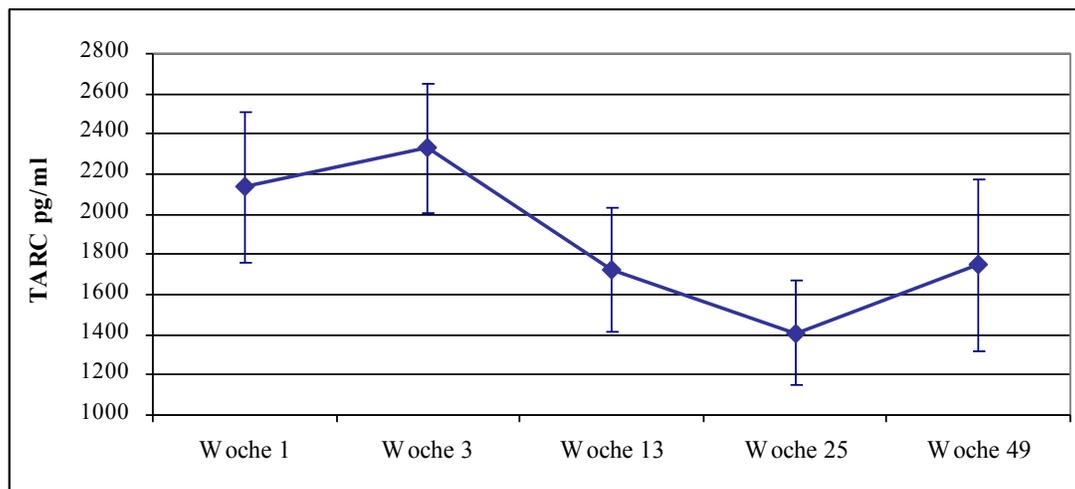
Patient Nr.	Woche 1	Woche 3	Woche 13	Woche 25	Woche 49
1	410	1274	600	--	621 <sup>1</sup>
2	1035	743	763	--	--
3	3730	2295	2948	--	>3800 <sup>1</sup>
4	355	1479	1147	655	686
5	2278	2492	1276	614	1685
6	1955	1777	1023	744	745
7	2146	2974	2025	1997	2572 <sup>2</sup>
8	3279	4097	3715	1727	3109
9	>3800	>3800	2447	2509	2676 <sup>1</sup>
10	2379	2361	1285	1625	726
M	2136,7	2329,2	1722,9	1410,1	1846,7
SD	1187,1	1019,3	973,7	691,4	1153,2
SEM	675,7	736,6	544,8	533,0	698,0

**Tab. 4. 11:** TARC-Werte Woche 1 bis Woche 49

-- fehlender Wert nach Therapieabbruch

<sup>1</sup>Protokollverletzung: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie

<sup>2</sup> Protokollverletzung: Wert in Woche 49 entspricht dem Wert vor Beginn der systemischen Therapie mit Methotrexat (Woche 41)



**Abb. 4. 18** Verlauf des TARC Woche 1 bis Woche 49

Gezeigt sind die Mittelwerte mit SEM; Werte oberhalb der Nachweisgrenze von 3800 pg/ml wurden bei der graphischen Darstellung als 3800 pg/ml definiert.

#### 4.9 Entwicklung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala (VAS)

Das subjektive Empfinden auf der visuellen Analogskala von 0 (gut) -100 (schlecht) wurde mit Ausnahme eines Patienten während der Therapie besser bewertet als zuvor. Der Wert wurde von durchschnittlich  $56 \pm 26,6$  vor Therapiebeginn auf  $37,9 \pm 18,9$  in Woche 25 reduziert. Dies entspricht einer Verbesserung des subjektiven Empfindens um 32,4%. Bis zur ersten Konsultation nach Apherese verringerte sich der mittlere Wert um ca. 8%, bis zur 3-

Monatskonsultation um 28%. Damit verbesserte sich das subjektive Empfinden auf der visuellen Analogskala deutlich langsamer als die restlichen Parameter.

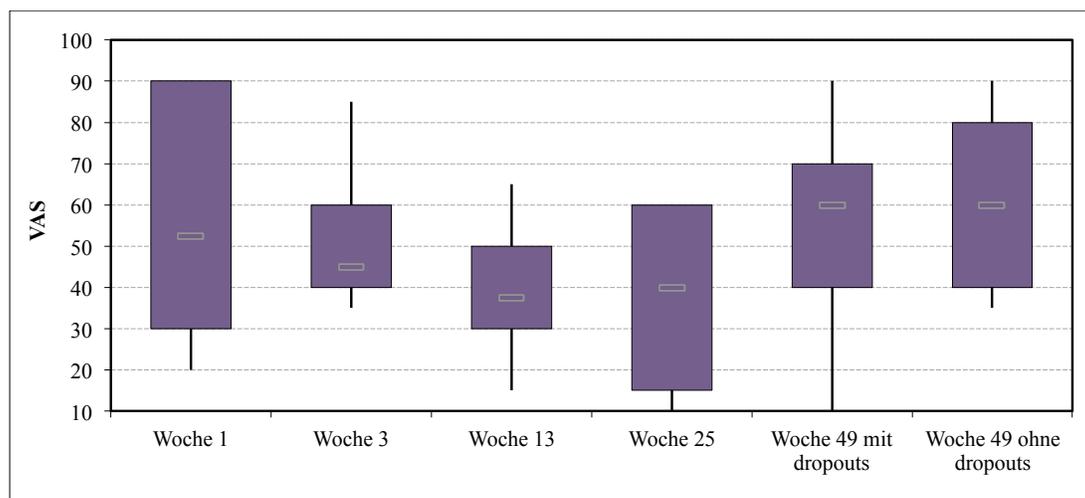
Patient Nr.	Woche 1	Woche 3	Woche 13	Woche 25	Woche 49
1	20	40	15	--	10 <sup>1</sup>
2	90	50	50	--	--
3	45	40	35	--	60 <sup>1</sup>
4	70	85	30	10	50
5	55	35	40	40	35
6	30	60	30	15	80
7	90	50	65	60	90 <sup>2</sup>
8	20	40	50	50	40
9	90	75	60	60	85 <sup>1</sup>
10	50	40	30	30	60
M	56,0	51,5	40,5	37,9	56,7
SD	26,6	16,0	14,7	18,9	24,6

**Tab. 4. 12:** subjektives Empfinden auf der visuellen Analogskala von Woche 1 bis Woche 49  
-- fehlender Wert nach Therapieabbruch

<sup>1</sup>Protokollverletzung: Z.n. systemischer und intensiverer topischer Therapie

<sup>2</sup>Protokollverletzung: Wert in Woche 49 entspricht dem Wert vor Beginn der systemischen Therapie mit Methotrexat (Woche 41)

Das mediane VAS wurde um 23,8 % von 52,5 auf 40 reduziert (Abb. 4.19). Analog zum SCORAD zeigt sich auch bei diesem Parameter bei der Darstellung im Boxplotdiagramm eine Zunahme der Streuung im Therapieverlauf und nach Beendigung der Omalizumab-Therapie. Darauf wird ebenfalls im Diskussionsteil der Arbeit näher eingegangen.



**Abb. 4. 19:** Boxplot zur Veränderung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala im zeitl. Verlauf

Woche	n	Median	75% Quartil	Maximum	Minimum	25% Quartil
1	10	52,5	90	90	20	30
3	10	45	60	85	35	40
13	10	37,5	50	65	15	30
25	7	40	60	60	10	15
49 <sup>1</sup>	10	60	80	90	10	40
49 <sup>2</sup>	7	60	85	90	35	40

Tab. 4. 13: Wertetabelle Boxplot zur Veränderung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala im zeitlichen Verlauf; <sup>1</sup>mit dropouts, <sup>2</sup>ohne dropouts

Die Patienten wurden nach ihrem aktuellen subjektiven Empfinden auf der visuellen Analogskala in folgende Kategorien eingeteilt: "schlecht" (76-100), "eher schlecht" (51-75), "eher gut" (26-50) und "gut" (0-25). In Abbildung 4.20 lässt sich eine tendenzielle Zunahme der Kategorie "eher gut" und eine Abnahme der Kategorien "schlecht" und "eher schlecht" im Therapieverlauf erkennen.

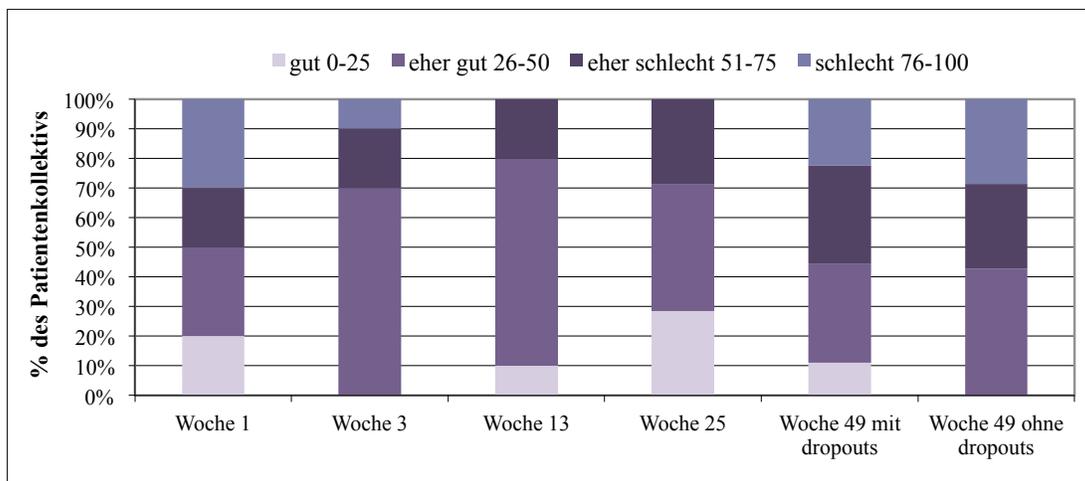


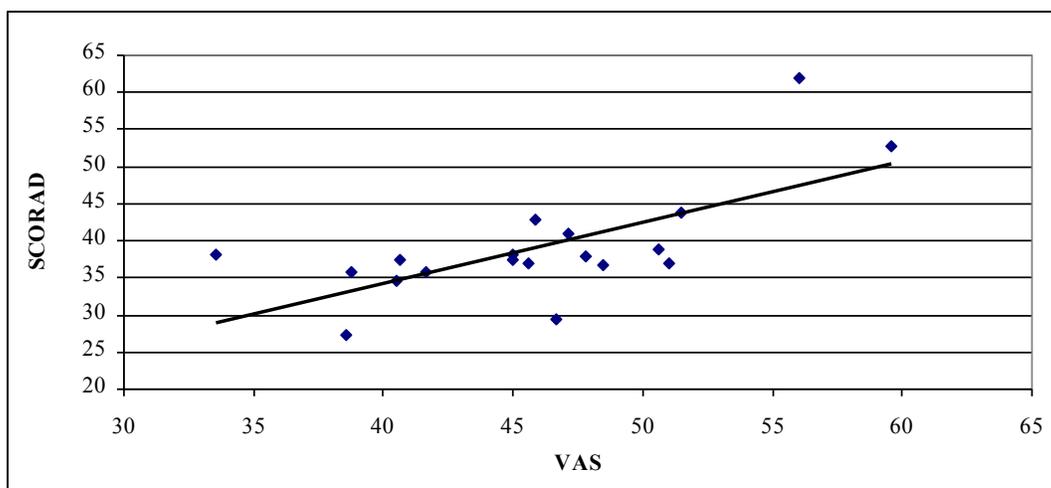
Abb. 4. 20: Kategorisierung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala

Woche	Gesamt		VAS							
			gut 0-25		eher gut 26-50		eher schlecht 51-75		schlecht 76-100	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	10	100%	2	20	3	30	2	20	3	30
3	10	100%	0	0	7	70	2	20	1	10
13	10	100%	1	10	7	70	2	20	0	0
25	7	100%	2	28,5	3	42,9	2	28,5	0	0
49 <sup>1</sup>	9	100%	1	11,1	3	33,3	3	33,3	2	22,2
49 <sup>2</sup>	7	100%	0	0	3	43	2	28,5	2	28,5

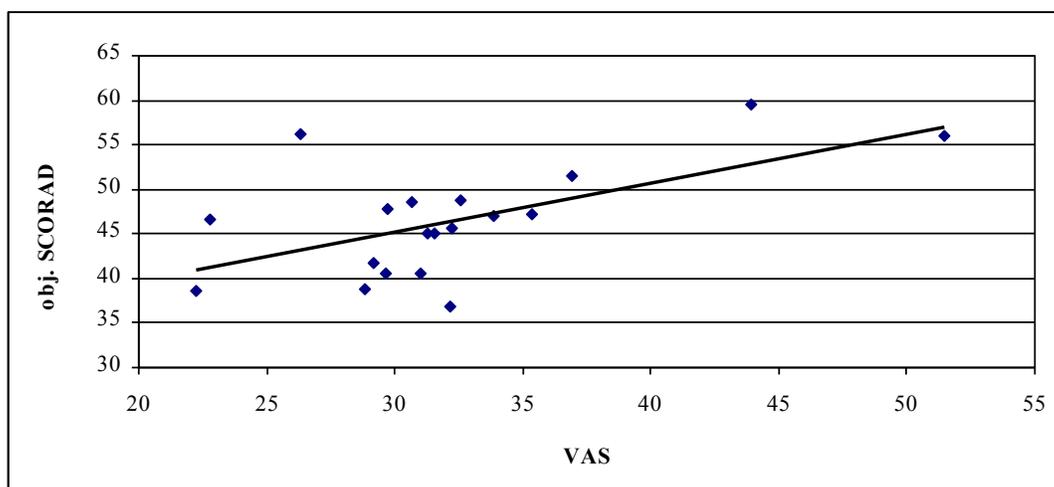
Tab. 4. 14 : Kategorisierung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala  
<sup>1</sup>mit dropouts <sup>2</sup> ohne dropouts

#### 4.10 Korrelation zwischen VAS und SCORAD

Wie aus Abb. 4.21 ersichtlich wird, wies das subjektive Empfinden auf der visuellen Analogskala eine signifikante positive Korrelation mit dem SCORAD auf (Korrelationskoeffizient 0,68). Dies zeigt, dass eine durch den Untersucher bewertete Verbesserung bzw. Verschlechterung des Hautbefundes überwiegend auch vom Patienten als Verbesserung bzw. Verschlechterung empfunden wurde. Über die Parameter Pruritus und Schlaflosigkeit fließt das subjektive Empfinden bei der Berechnung des SCORAD mit ein. Daher wurde zusätzlich die Korrelation zwischen VAS und objektivem SCORAD analysiert. Auch hier zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang (Korrelationskoeffizient 0,59).



*Abb. 4. 21: Korrelation zwischen VAS und SCORAD  
Korrelationskoeffizient 0,68 (ein Korrelationskoeffizient ab 0,5 wird als statistisch signifikant bewertet)*



*Abb. 4. 22 Korrelation zwischen VAS und objektivem SCORAD (Korrelationskoeffizient 0,59)*

#### 4.11 Entwicklung des Pruritus auf der visuellen Analogskala

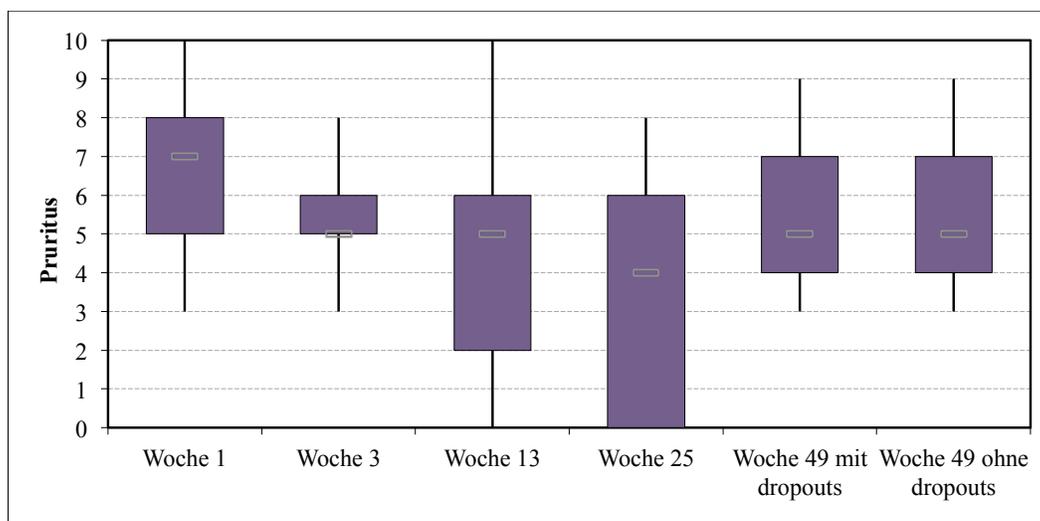
Auch die subjektive Einschätzung des Pruritus auf der visuellen Analogskala zeigte bei 9 von 10 Patienten Tendenz zur Besserung. Eine Patientin gab unter der Therapie verstärkten Juckreiz an. An Tag 1 der Apherese betrug der Pruritus im Mittel  $6,7 \pm 2,1$  bis zur 6-Monatskonsultation erfuhr er eine Reduktion um etwa 47% auf durchschnittlich  $3,6 \pm 2,8$ . Zwischen Woche 1 und 3 sank der Mittelwert um 20,9% auf  $5,3 \pm 1,6$ , bis Woche 13 wurde er um 42,5% auf  $3,9 \pm 2,3$  reduziert.

Patient Nr.	Woche 1	Woche 3	Woche 13	Woche 25	Woche 49
1	3	6	6	--	6 <sup>1</sup>
2	10	5	5	--	--
3	7	5	3,5	--	7 <sup>1</sup>
4	7	8	1	0	4
5	5	3	5	4	4
6	7	5	0	0	7
7	8	5	8	8	9 <sup>2</sup>
8	4	5	3	5	5
9	9	8	5	6	9 <sup>1</sup>
10	7	3	2	2	3
M	6,7	5,3	3,9	3,6	6
SD	2,1	1,6	2,3	2,8	2,1

**Tab. 4. 15:** subjektive Einschätzung des Pruritus als Punktwert auf der visuellen Analogskala von 0-10  
-- fehlender Wert nach Therapieabbruch

<sup>1</sup> Protokollverletzung: Z.n. systemischer und intensivierter topischer Therapie

<sup>2</sup> Protokollverletzung: Wert in Woche 49 entspricht dem Wert vor Beginn der systemischen Therapie mit Methotrexat (Woche 41)



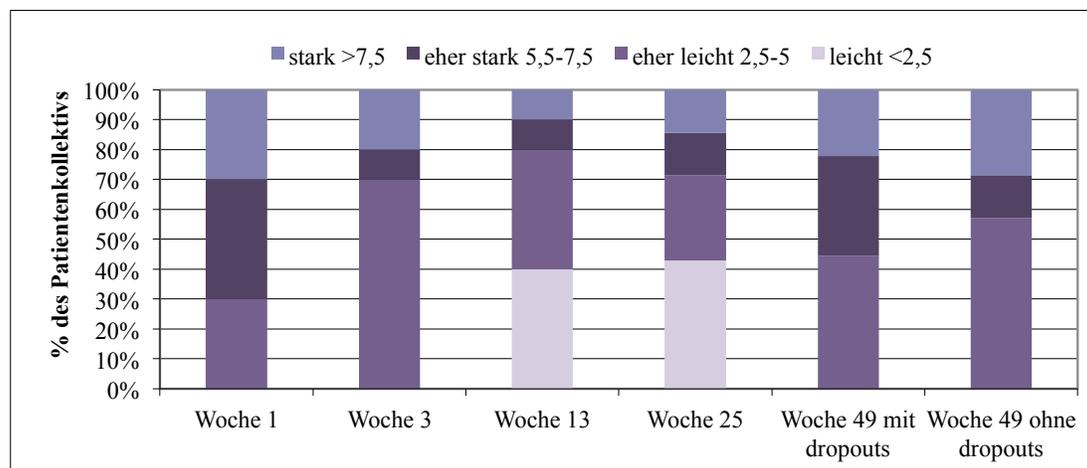
**Abb. 4. 23:** Boxplot zur Darstellung der Veränderung der Intensität des Juckreizes im zeitlichen Verlauf

Woche	n	Median	75% Quartil	Maximum	Minimum	25% Quartil
1	10	7	8	10	3	5
3	10	5	6	8	3	5
13	10	5	6	10	0	2
25	7	4	6	8	0	0
49 <sup>1</sup>	9	5	7	9	3	4
49 <sup>2</sup>	7	5	7	9	3	4

**Tab. 4. 16:** Wertetabelle Boxplot zur Darstellung der Veränderung der Intensität des Juckreizes im zeitlichen Verlauf; <sup>1</sup>mit dropouts <sup>2</sup>ohne dropouts

Der mediane Pruritus nahm bis Woche 25 um 42,9% ab. Eine Beurteilung der zunehmenden Streuung der Werte findet sich im Diskussionsteil dieser Arbeit.

Auch der Parameter Pruritus wurde nach Schweregrad in verschiedene Kategorien unterteilt. Bei dieser Darstellung lässt sich ebenfalls eine Abnahme des Juckreizes im Therapieverlauf beobachten.



**Abb. 4. 24:** Kategorisierung des Pruritus auf der visuellen Analogskala

Woche	Gesamt		Schweregrad							
			leicht <2,5		eher leicht 2,5-5		eher stark 5,5-7,5		stark > 7,5	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	10	100	0	0	3	30	4	40	3	30
3	10	100	0	0	7	70	1	10	2	20
13	10	100	4	40	4	40	1	10	1	10
25	7	100	3	42	2	28	1	14	1	14
49	9	100	0	0	4	44,4	3	33,3	2	22,2
49	7	100	0	0	4	57,1	1	14,3	2	28,6

**Tab. 4. 17:** Wertetabelle zur Kategorisierung des Pruritus auf der visuellen Analogskala <sup>1</sup>mit dropouts <sup>2</sup>ohne dropouts

#### 4.12 Ergebnisse der Prick- und Atopie-Patch-Tests

Aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit des Testergebnisses auf ekzematöser Haut, konnte der Pricktest nur bei 4 der insgesamt 10 Patienten durchgeführt werden.

