

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 schwerem Atopischem Ekzem
mit erhöhten IgE-Spiegeln**

Alexander Gustav Stefan Zink

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. Priv.-Doz. Dr. W.-C. Chen

Die Dissertation wurde am 27.10.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 07.03.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	5
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1. Historisches	7
1.2. Definition und klinisches Bild des Atopischen Ekzems	8
1.3. Epidemiologie	9
1.4. Krankheitskosten	11
1.5. Genetik und Pathophysiologie	12
1.5.1. Genetischer Hintergrund	12
1.5.2. T_H2-Dominanz und erhöhte IgE-Produktion	12
1.5.3. Filaggrin-Gendefekt	13
1.6. Immunpathophysiologie	13
1.7. Therapiemöglichkeiten	15
1.7.1. Stufentherapie gemäß AWMF-Leitlinie	15
1.7.2. Immunglobulin E als neuer Therapieansatz	17
2. Fragestellungen und Ziele der Arbeit	17
3. Methodik	18
3.1. Studienplanung	18
3.1.1. Literaturrecherche	18
3.1.2. Studienprotokoll	19
3.1.3. Patienteninformation und –einwilligung	19
3.1.4. Versicherung	19
3.2. Studiengenehmigung	20
3.2.1. Anmeldung bei Europäischer Arzneimittelagentur	20
3.2.2. Votum der zuständigen Ethikkommission	20
3.2.3. Votum Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut	20

3.3. Studienpopulation	20
3.3.1. Anzahl und Geschlechterverteilung	20
3.3.2. Rekrutierung	20
3.3.3. Einschlusskriterien	21
3.3.4. Ausschlusskriterien	22
3.4. Studienkonzept und –ablauf	22
3.4.1. Studienkonzept	22
3.4.2. Studienablauf	22
3.4.3. Datenerhebungsbögen	24
3.4.4. Datenschutz	25
3.5. Studientherapie	26
3.5.1. Therapeutische Apherese	26
3.5.1.1. Allgemeines	26
3.5.1.2. Immunapherese	27
3.5.1.3. TheraSorb™ – Ig flex mit LIFE 18™ Apherese-Einheit	28
3.5.1.3.1. Behandlungsablauf	29
3.5.1.3.2. Überwachung der Patienten	32
3.5.2. Anti-IgE-Antikörper Omalizumab	32
3.6. Parameter	35
3.6.1. Gesamt Immunglobulin E	35
3.6.2. Freies Immunglobulin E	35
3.6.3. SCORAD	36
3.6.4. Pricktest	37
3.6.5. Atopie-Patch-Test	38
3.6.6. TARC	38
3.6.7. Visuelle Analogskala	38
3.6.8. Adjuvante Basistherapie und topische Therapie	39
3.6.9. Photodokumentation	40
3.7. Statistische Methoden	40
4. Ergebnisse	40
4.1. Allgemeines (Baseline)	40
4.2. Immunapherese	41
4.3. Gesamt IgE während Immunapherese	42

4.4. Gesamt IgE und freies IgE im Studienverlauf	45
4.5. SCORAD	50
4.6. Photodokumentation	53
4.7. Subjektives Empfinden	57
4.8. Verbrauch topischer Medikamente und adjuvanter Basistherapie	58
4.9. TARC	59
4.10. Pricktest und Atopie-Patch-Test	59
4.11. Unerwünschte Nebenwirkungen	60
5. Diskussion	61
5.1. Studientherapie	61
5.2. Gesamt IgE und freies IgE	62
5.3. Klinische Parameter	67
5.3.1. SCORAD	68
5.3.2. Photodokumentation	69
5.3.3. Subjektives Empfinden (Visuelle Analogskala und Juckreiz)	70
5.3.4. Verbrauch topischer Medikamente	71
5.3.5. Pricktest und Atopie-Patch-Test	71
5.4. Unerwünschte Wirkungen	72
5.5. Limitationen der Studie und Zielsetzungen für Folgestudien	73
6. Zusammenfassung	77
7. Abstract	78
8. Literaturverzeichnis	79
9. Danksagung	89
10. Lebenslauf	91
11. Anhang	92

Verzeichnis nicht gängiger Abkürzungen

ACD-A	Acid-Citrate-Dextrose A
AE	Atopisches Ekzem
AMG	Arzneimittelgesetz
APZ	Antigenpräsentierende Zellen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BB	großes Blutbild
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
EASI	Eczema Area and Severity Index
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EudraCT	Europäische Datenbank der EMA zur Erfassung klinischer Prüfungen (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials)
FLG	Filaggrin-Gen
GCP	Good Clinical Practice
GCP-V	GCP-Verordnung
GFP	Gefrorenes Frischplasma
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IA	Immunapherese, Immunadsorption, Ig-Apherese
IGA	Investigator's Global Assessment Score
IgE	Immunglobulin E
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IU	Internationale Einheiten (International Units)
KOF	Körperoberfläche
OMZ	Omalizumab
PBS	Phosphatgepufferte Kochsalzlösung (phosphate buffered saline)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RES	Retikuloendotheliales System
SAE	Schwere unerwünschte Nebenwirkung (Serious Adverse Event)
TUM	Technische Universität München
VAS	Visuelle Analogskala
WMA	World Medical Association

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Stufentherapie beim Atopischen Ekzem.....	16
Abbildung 2:	Funktionsprinzip Immunapherese	28
Abbildung 3:	Patient während Immunapherese mit LIFE 18™ Apherese-Einheit.....	29
Abbildung 4:	Adsorberpaar	30
Abbildung 5:	Wirkprinzip Omalizumab	33
Abbildung 6:	Omalizumab Dosierung bei allergischem Asthma	34
Abbildung 7:	Milenia POCScan Reader	35
Abbildung 8:	Anzahl Immunapherese-Tage pro Patient	42
Abbildung 9:	Durchschnittliche Immunapheresewerte	42
Abbildung 10:	Prozentuale Darstellung der IgE-Reduktion.....	43
Abbildung 11:	Durchschnittliche relative IgE Werte nach Immunapherese	43
Abbildung 12:	IgE Reduktion durch Immunapherese.....	44
Abbildung 13:	Gesamt IgE im Studienverlauf	45
Abbildung 14:	Gesamt IgE im Studienverlauf in prozentualer Darstellung	46
Abbildung 15:	Individueller Verlauf des freien IgE unter Therapie mit Omalizumab	47
Abbildung 16:	Individueller Verlauf des freien IgE unter Therapie mit Omalizumab im Bereich unter 1000 IU/ml.....	47
Abbildung 17:	Freies IgE im Studienverlauf – individuelle prozentuale Darstellung	49
Abbildung 18:	Gesamt IgE und freies IgE als Durchschnitt aller Patienten	50
Abbildung 19:	Durchschnittlicher SCORAD im Verlauf.....	51
Abbildung 20:	Schweregrad des Atopischen Ekzems im Verlauf.....	52
Abbildungen 21 a - c:	Patient A – Oberkörper ventral	53
Abbildungen 22 a - c:	Patient A –Oberkörper dorsal	53
Abbildungen 23 a, b:	Patient B – linke Hand	54
Abbildungen 24 a, b:	Patient C - Gesicht	54
Abbildungen 25 a - c:	Patient D - Gesicht	55
Abbildungen 26 a, b:	Patient E - Füße	55
Abbildungen 27 a, b:	Patient F – rechte Hand	56
Abbildungen 28 a, b:	Patient G - Rücken.....	56
Abbildung 29:	Subjektives Empfinden des Schweregrades	57
Abbildung 31:	Relativer Verbrauch Basistherapeutika und topischer Medikamente.....	58
Abbildung 32:	Vergleich Pricktest Woche 1 und 13.....	59
Abbildung 33:	Komplexbildung zwischen Omalizumab und IgE.....	64
Tabelle 1:	Haupt- und Nebenkriterien des Atopischen Ekzems	9
Tabelle 2:	Prävalenz des Atopischen Ekzems 1995 bei Kindern.....	10
Tabelle 3:	Mittlere Kosten für das Atopische Ekzem in Euro pro Patient und Jahr	11
Tabelle 4:	Übersicht Studienablauf	25
Tabelle 5:	Anwendungsbeispiele für Immunapherese	27
Tabelle 6:	Testbogen Pricktest	37
Tabelle 7:	Studienpopulation	41
Tabelle 8:	Baselineparameter Schweregrad des Atopischen Ekzemes	41
Tabelle 9:	Individueller IgE-Spiegel vor und nach Immunapherese	44
Tabelle 10:	Freies IgE im Studienverlauf unter Omalizumab	48
Tabelle 11:	Individuelle Höhe freies IgE relativ zum Ausgangswert nach Immunapherese	49
Tabelle 12:	SCORAD im Studienverlauf.....	50
Tabelle 13:	Individuelle Abnahme des SCORAD	52
Tabelle 14:	Aufgetretene unerwünschte Nebenwirkungen unter Omalizumab	60

1. Einleitung

1.1. Historisches

"Corpore traditur maculoso dispersis per pectus atque alvum genetivis notis in modum et ordinem ac numerum stellarum caelestis ursae, sed et callis quibusdam ex prurigine corporis adsiduoque et vehementi strigilis usu plurifariam concretis ad impetiginis formam" ¹ (Suet. Aug. 80).

Diese vom römischen Biographen Suetonius um 120 n. Chr. dokumentierte Hauterkrankung bei Kaiser Augustus stellt wahrscheinlich die erste Beschreibung eines Atopischen Ekzems (Atopische Dermatitis, Neurodermitis) dar. Weitere potentielle Beschreibungen des Atopischen Ekzems (AE) finden sich darüberhinaus auch bereits in mehreren Schriften im Mittelalter, unter anderem in Mercuriales 1572 verfassten Buch *De morbis cutaneis*, wieder. Aber erst als sich Anfang des 19. Jahrhunderts die Differenzierung von Hautkrankheiten nicht mehr an der Lokalisation, sondern zunehmend an der Morphologie der Hautveränderungen orientierte, wurde das klinische Erscheinungsbild des AE erstmals im Jahre 1808 von dem Engländer Willan charakterisiert [Taieb 2005].

Während man im 19. Jahrhundert noch an einen Zusammenhang der Hauterkrankung mit entzündlichen neuralen Prozessen glaubte, was sich bis heute in der Bezeichnung Neurodermitis widerspiegelt, wurde Anfang des 20. Jahrhunderts die Beziehung zu allergischen Reaktionen immer deutlicher. So setzten sich nach der Kreation des Begriffs Atopie (griechisch *atopia*, "ungewöhnlich", "am falschen Ort") von Coca und Cooke für eine allergische Hypersensitivität auf Umweltfaktoren schließlich auch die heute gängigsten Krankheitsnamen Atopisches Ekzem und atopische Dermatitis immer mehr durch [Ring 1991, Taieb 2005].

Aber erst die relativ späte Entdeckung von Immunglobulin E (IgE) und dessen Rolle bei Allergien in den 1960er Jahren [Bennich et al. 1968] ermöglichte einen ersten Einblick in die hochkomplexen immunpathologischen Zusammenhänge des Atopischen Ekzems [Hamilton 2005], deren Erforschung bis heute andauert.

¹ "Sein Körper war, wie überliefert wird, an Brust und Bauch so mit Flecken und Muttermalen übersät, dass sie nach ihrer Menge, Anordnung und Anzahl das Sternbild des Großen Bären darstellten. Er hatte auch viele flechtenartige Schwielen, die sich durch den Gebrauch des Badestriegels für sein Hautjucken gebildet hatten." [Schmitz 2010]

1.2. Definition und klinisches Bild des Atopischen Ekzems

Das atopische Ekzem ist eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht-kontagiöse Entzündungserkrankung der Haut, einhergehend mit trockener Haut und Juckreiz. Es ist eine ernst zunehmende Hauterkrankung, die bei Betroffenen und deren Angehörigen zu Beeinträchtigung der Lebensqualität, Problemen im sozialen Umfeld, Depressionen und/oder Leistungsminderungen führen kann [Kiebert 2002, Ring et al. 2005].

Interindividuell kann sich klinisch ein topographisch und morphologisch sehr unterschiedliches Krankheitsbild darstellen, das sich in seinem Erscheinungsbild gewöhnlich mit dem Alter des Patienten ändert [Ring et al. 2005].

Im Kleinkindesalter zeigen sich meist eher wenig charakteristische, oft akut nässende, ekzematöse Hauterscheinungen vor allem im Gesicht, die sich dann in der Jugend bevorzugt auf die Extremitätenbeugen verlagern. Bei erwachsenen Patienten treten die Hautläsionen umschrieben lokalisiert z. B. an Ellenbeugen, Kniekehlen, Gesicht, Hand- und Fußrücken oder großflächig an Extremitäten und/oder Integument auf. Klinisch findet man an den betroffenen Arealen chronisch-lichenifizierte Ekzeme mit feinlamellärer Schuppung sowie stark juckende, erodierte, zerkratzte und/oder verkrustete Papeln und Plaques.

Darüberhinaus sind in allen Altersstufen auch Minimalvarianten, wie z. B. Ohrläppchenrhagaden, Fingerkuppen- oder Lidexzeme, bis hin zur generalisierten Form des Atopischen Ekzems, der Erythrodermia atopica Hill möglich [Ring et al. 2005].

Um diese große Heterogenität besser einordnen zu können, entwickelten Hanifin und Rajka 1980 erstmals diagnostische Haupt- und Nebenkriterien (Tabelle 1) für das Atopische Ekzem, die bis heute Gültigkeit besitzen [Hanifin et al. 1980, Eller et al. 2010].

Tabelle 1: Haupt- und Nebenkriterien des Atopischen Ekzems [Schäfer 2002]

Hauptkriterien	Nebenkriterien (Auswahl)
Juckreiz	trockene Haut
Ekzem in typischer Morphologie und Verteilung	laterale Rarefizierung der Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen)
atopische Eigen- oder Familienanamnese	erhöhtes Serum IgE
chronischer oder chronisch rezidivierender Verlauf	Rezidivierende Konjunktivitis, doppelte Lidfalte infraorbital (Dennie-Morgan-Falte)
	Mamillenekzem
	Ichtyosis vulgaris
	Milchschorf als Kind

Etwa 80 % der Patienten mit Atopischem Ekzem haben einen erhöhten Immunglobulin E (IgE) Spiegel im Serum [Schmid-Grendelmeier et al. 2010]. Liegt der Serumspiegel von IgE bei gesunden Menschen normalerweise unter 100 IU/ml, so sind bei Patienten mit AE IgE-Werte im Serum von 10000 IU/ml oder höher keine Seltenheit. Dieses pathologisch erhöhte IgE ist meist spezifisch auf Inhalations- und/oder Nahrungsmittelallergene, die oft auch im Pricktest eine positive Reaktion auslösen.

1.3. Epidemiologie

Epidemiologische Studien zeigen, dass das Atopische Ekzem weltweit und vor allem in industrialisierten Nationen mit einer seit dem zweiten Weltkrieg steigenden Inzidenz auftritt [Williams 1992, Aberg et al. 1995]. Dabei ist die Prävalenz der Erkrankung in den einzelnen Ländern sehr unterschiedlich und unterliegt auch zum Teil großen regionalen Schwankungen. Exemplarisch seien hier die aus den für die "International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)" im Jahre 1994 und 1995 erhobenen Daten ermittelten Prävalenzen des Atopischen Ekzems bei 6- bis 7- und 13- bis 14- jährigen Kindern in den in Tabelle 2 aufgeführten Ländern genannt [ISAAC 1998, Williams et al. 1999]:

Tabelle 2: Prävalenz des Atopischen Ekzems (AE) 1995 bei Kindern in Ländern weltweit [Williams et al. 1999]

Region	Land	AE Prävalenz bei Kindern in %
Nordamerika	Kanada	8,5
Südamerika	Argentinien	6,8
	Chile	11,3
Asien	Japan	16,9
	Hong Kong	3,9
Nahost	Iran	1,1
Ozeanien	Australien	10,9
Europa	United Kingdom	13,0
	Frankreich	8,8
	Deutschland	7,2
	Spanien	3,3

Bei einem Großteil der Kinder vermindern sich die Symptome des Atopischen Ekzems mit dem Älterwerden und sistieren schließlich vollständig mit Eintritt in die Pubertät. Dies kann bei bis zu 70 % der Betroffenen der Fall sein [Bieber 2008]. Dementsprechend geringer ist die Prävalenz von AE bei Erwachsenen. Allerdings liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine genauen epidemiologischen Daten in gleichem Umfang wie bei Kindern vor [ISAAC 1998]. Vielmehr existieren lediglich in einzelnen, meist industrialisierten Ländern Untersuchungen zur Häufigkeit des AE bei Erwachsenen. Diese erlauben zwar eine Aussage zur Prävalenz im jeweiligen Land, machen aber einen Vergleich mit anderen Ländern aufgrund unterschiedlich angewandter Methodik nur bedingt möglich.

In der Bundesrepublik Deutschland weisen heute ca. 3 – 5 % aller Erwachsenen zeitweise Merkmale des Atopischen Ekzems auf [Worm et al. 2006, Schäfer et al. 2004, Bieber 2008]. Der Deutsche Neurodermitis Bund e. V. rechnet insgesamt sogar mit 3,5 bis 5 Millionen betroffenen Deutschen [Deutscher Neurodermitis Bund e. V. 2010].

1.4. Krankheitskosten

Das Atopische Ekzem selbst und durch die Erkrankung bedingte Faktoren, insbesondere der starke Juckreiz, führen oft zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, zu verminderter Leistungsfähigkeit in Schule oder Beruf, zu Schwierigkeiten im sozialen Umfeld und Depressionen [McKenna et al. 2008, Kiebert et al. 2002, Lewis-Jones 2006]. Damit verbunden stellt das Atopische Ekzem auch gleichzeitig eine erhebliche finanzielle Belastung dar - sowohl für den erkrankten Menschen und dessen Familie, als auch für das gesamte Gesundheitssystem [Werfel et al. 2006, Rathjen et al. 2000].

So ermittelten Ehlken et al. 2005 für die Behandlung des AE in Deutschland einen durchschnittlichen Gesamtbetrag von 1425 € pro Patient und Jahr [Ehlken et al. 2005]. Angepasst an den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung ergeben sich dabei folgende Beträge:

Tabelle 3: Mittlere Kosten für das Atopische Ekzem in Euro pro Patient und Jahr nach [Ehlken et al. 2005]

Kosten pro Jahr	Schweregrad des Atopischen Ekzems ¹		
	leicht ¹	moderat ¹	schwer ¹
indirekt ²	181 €	409 €	235 €
privat ³	455 €	519 €	735 €
direkt ⁴	175 €	311 €	1023 €
GESAMT	811 €	1239 €	1993 €

In Kombination mit der hohen Prävalenz des AE in Deutschland entsteht daraus eine erhebliche volkswirtschaftliche Gesamtbelastung für die Bundesrepublik. Je nach Studie wird diese auf ca. 1,6 Mrd. [Ehlken et al. 2005] bis 3,5 Mrd. Euro [Gieler et al. 1999] jährlich geschätzt. Für die USA haben Kalkulationen sogar gezeigt, dass die dort im Zusammenhang mit AE entstandenen jährlichen Gesamtkosten denen anderer schwerer Erkrankungen wie Epilepsie und Lungenemphysem entsprechen [Ellis et al. 2002].

¹ Schweregradeinteilung nach Investigator's Global Assessment Score [Ehlken et al. 2005]

² Volkswirtschaftlicher Produktivitätsverlust aufgrund krankheitsbedingter Abwesenheit von Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod.

³ Private Ausgaben, die vom Kostenträger nicht erstattet werden (z. B. freiverkäufliche Arzneimittel, spezielle Nahrungsmittel, alternative Therapieformen etc.)

⁴ Ressourcenverzehr, der unmittelbar mit bestimmten medizinischen Leistungen verbunden ist und von den Krankenkassen bezahlt wird (z. B. Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, Medikamente).

Zusammenfassend handelt es sich beim Atopischen Ekzem also um eine Erkrankung von großer gesundheitspolitischer und ökonomischer Relevanz.

1.5. Genetik und Pathophysiologie des Atopischen Ekzems

Seit Jahren wird das Atopische Ekzem in zahlreichen Instituten weltweit erforscht und die bisherigen Erkenntnisse lassen ein komplexes Zusammenspiel aus molekulargenetischen und umweltbedingten Faktoren als Pathomechanismus vermuten.

1.5.1. Genetischer Hintergrund

Schon lange ist bekannt, dass monozygote Zwillinge mit 75 % eine viel höhere Konkordanz für das Atopische Ekzem haben als dizygote Zwillinge (15 %) und dass Kinder betroffener Eltern häufiger an AE erkranken als Kinder gesunder Eltern [Edfors-Lubs 1971, Schultz et al. 1985, Dold et al. 1992]. In mehreren genomweiten Studien konnten in den vergangenen Jahren dann schließlich auch verschiedene Genmutationen auf unterschiedlichen Chromosomen identifiziert werden, die für die Veranlagung zur Entwicklung eines AE verantwortlich sein können [Hoffjan et al. 2005, Barnes 2010]. Sämtliche dieser bis zum jetzigen Zeitpunkt entdeckten Genvariationen kann man dabei im Wesentlichen in zwei Gruppen aufteilen: Gene, die Proteine mit immunsystemregulierender Funktion (Zytokine oder Zytokinrezeptoren) kodieren und Gene, die Proteine mit Bedeutung für die Barrierefunktion der Haut kodieren.

1.5.2. T_H2-Dominanz und erhöhte IgE-Produktion

Die genannten Genpolymorphismen bei Zytokinen oder Zytokinrezeptoren betreffen alle jeweils Zytokine und deren Rezeptoren, die bei der Koordination der Immunglobulin E (IgE)-Synthese von Bedeutung sind und von T-Lymphozyten (T_H1- und T_H2-Lymphozyten) produziert werden. Man glaubt, dass die durch die Mutation "veränderten" Proteinstrukturen das Ungleichgewicht der T_H1- und T_H2-Populationen zugunsten der T_H2-Lymphozyten ("T_H2-Dominanz"), das oft bei Patienten mit Atopischem Ekzem zu finden ist, fördern. Da die beschriebene T_H2-Dominanz auf interzellulärer Ebene eine Synthese von IgE begünstigt, soll dies gleichzeitig die genetisch determinierte Basis für eine eventuell pathologisch gesteigerte IgE-Produktion beim Atopischem Ekzem darstellen [Bieber 2008, Barnes 2010, Morar et al. 2006, Hoffjan et al. 2005, Novak et al. 2005 (a), Lange et al. 2005].

1.5.3. Filaggrin-Gendefekt

Verschiedene Genanalysen bei Europäern mit Atopischem Ekzem haben bei ca. 30 % aller Betroffenen verschiedene Mutationen im Filaggrin-Gen (FLG) auf Chromosom 1 entdeckt, die alle einen Funktionsverlust des Gens zur Folge haben [Palmer et al. 2006, Weidinger et al. 2006, Marenholz et al. 2006]. Da Filaggrine eine strukturbildende Funktion für die Epidermis haben und der beschriebene Gendefekt zu defizitären Filaggrinen führt, steht dies mit hoher Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit der bei AE beobachteten abgeschwächten Barrierefunktion der Haut (siehe unten) [Vickery 2007, Hudson 2006].

Neben dem Filaggrin-Gendefekt wurden in der Vergangenheit auch genetische Varianten anderer epidermaler Strukturen (z. B. vom Stratum corneum) beschrieben, die gehäuft bei Patienten mit AE auftreten und ebenso einen Barrieredefekt der Haut erklären könnten [Vasilopoulos et al. 2004, Söderhall et al. 2007]. Details bleiben heute jedoch noch Gegenstand intensiver Forschung.

1.6. Immunpathophysiologie

Der am Anfang der Erkrankung stehende auslösende Mechanismus für das Atopische Ekzem ist bis heute weitestgehend unbekannt.

Allerdings soll die oben genannte Funktionsstörung der Hautbarriere ein erleichtertes Eindringen von Umweltallergenen (z. B. Pollen, Hausstaubmilbenprodukte etc.) ermöglichen [Cork et al. 2006, Hudson 2006], die dann in der Haut das adaptive Immunsystem aktivieren und die typische Allergie- und Entzündungskaskade beim AE einleiten. Vermutlich geschieht dies unter anderem durch eine Aktivierung von T-Zellen und der Induktion verschiedener Rezeptoren auf Effektorzellen und wird gleichzeitig bei vielen Patienten mit AE durch die oben beschriebene genetische Prädisposition zum Zytokinmilieu einer "T_H2-Dominanz" unterstützt [Novak et al. 2009, Bieber 2008].

Dabei soll der allergischen Reaktion eine Sensibilisierungsphase vorausgehen, in der Antigenpräsentierende Zellen (APZ) und B-Lymphozyten nach der Interaktion mit eingedrungenen Allergenen ausdifferenzieren und in großen Mengen Allergen-spezifisches IgE freisetzen. So kann vor allem bei Patienten mit sehr schwer ausgeprägtem Atopischem Ekzem ein massiv erhöhter Serumspiegel von freiem, nicht-zellgebundenem IgE gefunden werden und mehrere Studien lassen vermuten, dass diesem erhöhten IgE-Spiegel eine

entscheidende Rolle im weiteren Verlauf des AE zukommt [Holgate et al. 2005, Allam et al. 2006, Miraglia et al. 2006, Werfel 2009].

IgE-Antikörper binden über ihren (konstanten) Fc-Teil an hochaffine Fcε-Rezeptoren, die vor allem auf Mastzellen und basophilen Granulozyten, aber auch auf Dendritischen Zellen, Langerhanszellen sowie anderen Zellen des Immunsystems (z.B. eosinophile Granulozyten) vorkommen. Durch Quervernetzung von IgE-Molekülen an Fcε-Rezeptoren kommt es über eine Signalkaskade zur Aktivierung der entsprechenden Zelle und vor allem bei Mastzellen und Basophilen zur Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren (z.B. Leukotriene) mit den entsprechenden allergischen und entzündlichen Folgereaktionen. Beim AE ist die Ausschüttung von Mediatoren pathologisch gesteigert und kann so wie oben beschrieben zum typisch klinischen Bild einer geröteten Haut mit entzündlichem Charakter führen.

Ebenso exprimieren Dendritische Zellen und Langerhanszellen beim AE Fcε-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche und präsentieren so den T-Zellen die jeweiligen Antigene [Bieber et al. 1992, Novak et al. 2005 (b)]. Ausgelöst durch die Bindung zwischen IgE und Fcε-Rezeptor, produzieren diese Zellen zusätzlich eine Reihe von Mediatoren, die als chemotaktische Signale weitere T-Zellen anlocken und über einen bisher weitestgehend unverstandenen Mechanismus aus Antigenpräsentation, T_H2-Polarisierung und neuer Zytokinausschüttung ein proinflammatorisches Milieu fördern und auf diese Weise die eingeleitete Allergie- und Entzündungskaskade aufrechterhalten bzw. sogar noch weiter verstärken können [Novak 2009, Bieber 2008, Bieber 2007, Novak et al. 2004, Reich et al. 2001]. Dabei korreliert die Dichte der Fcε-Rezeptoren auf der Zelloberfläche der entsprechenden Zellen mit dem aktuellen Schweregrad des Atopischen Ekzems sowie mit der jeweiligen Höhe des IgE-Serumspiegels [Stone et al. 2010, Novak 2009, Macglashan 2005]. Allerdings ist die genaue Bedeutung der Rezeptordichte für die Pathophysiologie des Atopischen Ekzem bis heute noch nicht eindeutig verstanden.

Neben IgE-Antikörpern gegen Umweltallergene wurden in der Vergangenheit auch wiederholt IgE-Antikörper gegen körpereigene Proteine mit einer gewissen Homologie zu Umweltallergenen (sog. "molecular mimicry") beschrieben. Diese Autoreaktivität scheint bereits innerhalb der ersten Lebensjahre und in Abhängigkeit zum Schweregrad der AE zu entstehen [Mothes et al. 2005, Altrichter et al. 2008], so dass derzeit zusätzlich die Hypothese dieser IgE-Autoantikörper als Erhaltungsfaktor für das AE diskutiert wird [Bieber 2008].

Da die vermutete Immunpathophysiologie jedoch erst noch im Detail weiter erforscht bzw. bestätigt werden muss [Novak 2009], kann die Therapie des AE zum heutigen Zeitpunkt lediglich symptomorientiert stattfinden.

1.7. Therapiemöglichkeiten

Für die Behandlung der Patienten mit AE gibt es eine Vielzahl von Arzneimitteln und Therapieverfahren, die individuell auf den Patienten abgestimmt werden sollten.

1.7.1. Stufentherapie gemäß AWMF-Leitlinie

Sämtliche existierenden Therapieansätze, die beim AE möglich sind, wurden von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) in einer S2 Leitlinie für Neurodermitis (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/027) zusammengefasst [Werfel et al. 2008].

Auf dort angesprochene alternativ- und komplementärmedizinische Therapieformen wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen, da hierzu größtenteils kontrollierte wissenschaftliche Studien zu Aussagekraft und Wirksamkeit fehlen. Vielmehr interessieren in der vorliegenden Arbeit die Therapiemöglichkeiten, die von der AWMF positiv bewertet und vorgeschlagen werden.

Neben nichtmedikamentösen Therapieverfahren (z. B. Neurodermitisschulungen, Einhaltung spezieller Diäten) empfiehlt die Leitlinie den Einsatz von Medikamenten bei AE einem Stufenplan entsprechend [Akdis et al. 2006]. Diese Stufentherapie berücksichtigt die individuelle Schwere und den Krankheitsverlauf des jeweiligen Patienten und hat die in Abbildung 1 aufgeführten Komponenten.

Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen <i>plus</i> Immunmodulierende systemisch Therapie (z.B. Cyclosporin A)
Stufe 3: Moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen <i>plus</i> Klasse 2 bis 3 topische Glukokortikoide und/oder topische Calcineurininhibitoren
Stufe 2: Leichte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufe <i>plus</i> antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe, Klasse 1 bis 2 topische Glukokortikoide und/oder topische Calcineurininhibitoren
Stufe 1: Trockene Haut	Topische Therapie: Emollientien, Hydratation der Haut Triggerfaktoren vermeiden oder reduzieren

Abbildung 1: Stufentherapie beim Atopischen Ekzem [Werfel et al. 2008].

So rät die Leitlinie also z. B. bei persistierenden und schwer ausgeprägten Ekzemformen (Stufe 4) zu einer Kombination aus topischer Basistherapie (z. B. feuchtigkeitsspendende Hautcremes), topischer antipruriginöser und antiseptischer Therapie (z. B. Calcineurininhibitoren- oder Glukokortikoidsalben unterschiedlicher Wirkungsstufen) und systemischer immunmodulierender Therapie (z. B. Cyclosporin A).

Bei vielen Patienten kann diese Kombinationstherapie eine vorübergehende symptomatische Linderung der Beschwerden bewirken. Aber die Erfahrung zeigt, dass gerade Patienten, die an sehr schweren Verlaufsformen des AE leiden, meist nur wenig bis gar nicht von diesem Therapieschema profitieren. Auch nach vielfachen Behandlungsversuchen bleibt die gewünschte klinische Besserung der Betroffenen oft aus, so dass in einigen Fällen bereits von therapieresistentem AE gesprochen wird [Darsow et al. 2010].

1.7.2. Immunglobulin E als neuer Therapieansatz

Die Rolle des IgE beim Atopischen Ekzem ist zwar noch nicht eindeutig verstanden, dennoch wird die Bedeutung dieses Immunglobulins in der Immunpathophysiologie der Erkrankung immer wieder diskutiert [Leung et al. 2003, Holgate et al. 2005, Bieber 2008]. Ein neuer experimenteller Therapieansatz setzt daher genau an diesem Punkt an und beschäftigt sich mit der Reduktion des bei manchen AE Formen pathologisch erhöhten IgE-Spiegels im Serum.

Eine Methode ist das selektive "Herausfiltern" von Immunglobulinen (inklusive IgE) aus dem Serum mittels selektiver Plasmapherese. So beschrieben Kasperkiewicz et al. erstmals 2011 in einer Pilotstudie, dass der IgE-Spiegel beim AE mit mehrmalig wiederholter Immunadsorption gesenkt werden kann und dies zu einer Linderung der klinischen Symptomatik des AE führt [Kasperkiewicz et al. 2011].

Eine andere Methode ist die gezielte Anti-IgE-Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab. Dieser wurde 2005 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für allergisches Asthma zugelassen und seitdem bereits auch in mehreren Studien zum AE mit unterschiedlichen Erfolgen eingesetzt [Belloni et al. 2007, Belloni et al. 2008, Andres et al. 2008, Sheinkopf et al. 2008, Caruso et al. 2010].

2. Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Wie bereits angesprochen, wird die Rolle von IgE-Antikörpern in der Pathogenese des Atopischen Ekzems seit vielen Jahren diskutiert [Bieber 2008]. Auch wenn diese bis heute nicht eindeutig verstanden bleibt, schürte der neu entdeckte und vor einigen Jahren bei schwerem Asthma zugelassene Anti-IgE-Antikörper Omalizumab (OMZ) große Hoffnungen für eine erfolgreiche Behandlung des AE. Vor allem aber die besonders therapiebedürftigen schwer ausgeprägten Formen des AE weisen meist einen IgE-Wert weit über dem vom Hersteller vorgegebenen und zugelassenen Einsatzbereich von OMZ auf und eignen sich daher in der Regel kaum für eine IgE-senkende Therapie mit diesem Anti-IgE-Antikörper. Dementsprechend überschaubar ist die Anzahl von Behandlungsberichten mit OMZ bei AE und die klinischen Erfolge sehr wechselnd [Belloni et al. 2007, Ben-Shoshan 2008, Heil et al. 2010]. Bei einem Patienten mit schwerem AE sind IgE-Spiegel von 10.000 IE/ml oder mehr

keine Seltenheit. Da OMZ IgE stöchiometrisch bindet [Chang 2000, Belliveau 2005] wäre für eine adäquate Therapie dieser hohen IgE-Spiegel theoretisch eine riesige Menge OMZ nötig, die jedoch praktisch nicht mehr vertretbar ist.

Daraus entwickelte sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit, ob bei Patienten mit schwer ausgeprägtem AE und erhöhten IgE-Spiegeln der freie IgE-Spiegel zunächst mit einer selektiven Plasmapherese (Immunapherese) reduziert werden und anschließend mit konsequenter Anti-IgE-Antikörper Therapie auf einen Bereich gesunder Erwachsener (<100 IE/ml) weiter abgesenkt und über mehrere Monate auf diesem niedrigen Niveau gehalten werden kann.

Weitere Untersuchungen verfolgten das Ziel, eine potentiell durch die experimentelle Studientherapie gelungene Absenkung des freien IgE-Spiegels genauestens im Hinblick auf objektive und subjektive klinische Besserung des AE zu betrachten und so einen kritischen Beitrag bei der aktuellen Bewertung der Bedeutung des IgE in der Pathogenese des AE zu leisten.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es also, eine entsprechende investigator-initiated, offene, nicht-verblindete Pilotstudie zur experimentellen Kombinationstherapie von therapeutischer Immunapherese und Anti-IgE-Antikörper Therapie bei Patienten mit generalisiertem schwerem Atopischem Ekzem und erhöhten IgE-Spiegeln zu kreieren und durchzuführen sowie diese im Hinblick auf Machbarkeit, Sicherheit und klinischen Erfolg zu evaluieren, um darauf gegebenenfalls weiterführende Studien aufbauen zu können.

3. Methodik

3.1. Studienplanung

3.1.1. Literaturrecherche

Relevante und aktuelle Literatur zu Atopischem Ekzem (Atopische Dermatitis, endogenes Ekzem), Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab), Immunapherese und Immunglobulin E wurde über PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) in der bibliographischen Datenbank der National Library of Medicine (NLM) recherchiert.

Der Zugriff auf entsprechend gefundene Publikationen erfolgte über die Elektronische Zeitschriftenbibliothek der Bayerischen Staatsbibliothek München.

3.1.2. Studienprotokoll

Im Einklang mit den *Ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen* der Deklaration von Helsinki [World Medical Association 2008] wurde für die vorliegende Pilotstudie ein Studienprotokoll (Prüfplan) gemäß den "Richtlinien Guter Klinischer Praxis" der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [European Medicines Agency 2002] und unter Berücksichtigung der "Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V)" [Bundesministerium der Justiz 2006] entworfen. Nach Anpassungen bzw. Ergänzungen wurde das Studienprotokoll von der zuständigen Ethikkommission der Fakultät für Medizin der TU München sowie der Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut genehmigt und in der Studie in der "Version vom 09.03.2010" angewandt.

3.1.3. Patienteninformation und -einwilligung

Nach ausführlicher Recherche zum Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil des in der Studie eingesetzten Medizinprodukts TheraSorb LIFE18 Immunapheresegerät [Zillikens et al. 2007, Miltenyi 2008] und des verwendeten Medikaments Omalizumab (Xolair® von Fa. Novartis) in den offiziellen Zulassungsinformationen der EMA [EMA 2009] sowie in aktuellen Publikationen unter MEDLINE, wurde eine umfassende "Patienteninformation und -einwilligung" entsprechend den Empfehlungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen [Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen 2008] erarbeitet. Nach verschiedenen Anpassungen wurde diese von der zuständigen Ethikkommission und der Bundesoberbehörde genehmigt und in ihrer "Version vom 28.11.2009" (siehe Anhang) in der Studie eingesetzt.

3.1.4. Versicherung

Für die an der Studie teilnehmenden Patienten wurde über das Münchner Studienzentrum der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München (TUM) eine Probandenversicherung sowie eine Wegeunfallversicherung bei HDI-Gerling Industrie Versicherung AG München abgeschlossen.

3.2. Studiengenehmigung

3.2.1. Anmeldung bei EMA

Die vorliegende Pilotstudie wurde im Studienregister European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT) der Europäischen Arzneimittelagentur angemeldet und erhielt die EudraCT-Nummer 2009-014582-51.

3.2.2. Votum der zuständigen Ethikkommission

Bei der zuständigen Ethikkommission, der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der TU München, wurde nach § 40 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz (AMG) sowie § 7 der Rechtsverordnung nach § 42 Abs. 3 AMG (GCP-V) ein Antrag zur Prüfung der ethischen und rechtlichen Zulässigkeit der vorliegenden Studie gestellt.

Eine zustimmende Bewertung der Pilotstudie wurde durch die genannte Ethikkommission am 16.10.2009 unter der Projektnummer 2486/09 erteilt.

3.2.3. Votum Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut

Ein Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut, wurde nach § 40 Abs. 1 Satz 2 Arzneimittelgesetz (AMG) sowie § 7 der Rechtsverordnung nach § 42 Abs. 3 AMG (GCP-V) gestellt und die Studie durch das Paul-Ehrlich-Institut am 26.03.2010 unter der Vorlage-Nummer 969/01 genehmigt.