Eine reduzierte Hautreaktion unter Omalizumab-Therapie konnte in der vorliegenden Studie nur bei 2 von 5 Patienten beobachtet werden.

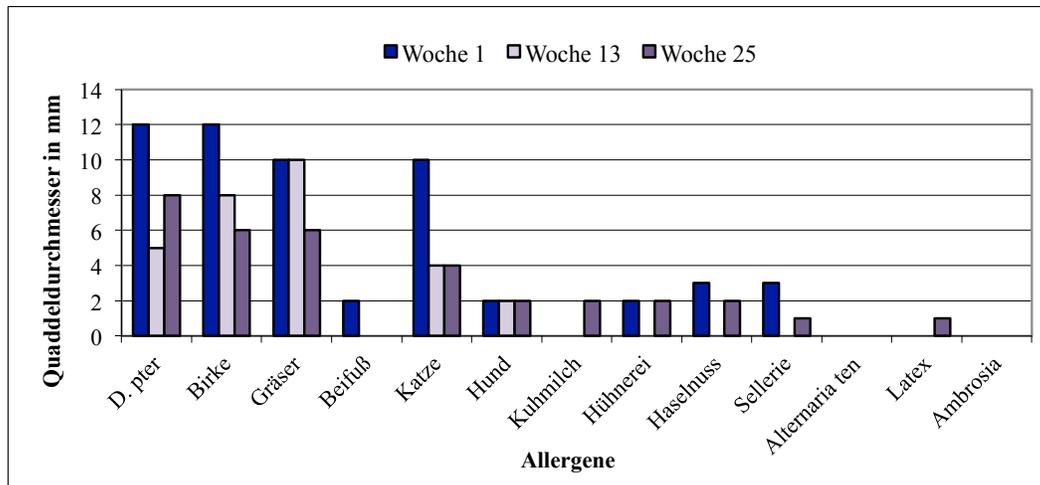


Abb. 4. 25: Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest Pat. 7

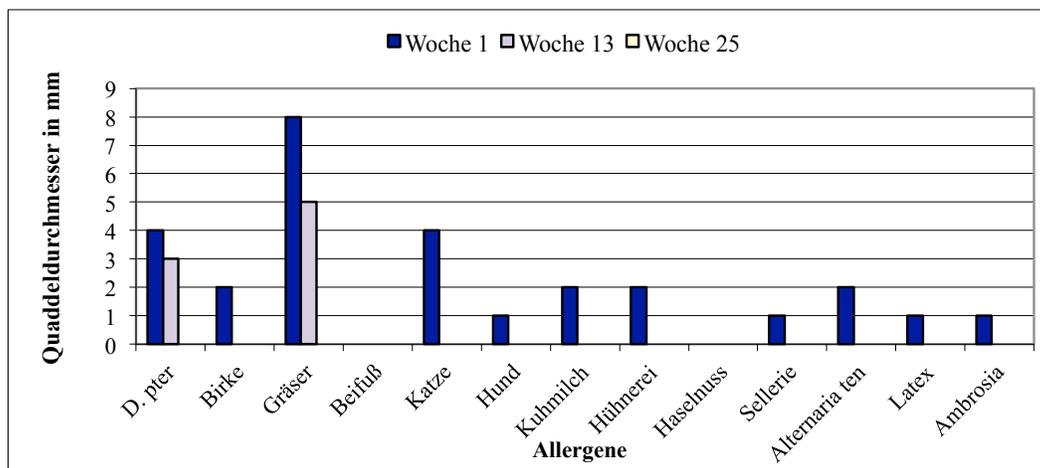


Abb. 4. 26: Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest Pat. 6

Bei den übrigen 3 Patienten trat unter der Therapie überwiegend eine verstärkte Hautreaktion auf.

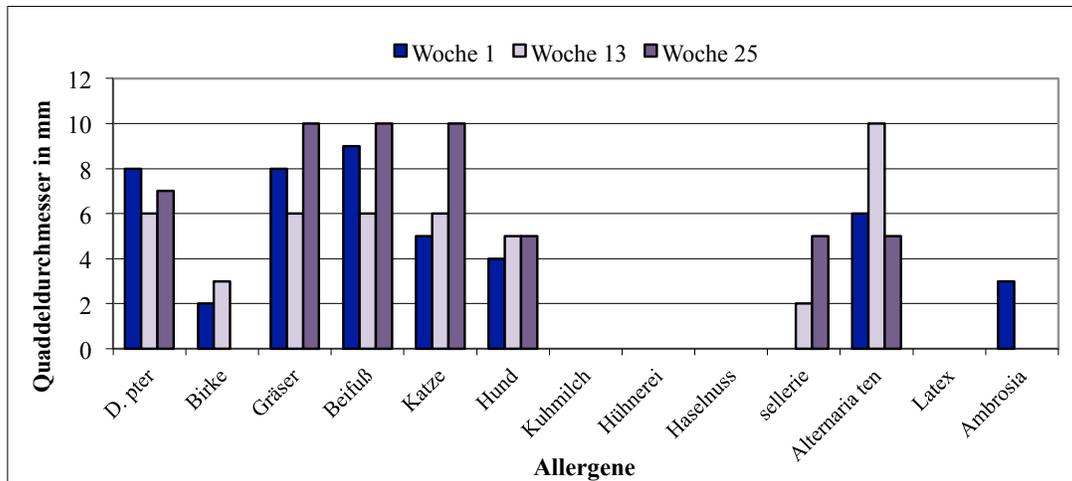


Abb. 4. 27: Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest Pat. 4

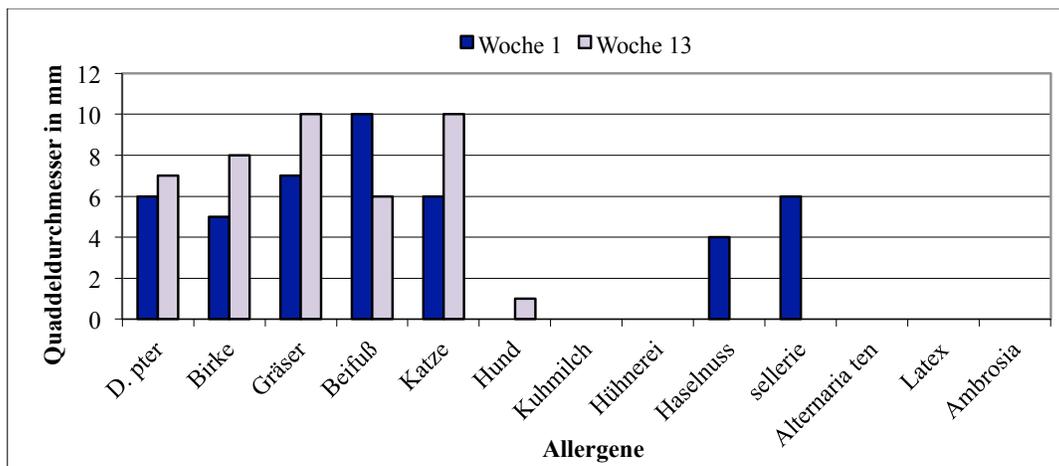


Abb. 4. 28: Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest Pat. 5; in Woche 25 wurde kein Test durchgeführt

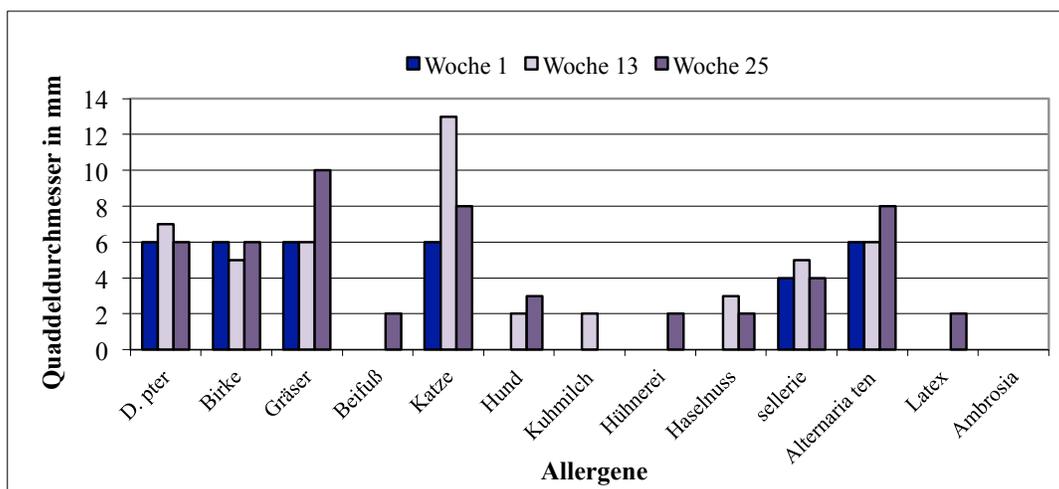
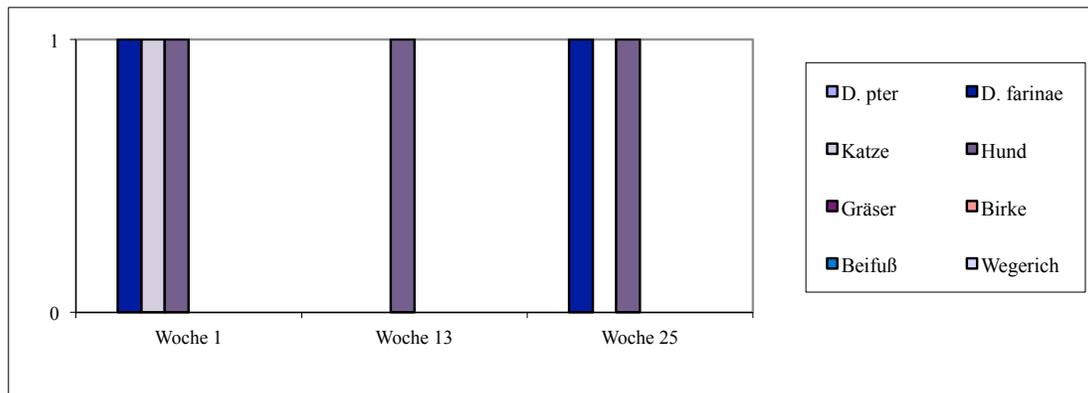


Abb. 4. 29: Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest Pat. 8

Der Atopie-Patch-Test konnte aufgrund des Hautbefundes nur bei Patient 4 und Patient 6 durchgeführt werden. Da sich bei Patient 6 zu keinem Zeitpunkt ein Hinweis auf Sensibilisierung ergab, war nur die Testreihe von Patient 4 auswertbar.