3.3. Studienpopulation

3.3.1. Anzahl und Geschlechterverteilung

Die Studie sollte generell die Machbarkeit und ggf. den klinischen Erfolg der durchgeführten experimentellen Therapie nachweisen, um darauf eine weiterführende Studie aufzubauen. Um auch seltene Ereignisse mit angemessener Wahrscheinlichkeit (15%) mit einer Chance von 80 % mindestens einmal zu beobachten wurde eine Fallzahl von 10 Personen gewählt. Geschlechtsspezifische Unterschiede waren bei der Studie nach derzeitigem Wissensstand nicht zu erwarten, so dass eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter vernachlässigt wurde.

3.3.2. Rekrutierung

Aus dem Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der TU München (Studienzentrum) wurden 26 Patienten mit schwerem AE mit einem kurzen

Informationsbrief zur Studie angeschrieben. Nach Kontaktaufnahme seitens der Patienten, über E-Mail oder telefonisch, wurde das allgemeine Studienkonzept mit 22 Patienten am Telefon besprochen. Nach diesem ersten Telefoninterview wurden 12 Patienten zu einem detaillierten Informationsgespräch inklusive Screening (siehe unten) ins Studienzentrum eingeladen. Davon erfüllten 6 Patienten alle Einschlusskriterien ohne gleichzeitiges Vorliegen von Ausschlusskriterien, so dass diese in die Studie aufgenommen wurden.

Über die "Spezialsprechstunde Atopisches Ekzem" des Studienzentrums wurden 6 Patienten zur Studie informiert und davon 4 Patienten nach Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen.

3.3.3. Einschlusskriterien

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Patienten alle der folgenden **Einschlusskriterien** erfüllen:

- Generalisiertes Atopisches Ekzem diagnostiziert durch erfahrenen Hautarzt,
- Serum IgE über 700 IU/ml zum Rekrutierungszeitpunkt,
- schweres Atopisches Ekzem (entspricht SCORAD größer als 50) in letzten 6 Monaten,
- Therapieresistenz oder Rezidiv nach mindestens 2 bisher durchgeführten systemischen Therapien (z. B. Kortikosteroide, Cyclosporin A oder andere Immunsuppressiva), mindestens 4 Wochen vor Studienbeginn beendet,
- keine systemische Therapie neben Omalizumab im gesamten Studienverlauf mit Ausnahme von Asthmamedikation, Anti-Allergika und Antikonzeption,
- Bereitschaft, adjuvante Basistherapie und topische Therapie im gesamten Studienverlauf zu dokumentieren,
- Volljährigkeit (über 18 Jahre) und voll geschäftsfähig zum Rekrutierungszeitpunkt,
- beide Eltern kaukasischer Herkunft,
- Wohnort im Einzugsbereich des Studienzentrums (Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TU München),
- schriftliche Einverständniserklärung, freiwillig an der Studie teilzunehmen.

Patienten mit Atopischem Ekzem, bei denen gleichzeitig ein allergisches Asthma bronchiale und/oder eine Allergische Rhinitis bestand, konnten ebenso in die Studie aufgenommen werden.

3.3.4. Ausschlusskriterien

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei denen trotz Erfüllen aller Einschlusskriterien mindestens eines der folgenden **Ausschlusskriterien** vorlag:

- Chronische Erkrankungen neben Atopischem Ekzem, Asthma bronchiale und/oder Allergischer Rhinitis (z. B. Diabetes mellitus, Blutgerinnungsstörungen, etc.),
- Autoimmunerkrankungen,
- Kardiopulmonale und/oder kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese,
- Allergien gegen in der Studie verwendete Materialien und/oder Medikamente,
- systemische Infektionen (z. B. HIV positiv),
- Dauermedikation (neben Medikamenten zur Empfängnisverhütung, Asthmamedikation und Anti-Allergika),
- Schwangerschaft, Stillen (für die gesamte Dauer der Studientherapie plus 3 Monate darüber hinaus),
- weibliche Patienten im gebärfähigen Alter ohne hocheffektive Form der Antikonzeption (Versagerrate bei „hocheffektiv“ kleiner 1 %, zutreffend z. B. bei „Antibabypille“ oder Vaginalring),
- parasitäre Erkrankungen oder zurückliegender bzw. geplanter Aufenthalt in entsprechenden Endemiegebieten (z. B. Afrika, Indien).

3.4. Studienkonzept und –ablauf

3.4.1. Studienkonzept

Das Konzept der vorliegenden Studie war es, erhöhte IgE-Spiegel bei Patienten mit schwerem AE zunächst mit Immunapheresen soweit wie möglich zu senken und anschließend durch regelmäßige Applikation des Anti-IgE-Antikörper Omalizumab längerfristig weiter zu reduzieren bzw. auf einem tiefen Niveau zu halten.

3.4.2. Studienablauf

Die Studie gliederte sich in die drei Phasen Screening, Studientherapie und Nachbeobachtung. Sowohl die Studientherapiephase mit Immunapherese und Verabreichung von OMZ als auch die Nachbeobachtungsphase bestanden aus jeweils 24 Wochen, so dass die Studie pro Patient insgesamt 20 Termine über 49 Wochen umfasste:

Screening (Studienwoche -1)

Ig-Apherese (Studienwoche 1)

14-tägige Konsultationen A (Studienwoche 3 bis 11)

3-Monatskonsultation (Studienwoche 13)

14-tägige Konsultationen B (Studienwoche 15 bis 23)

6-Monatskonsultation (Studienwoche 25)

Nachbeobachtung (Studienwoche 29 bis 49)

Das **Screening** beinhaltete ein ausführliches Gespräch bzgl. des Studienhintergrundes, die Patientenaufklärung und Durchsprechen der Einverständniserklärung inklusive Fragebogen sowie das genaue Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien. Eine umfassende Anamnese sowie ein allgemeiner körperlicher Untersuchungsstatus gemäß Klinikstandard (inkl. Vorerkrankungen, Risikofaktoren, vorausgegangener Therapien, Schweregrad des AE mit SCORAD und Visueller Analogskala (VAS)) wurden erhoben und die aktuelle adjuvante Basis- und topische Therapie erfragt. Für ein orientierendes Routinelabor (großes Blutbild (BB), klin. Chemie inkl. Serumkalzium, CRP) und für die Messung von Gesamt IgE im Serum wurden den Patienten entsprechende Blutproben entnommen.

Insofern die Untersuchungen im Screening eine Teilnahme erlaubten und die Patienten nach ausführlicher Aufklärung (Informed Consent) sowie ausreichender Bedenkzeit ihr Einverständnis zur Studienteilnahme auf der "Patienteninformation und -Einwilligung" mit Unterschrift bestätigten, wurde die **Studientherapie** begonnen.

Zur initialen, maximal möglichen Reduktion des IgE-Spiegels wurden zunächst bis zu fünf Sitzungen Immunapherese (siehe unten) an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Anschließend wurde für 24 Wochen alle 14 Tage eine definierte Dosis des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab (siehe unten) verabreicht.

Dabei fand an allen Terminen der Studientherapie eine Beurteilung des Schweregrades des AE (SCORAD, Visuelle Analogskala) und eine Photodokumentation des Hautbefundes im klinikeigenen Fotolabor statt. Zusätzlich wurden potentielle unerwünschte Ereignisse sowie deren Anzeichen sorgfältig erfasst, den Patienten Blutproben für Gesamt IgE, freies IgE, TARC und Sicherheitsparameter (BB, klin. Chemie inkl. Serumkalzium, CRP) entnommen und der Verbrauch an Medikamenten für adjuvante Basis- und topische Therapie erfasst.

An den Terminen der 3-Monatskonsultation und 6-Monatskonsultation wurde ergänzend zum aufgeführten Vorgehen ein Pricktest und ein Atopie-Patch-Test (APT) wie unten beschrieben durchgeführt, insofern dies der Hautzustand erlaubte und die Tests auch bei Studienbeginn möglich waren.

In der Phase der **Nachbeobachtung** über 24 Wochen wurde Omalizumab nicht mehr verabreicht. Vielmehr wurden die Patienten einmal alle 4 Wochen einbestellt, um den weiteren Verlauf des AE nach Beendigung der Studientherapie zu eruieren. Hierzu wurden wie an den vorausgegangenen Terminen klinische (SCORAD, VAS, Photodokumentation) und hämatologische (Gesamt IgE, freies IgE, TARC, BB, klin. Chemie inkl. Serumkalzium, CRP) Parameter erhoben, potentielle unerwünschte Wirkungen oder deren Anzeichen genauestens dokumentiert und die verbrauchte Medikation adjuvanter Basis- und topischer Therapie festgehalten.

Tabelle 4 (S.25) gibt eine Übersicht über alle im Studienverlauf vorgesehenen Untersuchungen, Tests, Laborkontrollen und Handlungsvorgaben (Terminvereinbarung, Dokumentation etc.). Mit einem "X" wird angegeben, zu welchem Zeitpunkt der jeweilige Parameter durchgeführt bzw. erhoben wurde.

3.4.3. Datenerhebungsbögen

Zur Dokumentation der Studientherapie und der erhobenen Befunde in anonymisierter Form wurden eigene Datenerhebungsbögen entworfen. Diese "Konsultationsbögen" wurden während der Studienplanung in sieben verschiedenen Ausführungen jeweils für die oben genannten einzelnen Studientermine "Screening", "Ig-Apherese", "14-tägige Konsultationen A", "3-Monatskonsultation", "14-tägige Konsultationen B", "6-Monatskonsultation" und "Nachbeobachtung" kreiert. Eine exemplarische Auswahl der Konsultationsbögen findet sich im Anhang.

Tabelle 4: Übersicht Studienablauf

	Screening		Therapiephase				Nach- beobachtung
	-1	1	14-tägig A	3. Monat	14-tägig B	6. Monat	28-tägig
Woche Nr.	-1	1	3, 5, 7, 9, 11	13	15, 17, 19, 21, 23	25	29, 33, 37, 41, 45, 49
Einverständniserklärung	X						
Anamnese	X						
Körperl. Untersuchung	X	X	X	X	X	X	(X nur in 37, 49)
Erfassung topische Therapie	X	X	X	X	X	X	X
großes Blutbild	X	X	X	X	X	X	X
Klin. Chemie (inkl. Kalzium)	X	X	X	X	X	X	X
CRP	X	X	X	X	X	X	X
Ig-Apherese		X					
IgE	X	X	X	X	X	X	X
TARC		X	X	X	X	X	X
SCORAD	X	X	X	X	X	X	X
Photodokumentation		X	X	X	X	X	X
Visuelle Analogskala		X	X	X	X	X	X
Prick-Test		X		X		X	
Atopie-Patch-Test		X		X			
Injektion Omalizumab		X	X	X	X	X	
Erfassen unerwünschter Ereignisse		X	X	X	X	X	X
1 Stunde Überwachung		X	X	X	X	X	
Dokumentation	X	X	X	X	X	X	X
Terminvereinbarung	X	X	X	X	X	X	X

3.4.4. Datenschutz

Jedem Studienpatienten wurde vor Beginn der Studientherapie ein dreistelliger Patientencode zugeordnet. Dieser diente als verschlüsselte Identifizierung für die Studiendokumentation.

Der entsprechende Entschlüsselungscode wurde in einem eigenen Ordner getrennt von der Studiendokumentation im öffentlich nicht zugänglichen Bereich der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein aufbewahrt.

Alle erhobenen Daten, klinischen Befunde und die Auswertung sind somit nur mittels des Entschlüsselungscodes einem individuellen Patienten zuordenbar.

3.5. Studientherapie

3.5.1. Therapeutische Apherese

3.5.1.1. Allgemeines

Bei der therapeutischen Apherese handelt es sich um eine Methode zur Entfernung von zellulären und/oder gelösten Bestandteilen aus dem Blut des Patienten. Dabei beruht die Wirkungsweise darauf, dass Substanzen, die in zu großer Menge vorliegen und eine Schlüsselrolle bei der jeweiligen zu behandelnden Krankheit spielen, eliminiert werden. In der vorliegenden Studie ist der angenommene und zu evaluierende Schlüsselparameter der massiv erhöhte IgE Serumspiegel, der bei der Studienpopulation mittels Immunapherese auf ein Minimum gesenkt werden sollte.

Die therapeutische Apherese stellt heute ein anerkanntes Verfahren dar und kann auf zwei verschiedene Arten, als (unselektive) Plasmapherese oder als selektive Apherese, durchgeführt werden.

Bei der (*unselektiven*) *Plasmapherese* wird Patientenplasma durch eine Substitutionslösung, die körpereigenes („gesundes“) Plasma simuliert, vollständig ersetzt. Dafür ist zunächst die Trennung des Blutplasmas von den zellulären Bestandteilen notwendig, was heute mittels verschiedener auf dem Markt angebotener Techniken (Zentrifugation, Filtration etc.) erreicht werden kann. Nach erfolgreicher Trennung wird das Plasma bei der Plasmapherese verworfen, durch eine Plasmaersatzlösung substituiert und anschließend dem Patienten wieder zusammen mit den zellulären Blutbestandteilen zugeführt [Incorvaia et al. 2008]. Durch die Plasmapherese wird ein Großteil der pathogenen, gleichzeitig aber auch der physiologischen Proteine aus dem Blut entfernt. Insbesondere entsteht so u. a. ein Mangel an Gerinnungsfaktoren, der letztendlich den entscheidenden limitierenden Faktor für die Volumengröße des Plasmaaustausches darstellt (Gefahr von Blutungen).

Beim therapeutischen "Austausch" größerer Plasmamengen wird auch Gefrorenes Frischplasma (GFP), ein aus einer Vollblutspende gewonnenes Blutprodukt, das sämtliche humanen Plasmabestandteile (Gerinnungsfaktoren, Albumin, etc.) in physiologischer Konzentration enthält, als Substitutionslösung verwendet. So können zwar Blutungs- und andere potentiell durch Mangel an physiologischen Plasmabestandteilen entstehenden Risiken verringert werden, gleichzeitig müssen jedoch die Risiken, die die Transfusion eines

Blutprodukts birgt (z. B. Anaphylaktischer Schock, Herz-Kreislauf-Störungen, Infektionsübertragung, Lungenembolie), in Kauf genommen werden [Mueller-Eckhardt et al. 2002].

Im Gegensatz dazu wird bei der *selektiven Apherese* die jeweilige pathogene Substanz oder Substanzklasse gezielt aus dem zirkulierenden Blutkreislauf des Patienten extrahiert. In heute standardisierten Verfahren wird antikoaguliertes Blut wie bei der Plasmapherese zunächst in Plasma und zelluläre Bestandteile aufgetrennt. Dann wird das Plasma zur selektiven Entfernung der jeweiligen pathogenen Substanz stetig einem Adsorptionssystem zugeführt. Alle anderen Plasmabestandteile verbleiben im Plasma. Anschließend wird dem Patienten das eigene „gereinigte“ Plasma wieder refundiert, so dass eine risikobehaftete Substitutionstherapie vollständig vermieden werden kann.

3.5.1.2. Immunapherese

Die selektive Apherese von Antikörpern (Immunglobulinen) und/oder Immunkomplexen wird auch als Immunapherese, Immunglobulin(Ig)-Apherese oder Immunadsorption bezeichnet. Es stellt heute in Deutschland je nach Indikation ein gängiges Therapieverfahren dar, das bereits in verschiedenen Fachgebieten eingesetzt wird.

Tabelle 5: Anwendungsbeispiele für Immunapherese

Kardiologie	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatative Kardiomyopathie
Neurologie	<ul style="list-style-type: none"> • Myasthenia gravis • Guillain-Barré-Syndrom • Multiple Sklerose
Rheumatologie	<ul style="list-style-type: none"> • Systemischer Lupus erythematodes (SLE) • Rheumatoide Arthritis • Vaskulitiden
Nephrologie	<ul style="list-style-type: none"> • Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) • Goodpasture-Syndrom
Dermatologie	<ul style="list-style-type: none"> • Pemphigus vulgaris
Hämatologie	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) • Autoimmunhämolytische Anämie

Transplantation	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarktransplantation (ABO-Inkompatibilität) • antikörpervermittelte Abstoßungsreaktionen
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus Typ 1 • Primäre biliäre Zirrhose • paraneoplastische Syndrome (z. B. Lambert-Eaton-Syndrom)

3.5.1.3. TheraSorb™ - Ig flex mit LIFE 18™ Apherese-Einheit

In der Studie wurde die therapeutische Immunapherese mit TheraSorb™-Ig flex Adsorbent und der LIFE 18™ Apherese-Einheit (beides Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Deutschland) durchgeführt.

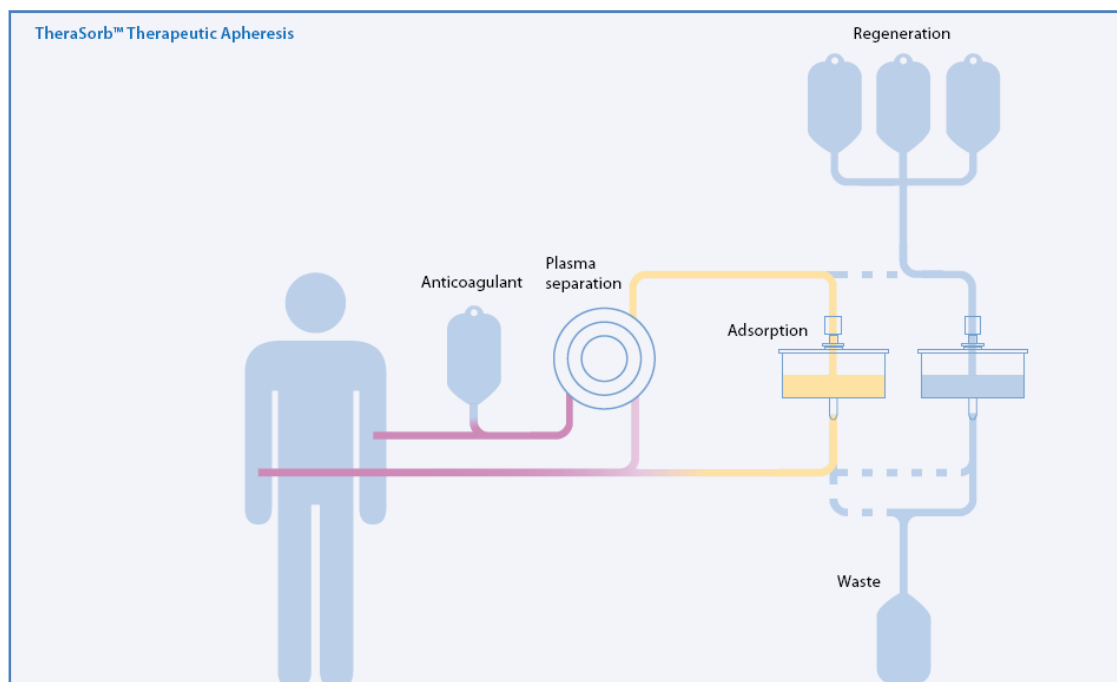


Abbildung 2: Funktionsprinzip Immunapherese. Mit freundlicher Genehmigung erhalten von der Fa. Miltenyi.

In diesem standardisierten Verfahren [Koll 1998, Günther et al. 2008] wird den Patienten kontinuierlich Blut entnommen, einem extrakorporalen Kreislauf zur Immunglobulin-Apherese zugeführt und unmittelbar danach wieder infundiert.

Das Kernstück bildet dabei der TheraSorb™ - Ig flex Adsorber, dessen Matrix 45 ml feuchte Sepharose™ CL-4B gekoppelt mit anti-humanen Ig-Antikörpern aus dem Schaf, suspendiert in 0,9% Natriumchloridlösung, enthält. Unter Sättigungsbedingungen bindet 1 ml Antikörper-gekoppelte Sepharose mindestens 10 mg humanes Immunglobulin.

Bei der Passage über die Adsorbermatrix werden Immunglobulin G, Immunglobulin A, Immunglobulin E, Immunglobulin M sowie Immunkomplex durch die Sepharose-gekoppelten Antikörper aus dem Plasma spezifisch gebunden. Die Adsorber sind regenerierbar, so dass durch mehrfache Beladung höhere Adsorptionsraten erzielt werden können [Miltenyi 2008].

3.5.1.3.1. Behandlungsablauf



Abbildung 3: Patient während Immunapherese mit LIFE 18™ Apherese-Einheit

In der Studie wurde die Immunadsorption mit Hilfe der LIFE 18™ TheraSorb Apherese-Einheit (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Deutschland) durchgeführt.

Über einen kubitalen Zugang (17 Gauge Vasofix® Safety Kanüle, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) beziehungsweise einen Shaldon-Katheter (Arrow GmbH, Erding, Deutschland) am Hals wurde den Patienten mit einer Flussrate bis maximal 70 ml pro Minute

kontinuierlich venöses Blut entnommen und im LIFE 18™ - Disk Separator (Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Deutschland) durch Filtration in Plasma und zelluläre Bestandteile aufgetrennt [Miltenyi 2008].

Im nächsten Schritt wurde nur das Plasma mit einer Flussrate bis maximal 30 ml pro Minute über das Ig-flex Adsorptionssystem geleitet. Für die Behandlung eines Patienten wurden dabei zwei Ig flex Adsorber (Adsorberpaar) eingesetzt, die während einer Behandlung wechselweise zum Einsatz kamen und mehrfach beladen und regeneriert wurden (= Zyklen).



Abbildung 4: Adsorberpaar – ein Adsorber (gelb) wird gerade von Plasma durchspült, während der andere (weiß) regeneriert wird.

Immer nach Erreichen des voreingestellten Beladevolumens von 150 ml Plasma eines Adsorbers, wurde das Plasma über den anderen Adsorber gepumpt, damit der beladene Adsorber regeneriert werden konnte. Hierzu wurden nach Auswaschen des Plasmas mit physiologischer Kochsalzlösung verschiedene Pufferlösungen verwendet, wobei zuerst eine Spülung mit 115 ml Glycin/HCl-Lösung (pH = 2,8), dann mit 115 ml phosphatgepufferter Kochsalzlösung (TheraSorb™ PBS (30 mM PO₄), pH = 7,4)) und abschließend mit 130 ml physiologischer Kochsalzlösung erfolgte.

Gleichzeitig wurde das bereits "gefilterte" Plasma und die zellulären Blutkomponenten wieder zusammengeführt und dem Patienten über einen zweiten venösen Zugang (17, 18 oder 20 Gauge Vasofix® Safety Kanüle, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) am anderen Arm zurückgeführt.

Nach Erreichen des letzten Zyklus (siehe unten) wurde den Patienten das im Schlauchset und den Adsorbern befindliche Blut- und Plasmavolumen refundiert und der Patient nach vollständiger Reinfusion vom Apheresesystem getrennt. Beide Adsorber wurden anschließend mit 500 ml Glycin-HCl-Lösung gespült und nach Konservierung mit jeweils 500 ml PBS-

Azide-Lösung (mit 0,01% Natriumazid versetzte PBS-Lösung) durch kräftiges Schwenken suspendiert und bei +4°C im Kühlschrank mit der Oberseite nach unten gelagert.

Als Antikoagulationsregime innerhalb des Adsorptionssystems wurde bei allen Patienten eine Kombination von Acid-Citrate-Dextrose A (ACD-A) 1:22 mit initialem Heparinbolus (60 IE/kg Körpergewicht) und anschließender kontinuierlicher bzw. intermittierender Heparingabe von 1000 bis 2000 IE/h über einen Perfusor (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) bzw. manuell gewählt. Am Arm der Blutrückgabe wurden den Patienten zusätzlich als Prophylaxe einer eventuell auftretenden Hypokalzämie bei Einsatz von ACD-A je nach Blutflussrate kontinuierlich 1 – 10 ml Calciumgluconat 10% B. Braun Injektionslösung pro Stunde über einen Perfusor (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) infundiert.

Die Anzahl der Beladungszyklen der Adsorber wurde vor jeder Behandlung individuell festgelegt und richtete sich in erster Linie nach dem Plasmavolumen des Patienten sowie der Höhe des IgE Ausgangswertes.

Vor jeder Apheresesitzung wurde das Plasmavolumen des zu behandelnden Patienten von der LIFE 18™ Apherese-Einheit auf der Basis von Geschlecht und Körperoberfläche (body surface area = BSA) nach Pearson [Pearson et al. 1995] und die BSA nach der Dubois-Formel automatisch berechnet:

$$\text{Plasmavolumen} = \text{BSA (in m}^2\text{)} \times 1560 \quad \text{für Männer}$$

$$\text{Plasmavolumen} = \text{BSA (in m}^2\text{)} \times 1410 \quad \text{für Frauen}$$

Dubois-Formel: $\text{BSA} = \text{Körpergewicht in kg}^{0.425} \times \text{Größe in cm}^{0.725} \times 0.007184$

Beispiel: Ein 1,80 m großer, 70 kg schwerer Mann hat entsprechend der Dubois Formel eine Körperoberfläche BSA von 1,886 m² (= 70^{0.425} x 180^{0.725} x 0.007184) und ein Plasmavolumen von 2943 ml (= 1,886 x 1560).

Nach jeder Apheresesitzung wurde der aktuelle IgE-Spiegel des behandelten Patienten wie unten beschrieben gemessen und das genaue Aphereseschema (Zyklenanzahl, Apheresedauer) für ein bestmögliches Ergebnis weiter angepasst.

3.5.1.3.2. Überwachung der Patienten

Während der gesamten Dauer jeder Ig-Apherese Sitzung standen die Patienten kontinuierlich unter medizinischer Aufsicht, um eventuell auftretende Nebenwirkungen oder bereits deren Anzeichen sofort zu erkennen und unmittelbar medizinisch versorgen zu können.

Zusätzlich wurden während der Immunapherese in regelmäßigen Abständen Blutdruck und Puls gemessen und Laborkontrollen zur Überwachung des Kalziumhaushaltes und der Gerinnung (Partielle Thromboplastinzeit = PTT) durchgeführt. Für den in der Studie nicht eingetretenen Fall einer schweren therapiebedürftigen Nebenwirkung wurden ein Notfallkoffer nach DIN 13232 (Deutsches Institut für Normung, DIN 13232 (D)) sowie ein Sauerstoffversorgungsgerät in unmittelbarer Nähe bereitgehalten.

Um darüberhinaus eine maximale Sicherheit der Patienten gewährleisten zu können, wurden die Patienten für die Dauer der Immunapherese stationär im Studienzentrum, der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, aufgenommen. So standen die Patienten während und nach jeder Apheresebehandlung praktisch ununterbrochen unter stationärer Aufsicht durch Ärzte, Krankenschwestern und Pfleger. Am letzten Tag der Apheresebehandlung durften die Studienpatienten frühestens 60 Minuten nach Behandlungsende sowie nur bei subjektivem Wohlbefinden und unauffälligen Vitalparametern (Blutdruck und Puls) das Studienzentrum verlassen.

3.5.2. Anti-IgE-Antikörper Omalizumab

Omalizumab (OMZ) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E (IgE), der durch rekombinante DNA Technologie hergestellt wird. Er ist zusammengesetzt aus der Grundstruktur eines humanen IgG1-Antikörpers und der Antigenbindungsstelle (Complementarity-determining region, CDR) von Anti-IgE Antikörpern muriner Herkunft [EMA 2009]. In vivo bildet Omalizumab mit freiem IgE einen Komplex begrenzter Größe, indem er freies IgE an der Cε3 Domäne, der Domäne, mit der das Immunglobulin normalerweise an die hochaffinen Fcε-Rezeptoren der Zielzellen des unspezifischen Immunsystems (Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten) bindet und durch deren Degranulation die Allergie- und Entzündungskaskade initiieren kann [Belliveau 2005], bindet. Auf bereits an Zellrezeptoren gebundenes IgE wirkt OMZ verdrängend.

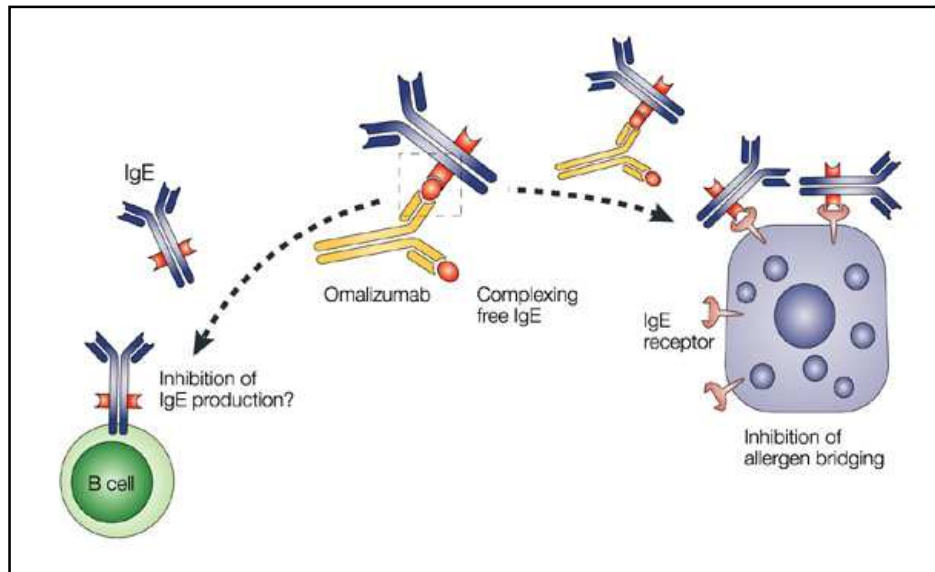


Abbildung 5: Wirkprinzip Omalizumab. Mit freundlicher Genehmigung der Nature Publishing Group übernommen aus Holgate et al. 2003.

Der IgE-Antikörper Omalizumab (Xolair® von Novartis) wurde 2005 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für schweres allergisches Asthma (mit erhöhtem IgE-Spiegel) zugelassen und vor Beginn der vorliegenden Arbeit auch bereits in mehreren experimentellen Studien zum Atopischem Ekzem erfolgreich eingesetzt [Sheinkopf et al. 2008, Ben-Shoshan 2008, Incorvaia 2008].

Omalizumab wird als Pulver in einer Durchstechflasche zusammen mit einem Lösungsmittel geliefert. Daraus wurde vor Ort im Studienzentrum wie unten beschrieben eine Injektionslösung hergestellt und diese dem Patienten subkutan am Bauch injiziert. Nach Studienbeginn wurden in Deutschland zudem auch Xolair Injektionslösungen (als Fertigspritzen) neu von der EMA zugelassen. Da beide Formen der Applikation, Fertigspritze und zu rekonstituierendes Pulver, äquivalente pharmakokinetische Parameter bei gleicher Wirksamkeit aufweisen [Riviere et al. 2008], kam OMZ im Studienverlauf je nach Verfügbarkeit und Apothekenlieferung auch in Form der Fertigspritzen zum Einsatz.

Für die vorliegende Studie wurde die zum Zeitpunkt des Studienbeginns von der EMA zugelassene Maximaldosis von 450 mg Omalizumab (Xolair) als Dosis pro Termin gewählt und den Patienten nach Immunapherese alle 2 Wochen für 24 Wochen injiziert. Im Frühjahr 2011 wurde zwar die zugelassene Maximaldosis des Medikaments von der EMA auf 600 mg erhöht (vgl. Abbildung 6), dennoch wurde im gesamten Studienzeitraum Omalizumab weiterhin in der Dosierung von 450 mg verwendet.

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				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NICHT VERABREICHEN – Daten für eine Dosierungsempfehlung sind nicht verfügbar				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Abbildung 6: Omalizumab Dosierung bei allergischem Asthma. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Novartis Pharma GmbH aus EMA 2011.

Omalizumab in Pulverform wird vom Hersteller in 75 mg oder 150 mg Durchstechflaschen angeboten. Für die in der Studie pro Termin injizierte Dosis von 450 mg wurden 3 Durchstechflaschen mit jeweils 150 mg OMZ verwendet. Jede 150 mg Durchstechflasche wurde mit 1,4 ml Lösungsmittel rekonstituiert und daraus nach ca. 20- bis 40- minütigem Schwenken jeweils 1,2 ml Injektionslösung gewonnen. Gemäß Vorgabe vom Hersteller wurde die pro Durchstechflasche entstandene Lösung separat injiziert, so dass dem Patienten die Gesamtdosis OMZ von 450 mg in drei aufeinanderfolgenden Injektionen (je 150 mg OMZ gelöst in 1,2 ml Lösung) verabreicht wurde. Die Gesamtinjektionsmenge betrug in der Studie bei Verwendung von Xolair in Pulverform je Sitzung somit 3,6 ml. Die angesprochenen Xolair Injektionslösungen sind als Fertigspritzen mit 150 mg OMZ erhältlich. Je nach Verfügbarkeit wurden in der Studie Fertigspritzen mit 150 mg OMZ gelöst in 1 ml Lösung verwendet und den Patienten im Bauchbereich subkutan injiziert. Für die jeweils verabreichte Dosis 450 mg OMZ wurden folglich 3 Fertigspritzen verabreicht.

Nach jeder Injektion einer Dosis Omalizumab (Xolair) standen die Patienten entsprechend der aktuellen Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) für mindestens 1 Stunde im Studienzentrum unter medizinischer Beobachtung, damit eventuell auftretende Nebenwirkungen (z. B. Anaphylaktischer Schock) frühzeitig erkannt und behandelt werden hätten können. Nach dieser Überwachung wurden bei den Patienten erneut die Vitalparameter (Blutdruck, Puls) gemessen. Nur wenn diese unauffällig waren und der Patient auch auf Nachfrage durch das Studienpersonal keine Beschwerden äußerte, durfte das Studienzentrum

verlassen werden. Für den Notfall wurden entsprechende Medikamente und Geräte wie oben beschrieben jederzeit in unmittelbarer Nähe bereitgehalten.

3.6. Parameter

3.6.1. Gesamt Immunglobulin E

Bei den mitgeteilten Werten von Gesamt-IgE handelt es sich um Routinebefunde des Allergielabors der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, die mit ImmunoCAP 250 (Phadia GmbH, Freiburg, Deutschland) oder mit IMMULITE 2000 XPi (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) gemessen wurden.

3.6.2. Freies Immunglobulin E

Die mitgeteilten Werte des freien IgE wurden mit dem Milenia® QuickLine Free IgE in Kombination mit dem Milenia® POCScan Reader (beides Firma Milenia Biotec, Gießen, Deutschland) gemessen.



Abbildung 7: Milenia POCScan Reader

Der Milenia® QuickLine Free IgE ist ein Lateralfuss-Immunoassay für die quantitative Bestimmung von nicht-gebundenem, freiem IgE im Serum. Dabei werden 10 µl einer Serumprobe auf eine Testkassette pipettiert und unmittelbar danach 2 Tropfen Testpuffer, der ein rekombinantes Fusionsprotein (IgE-AviQuant) aus einem hochaffinen IgE-Rezeptor und der konstanten Domäne avianer IgY enthält, zugegeben. IgE-AviQuant bildet mit freiem IgE aus der pipettierten Serumprobe Komplexe, die von monoklonalen Detektorantikörpern auf der Testkassette erkannt und so als farbige Linie sichtbar gemacht werden. Die Farbintensität dieser Linie auf der Testkassette ist dabei direkt proportional zur Konzentration von vorhandenem freiem IgE. Nach 5-minütiger Inkubation bei Raumtemperatur wird die Farbintensität schließlich im Milenia® POCScan Reader photometrisch evaluiert, die freie

IgE-Konzentration anhand einer gespeicherten Referenzkurve berechnet und in IU/ml auf dem Display angezeigt.

3.6.3. SCORAD

SCORAD (**SCOR**ing **A**topic **D**ermatitis) ist eine von der European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) entwickelte Bewertungsmethode des Atopischen Ekzems als standardisierter Parameter zum objektiven Vergleich von Forschungsergebnissen weltweit.

Auf der Grundlage von Patientendaten aus verschiedenen Behandlungszentren, wurden die drei Erkrankungskriterien Ausmaß, Intensität und Subjektive Symptome festgelegt [European Task Force on atopic dermatitis 1993]:

Bei *Ausmaß* der Erkrankung wird der flächenmäßige Anteil aller betroffenen Hautareale an der gesamten Hautoberfläche des Patienten entsprechend der „9er-Regel“ nach Wallace in Prozent ermittelt und als nominale Punktzahl notiert. Die „9er-Regel“ unterteilt die Körperoberfläche in elf Abschnitte, die beim Erwachsenen jeweils 9 % der Gesamtkörperoberfläche (KOF) betragen (Kopf 9 %, Arme je 9 %, Beine je 18 %, Rumpf vorne und hinten je 18 %, Anal-Genital-Region 1 %, Handinnenflächen je 1 %).

Die *Intensität* des Atopischen Ekzems wird beim SCORAD anhand der Teilkriterien Erythem, Ödem/Papelbildung, Nässen/Krustenbildung, Exkoration, Trockenheit (an nicht betroffenen Hautstellen) und Lichenifikation bestimmt. Dabei wird jedem der sechs Teilkriterien entsprechend der jeweiligen Intensität ein Bemessungswert zwischen 0 und 3 (0= keine, 3 = stark) zugeteilt und die Einzelwerte addiert. Maximal möglich sind 18 Punkte.

Subjektive Symptome: Auf einer Skala von 0 bis 10 aufsteigend gibt der Patient jeweils die Stärke des in den letzten drei Tagen oder Nächten subjektiv empfundenen Juckreizes (Pruritus) und der empfundenen Schlaflosigkeit an. Die Punktwerte aus beiden Skalen werden addiert und ergeben so eine maximale Punktzahl für „Pruritus und Schlaflosigkeit“ von 20 Punkten.

Die aus den drei Hauptkriterien Ausmaß, Intensität und Subjektive Symptome ermittelten Punktzahlen bilden gemäß folgender Formel als Gesamtpunktzahl den SCORAD:

$$\text{SCORAD} = \text{Ausmaß}/5 + 7 \times \text{Intensität}/2 + \text{Subjektive Symptome}$$

Die Einteilung des SCORAD erfolgte in der vorliegenden Arbeit gemäß internationaler Übereinstimmung in folgende drei klinische Schweregrade:

Punktzahl	Schweregrad
1 bis 25	leichte Dermatitis,
26 bis 50	mäßiggradige /mittelschwere Dermatitis,
> 50	schwere Dermatitis.

3.6.4. Pricktest

Der Pricktest ist ein standardisiertes Verfahren in der Allergiediagnostik zur Detektion von Allergien vom Soforttyp (Typ I nach Coombs und Gell).

Dabei wird ein Tropfen einer allergenhaltigen Lösung auf die Haut, meist am volaren Unterarm, aufgetragen und anschließend durch Einstechen einer Prick-Lanzette in die Epidermis eingebracht. Nach 15 – 20 Minuten wird die Testreaktion nach Durchmessergröße von Quaddel und Erythem im Vergleich zur Positiv- und Negativkontrolle beurteilt. Als Positivkontrolle wird meist eine Histaminlösung (0,1%) und als Negativkontrolle eine Kochsalzlösung (NaCl) verwendet.