**Abb. 4. 30:** Ergebnisse des APT (Patient 4)

Die Legende zeigt alle getesteten Substanzen mit der jeweiligen Farbkodierung. In der Graphik erreichen alle Substanzen, auf die der Patient reagierte den Wert 1. Die nicht angezeigten Substanzen ergaben ein negatives Testergebnis.

Vor der Immunapherese zeigte der Patient Sensibilisierungen gegen *D. farinae*, Katzen- und Hundepithelien. Nach 3 Monaten Omalizumab-Therapie reagiert der Patient nur noch auf Hundepithel, nach 6 Monaten Therapie auf Hundepithel und *D. farinae*.

## 5 Diskussion

### 5.1 Einführung und Literaturübersicht

Die Wirksamkeit von Omalizumab bei allergischem Asthma bronchiale wurde bereits in zahlreichen Studien belegt. Es zeigte sich, dass das Medikament signifikant die Rate an Exazerbationen und den Bedarf an inhalativen Kortikosteroiden reduziert (Busse et al. 2001, Buhl et al. 2002). Auch bei allergischer Rhinitis führte Omalizumab zu signifikant verbesserter Symptomkontrolle und Lebensqualität gegenüber Placebo (Casale et al. 2001, Ädelroth et al. 2000).

Die Omalizumab-Therapie bei atopischem Ekzem lieferte bisher kontroverse Ergebnisse. In einer Studie von Krathen und Hsu erhielten 3 Patienten mit IgE-Werten zwischen 5440 und 24400 IU/ml im 14-tägigen Intervall je 450 mg Omalizumab. Nach 4-monatiger Therapie zeigte keiner der Patienten eine signifikante Verbesserung des Ekzems (Krathen und Hsu 2005). 2006 veröffentlichten Vigo et al. eine Studie, in der 7 Patienten ebenfalls in 14-tägigen Abständen mit je 375 mg behandelt wurden. Hier zeigten alle Patienten eine deutliche Verbesserung des Ekzems. Die Ausgangs-IgE-Titer der Patienten lagen mit Werten zwischen 226 und 2020 IU/ml weit unter denen der Patienten aus oben genannter Studie (Vigo et al. 2006). In einer 2007 von Belloni et al. publizierten Studie zur Niedrigdosistherapie mit 150 mg Omalizumab, an der 11 Patienten mit schwerem atopischem Ekzem und IgE-Werten weit über 1000 IU/ml teilnahmen, zeigten 2 Patienten sehr gutes klinisches Ansprechen, 4 Patienten zufriedenstellende Ergebnisse, 3 Patienten keine relevanten Veränderungen und 2 Patienten eine Verschlechterung des Ekzems (Belloni et al. 2007). Eine weitere Studie, die 2009 in South Carolina durchgeführt wurde, zeigte ebenfalls eine klinische Wirksamkeit von Omalizumab bei atopischem Ekzem. Hier wurden 3 Patienten mit IgE-Werten von 1429 bis 36732 IU/ml mit 375 mg Omalizumab erfolgreich behandelt (Amrol 2010).

Die Immunapherese bei atopischem Ekzem wurde bereits von Kasperkiewicz et al. untersucht. In dieser Studie wurden bei 12 Patienten mit schwerer therapieresistenter atopischer Dermatitis jeweils 10 Ig-Therasorb-Behandlungen in 2 Blöcken (Tag 1-5 und Tag 29-33) durchgeführt. Bis Woche 3 wurde der SCORAD um 38% reduziert, bis Woche 5 um 46%, bis Woche 9 um 56% und bis Woche 13 um 59%. Das Gesamt-IgE wurde bei jedem Behandlungszyklus um >90% reduziert und erreichte innerhalb von 3 Wochen nach der Behandlung wieder seinen Ausgangswert. Das membrangebundene IgE der Histiozyten und Langerhanszellen in Dermis und Epidermis wurde hingegen dauerhaft reduziert. Auch die

Infiltration der Haut mit inflammatorischen Zellen konnte durch die Immunadsorption reduziert werden (Kasperkiewicz et al. 2011).

Unter der Annahme, dass das teilweise beobachtete Therapieversagen von Omalizumab auf zu hohe IgE-Ausgangswerte und folglich eine zu geringe Omalizumabdosis zurückzuführen ist, wurde in der vorliegenden Studie erstmals untersucht, ob es möglich ist, bei Patienten mit schwerem atopischem Ekzem und IgE-Werten weit über der Maximalgrenze der Dosierungstabelle für Omalizumab, den IgE-Wert durch eine der Omalizumab-Therapie vorgeschaltete Immunapherese möglichst weit zu senken, um so ein optimales Ansprechen auf Omalizumab zu ermöglichen.

Bei der Beurteilung der Studienergebnisse muss beachtet werden, dass eine Elimination von Störgrößen wie Pollenflug, psychischem Stress und klimatische Bedingungen nicht möglich war, und diese Faktoren neben der Therapie einen großen Einfluss auf den Hautbefund ausüben. Auch ist die Fallzahl von 10 Patienten zu gering, um eine statistisch signifikante Aussage zu treffen. Da die Pilotstudie als Machbarkeitsstudie nicht placebokontrolliert ist, und in Studien mit Patienten mit atopischem Ekzem eine hohe Relevanz von Placeboeffekten vorliegt (Heil et al. 2010), müssen die Ergebnisse durch eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie mit großer Fallzahl bestätigt werden.

## **5.2 Einfluss der Kombinationstherapie auf den Verlauf der objektiven Parameter**

### **5.2.1 SCORAD**

Der SCORAD erfuhr zu Beginn der Therapie bei allen Patienten eine signifikante Verbesserung. Der größte Effekt zeigte sich bei der 3. Konsultation 14 Tage nach der Immunapherese. Durch die Apherese wurde der SCORAD im Schnitt um 30% gesenkt. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem der Pilotstudie von Kasperkiewicz et al., in der der SCORAD durch die erste Apherese um 38% gesenkt wurde (Kasperkiewicz et al. 2011). Da sich der SCORAD in den ersten 3 Monaten bei allen Patienten deutlich verbesserte, ist davon auszugehen, dass die Apherese bei allen Patienten klinisch wirksam war.

Für die detaillierte Diskussion der Entwicklung des SCORAD von Woche 1-13 verweise ich auf die Arbeit von Hr. Zink und beginne mit der Diskussion nach der 3-Monatskonsultation.

Ab Monat 3 ist nach den vorliegenden Daten zur Immunapherese bei atopischem Ekzem ein isolierter Effekt der Apherese unwahrscheinlich und eine klinische Verbesserung kann größtenteils der Wirkung von Omalizumab zugeschrieben werden. Da bisher keine Langzeiteffekte von Omalizumab beobachtet wurden, ist zu erwarten, dass der SCORAD nach Absetzen des Medikamentes mit dem Anstieg des freien IgE wieder auf das

Ausgangsniveau ansteigt (Slavin et al. 2009, Corren J. et al. 2008). Daher wurden nur Patienten, deren Hautbefund sich nach der 3-Monatskonsultation weiter verbesserte bzw. stabil blieb und sich nach Therapieende um mehr als 25% verschlechterte, als Responder auf Omalizumab gewertet. Es muss allerdings beachtet werden, dass die Reduktion des IgE-Wertes durch die Immunapherese eine große Schwankungsbreite aufweist und bei keinem Patienten die erforderlichen 700 IU/ml erreicht werden konnten. Auch lässt sich ein Langzeiteffekt der Ig-Apherese über den Zeitraum von 3 Monaten hinaus nicht ausschließen, da diese Therapie beim atopischen Ekzem bisher erst in einer Studie untersucht wurde und folglich kaum Daten dazu vorliegen. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Patienten in unterschiedlichen Jahreszeiten untersucht wurden und eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des Hautbefundes auch auf einem Jahreszeitenwechsel mit einer Reduktion bzw. Erhöhung der Allergenexposition beruhen kann. Aus diesen Gründen kann eine fehlerhafte Zuweisung der Patienten zur Gruppe der Responder bzw. Non-Responder nicht ausgeschlossen werden.

Bei 5 von 9 Patienten (eine Patientin wurde wegen Non-Compliance aus der Studie ausgeschlossen) verbesserte sich der SCORAD auch nach 3 Monaten noch bzw. hielt sich stabil auf einem niedrigen Level und stieg nach Absetzen von Xolair® um mehr als 25% an, was auf eine Wirksamkeit von Omalizumab hinweist.

Bei 4 weiteren Patienten ist davon auszugehen, dass die anfängliche Verbesserung des SCORAD hauptsächlich auf der Apherese beruhte und keine ausreichende Wirksamkeit von Xolair® bestand. Patient 1 und Patient 3 erlitten nach 3-monatiger Therapie und anfänglicher Verbesserung des SCORAD eine akute Exazerbation, so dass die Omalizumab-Therapie abgebrochen werden musste. Bei diesen Patienten war vermutlich aufgrund insuffizienter Immunapherese keine ausreichende IgE-Kontrolle erreicht worden. Das freie IgE unter Xolair®-Therapie betrug im Schnitt 2310,1 IU/ml bei Patient 1 bzw. 3100,1 IU/ml bei Patient 3. Patient 5 zeigte nach der 3-Monatskonsultation keine wesentliche Besserung und keine Verschlechterung nach Absetzen des Medikamentes. Dabei lagen bei diesem Patienten die freien IgE-Werte während der Therapie meist unterhalb der Nachweisgrenze (10 IU/ml), obwohl die Omalizumabdosis wegen erhöhter Transaminasen auf 150 mg reduziert werden musste.

Auch das TARC zeigte bei diesem Patienten den eindrucklichsten Verlauf, mit einer starken Reduktion unter der Therapie und einem raschen Anstieg in der Nachbeobachtungsphase. Bei Patient 8 stieg der SCORAD nach einer kurzfristigen Verbesserung durch die Apherese bis zur 3-Monatskonsultation wieder an und zeigte auch bis zur 6-Monatskonsultation starke

Schwankungen und keine konstante Verbesserung. Nach Absetzen von Omalizumab fand kein signifikanter Anstieg des SCORAD ( $\geq 25\%$ ) statt. Bei diesem Patienten nahm das freie IgE unter der Therapie regelmäßig Werte oberhalb der Nachweisgrenze ( $> 3000$  IU/ml) an.

Bei den 5 Patienten, die auf Omalizumab gut ansprachen, verschlechterten sich Hautbefund und subjektive Symptome nach Absetzen der Omalizumab-Therapie mit dem Anstieg des freien IgE rapide. 2 Patienten mussten nach Abbruch der Therapie stationär mit intensivierter topischer Therapie und systemischen Kortikosteroiden behandelt werden, bei einem Patienten wurde eine systemische Dauertherapie mit Methotrexat initiiert.