In der Studie wurde – wenn dies die Schwere des Atopischen Ekzems erlaubte - ein Pricktest wie beschrieben jeweils vor, sowie 3 und 6 Monate nach der Ig-Apherese bei der Studienpopulation durchgeführt und die im unten stehenden Testbogen aufgeführten Allergenextrakte und Kontrolllösungen getestet (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Testbogen Pricktest

	ATOPENE	Quaddel	Erythem	6 / 24 h	Symptome
1	D. pteronyssinus				
2	Birkenpollen				
3	Gräserpollen				
4	Beifußpollen				
5	Katzenepithelien				
6	Hundepithelien				
7	Kuhmilch				
8	Hühnerei				
9	Haselnuss				
10	Sellerie				
11	Alternaria ten.				
12	Latex				
13	Ambrosia (Traubenkr. HAL)				
	KONTROLLEN	Quaddel	Erythem		
	Histamin 0,1 % Lsg.				
	NaCl 0,9 % Lsg.				

3.6.5. Atopie-Patch-Test

Beim Atopie-Patch-Test (APT) handelt es sich um eine Sonderform des Epikutantests mit Typ I-Allergenen zur Identifikation von Triggerfaktoren des AE. Der APT kann relevante Umweltallergene detektieren und gleichzeitig durch ein positives Testergebnis die Bedeutung der IgE-Antwort für die Ausprägung des AE beim jeweiligen Patienten aufzeigen [Darsow et al. 1999].

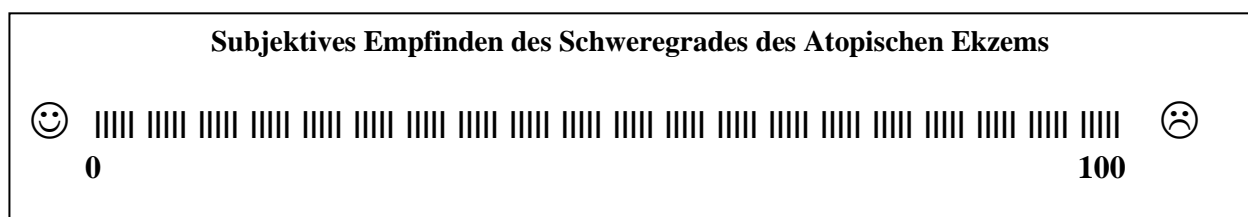
In der vorliegenden Arbeit wurde der APT nach Klinikstandard des Studienzentrums durchgeführt. Ausgewählte Allergene wurden als Allergen-Lyophilisate in Vaseline auf nicht vorbehandelte, erscheinungsfreie Haut am Rücken der Patienten aufgeklebt und verblieben dort für 48 Stunden. Nach 48 und 72 Stunden erfolgte die Ablesung und wurde entsprechend dem Klinikstandard dokumentiert.

3.6.6. TARC

TARC (Thymus and Activation-Regulated Chemokine) sind Chemokine, die als **Chemotaktische Zytokine** eine Chemotaxis bei Rezeptor-positiven Zellen auslösen. TARC bindet dabei an den CC Chemokin Rezeptor-4 (CCR4) auf Th2-Lymphozyten. Beim AE wird TARC von Keratinozyten in den Hautläsionen produziert und lockt so Th2-Lymphozyten an [Fujisawa et al. 2002]. Auch wenn die genaue Rolle der Th2-Lymphozyten beim AE bis heute noch nicht eindeutig verstanden bleibt, so korreliert ein erhöhter TARC-Spiegel im Serum mit aktuellen Entzündungsreaktionen und kann daher als objektiver Parameter zur Beurteilung des Schweregrades des AE herangezogen werden [Kakinuma et al. 2001]. In der Studie wurde der TARC Serumspiegel jeweils in einer dem Patienten am Arm entnommenen Blutprobe zu den im Studienprotokoll festgelegten Zeitpunkten bestimmt.

3.6.7. Visuelle Analogskala

Zur Erfassung der subjektiven Einschätzung der klinischen Symptomatik des Atopischen Ekzems wurde eine Visuelle Analogskala (VAS) aufsteigend von 0 bis 100 eingesetzt.



Symbolisiert durch den lachenden Smiley, stand der Wert "0" dabei für eine subjektiv völlige Beschwerde- und Symptombefreiheit. Der Wert "100" bedeutete maximale subjektive Beschwerden in ihrer schlimmsten bisherigen Ausprägung seit Auftreten des AE.

Dieses Prinzip der VAS wurde den Studienteilnehmern an allen Terminen ausführlich erklärt und die Patienten dann anschließend nach ihrem jeweiligen subjektiven Empfinden ihres AE befragt und der entsprechende Wert auf der VAS eingezeichnet.

3.6.8. Adjuvante Basistherapie und topische Therapie

Benutzte der Patient neben der Studientherapie eine adjuvante Basistherapie oder eine topische Therapie, so war angestrebt diese gemäß Studienprotokoll folgendermaßen zu dokumentieren.

Den Patienten wurden Standardgrößen des jeweilig verwendeten Medikaments rezeptiert und das Gewicht notiert. Bei jeder Konsultation im Rahmen der Studie sollte die Medikamentenpackung mit Hilfe einer hochpräzisen Laborwaage gewogen werden und der Medikamentenverbrauch dann aus der Differenz zwischen aktuellem Packungsgewicht und Gewicht bei der letzten Konsultation auf Zehntel Gramm genau ermittelt und in „Verbrauch in Gramm pro 7 Tage“ umgerechnet werden.

Beispiel:	Medikament/Wirkstoff :	Hydrocortisonsalbe 1%
	Packungsgewicht in Gramm:	20g
	Gewicht bei letztem Termin:	20g (ungeöffnet)
	Aktuelles Gewicht:	13,8g
	Differenz:	6,2g
	Zeitraum:	14 Tage
	Entspricht in g / 7 Tage:	3,1g / 7 Tage
	Im Vergleich zum letzten Zeitraum ist der Verbrauch oben genannter	
	Medikamente	<input type="radio"/> geringer <input type="radio"/> höher <input type="radio"/> unverändert

Vorab ist jedoch zu bemerken, dass diese angestrebte Dokumentation verbrauchter topischer und Basistherapie in der Studie nicht einzuhalten war. Alle Patienten brachten ihre entsprechenden Medikationspackungen sehr unzuverlässig bis gar nicht zu den einzelnen Terminen mit. Da auch mehrmalige Aufforderungen, die Medikamente beim nächsten Termin

unbedingt mitzubringen, ohne Erfolg blieben und somit an fast allen Terminen nur genäherte Werte auf Grundlage der Patientenaussage zum Verbrauch dokumentiert werden konnten, wurde der Schwerpunkt der Beurteilung verbrauchter topischer Medikation auf die Kriterien "geringer", "unverändert" und "höher" reduziert.

3.6.9. Photodokumentation

An allen Terminen wurden standardisierte Photoaufnahmen im Photolabor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein aufgenommen und archiviert.

3.7. Statistische Methoden

Zur Datenauswertung, statistischen Analyse und graphischen Darstellung wurden die Software-Programme SPSS Version 19 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), Microsoft Office Excel 2007 Version 12.0 und Microsoft Office Word 2007 Version 12.0 (beide Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet.

4. Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit betrachtet die Pilotstudie zur experimentellen Kombinationstherapie von Immunapherese und Anti-IgE-Therapie bei schwerem Atopischem Ekzem und erhöhten IgE-Spiegeln bis zur 3-Monatskonsultation (Woche 13). Für eine Betrachtung der Studie nach diesem Termin sei an dieser Stelle auf die Arbeit von Frau Anna Gensbaur (Fakultät für Medizin, TU München) verwiesen.

4.1. Allgemeines (Baseline)

Es wurden 10 Patienten mit schwerem, therapieresistentem AE im Zeitraum von April 2010 bis Januar 2011 in die Studie eingeschlossen. Die 3-Monatskonsultation fand beim ersten Patienten im August 2010 und beim letzten Patienten im April 2011 statt. Bis zur jeweiligen 3-Monatskonsultation musste die Studienteilnahme in keinem Fall vorzeitig beendet werden.

Zum jeweiligen Zeitpunkt des Studientherapiebeginns (Baseline) lag das Alter der Studienpopulation zwischen 26 und 65 Jahren (Durchschnitt 43,7 +/- 11,2 Jahre) und der Gesamt-IgE-Spiegel im Serum reichte von 3728 IU/ml bis 69872 IU/ml (Durchschnitt 18094 +/- 19573 IU/ml) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Studienpopulation

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Geschlecht	m	w	m	m	m	m	m	w	m	m
Alter	65	50	31	35	40	49	26	48	45	48
Ges. IgE (IU/ml)	13989	24494	19413	3728	3894	6802	15059	69872	5337	18354

Eine Übersicht wichtiger Parameter zum durchschnittlichen Schweregrad des AE der Studienpopulation bei Studienbeginn gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: Baselineparameter Schweregrad des Atopischen Ekzemes

SCORAD	62,1 (+/- 12,1)
VAS	56 (+/- 28,1)
Juckreiz	6,8 (+/- 2,2)

(SCORAD 0 – 103, VAS = Visuelle Analogskala 0 – 100, Juckreiz der letzten 3 Tage auf Skala von 0 – 10)

4.2. Immunapherese

Die Immunapheresen fanden je nach Höhe des Gesamt-IgE Ausgangswertes der Patienten an zwei bis vier aufeinanderfolgenden Tagen (Durchschnitt 2,9 +/- 0,7 Tage) statt. Pro Tag wurden jeweils zwischen 3539 ml und 30763 ml Blut (Durchschnitt 17170 +/- 5666 ml) und damit verbunden zwischen 952 ml und 9106 ml Plasma (Durchschnitt 5465 +/- 1956 ml) mit der oben beschriebenen LIFE 18 Apherese Einheit behandelt. Die Behandlungsdauer pro Tag reichte von 178 Minuten (2,97 Stunden) bis 529 Minuten (8,8 Stunden) mit einem Durchschnitt von 339 +/- 86 Minuten (Vgl. Abbildung 8 und Abbildung 9).

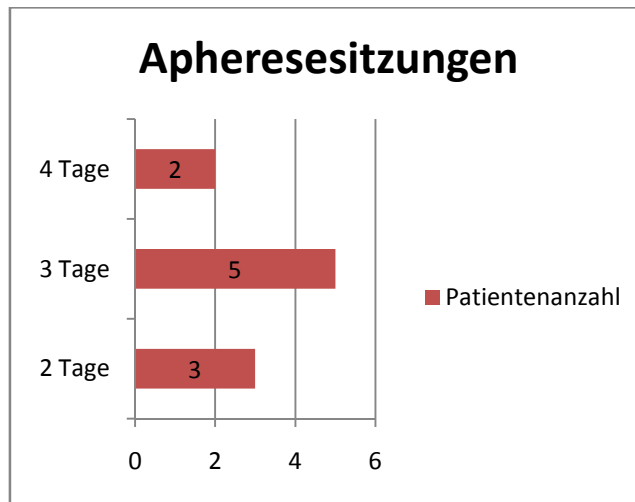


Abbildung 8: Anzahl Immunapherese-Tage pro Patient

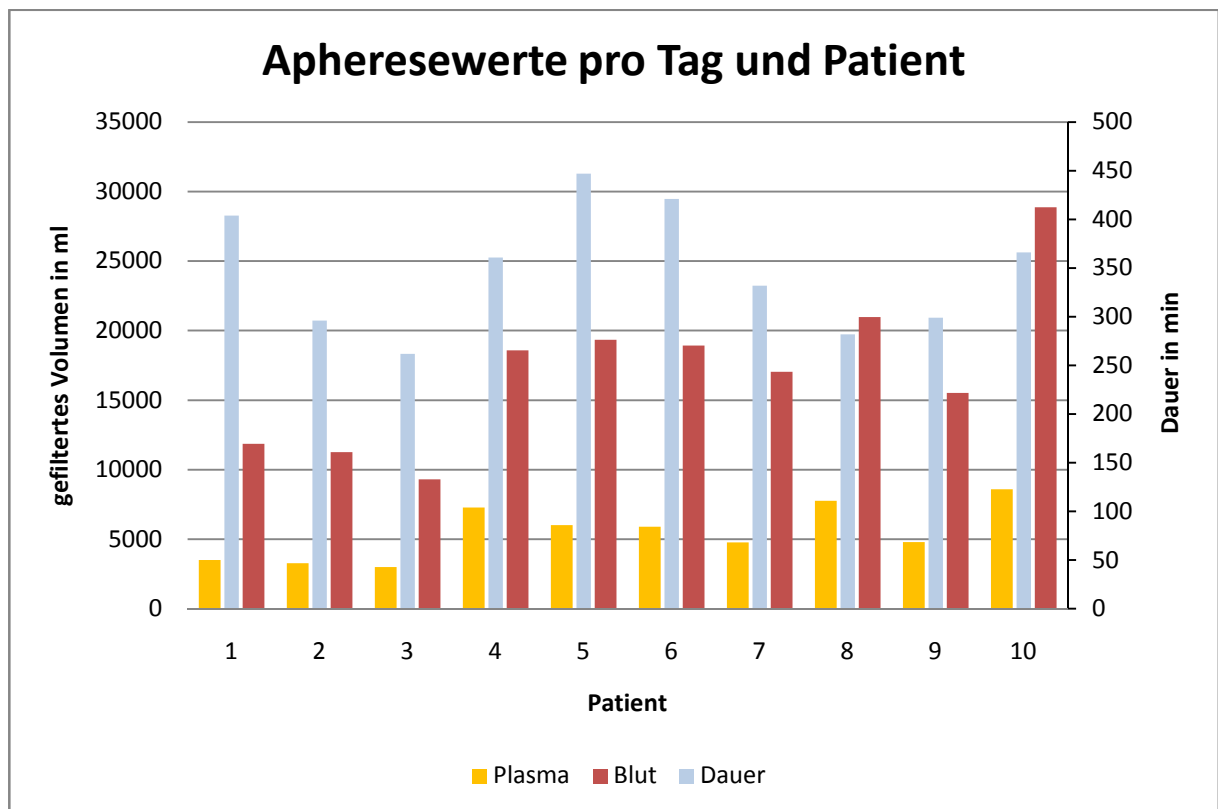


Abbildung 9: Durchschnittliche Immunapheresewerte für Behandlungsdauer in Minuten (min), gefiltertes Blutvolumen und gefiltertes Plasmavolumen in Milliliter (ml) pro Patient pro Tag.

4.3. Gesamt IgE während Immunapherese

Die Immunapherese schwankte in ihrer Effektivität bei der Absenkung des IgE-Serumspiegels bei den einzelnen Patienten der Studienpopulation zum Teil erheblich. Während das

Immunglobulin E mit Hilfe der Ig-Apherese bei einem Patienten auf insgesamt 5,5 % des Ausgangswertes gesenkt werden konnte (Maximum), wurde bei einem anderen Patienten lediglich eine IgE-Absenkung auf insgesamt 74,1 % des Ausgangswertes (Minimum) erreicht (Abbildung 10).

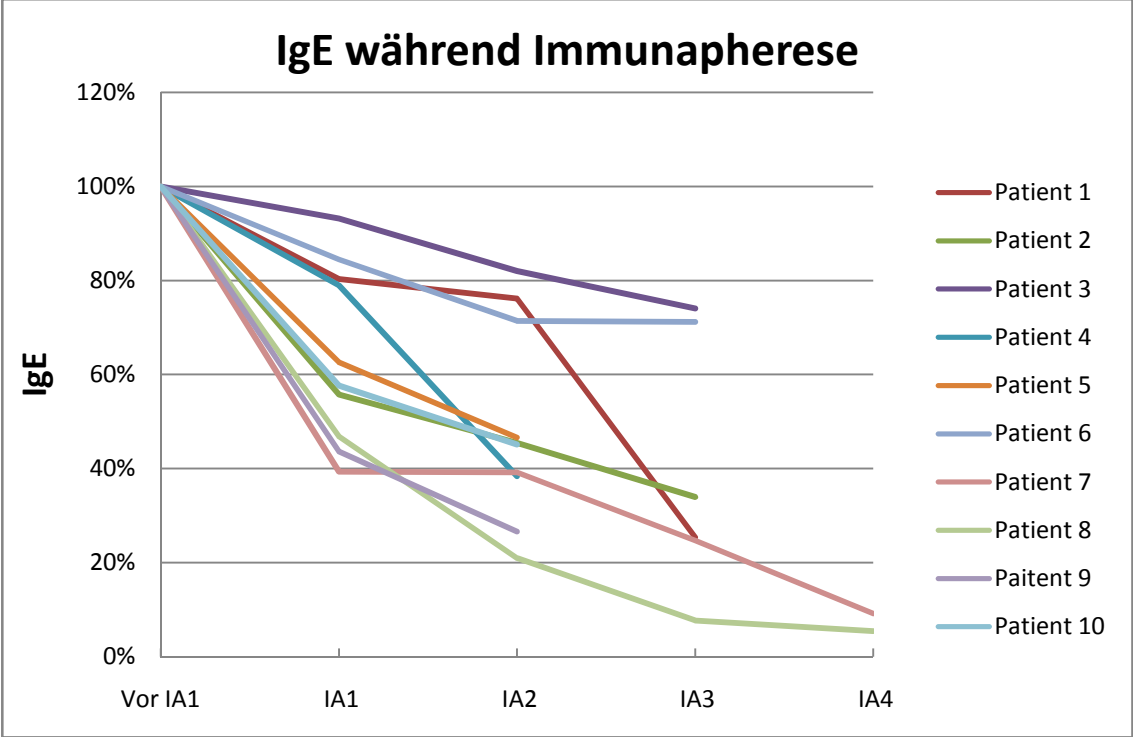


Abbildung 10: Prozentuale Darstellung der IgE-Reduktion an den einzelnen Immunapherese (IA) Tagen pro Patient.

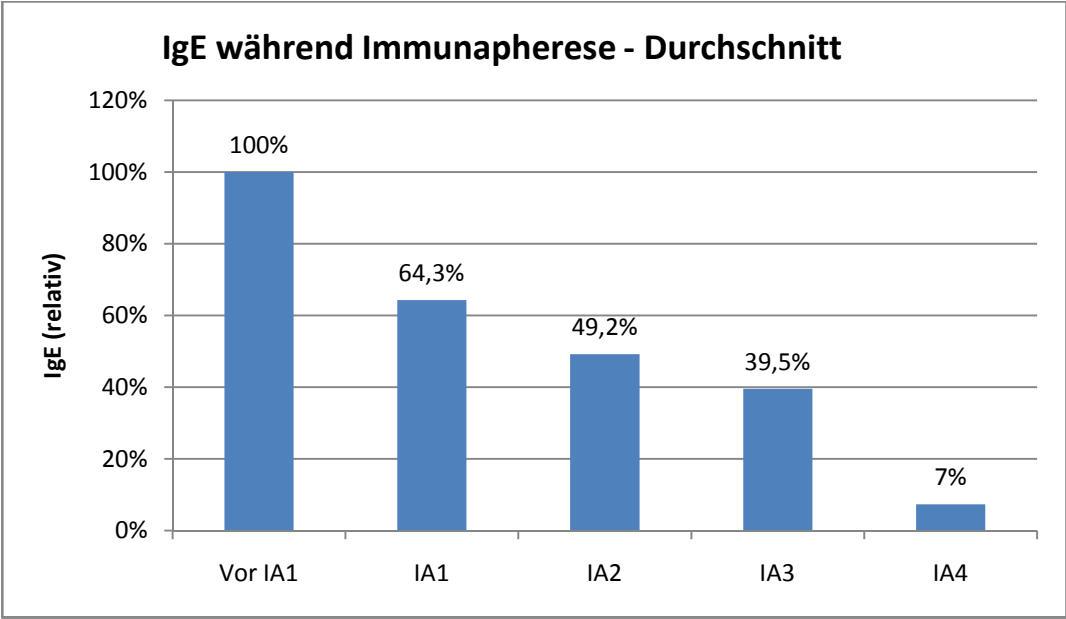


Abbildung 11: Durchschnittliche relative IgE Werte aller Patienten nach jeweiligen Immunapherese (IA) Tagen

Die entsprechenden absoluten IgE-Werte der einzelnen Studienpatienten jeweils vor der ersten bzw. nach der letzten Immunapherese zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Individueller IgE-Spiegel vor und nach Immunapherese (IA)

Patient	Immunglobulin E in IU/ml	
	vor erster IA	nach letzter IA
1	13989	3555
2	24494	8323
3	19413	14380
4	3728	1433
5	3894	1815
6	6802	4845
7	15059	3725
8	69872	5416
9	5337	1420
10	18354	8284

Im Durchschnitt konnte mit den Immunapheresesitzungen das Immunglobulin E im Serum von 18094 +/- 19573 IU/ml vor der ersten Immunapherese auf im Durchschnitt 4927 +/- 4243 IU/ml nach der jeweils letzten Immunapherese reduziert werden (Abbildung 12).

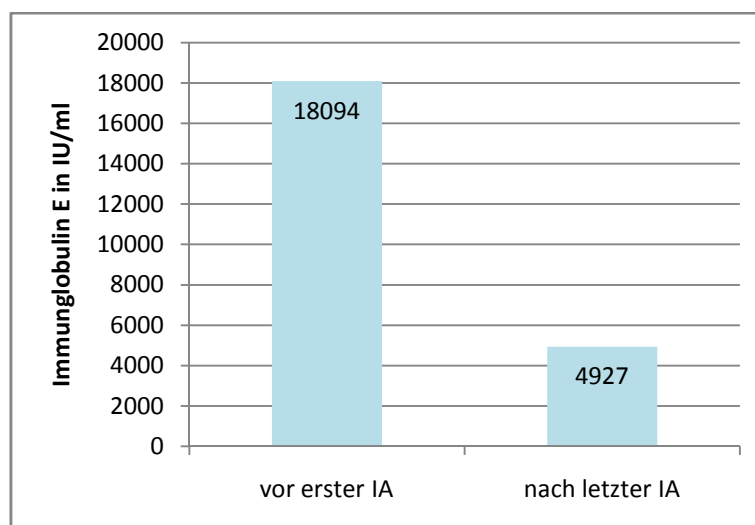


Abbildung 12: IgE Reduktion durch Immunapherese (= IA) im Durchschnitt aller Patienten

4.4. Gesamt-IgE und freies IgE im Studienverlauf

Nach erfolgter Absenkung des IgE-Spiegels im Serum mit Hilfe der Immunapheresen wurde während der Therapie mit Omalizumab bei allen Patienten ein Wiederanstieg des Gesamt-IgE auf die entsprechenden Ausgangswerte vor Immunapherese bzw. teilweise auch darüberhinaus beobachtet (Abbildung 13 und Abbildung 14).

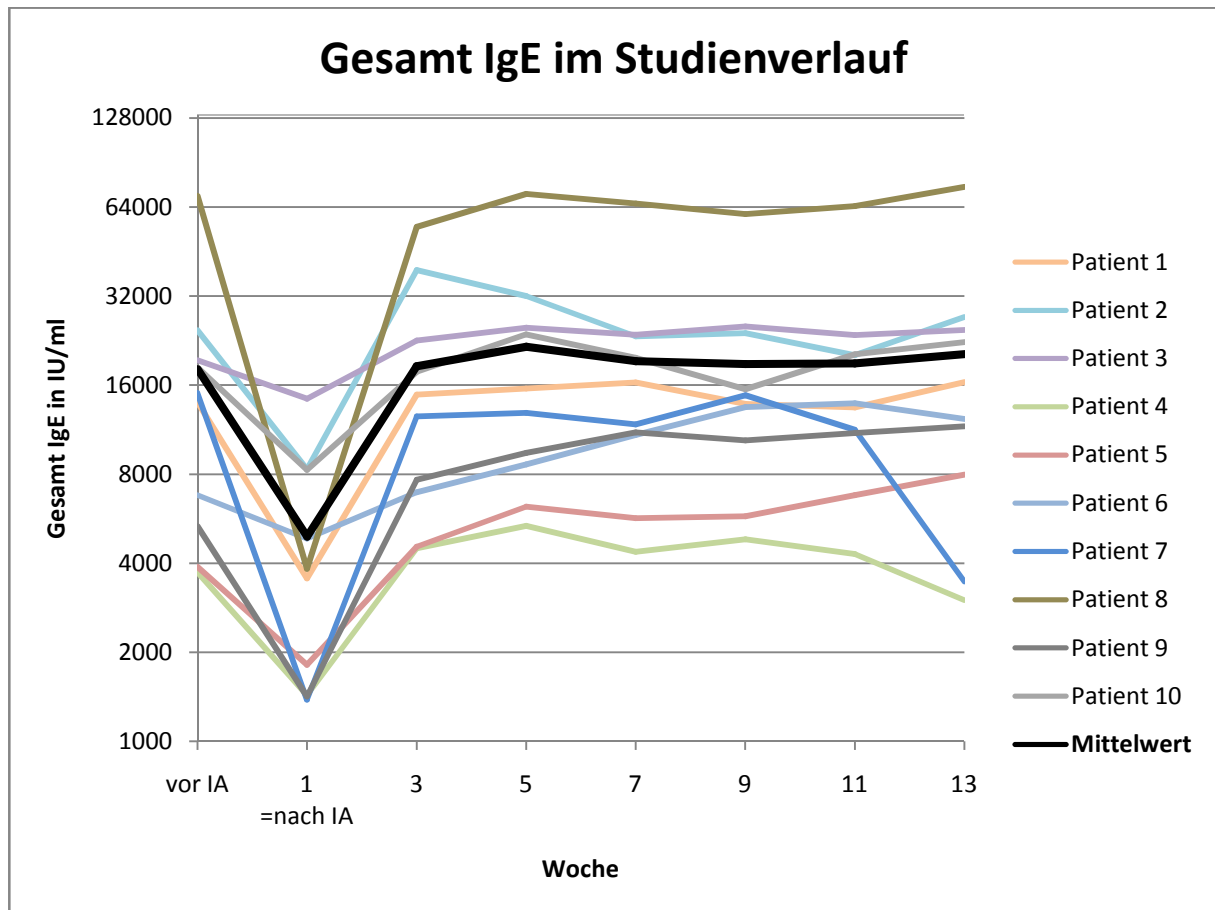


Abbildung 13: Gesamt IgE im Studienverlauf von vor Immunapherese (=IA) bis Woche 13 individuell und als Mittelwert. Logarithmische Darstellung des Gesamt IgE-Spiegels.

Wie in Abbildung 13 zu erkennen, folgte der durch Immunapherese erreichten Reduktion des IgE-Spiegels von im Durchschnitt 18094 +/- 19573 IU/ml auf im Durchschnitt 4927 +/- 4243 IU/ml eine Erhöhung des Gesamt IgE bereits in Woche 3 auf 18542 +/- 16517 IU/ml, das sich dann im weiteren Verlauf bis Woche 13 auf 20370 +/- 20925 IU/ml einpendelte.

In Prozent ausgedrückt, lag der Gesamt IgE-Spiegel in Woche 3 im Durchschnitt bei 112 % und in Woche 13 bei 129 % bezogen auf den jeweiligen IgE Ausgangswert vor Durchführung der Immunapherese (= 100%) (Abbildung 14).

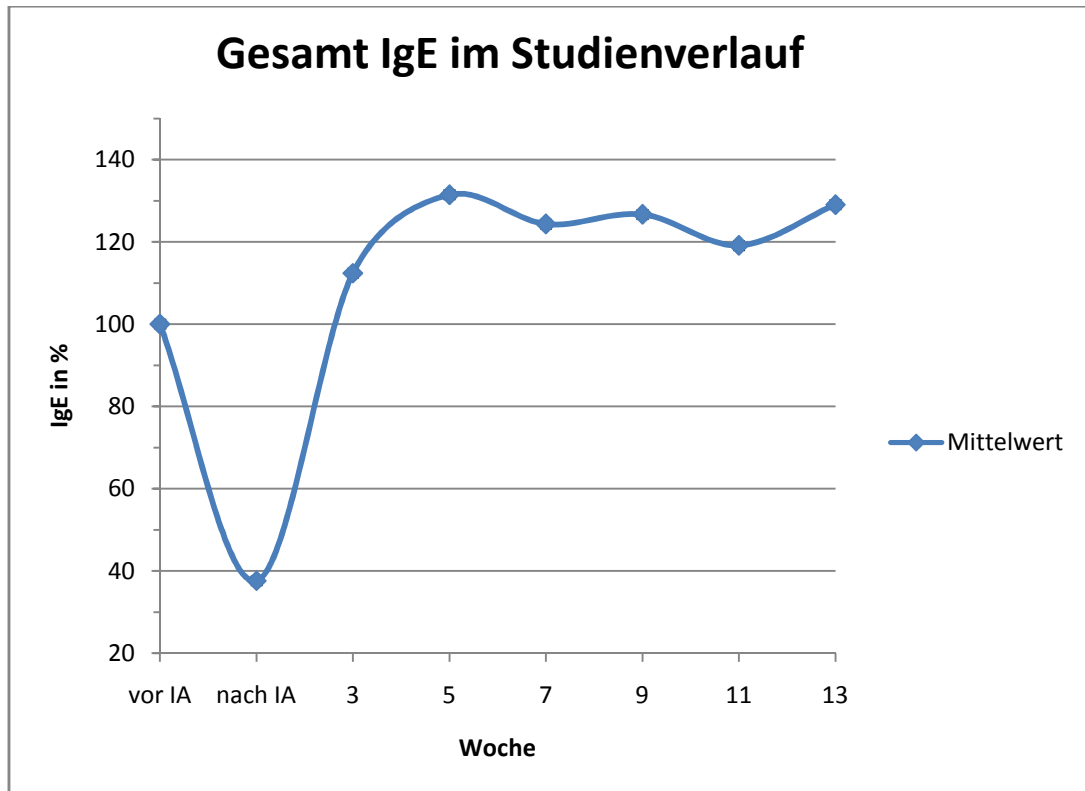


Abbildung 14: Durchschnitt Gesamt IgE im Studienverlauf in prozentualer Darstellung

Im Gegensatz zum Gesamt IgE, fiel der mit Beginn der Omalizumabtherapie regelmäßig gemessene **freie** IgE-Spiegel im Studienverlauf bei allen 10 Patienten bis Woche 13 ab (Abbildung 15 und Abbildung 16).

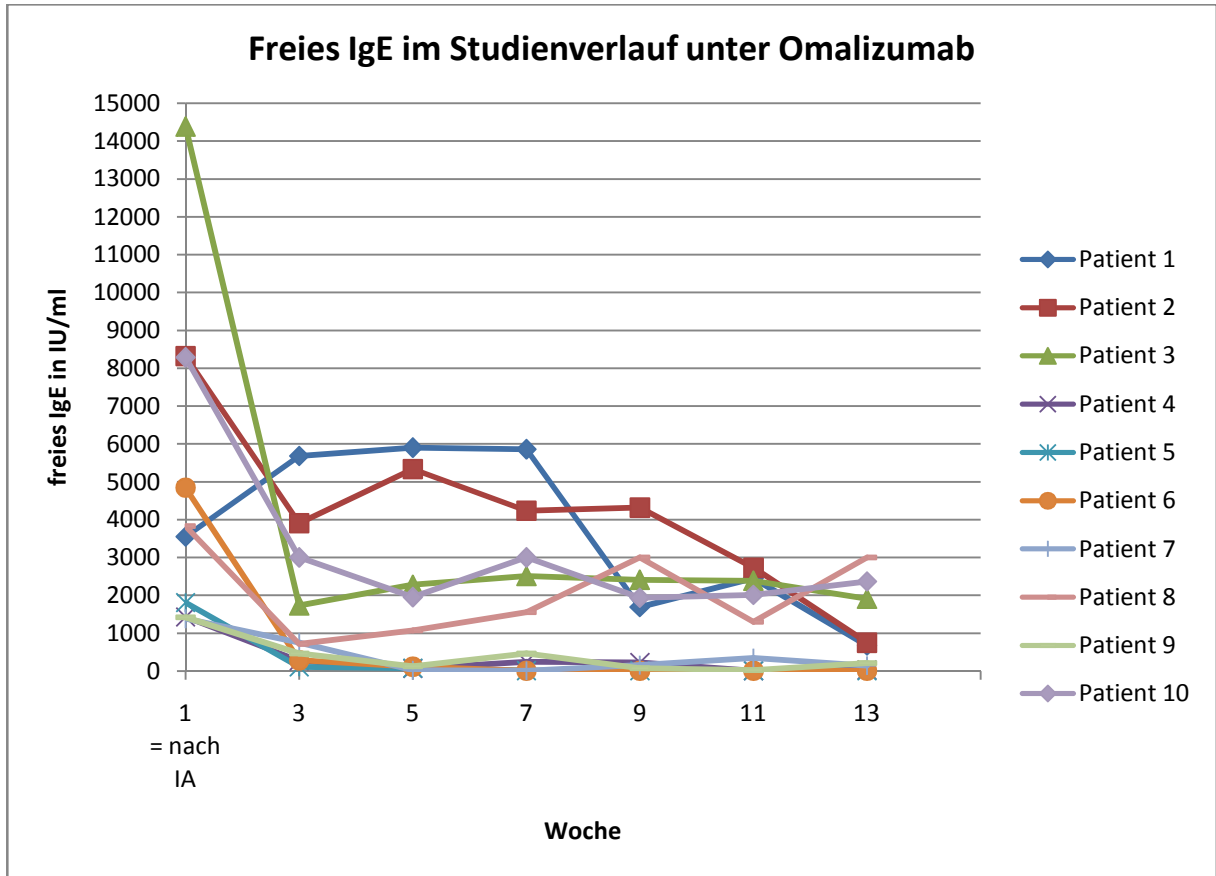


Abbildung 15: Individueller Verlauf des freien IgE unter Therapie mit Omalizumab jeweils nach Immunapherese (IA) bis Woche 13

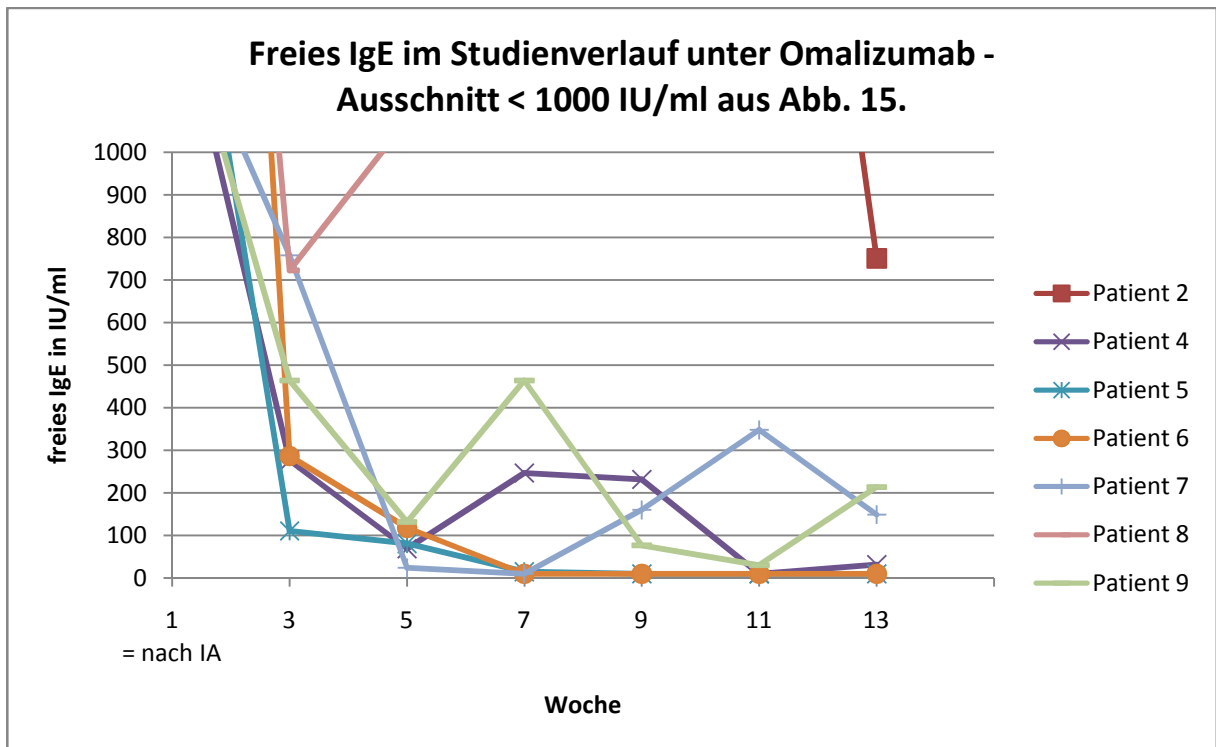


Abbildung 16: Individueller Verlauf des freien IgE unter Therapie mit Omalizumab jeweils nach Immunapherese (IA) bis Woche 13 – nähere Betrachtung von Abbildung 15 im freien IgE-Bereich unter 1000 IU/ml.

Bei 5 von 10 Patienten wurden während der Studientherapie zeitweise freie IgE Werte im Bereich gesunder Erwachsener (< 100 IU/ml) beobachtet.

Bei 3 von 10 Patienten wurde auch in Woche 13 ein freies IgE von unter 100 IU/ml gemessen,

bei 4 von 10 Patienten lag dieser in Woche 13 zwischen 100 IU/ml und 1000 IU/ml und

bei 3 von 10 Patienten war der freie IgE-Spiegel höher als 1000 IU/ml (Tabelle 10).