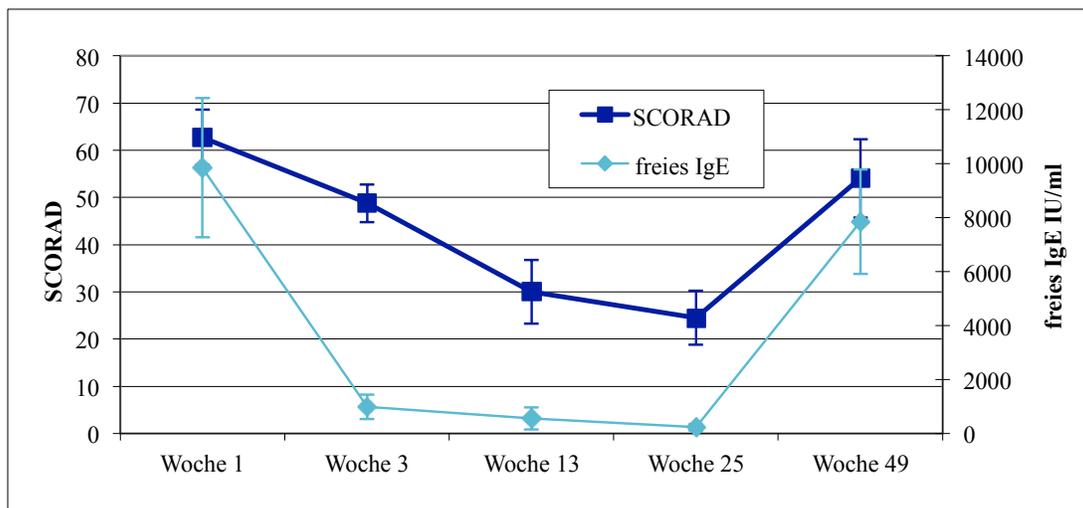
### **5.2.2 Korrelation zwischen SCORAD und freiem IgE**

Das freie IgE konnte bei 4 Patienten während der Therapie über einen längeren Zeitraum unter 100 IU/ml gehalten werden. 3 von diesen Patienten (75%) sprachen auch klinisch gut auf Omalizumab an. Von den 5 Patienten (bei Patient 2 kann der Therapieeffekt wegen Studienabbruchs nicht beurteilt werden), bei denen das freie IgE nicht unter diesen Wert gesenkt werden konnte, sprachen nur zwei Patienten klinisch gut an (40%). Im Gesamtkollektiv konnte eine signifikante Korrelation zwischen mittlerem freiem IgE und mittlerem SCORAD gezeigt werden (Abb. 4.18). Ein solcher Zusammenhang zwischen der Konzentration von freiem IgE und dem Auftreten von Symptomen wurde auch bei Studien zur Omalizumab-Therapie bei allergischem Asthma bronchiale beobachtet (Slavin et al. 2009).

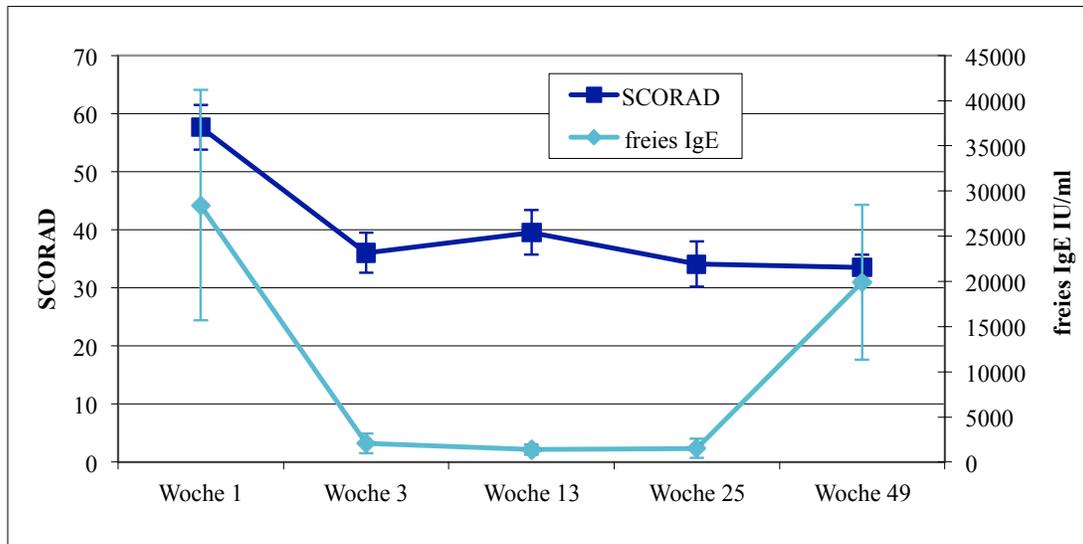
Die dauerhafte IgE-Kontrolle unter 100 IU/ml konnte nur bei 4 Patienten mit relativ niedrigen Ausgangs-IgE-Werten zwischen 3532 und 6802 IU/ml erreicht werden. 3 von diesen Patienten zählen zur Gruppe der Responder. Patienten mit höheren Ausgangs-IgE-Werten wiesen in der Therapiephase höhere freie IgE-Werte auf. Dies trifft auch auf diejenigen Patienten zu, bei denen der IgE-Wert mittels Apherese auf vergleichbare Endwerte gesenkt wurde, wie bei Patienten mit niedrigeren Ausgangs-IgE-Konzentrationen. Dennoch zeigten 2 von diesen 5 Patienten gutes bis sehr gutes klinisches Ansprechen auf die Therapie. Die starke Verschlechterung nach Absetzen von Omalizumab spricht dafür, dass nicht nur die Apherese für den Therapieerfolg verantwortlich war. Das unterschiedliche Ansprechen könnte darauf beruhen, dass nicht nur der absolute IgE-Wert für die kutane Mastzellaktivierung verantwortlich ist, sondern auch das Verhältnis von freiem IgE und Rezeptorexpression, von spezifischem IgE und Gesamt-IgE sowie die intrinsische zelluläre Sensitivität (MacGlashan 2009). Zudem beruht die Wirkung von Omalizumab nicht nur auf der Reduktion des freien IgE, sondern auch auf der Reduktion der Expression von hochaffinen FC $\epsilon$ RI-Rezeptoren auf

der Zelloberfläche von basophilen Granulozyten, Mastzellen und antigenpräsentierenden Zellen, wie bereits in der Einleitung (Kapitel 1.5) beschrieben. Der von Belloni et al. berichtete Erfolg der Niedrigdosistherapie mit Omalizumab, durch die das freie IgE nur um 5 bis 10% reduziert wurde, bestätigt, dass Mechanismen auf molekularer Ebene für die Wirkung verantwortlich sein müssen. Die klinische Wirksamkeit von Omalizumab kann somit nicht durch die Bestimmung des freien IgE-Spiegels, sondern nur anhand von klinischen Parametern überprüft werden.

Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Suppression von freiem IgE und klinischem Ansprechen zeigt sich vor allem beim Vergleich der Entwicklung des freien IgE nach Therapieende mit den Werten während der Therapie. In der Gruppe der Responder besteht bei allen Patienten eine große Differenz zwischen den freien IgE-Werten in der Therapiephase und denen in der Nachbeobachtungsphase mit entsprechendem Verlauf des SCORAD. In der Gruppe der Non-Responder zeigt sich mit Ausnahme eines Patienten keine signifikante Differenz der freien IgE-Werte in Therapie- und Nachbeobachtungsphase. Vereinzelt finden sich sogar niedrigere Werte in der Nachbeobachtungsphase als unter der Therapie.



**Abb. 5. 1:** Verlauf von freiem IgE und SCORAD in der Gruppe der Responder im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte $\pm$ SEM) In Woche 1 und Woche 49 entspricht das freie IgE dem Gesamt-IgE. Werte oberhalb der oberen Nachweisgrenze von 3000 IU/ml wurden als 3000 IU/ml definiert, Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze von 10 IU/ml als 10 IU/ml.



*Abb. 5. 2: Verlauf von freiem IgE und SCORAD in der Gruppe der Non-Responder im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte±SEM).*

Aus den Diagrammen 5.1 und 5.2 wird deutlich, dass bei unterschiedlich hohen Ausgangswerten das freie IgE durch die Apherese um denselben Prozentsatz gesenkt wurde. Im Gegensatz zu den Non-Respondern wurde in der Gruppe der Responder das mittlere freie IgE nach Woche 3 von 981,4 auf 231,4 IU/ml kontinuierlich weiter gesenkt. Demgegenüber hielt sich das freie IgE bei den Non-Respondern weitgehend auf demselben Niveau mit Mittelwerten zwischen 1400 und 2100 IU/ml.

Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht jedoch darin, dass bei den Respondern der SCORAD bis zur Beendigung der Therapie kontinuierlich abfiel und nach Therapieende wieder anstieg. Bei den Non-Respondern sank der SCORAD nach Woche 3 nicht signifikant weiter. Bei zwei Patienten stieg der SCORAD noch unter Omalizumab stark an, so dass die Therapie abgebrochen werden musste. Bei den beiden anderen Non-Respondern blieb der Hautbefund nach Therapieende stabil.

Die Verbesserung des Hautbefundes als Maß für den Therapieerfolg wurde nicht nur anhand des SCORAD, sondern auch anhand des objektiven SCORAD ohne die subjektiven Parameter Pruritus und Schlaflosigkeit bemessen. Im Mittel war die Reduktion von SCORAD und objektivem SCORAD nahezu identisch. Auch die Mittelung der SCORAD-Werte aller Konsultationen der jeweiligen Therapiephasen zeigte einen entsprechenden Verlauf. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Studie nicht verblindet war und somit auch die Untersucher gewissen subjektiven Einflüssen unterlagen.

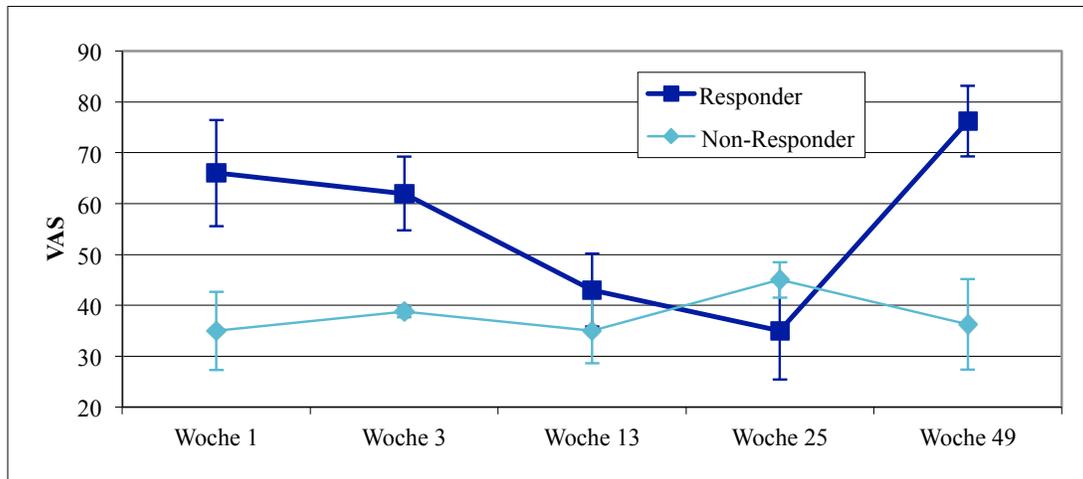
### **5.2.3 TARC**

Die unter anderem von Kakinuma et al. berichtete lineare Korrelation zwischen SCORAD und TARC konnte in diesem Studienkollektiv nicht bestätigt werden (Kakinuma et al. 2001). Es besteht allerdings die Möglichkeit, dass der TARC-Wert durch die Immunapherese verfälscht wurde. Im Gegensatz zum SCORAD stieg das TARC nach der Apherese leicht an. Dieser Anstieg beruht vermutlich auf einer Thrombozytenaggregation und Thrombozytenzerstörung im Zuge der Plasmapherese. Grundlage für diese Vermutung ist die Beobachtung von Fujisawa et al., dass Thrombozyten hohe Konzentrationen von TARC enthalten und dieses bei der Koagulation freisetzen (Fujisawa et al. 2002). Die Thrombozytenzahl war mit jeder Apheresebehandlung deutlich gesunken.