Tabelle 10: Freies IgE im Studienverlauf unter Omalizumab von Woche 1 (nach Immunapherese (= IA)) bis Woche 13

Patient	nach IA	Woche 3	Woche 5	Woche 7	Woche 9	Woche 11	Woche 13
1	3555	5686	n. d. ¹	5857	1694	2450	678
2	8323	3909	5336	4241	4319	2729	751
3	14380	1739	2287	2514	2408	2382	1915
4	1433	276	69	247	232	10	32
5	1815	111	81	15	10	10	10
6	4845	287	118	10	10	10	10
7	1384	758	24	10	160	348	149
8	3828	723	1076	n. d. ¹	3000	1303	3000
9	1420	464	132	464	77	30	214
10	8284	3000	1953	3000	1937	2018	2371
Mittelwert	4927	1695	1698	1792	1385	1129	913
STABW*	4243	1897	2229	2061	1527	1168	1108

(¹ n. d. = nicht dokumentiert; * STABW = Standardabweichung)

Zur Veranschaulichung der individuellen Dynamik des freien IgE unter Omalizumab, wurde der Verlauf des freien IgE in Abbildung 17 bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert nach Immunapherese (Woche 1) prozentual dargestellt:

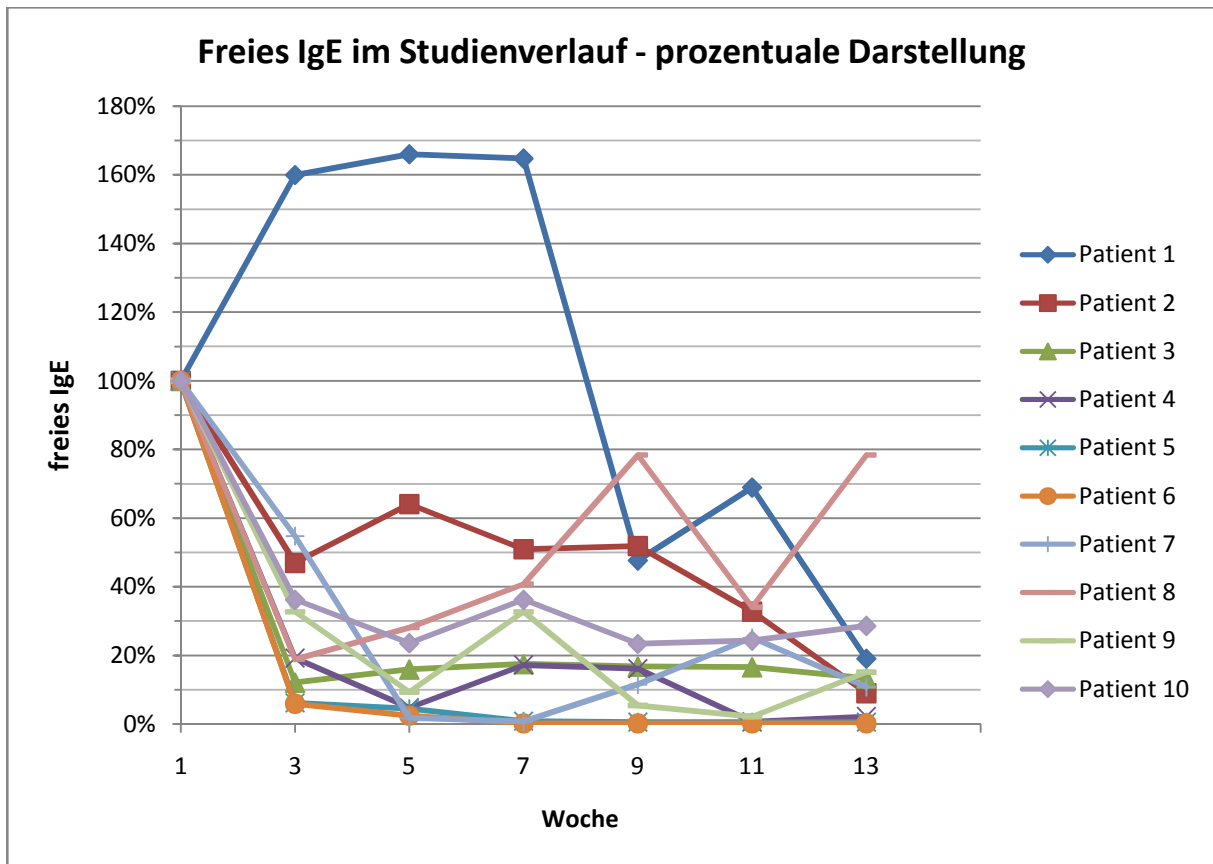


Abbildung 17: Freies IgE im Studienverlauf – individuelle prozentuale Darstellung

Bezogen auf den Ausgangswert unmittelbar nach Immunapherese, lag das freie IgE in Woche 13 bei vier Patienten unter 10 %, bei vier Patienten zwischen 10 % und 20 %, bei zwei Patienten über 20 % (Tabelle 11) und im Durchschnitt aller Patienten bei 18,5 %.

Tabelle 11: Individuelle Höhe des freien IgE in Woche 13 relativ zum jeweiligen Ausgangswert nach Immunapherese in Prozent

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
freies IgE in Woche 13 relativ zum Ausgangswert in %	19,1	9,0	13,3	2,2	0,6	0,2	10,8	78,4	15,1	28,6

Als Zusammenfassung der oben beschriebenen unterschiedlichen Verläufe des Gesamt IgE und des freien IgE sind diese jeweils als Mittelwert aller Patienten gemeinsam in Abbildung 18 graphisch dargestellt.

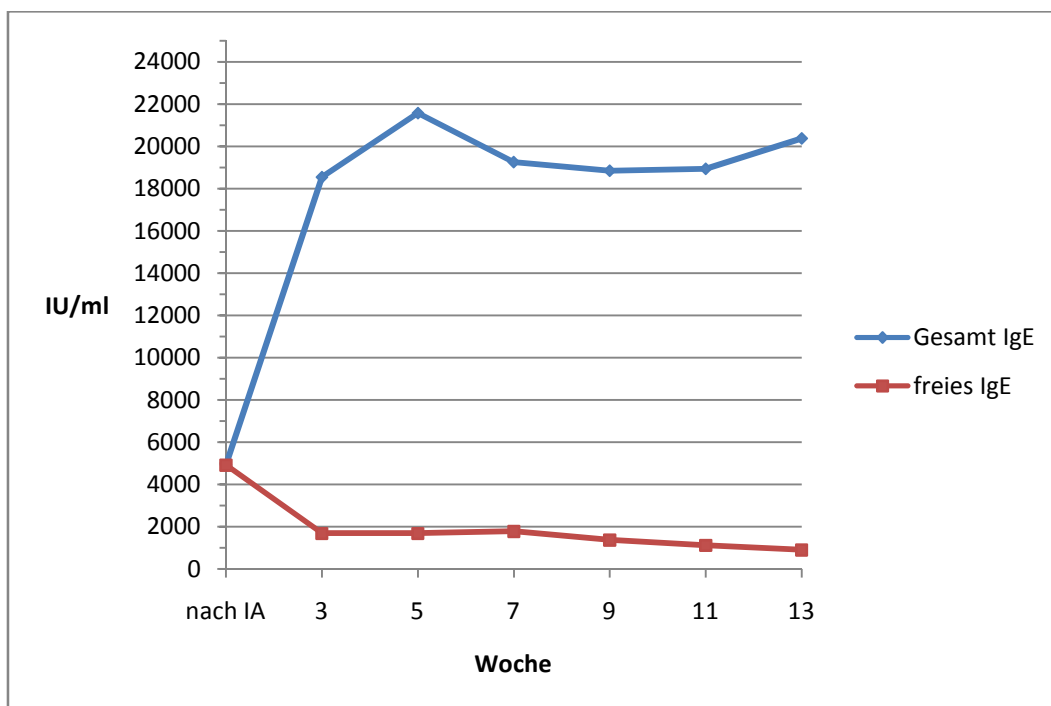


Abbildung 18: Gesamt IgE und freies IgE als Durchschnitt aller Patienten im Studienverlauf unter Therapie mit Omalizumab

4.5. SCORAD

Bei allen Patienten kam es im Verlauf der Studientherapie bis zur 13. Woche zu einer Besserung des klinischen Schweregrades des AE gemessen am SCORAD (Tabelle 12).

Tabelle 12: SCORAD im Studienverlauf mit farblicher Darstellung der drei klinischen Schweregrade "schwer" (SCORAD > 50, rot), "mittelschwer" (SCORAD 26 – 50, gelb) und "leicht" (SCORAD 1 – 25, grün).

Patient	Screening	Vor IA Woche 1	Woche 3	Woche 5	Woche 7	Woche 9	Woche 11	Woche 13
1	54,3	56	35	n. d. ¹	34,6	44,9	44,5	28,9
2	74,6	75,4	49,1	41,2	37	46,4	44,5	48,2
3	73,9	70,1	47,5	70,6	45,8	44	36,8	36
4	62	62	52,5	29	28,5	22,9	18	22,3
5	54,3	57	32	23,2	33	31,4	38,4	48,5
6	61	43,5	39,7	24,2	24,4	21,1	21,5	16,1
7	55,5	70,5	52,5	54,3	50,8	42,8	55,7	52,8
8	50,2	49,2	29,6	40,6	n. d. ¹	38,8	44	44,8
9	53	82	61,6	55,5	53,1	52	46,5	42,8
10	60,1	55,5	37,5	36,1	30,3	32,5	24,6	16
Mittel	59,9	62,1	43,7	41,6	37,5	37,7	37,5	35,6
STABW*	8,4	12,1	10,5	15,9	10,1	10,3	12,3	13,9

(¹ n. d. = nicht dokumentiert, * STABW = Standardabweichung)

Im Durchschnitt nahm der SCORAD im Studienverlauf von 62,1 in Woche 1 bis Woche 13 um 57,3% auf 35,6 ab (Abbildung 19).

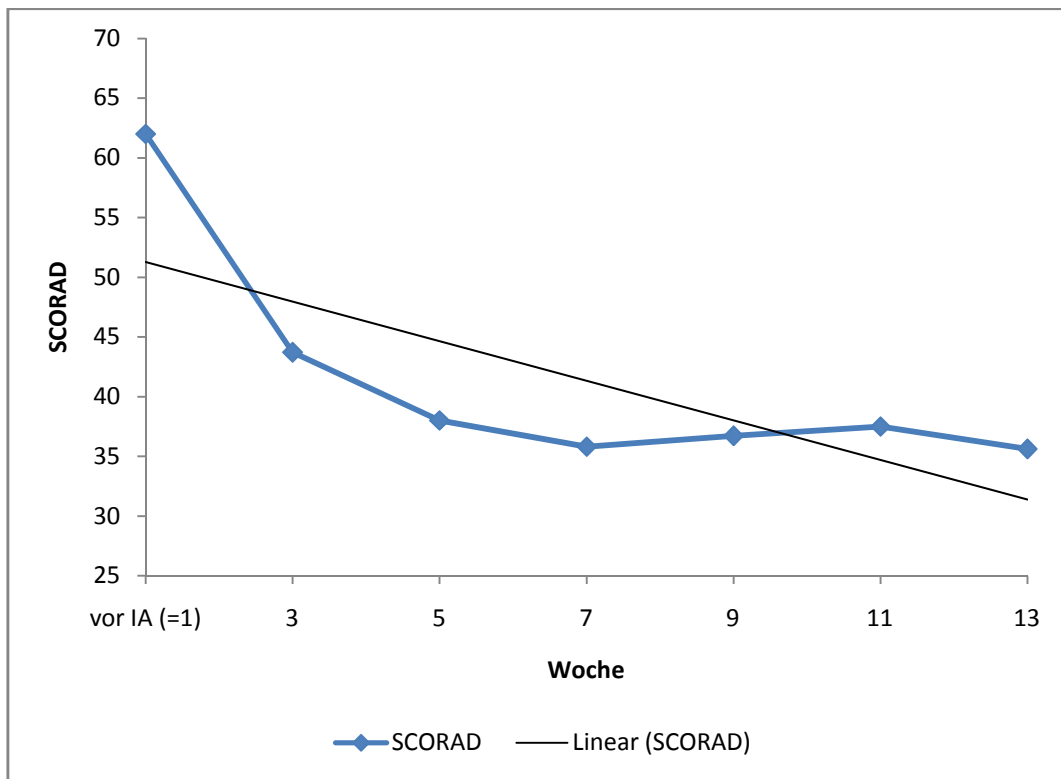


Abbildung 19: Durchschnittlicher SCORAD im Verlauf vom Ausgangswert vor Immunapherese (= IA) bis zur 13. Woche

Bei der Aufteilung des klinischen Schweregrades des AE an Hand des SCORADs gemäß internationaler Übereinstimmung in die drei Kategorien *schwer* (SCORAD > 50), *mittelschwer* (SCORAD 26 – 50) und *leicht* (SCORAD 1 – 25) zeigte sich folgendes Bild: Während in der ersten Woche (vor Studientherapiebeginn) 8 Patienten eine schwere und 2 Patienten eine mittelschwere Krankheitsausprägung ihres AE aufwiesen, wurde in der 13. Woche nur noch bei einem Patienten ein schweres AE, bei sechs Patienten ein mittelschweres AE und bei 3 Patienten sogar ein leichtes AE festgestellt (Abbildung 20).

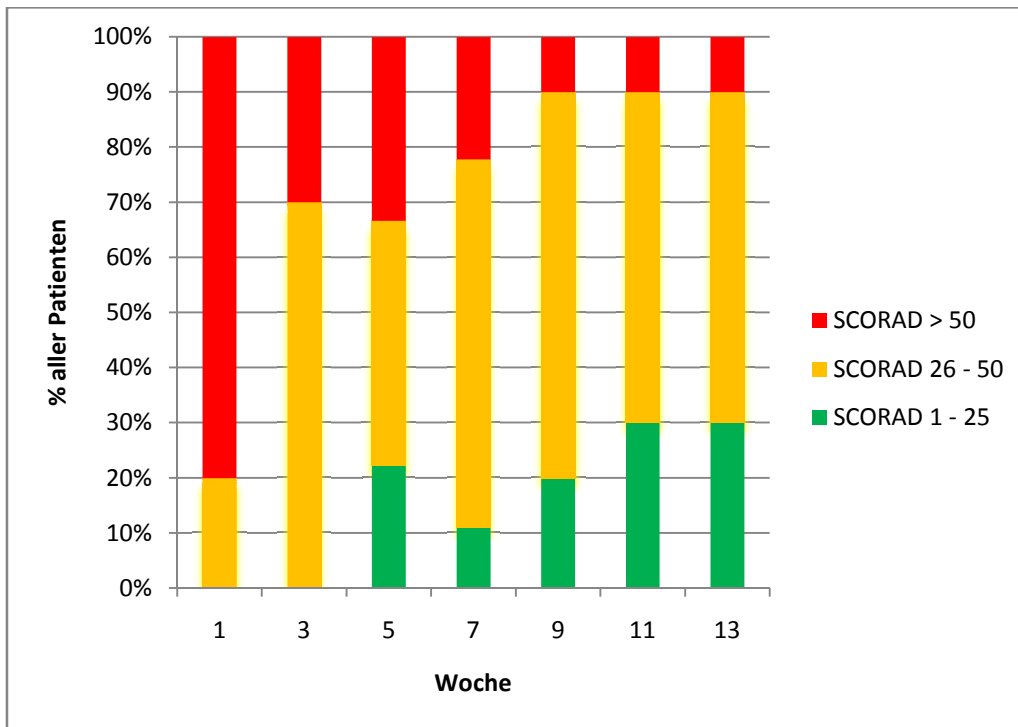


Abbildung 20: Schweregrad des Atopischen Ekzems im Verlauf, eingeteilt in schwer (SCORAD >50, rot), mäßig (SCORAD 26 – 50, gelb) und leicht (SCORAD 1 – 25, grün).

In Prozent ausgedrückt, lag die Abnahme des SCORAD im Vergleich zu den Werten vor Studientherapiebeginn (=Woche 1) in der 13. Woche bei der Studienpopulation individuell zwischen 8,9 % und 71,2 % (Tabelle 13).

Tabelle 13: Individuelle Abnahme des SCORAD bis zur 13. Studienwoche bezogen auf den Ausgangswert vor Studientherapiebeginn in Prozent

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
SCORAD Abnahme in %	48,4	36,1	50,1	64	14,9	63	25,1	8,9	47,8	71,2

Somit nahm der SCORAD bis zur 13. Woche bei 8 von 10 Patienten um **mindestens 25 %** ab, bei 2 von 10 Patienten lag die prozentuale Abnahme unter diesem Wert.

4.6. Photodokumentation

Abbildungen 21 a - c: Patient A – Oberkörper ventral



Vor Immunapherese (Woche 1)



Woche 7



Woche 13

Abbildungen 22 a – c: Patient A –Oberkörper dorsal



Vor Immunapherese (Woche 1)



Woche 7



Woche 13

Abbildungen 23 a, b: Patient B – linke Hand



Vor Immunapheresis (Woche 1)

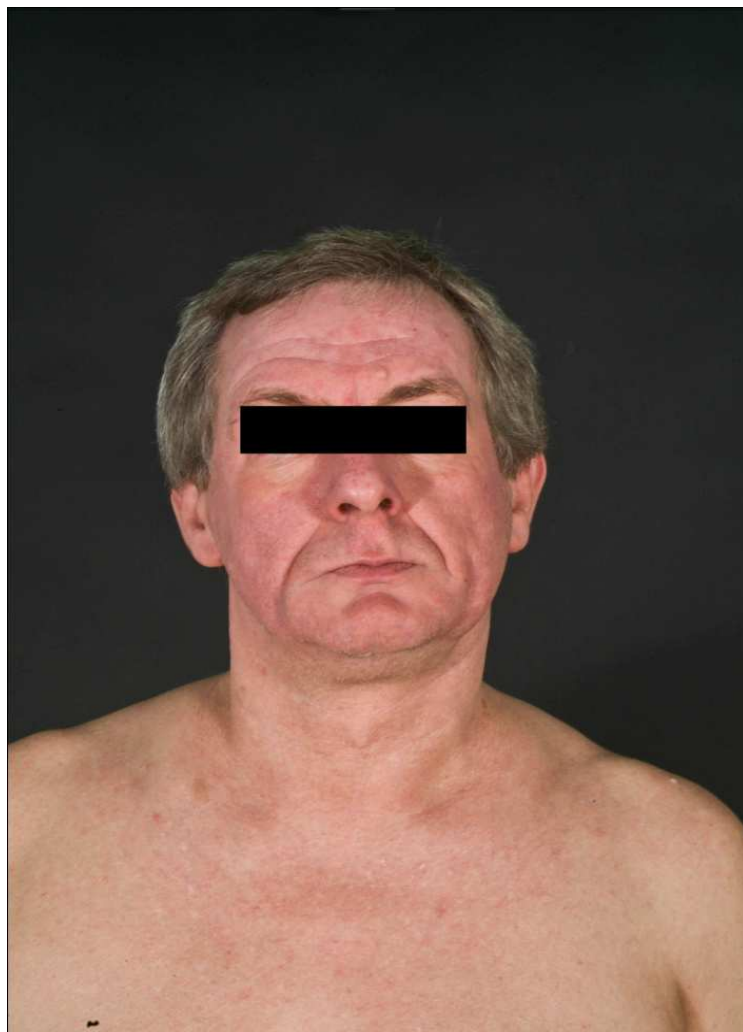


Woche 13

Abbildungen 24 a, b: Patient C - Gesicht



Vor Immunapheresis (Woche 1)



Woche 13

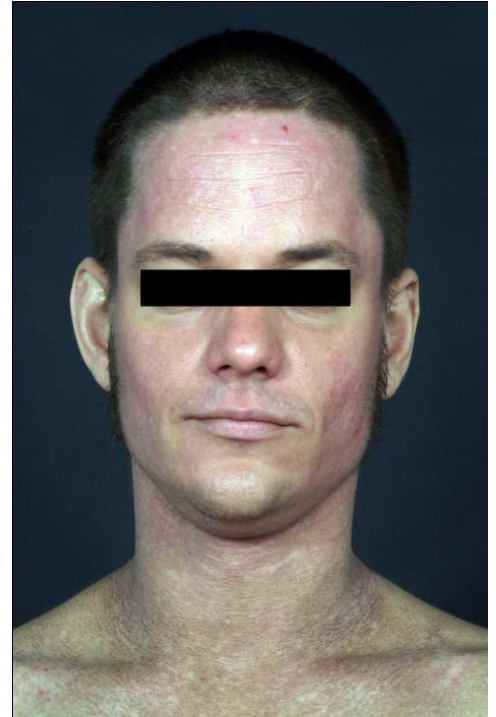
Abbildungen 25 a – c: Patient D - Gesicht



Vor Immunapherese (Woche 1)



Woche 7



Woche 13

Abbildung 26 a, b: Patient E - Füße



Vor Immunapherese (Woche 1)



Woche 13

Abbildungen 27 a, b : Patient F – rechte Hand



Vor Immunapherese (Woche 1)



Woche 13

Abbildung 28 a, b: Patient G - Rücken



Vor Immunapherese (Woche 1)



Woche 13

4.7. Subjektives Empfinden (VAS und Juckreiz)

Bei allen Patienten kam es im Studienverlauf bis Woche 13 zu einer zum Teil erheblichen individuellen Besserung des subjektiven Empfindens der Erkrankung gemessen an den Parametern Juckreiz (aufsteigende Skala von 0 bis 10) und den angegebenen Werten auf der Visuellen Analogskala (Skala 0 – 100 mit 0 = völliges Wohlbefinden und 100 = maximale subjektive Beschwerden in ihrer schlimmsten bisherigen Ausprägung seit Auftreten). Den jeweils durchschnittlichen Verlauf zeigt Abbildung 29.