Nach der Apherese sank der Wert im Mittel um 34% gegenüber dem Ausgangswert und stieg nach Woche 25 um 24% an. Überraschenderweise zeigten gerade zwei Non-Responder den erwarteten TARC-Verlauf am eindrucklichsten. Das TARC verhält sich in diesen Fällen also genau entgegengesetzt zum SCORAD. Auch in der bereits erwähnten Studie zur Niedrigdosistherapie mit Omalizumab bei atopischem Ekzem, die 2007 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein durchgeführt wurde, wurde Ähnliches beobachtet. In diesem Kollektiv von 11 Patienten zeigte sich ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen SCORAD und TARC (Belloni et al. 2007). Das TARC scheint demnach keine geeigneter Parameter für die Erfassung des klinischen Erfolgs der Omalizumab-Therapie bei atopischem Ekzem zu sein.

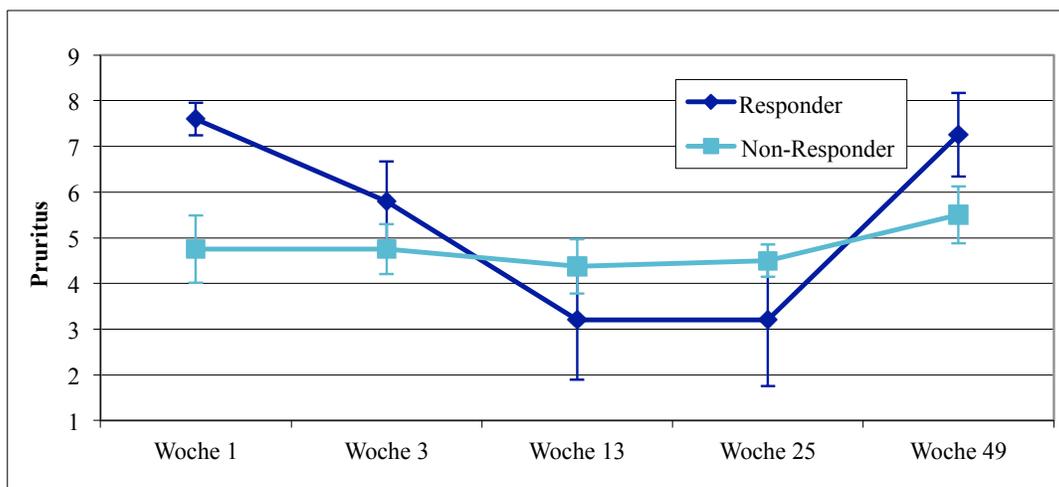
### **5.3 Einfluss der Kombinationstherapie auf den Verlauf der subjektiven Parameter**

Das subjektive Empfinden auf der visuellen Analogskala verhielt sich bei den Respondern analog zu SCORAD und freiem IgE. Bei den Non-Respondern zeigte sich keine eindeutige Tendenz. Diese unterschiedliche Entwicklung erklärt die variierende Streuung im zugehörigen Boxplotdiagramm (Abb. 4.19).



*Abb. 5. 3: Vergleich des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala zwischen Respondern und Non-Respondern im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte $\pm$ SEM).*

Betrachtet man die Entwicklung des Pruritus auf der visuellen Analogskala lässt sich Ähnliches feststellen (Boxplotdiagramm Abb. 4.24).



*Abb. 5. 4: Vergleich des Pruritus auf der visuellen Analogskala zwischen Respondern und Non-Respondern im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte $\pm$ SEM).*

#### 5.4 Ergebnisse der Pricktests

Wie bereits erwähnt, konnte der Prick-Test aufgrund des Hautbefundes nur bei 5 Patienten durchgeführt werden. Nur bei 2 Patienten konnte eine verringerte Reaktivität auf die Allergenextrakte beobachtet werden. In anderen Studien fand eine signifikante Reduktion der Quaddelgröße im Prick-Test unter Omalizumab-Therapie statt (Corren et al. 2008, Ong et al. 2005). Es ergab sich kein Hinweis auf eine Korrelation von verringerter Reaktivität im Prick-Test und Sensibilisierungsmuster im ImmunoCAP®. Von den Patienten, bei denen sich im

Prick-Test die Quaddelgröße verringerte, wies einer ein saisonales und einer ein perenniales Sensibilisierungsmuster auf, von den übrigen 3 Patienten zwei ein perenniales und einer ein saisonales Muster. Auch die Jahreszeit, in der der Pricktest durchgeführt wurde, stand nicht bei allen Patienten in Zusammenhang mit dem Ergebnis.

### **5.7 Ausblick und Therapieempfehlung**

Die Kombinationstherapie aus Immunapherese und Omalizumab scheint nach den vorliegenden Studienergebnissen eine effektive und nachhaltige Therapieoption für ein ausgewähltes Patientenkollektiv mit IgE-Werten im mittleren Bereich darzustellen.

Für Patienten mit sehr hohen IgE-Werten, die in dieser Studie überwiegend nicht hinreichend auf Omalizumab ansprachen, stellt eine regelmäßige Apheresebehandlung möglicherweise eine gute Alternative zur Kombinationstherapie aus einmaliger Apherese und anschließender Therapie mit Omalizumab dar. Ein Therapieschema mit intermittierender Immunapherese im vierwöchigen Intervall wurde bereits bei Patienten mit IgE-Werten zwischen 4666 und 86,119 IU/ml erfolgreich angewandt (Kasperkiewicz et al. 2011). Allerdings stellt die Höhe des Ausgangs-IgE-Wertes keinen verlässlichen prädiktiven Faktor für die Wirksamkeit der Kombinationstherapie dar, da auch 2 Patienten mit hohen Werten gut darauf ansprachen, während ein Patient mit niedrigen Werten keinen Therapieeffekt zeigte.

Während der Studiendurchführung wurden an der Software der Thera Sorb Life 18<sup>TM</sup> Apherese-Einheit einige Neuerungen vorgenommen, die die Handhabung des Gerätes vereinfachen und die Effektivität der Immunglobulinreduktion steigern. Zudem wurde inzwischen die zulässige Maximaldosis Omalizumab auf 600 mg alle 14 Tage erhöht (zu Studienbeginn betrug die maximal zulässige Dosis 375 mg im 14-tägigen Intervall). Ob sich dadurch die Effektivität der Therapie bei Patienten mit sehr hohen IgE-Werten steigern lässt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Eine multizentrische randomisierte Folgestudie ist bereits in Planung. Die therapeutische Apherese wird demnächst in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie mit Unterstützung durch Miltenyi Biotec für Patienten mit schwerem therapieresistentem atopischem Ekzem angeboten.

## 6 Zusammenfassung

Der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab ist in der Therapie von schwerem Asthma bronchiale bereits fest verankert und zeigte auch bei allergischer Rhinitis in Studien bisher sehr gute klinische Wirksamkeit (Humbert et al. 2005, Corren et al. 2009, Casale et al. 2001). Die Schlüsselrolle des Immunglobulin E in der Pathophysiologie des atopischen Ekzems legt die Vermutung nahe, dass Omalizumab auch bei dieser atopischen Erkrankung einen therapeutischen Effekt besitzt. Allerdings erschweren die massiv erhöhten IgE-Werte bei Patienten mit atopischem Ekzem, die meist weit über der Dosierungsgrenze für Omalizumab von 700 IU/ml liegen, eine optimale Dosisanpassung.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine Kombinationstherapie aus Immunapherese und Omalizumab eine effektive und nachhaltige Therapieoption bei schwerem atopischem Ekzem und erhöhten IgE-Spiegeln darstellt. Dabei wurde der IgE-Wert durch die Immunadsorption möglichst weit gesenkt, um anschließend eine optimale Dosierung von Omalizumab zu ermöglichen.

Insgesamt wurden 10 Patienten mit therapieresistentem atopischem Ekzem und unterschiedlich hohen IgE-Werten in die Pilotstudie eingeschlossen. Zur Erfassung des Therapieerfolges und Verlaufsdokumentation des Hautbefundes dienten in erster Linie der SCORAD und das subjektive Empfinden auf der visuellen Analogskala.

Die IgTherasorb®-Apherese erwies sich als effizientes und sicheres Verfahren, durch das sich der IgE-Wert nach einmaliger mehrtägiger Behandlung um bis zu 95% und der SCORAD um durchschnittlich 30% reduzieren ließ.

Auf Omalizumab sprachen 5 von 9 Patienten (ein Patient wurde wegen Non-Compliance aus der Studie ausgeschlossen) klinisch gut an. Zu diesen 5 Patienten zählten 3 von insgesamt 4 Patienten mit niedrigeren IgE-Ausgangswerten, bei denen es gelungen war, das freie IgE während der Therapie über einen längeren Zeitraum unter 100 IU/ml zu halten. Von den 5 Patienten mit hohen IgE-Ausgangswerten, bei denen eine IgE-Kontrolle nicht gelang, sprachen nur 2 Patienten gut an. Dies entspricht einer Ansprechrate von 75% in der Patientengruppe mit niedrigerem Ausgangs-IgE-Wert und freien IgE-Werten unter 100 IU/ml gegenüber 40% in der Gruppe mit hohen Ausgangs-IgE-Werten und höheren freien IgE-Werten in der Therapiephase. Eine Verschlechterung des Hautbefundes im Vergleich zum Ausgangswert trat unter der Therapie bei keinem Patienten auf. Allerdings erlitten 2 Patienten eine akute Exazerbation unter Omalizumab-Therapie. Bei beiden war eine suffiziente Reduktion des freien IgE-Spiegels nicht gelungen.

Die Studienergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Kombinationstherapie nach dem vorliegenden Schema mit einmaliger Apherese und anschließenden Omalizumabinjektionen im 14-tägigen Intervall vor allem für Patienten mit IgE-Werten unter 10000 IU/ml eine gute Therapieoption darstellt. Dagegen sollte bei Patienten mit höheren IgE-Werten eine regelmäßige Immunapherese in Betracht gezogen werden, da es bei 3 von 5 dieser Patienten mit Omalizumab alleine nicht gelang, das freie IgE auf einem ausreichend niedrigen Niveau zu halten und den Hautbefund zu stabilisieren. Die vorliegende Studie hat aufgrund der geringen Patientenzahl und des offenen, nicht-verblindeten Studiendesigns nicht den Anspruch auf Signifikanz. Alle Ergebnisse müssen durch placebokontrollierte doppelblinde Studien verifiziert werden.

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1. 1: Signaltransduktionswege beim atopischen Ekzem (Leung 2000)</i> .....	9
<i>Abb. 1. 2: Dosierung von Xolair® (mg pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 14 Tage</i> .....	12
<i>Abb. 3. 1: schematischer Aufbau der Behandlungseinheit (Miltenyi Biotec GmbH 2011)</i> .....	17
<i>Abb. 4. 1: Einzelwerte zur Darstellung der IgE-Reduktion durch die Immunapherese</i> .....	26
<i>Abb. 4. 2: Darstellung des Gesamt-IgE Mittelwertes mit SEM im zeitlichen Verlauf</i> .....	27
<i>Abb. 4. 3: Verlauf des freien IgE mit SEM im zeitlichen Verlauf</i> .....	29
<i>Abb. 4. 4: Boxplot zur Entwicklung des SCORAD im zeitlichen Verlauf</i> .....	30
<i>Abb. 4. 5: Kategorisierung der Patienten nach Schweregrad des atopischen Ekzems in Abhängigkeit von der Zeit nach Therapiebeginn</i> .....	31
<i>Abb. 4. 6: Einzelwertdarstellung objektiver SCORAD</i> .....	33
<i>Abb. 4. 7: Vergleich der SCORAD-Mittelwerte in Therapiephase A und B sowie in der Nachbeobachtungsphase</i> .....	34
<i>Abb. 4. 8: Photodokumentation Patient 4</i> .....	35
<i>Abb. 4. 9: Verlauf von SCORAD und freiem IgE (Patient 4)</i> .....	35
<i>Abb. 4. 10: Photodokumentation Patient 9</i> .....	36
<i>Abb. 4. 11: Photodokumentation Patient 3</i> .....	37
<i>Abb. 4. 12: Verlauf von freiem IgE und SCORAD (Patient 3)</i> .....	37
<i>Abb. 4. 13: Photodokumentation Patient 10</i> .....	38
<i>Abb. 4. 14: Verlauf von SCORAD und freiem IgE (Patient 10)</i> .....	38
<i>Abb. 4. 15: Photodokumentation Patient 7</i> .....	39
<i>Abb. 4. 16: Verlauf von SCORAD und freiem IgE (Patient 7)</i> .....	39
<i>Abb. 4. 17: Korrelation SCORAD – freies IgE im Gesamtkollektiv (Korrelationskoeffizient 0,84)</i> .....	40
<i>Abb. 4. 18 Verlauf des TARC Woche 1 bis Woche 49</i> .....	41
<i>Abb. 4. 19: Boxplot zur Veränderung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala im zeitl. Verlauf</i> .....	42
<i>Abb. 4. 20: Kategorisierung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala</i> .....	43
<i>Abb. 4. 21: Korrelation zwischen VAS und SCORAD</i> .....	44
<i>Abb. 4. 22 Korrelation zwischen VAS und objektivem SCORAD (Korrelationskoeffizient 0,59)</i> .....	44
<i>Abb. 4. 23: Boxplot zur Darstellung der Veränderung der Intensität des Juckreizes im zeitlichen Verlauf</i> .....	45
<i>Abb. 4. 24: Kategorisierung des Pruritus auf der visuellen Analogskala</i> .....	46
<i>Abb. 4. 25: Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest Pat. 7</i> .....	47
<i>Abb. 4. 26: Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest Pat. 6</i> .....	47
<i>Abb. 4. 27: Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest Pat. 4</i> .....	48
<i>Abb. 4. 28: Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest Pat. 5; in Woche 25 wurde kein Test durchgeführt</i> .....	48
<i>Abb. 4. 29: Veränderung des Quaddeldurchmessers im Pricktest Pat. 8</i> .....	48
<i>Abb. 4. 30: Ergebnisse des APT (Patient 4)</i> .....	49
<i>Abb. 5. 1: Verlauf von freiem IgE und SCORAD in der Gruppe der Responder im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte±SEM) In Woche 1 und Woche 49 entspricht das freie IgE dem Gesamt-IgE</i> .....	54
<i>Abb. 5. 2: Verlauf von freiem IgE und SCORAD in der Gruppe der Non-Responder im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte±SEM)</i> .....	55

<i>Abb. 5. 3: Vergleich des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala zwischen Respondern und Non-Respondern im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte<math>\pm</math>SEM).</i>	57
<i>Abb. 5. 4: Vergleich des Pruritus auf der visuellen Analogskala zwischen Respondern und Non-Respondern im zeitlichen Verlauf (Mittelwerte<math>\pm</math>SEM).</i>	57

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tab. 3. 1: Ablauf der Patientenkonsultationen</i>	18
<i>Tab. 4. 1: Zusammenfassung der vor Beginn der Therapie erhobenen Daten</i>	23
<i>Tab. 4. 2: Charakterisierung des Gesamtkollektivs (Mittelwerte <math>\pm</math> SD)</i>	23
<i>Tab. 4. 3: Immunadsorptionsbehandlungen</i>	26
<i>Tab. 4. 4: Gesamt-IgE-Wert in IU/ml Woche 1 bis 49</i>	27
<i>Tab. 4. 5: freies IgE in IU/ml Woche 1 bis Woche 49</i>	28
<i>Tab. 4. 6: Verlauf des SCORAD Woche 1 bis Woche 49</i>	30
<i>Tab. 4. 7: Wertetabelle Boxplot zur Entwicklung des SCORAD im zeitlichen Verlauf</i>	31
<i>Tab. 4. 8: Einteilung der Patienten nach Schweregrad des atopischen Ekzems abhängig von der Zeit nach Therapiebeginn; <sup>1</sup> mit dropouts , <sup>2</sup> ohne dropouts</i>	32
<i>Tab. 4. 9: objektiver SCORAD Woche 1-49</i>	33
<i>Tab. 4. 10: Vergleich der SCORAD-Mittelwerte der einzelnen Patienten in Therapiephase A und B sowie der Nachbeobachtungsphase</i>	34
<i>Tab. 4. 11: TARC-Werte Woche 1 bis Woche 49</i>	41
<i>Tab. 4. 12: subjektives Empfinden auf der visuellen Analogskala von Woche 1 bis Woche 49</i>	42
<i>Tab. 4. 13: Wertetabelle Boxplot zur Veränderung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala im zeitlichen Verlauf; <sup>1</sup> mit dropouts, <sup>2</sup> ohne dropouts</i>	43
<i>Tab. 4. 14 : Kategorisierung des subjektiven Empfindens auf der visuellen Analogskala</i>	43
<i>Tab. 4. 15: subjektive Einschätzung des Pruritus als Punktwert auf der visuellen Analogskala von 0-10</i>	45
<i>Tab. 4. 16: Wertetabelle Boxplot zur Darstellung der Veränderung der Intensität des Juckreizes im zeitlichen Verlauf; <sup>1</sup> mit dropouts <sup>2</sup> ohne dropouts</i>	46
<i>Tab. 4. 17: Wertetabelle zur Kategorisierung des Pruritus auf der visuellen Analogskala</i>	46

## Literaturverzeichnis

Abeck D., Strom K. 2006. Atopisches Ekzem. In: Traupe H., Hamm H. (Hrsg.) *Pädiatrische Dermatologie*. Springer Verlag, Heidelberg, 2.Auflage: 357-371

Ädelroth E., Rak S., Haahtela T., Aasand G., Rosenhall L., Zetterstrom O., Byrne A., Champain K., Thirlwell J., Della Cioppa G., Sandström T. 2000. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 106:253-259

Amrol D. 2010. Anti-Immunglobulin E in the Treatment of Refractory Atopic Dermatitis. *Southern Medical Journal*, 103 (6): 554-558

Bergmann K.-Ch., Müsken H. 2000. In: Przybilla B., Bergmann K.-Ch., Ring J.(Hrsg.) *Praktische allergologische Diagnostik*. Steinkopff Verlag, Darmstadt: 10-14

Bieber T. 2010. Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* , 22 (2): 125-137

Bieber T., Prölss J. 2008. Atopic dermatitis. In: Gaspari A., Tyring S. (Hrsg.), *Clinical and Basic Immunodermatology 2*, Springer Verlag London: 193-206

Belloni B., Ziai M., Lim A., Lemercier B., Sbornik M., Weidinger S., Andres C., Schnopp C., Ring J., Hein R., Ollert M., Mempel M. 2007. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*, 120 (5):1223-1225

Boguniewicz M., Leung D.YM. 2006. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 117:475-480

Boguniewicz M., Leung D.YM. 2010. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complication. *J Allergy Clin Immunol*, 125:4-13

Brown M.A., Hanifin J.M. 1990. Atopoc dermatits. *Current Opinion In Immunology*, 2: 531-534

Buhl R., Solèr M., Matz J., Townley R., O'Brien J., Noga O., Champain K., Fox H., Thirlwell J., Della Cioppa G. 2002. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J*, 20: 73–78

Busse W., Corren J., QuentinLanier B., McAlary M., Fowler-Taylor A., Della Cioppa G., van As A., Gupta N. 2001. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 108: 184-190

Casale T.B., Condemi J., LaForce C., Nayak A., Rowe M., Watrous M., McAlary M., Fowler-Taylor A., Racine A., Gupta N., Fick R., Della Cioppa G. 2001.

Effect of Omalizumab on Symptoms of Seasonal Allergic Rhinitis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* , 286 (23): 2956-2967

Corren J., Shapiro G., Reimann J., Deniz Y., Wong D., Adelman D., Togias A. 2008. Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 121: 506-511

Corren J., Casalew T. B., Lanierz B., Buhl R., Holgatez S., Jimenezk P. 2009. Safety and tolerability of omalizumab. *Clinical & Experimental Allergy*, 39: 788–797

Cox L.S. 2009. How safe are the biologicals in treating asthma and rhinitis? *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 5:4

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Klinische Nephrologie e.V. 2003. Apheresestandard.

<http://www.dgfn.eu/aerzte/apheresestandard.html>, Stand: 12.08.2011

EMA Product Information, Stand 17.08.2011

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf)

Erwin E.A., Woodfolk J.A., Platts-Mills T.A.E. 2006. The Role of Inhalant Allergens in Atopic Dermatitis. In: Ring J., Przybill B., Ruzicka T. (Hrsg.) *Handbook of Atopic Eczema*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 2 nd edition: 390-398

European Task Force on Atopic Dermatits. 1993. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 186: 23-31

Fischer S., Ring J., Abeck D. 2003. Atopisches Ekzem. Provokationsfaktoren und Möglichkeiten ihrer wirkungsvollen Reduktion bzw. Elimination. *Hautarzt*, 54: 914–924

Fujisawa T., Fujisawa R., Kato Y., Nakayama T., Morita A., Katsumata H., Nishimori H., Iguchi K., Kamiya H., Gray P.W., Chantry D., Suzuki R., Yoshie O. 2002. Presence of high contents of thymus and activation-regulated chemokine in platelets and elevated plasma levels of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 110 (1): 139-146

Heil P., Maurer D., Klein B., Hultsch T., Stingl G. 2010. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *Journal of the German Society of Dermatology*, 8: 990-998

Heusser C., Jardieu P. 1997. Therapeutic potential of anti-IgE antibodies. *Curr Opin Immunol*, 9: 805-813

Holgate S., Casale T., Wenzel S., Bousquet J., Deniz Y., Reisner C. 2005. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 115 (3): 459-465

Humbert M., Beasley R., Ayres J., Slavin R., Hébert J., Bousquet J., Beeh K.M., Ramos S., Canonica G.W., Hedgecock S., Fox H., Blogg M., Surrey K. 2005. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 60: 309-316

Jones H.E., Inouye J.C., McGerity J.L., Lewis C.W. 1975. Atopic disease and serum immunoglobulin-E. *Br J Dermatol*, 92:17-25

Jones S.M., Buchanan A., Burks A.W. 2007. Atopic Dermatitis. In: Liebermann P., Anderson J.A. (Hsrg.) *Allergic diseases, diagnosis and treatment*. Humana Press New Jersey, third edition: 217-247

Kakinuma T., Nakamura K., Wakugawa M., Mitsui H., Tada Y., Saeki H., Torii H., Asahina A., Onai N., Matsushima K., Tamaki K. 2001. *J Allergy Clin Immunol*, 107: 535-41

Kang K., Stevens S. 2003. Pathophysiology of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology*; 21:116-121

- Kasperkiewicz M., Schmidt E., Frambach Y., Rose C., Meier M., Nitschke M., Falk T. M., Reich K., Ludwig R.J., Zillikens D. 2011. Improvement of treatment-refractory atopic dermatitis by immunoadsorption: A pilot study. *J Allergy Clin Immunol*, 127 (1): 267-270
- Kay A.B. 2001. Allergy and Allergic Diseases. In: Mackay I.R., Rosen F.S. (eds.). *Advances in Immunology*. *N Engl J Med*, 344 (1): 30-37
- Krathen RA., Hsu S., 2005. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 53 (2): 338-340
- Kunz B., Oranje A.P., Labrèze L., Stalder J.-F., Ring J., Taïeb A. 1997. Clinical Validation and Guidelines for the SCORAD Index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 195:10-19
- Ladetzki-Baehs K., Dirsch V.M., Vollmar A.M. 2004. Omalizumab: Vom IgE zum Anti-IgE. *Pharmazie in unserer Zeit* , 33 (2): 116-122
- Laske N, Niggemann B. 2004. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol*, 15: 86–88
- Leung D. YM. 1993. Role of IgE in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 1993, 5:956-962
- Leung D. YM. 2000. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol*, 105: 860-76
- Leung D. YM., Soter N. A. 2001. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 44: S1-12
- Leung D.YM., Jain N., Harvey L.L. 2003. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Current Opinion in Immunology* 2003, 15:634–638
- Leventhal J.R., John R., Fryer J.P., Witson J.C., Muller-Derlich J., Remiszewski J., Dalmaso A.P., Matas A.J., Bolman III R.M. 1995. Removal of baboon and human antiporcine IgG and IgM natural antibodies by immunoadsorption. Results of in vitro and in vivo studies. *Transplantation*, 59: 294-300
- Limb S.L., Starke P.R., Lee C.E., Chowdhury B.A., 2007. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 120: 1378-81

- Mac Glashan D. Jr. 2005. IgE and FcεRI Regulation. *Clin Rev Allergy Immunol*. 29: 49-60
- MacGlashan D. Jr. 2009. Therapeutic efficacy of Omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*, 123: 114-115
- Mankad V.S., Burks A.W. 2005. Omalizumab; Other Indications and unanswered questions. *Clin Rev Allerg Immu*, 29: 17-30
- Marenholz I., Lee Y.A. 2009. Genetik des atopischen Ekzems. Neue Gene und Pathomechanismen. *Medizinische Genetik*, 4: 493-497
- Milenia Biotec GmbH. Handbuch Milenia Quickline. Stand 12.05.2011
- Miltenyi Biotec GmbH. Produkteinführung: LIFE 18™ Apherese-Einheit und TheraSorb™ - Ig flex Behandlungsmethode. Stand 04/10
- Miltenyi Biotec GmbH. Gebrauchsanweisung TheraSorb™ - Ig flex. Stand 01/11
- Mizutani H. 2006. Cytokines in Atopic Dermatitis (Eczema). In: Ring J., Przybilla B., Ruzicka T. (Hrsg.) *Handbook of Atopic Eczema*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 2 nd edition: 350-356
- Morita E., Takahashi H., Niihara H., Dekio I., Sumikawa Y., Murakami Y., Matsunak H. 2010. Stratum corneum TARC level is a new indicator of lesional skin inflammation in atopic dermatitis. *Allergy*, 65: 1166-1172
- Novak N., Bieber T., Leung D. 2003. Immune mechanism leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 112: 128-139
- Novartis Pharma GmbH 2010. Produktionformation Xolair®. Stand 22.09.10: 59
- Ong Y.O., Menzies-Gow A., Barkans J., Benyahia F., Ou T., Ying S., Kay A.B. 2005. Anti-IgE (omalizumab) inhibits late-phase reactions and inflammatory cells after repeat skin allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*, 116 (3): 558-564
- Presta L.C., Lahr S.J., Shields R.L., Porter J.P., Corman C.M., Fendly B.M., Jardieu P.M. 1993. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol*, 151: 2623-32
- R&D Systems 2010. Handbuch Quantikine® Human CCL17/TARC. S. 2

Ring J., Darsow U., Behrendt H., 2001. Role of aeroallergens in atopic eczema: Proof of concept with the atopy patch test. *J Am Acad Dermatol*, 45: 49-52

Ring J. 2004. *Angewandte Allergologie*. Urban und Vogel, München, 3. Auflage: 49

Ring J., Darsow U., 2005. Atopie und atopisches Ekzem.

In: *Dermatologie und Venerologie* Braun-Falco, Plewig, Wolff, Burgdorfer, Landthaler (Hrsg.) Springer-Verlag, Heidelberg, 5. Auflage: 377, 381, 384

Ruzicka T., Artik S., Ring J., Przybilla B. 2006. Therapy of Atopic Eczema: Synopsis. In: Ring J., Przybilla B., Ruzicka T. (Hrsg.) *Handbook of Atopic Eczema*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 2 nd edition: 596-603

Schmidt E., Zilikens D. 2010. Immunoabsorption in Dermatology. *Arch Dermatol Res*, 302: 241-253.

Slavin R.G., Ferioli C., Tannenbaum S.J., Martin C., Blogg M., Lowe P.J. 2009. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol*, 123:107-13

Schmitt J., Schäkel K. 2007. Omalizumab als therapeutische Alternative beim atopischen Ekzem. Bisherige Evidenz und potentieller Nutzen. *Hautarzt* , 58:128-132

Spergel J.M., Paller A.S. 2003. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*, 112:118-27

Stingl Georg. 2001. IgE-mediated, FcεRI-dependent allergen presentation: A pathogenic factor in atopic dermatitis? *J Am Acad dermatol*, 45: 17-20

Strachan D.P.1989. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* , 299: 1259-60

Taramarcaz P., Hauser C. 2008. Omalizumab: ein neues anti-IgE zur Behandlung des schweren Asthmas. *Nova, Schweiz Med Forum*, 8(10):191–195

Van Neerven R.J.J., Van Roomen C.P.A.A., Knol E.F. 2002. Immunological mechanisms of Anti-IgE Treatment. In: Ring J., Behrendt H. (Eds.) *New trends in Allergy V*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg: 284-291

Vigo P., Girgis K., PfuetezB., Critchlow M., Fisher J., Hussain I. 2006. Efficiency of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 55 (1) :168-170

Worm M., Jakob T. 2006. Mechanisms of IgE-Regulation. In: Ring J., Przybilla B., Ruzicka T. (Hrsg.) *Handbook of Atopic Eczema*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 2 nd edition: 265-274

Zink 2010. Studienprotokoll " Pilotstudie zur experimentellen Kombinationstherapie von Apherese und Omalizumab bei schwerem atopischem Ekzem und erhöhten IgE-Spiegeln

Zollner T.M. 2002. In: Zollner T.M., Boehncke W.-H., Kaufmann R. (Hrsg.) *Atopische Dermatitis*. Blackwell Wiss.-Verl., Berlin, Wien: 90-91

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ollert für die Überlassung des Themas, die umfassende fachliche Unterstützung und die hervorragende Betreuung, Die gewährten Gestaltungsfreiräume und die zahlreichen Diskussionen und Anregungen haben die Zeit meiner Promotion für mich außerordentlich lehrreich gestaltet.

Herrn Prof. Dr. Dr. Ring danke ich ganz besonders für die Ermöglichung der Studie und für seine stetige Unterstützung im Studienverlauf.

Herrn Prof. Hein und Herrn Prof. Brockow danke ich herzlich für ihre Unterstützung bei den Apheresebehandlungen auf ihren Stationen und den Materialbestellungen.

Auch bei der Firma Miltenyi, die uns die Apherese-Einheit und die zugehörigen Materialien zur Verfügung stellte, und die Durchführung der Studie somit erst möglich machte, möchte ich mich herzlich bedanken. Herrn Müller-Runte und Frau Klömich von Miltenyi Biotec danke ich für die Schulungen und die umfangreiche Betreuung, besonders für die Betreuung bei technischen Problemen während der Immunapherese-behandlungen, Herrn Dr. Schreiner danke ich für die Beratung bei der Planung der Apheresebehandlungen.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Beate Heuser für ihr großes Engagement bei der Bestimmung des freien IgEs und des TARC und den Mitarbeiterinnen des Allergielabors für die zuverlässige und schnelle Durchführung der Laboruntersuchungen.

Mein Dank gilt auch den Ärzten und dem Pflegepersonal der Stationen D3 und D4, die mich gut in ihr Team aufgenommen und mich stets tatkräftig unterstützt haben, besonders bei Fr. Léon Suárez, Fr. Liptak, Hr. Dr. Mourantchianian, Hr. Dr. Zirbs, Fr. Dr. Onken, Hr. PD Dr. Eyerich und Herr Dr. Seifert.

Bei Herrn Prof. Darsow und den Mitarbeitern der Allergieabteilung bedanke ich mich für die freundliche Durchführung der Allergietestungen.

Herrn Mauermayer danke ich für die regelmäßige Photodokumentation und die Unterstützung bei der Bearbeitung der Bilder.

Bei Herrn Alexander Zink bedanke ich mich ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit. Unsere gemeinsame Arbeit hat mir viel Freude bereitet und ich werde immer gerne daran zurückdenken.

Auch meinem Mentor Herrn Prof. Classen möchte ich für seine freundliche Unterstützung danken.

Den Studienpatienten danke ich besonders für ihre Geduld bei den stundenlangen Apheresebehandlungen und ihre zuverlässige Teilnahme an den Visiten.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir während meiner gesamten Ausbildung zur Seite standen und mir immer den Rücken freihielten, sowie bei meinem Freund Markus, der mich stets motiviert und bestärkt hat.