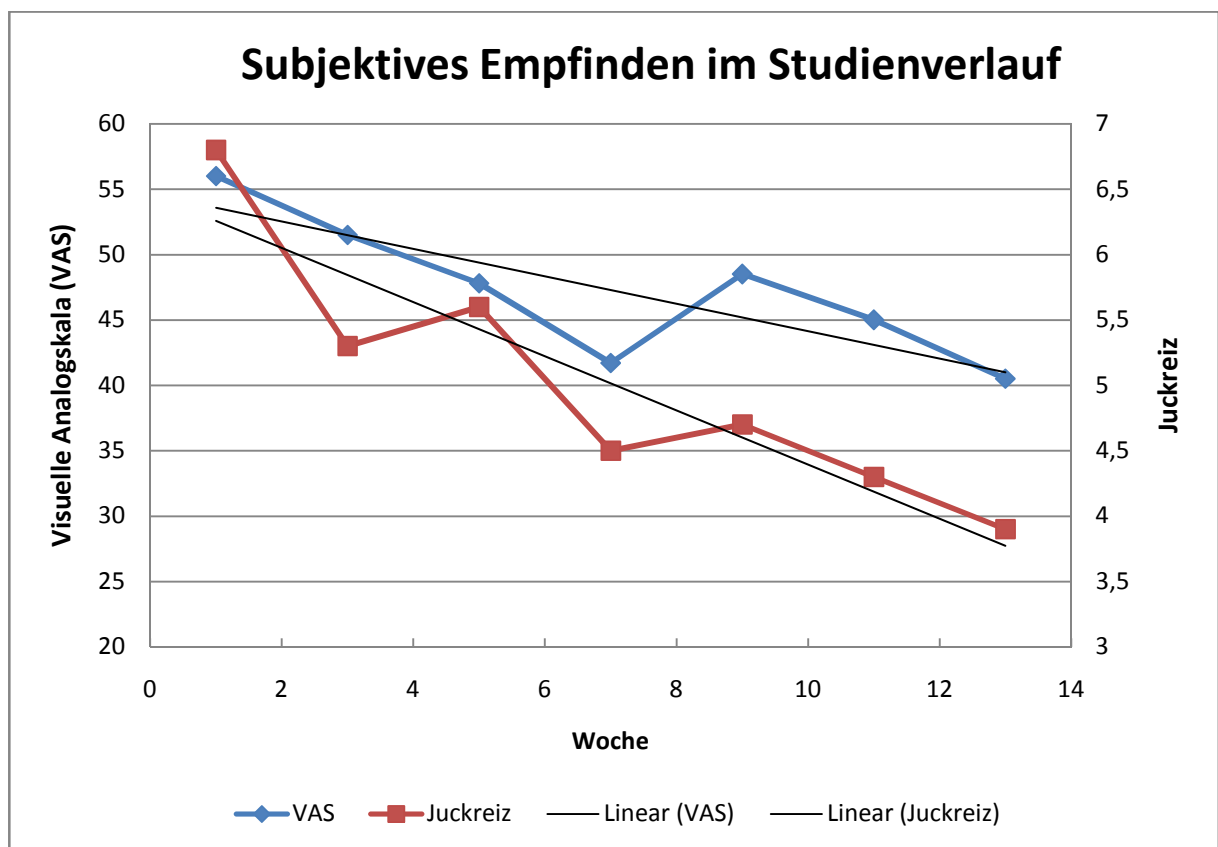


Abbildung 29: Subjektives Empfinden des Schweregrades des Atopischen Ekzems im Studienverlauf im Mittel

Im Durchschnitt aller Patienten reduzierte sich der Juckreiz bis Woche 13 von 6,8 auf 3,9 und das subjektive Gesamtempfinden gemessen auf der VAS von 56 auf 40,5.

4.8. Verbrauch topischer Medikamente und adjuvanter Basistherapie

Die ursprünglich angestrebte im Studienprotokoll festgesetzte genaue Dokumentation des Verbrauchs von Medikamenten einer adjuvanten Basistherapie und topischer Therapie mit Hilfe einer Laborwaage konnte mangels Compliance der Studienpopulation wie oben beschrieben nicht eingehalten werden und wurde daher auf die Beurteilung des Medikamentenverbrauchs im Vergleich zum jeweils vorangegangenen Termin als "geringer", "höher" und "unverändert" reduziert.

Abbildung 30 veranschaulicht den entsprechenden Verlauf. Ausgehend vom Medikamentenverbrauch zum Zeitpunkt der Ig-Apherese (Startpunkt t_1) weist die Graphik an den jeweiligen Studienzeitpunkten t_i bei einer positiven Steigung ($m > 0$) auf einen "höheren", bei einer negativen Steigung ($m < 0$) auf einen "geringeren" und bei einer Steigung $m = 0$ auf einen "unveränderten" relativen Medikamentenverbrauch in Bezug auf den jeweils vorherigen Zeitpunkt t_{i-2} hin.

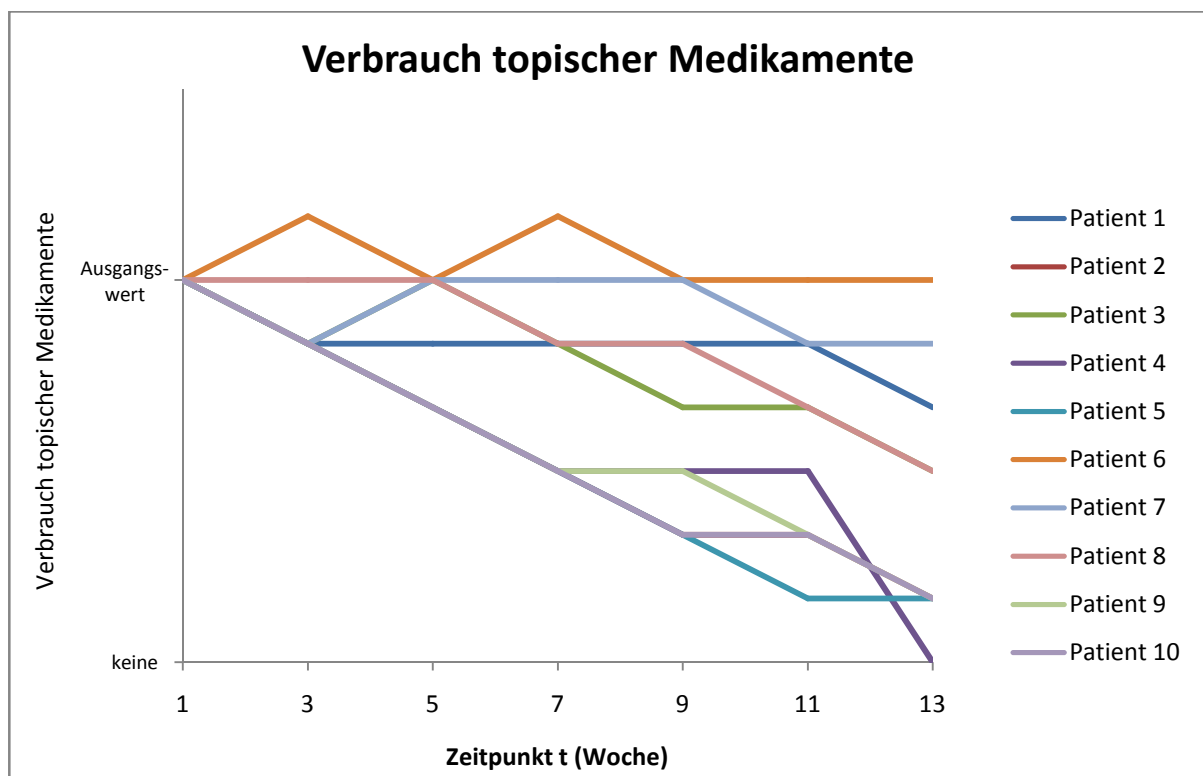


Abbildung 30: Relativer Verbrauch adjuvanter Basistherapeutika und anderer topischer Medikamente zum Zeitpunkt t_i in Bezug zum jeweils vorhergehenden Zeitpunkt t_{i-2} .

Wie der Abbildung 30 zu entnehmen ist, gaben 9 von 10 Patienten bis zur 13. Woche einen sich subjektiv verringernden Verbrauch adjuvanter Basistherapeutika und topischer

Medikamente an. Bei einem Patienten war im Verlauf ein sich abwechselnd zu- und abnehmender topischer Medikamentenverbrauch festzuhalten.

4.9. TARC

Für eine nähere Betrachtung der TARC (Thymus and Activation-Regulated Chemokine) wird an dieser Stelle auf die Arbeit von Frau Anna Gensbaur (Fakultät für Medizin, TU München) verwiesen.

4.10. Pricktest und Atopie-Patch-Test

Bei Studienbeginn konnte nur bei zwei Patienten ein Pricktest und bei einem Patienten ein Atopie-Patch-Test durchgeführt werden. Bei allen anderen Patienten bestand auf Grund des zum jeweiligen Zeitpunkt schwer ausgeprägten AE eine Kontraindikation für beide Tests.

Beim Pricktest zeigten sich in Woche 13 bei beiden Patienten weniger positive Hautreaktionen als in Woche 1. Exemplarisch sind die Ergebnisse eines Patienten der im Pricktest getesteten Allergene (nicht alle Allergene zeigten eine Reaktion) in Abbildung 31 dargestellt.

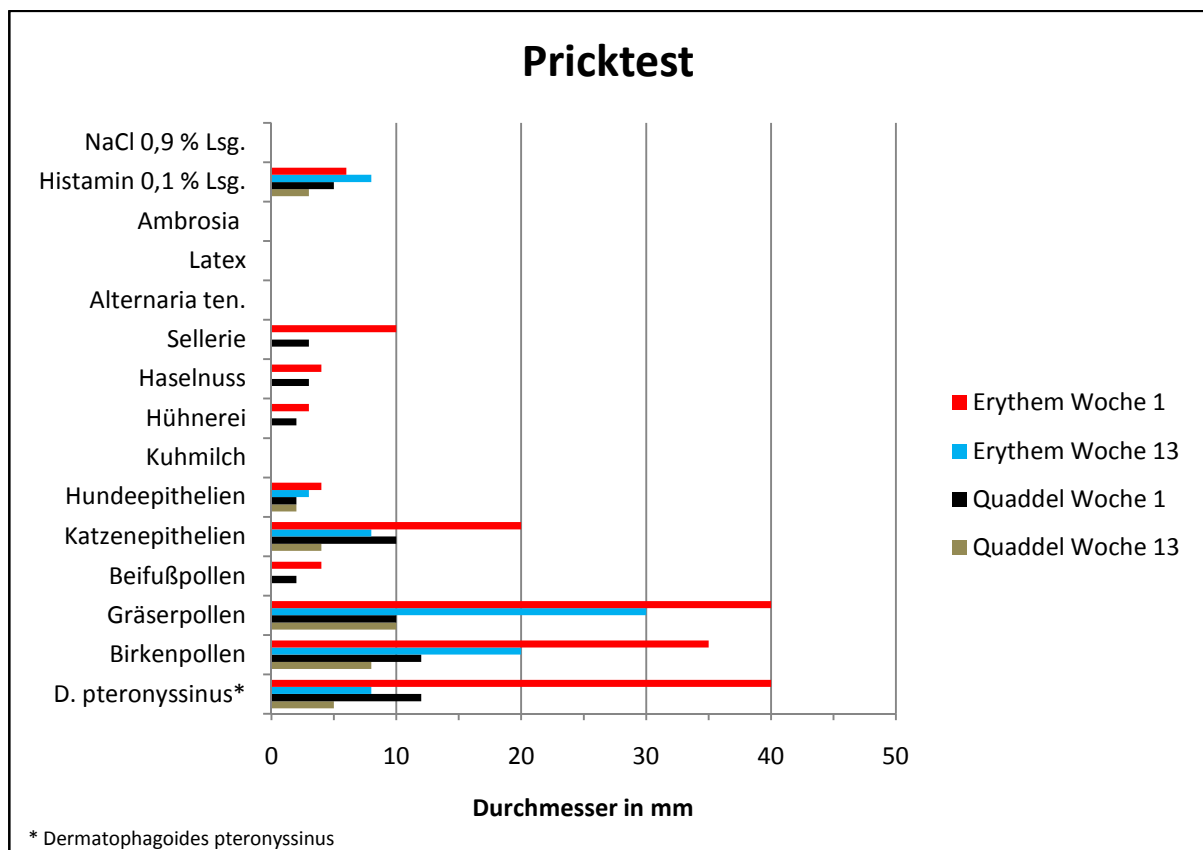


Abbildung 31: Vergleich der im Pricktest eines Patienten in Woche 1 und 13 aufgetretenen Quaddel- und Erythemdurchmesser nach Applikation aller aufgeführten Allergene.

Bei dem Patienten, bei dem der Atopie-Patch-Test wie vorgesehen durchgeführt werden konnte, zeigten sich in Woche 1 und Woche 13 unveränderte Testergebnisse.

4.11. Unerwünschte Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Nebenwirkungen (Serious Adverse Events) oder deren Anzeichen traten in der vorliegenden Pilotstudie bis Woche 13 zu keinem Zeitpunkt auf.

Während der Immunapherese trat bei einem von zehn Patienten bei hohem Blutfluss ein leichter Schwindel und Unwohlsein auf. Beides sistierte jedoch unmittelbar und vollständig nach einer entsprechenden manuellen Adaption der Blutflussgeschwindigkeit, so dass keine Intervention nötig wurde und die Immunapherese ohne Unterbrechung fortgeführt werden konnte. Ebenso berichteten zwei von zehn Patienten über eine vermehrte Müdigkeit an den beiden darauffolgenden Tagen nach Immunapherese, ohne dass sich daraus weitere medizinische Konsequenzen ergeben hätten.

Während der Therapie mit Omalizumab (Xolair) traten bei vier von zehn Patienten unerwünschte Nebenwirkungen, teilweise auch parallel, auf:

Wiederholt auftretende leichte Kopfschmerzen bei einem Patienten,

Lymphknotenschwellungen axillär beidseits für ca. 12 Tage, nicht druckdolent und frei verschieblich, nach erster Injektion Xolair bei einem Patienten,

einmaliges schmerzhaftes "Stechen" im rechten Oberbauch ein Tag nach Xolairinjektion bei einem Patienten und

eine intermittierende Erhöhung der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und γ -Glutamyltransferase (γ -GT) über den Normbereich des durchführenden Kliniklabors im Klinikum rechts der Isar bei drei Patienten (Tabelle 14).

Tabelle 14: Aufgetretene unerwünschte Nebenwirkungen unter Omalizumab (Xolair)

Unerwünschte Nebenwirkungen unter Xolair	Häufigkeit
Kopfschmerzen	1 von 10 Patienten
Lymphknotenschwellungen	1 von 10 Patienten
Schmerz im rechten Oberbauch	1 von 10 Patienten
Erhöhung der Leberenzyme AST, ALT und γ -GT	3 von 10 Patienten
Insgesamt waren 4 von 10 Patienten von Nebenwirkungen betroffen.	

Alle aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen unter Omalizumab (Xolair) waren nach sorgfältiger Prüfung zu keinem Zeitpunkt therapiebedürftig.

5. Diskussion

5.1. Studientherapie

Die Immunapheresen liefen über 2 bis 4 Tage und dauerten pro Tag durchschnittlich 5 Stunden und 39 Minuten, wobei auch mehrmals 8 Stunden erreicht wurden (Abbildung 9, S. 42). In diesen Zahlen noch nicht berücksichtigt sind die Zeiten für Therapievorbereitung und –nachbereitung: die Vorbereitung des LIFE 18 Immunaphereseegerätes und anderer benötigter Geräte (Überwachungsmonitor, Perfusor, Notfallgeräte) sowie von Medikamenten (Heparin, Calciumgluconat, Notfallmedikamente) und die Anlage der venösen Zugänge nahm pro Tag jeweils ca. eine Stunde in Anspruch, die Nachbereitung mit Regeneration der Adsorber, Abbau und Entsorgung der verwendeten LIFE 18 Einwegprodukte ebenso jeweils ca. 30 Minuten.

Da die Patienten während des extrakorporalen Verfahrens dauerhaft unter medizinischer Überwachung standen, war das Studienpersonal folglich pro Immunapherestag bis zu 10 Stunden beschäftigt. Gleichmaßen forderte die mit Immunapherese und den 14-tägigen Terminen langandauernde und engmaschige Studientherapie aber auch von den Patienten ein sehr hohes Maß an Compliance, das sicherlich nicht von allen Patienten mit Atopischem Ekzem entgegengebracht werden hätte können.

Darüberhinaus macht Abbildung 9 (S. 42) deutlich, dass die Effektivität der Immunapherese-therapie bereits bei nur 10 Patienten einer gewissen Lernkurve unterliegt: während beim ersten Patienten in 404 Minuten knapp 12 Liter Blut (11860 ml) gefiltert wurden, so konnten beim zehnten und letzten Patienten bereits fast 30 Liter Blut (28880 ml) in nur 366 Minuten das Immunapheresegerät durchfließen. Idealerweise sollte diese Therapie ergo spezialisierten Zentren mit gewisser Erfahrung und Routine vorbehalten bleiben und nicht unbedingt z. B. in kleineren ambulanten Arztpraxen auf einer unregelmäßigen Basis zum Einsatz kommen.

Daneben dürfen auch die generellen Risiken von Immunapherese und Omalizumab (Xolair) nicht unerwähnt bleiben, auch wenn die vorliegende Arbeit ohne jegliche schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen blieb.

Die Immunapherese ist ein invasives, extrakorporales Verfahren mit dem Risiko von Blutungen und Infektionen aber auch von Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen oder Blutgerinnselbildung mit Embolie [Eming et al. 2006, Zillikens et al. 2007]. Gleichmaßen ist Omalizumab zwar ein sehr gut verträgliches Medikament, bei dem in der vorliegenden Studie nur leichte Nebenwirkungen (siehe oben) auftraten, dennoch werden nach Omalizumab Injektionen in seltenen Fällen immer wieder auch schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock beobachtet [EMA 2009].

Ebenfalls bedacht werden müssen die Therapiekosten von Immunapherese und Omalizumab (Xolair). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kosten 150 mg des IgE-Antikörpers Xolair 483,99 € (Berechnungsgrundlage Packungsgröße N2) [Rote Liste 2010], so dass bei regelmäßiger Applikation von 450 mg Xolair schnell Summen über 10000 € pro Patient entstehen können. Auch für die Immunapherese müssen je nach Therapieschema ähnlich hohe Summen einkalkuliert werden.

Zusammenfassend stellen also Zeitintensität, Kostenaufwand und die nicht zu vernachlässigenden Risiken gewiss einige Kritikpunkte des vorliegenden Therapieansatzes dar. Dennoch scheinen die beobachteten Ergebnisse (siehe oben) der vorliegenden Arbeit derzeit so vielversprechend, dass sich eine weiterführende Evaluation der durchgeführten Kombination von Immunapherese und Omalizumab als Therapieoption bei schwerem, therapieresistentem AE in Folgestudien mit Sicherheit lohnt.

5.2. Gesamt-IgE und freies IgE

Die vorliegenden Ergebnisse dieser Pilotstudie zeigen, dass der IgE-Spiegel bei Patienten mit schwerem AE mit Immunapherese und Omalizumab gesenkt werden kann.

Trotz unterschiedlicher Effizienz der IgE-Reduktion bei den einzelnen Patienten (min. 28,2%, max. 94,5 %) konnte der IgE-Spiegel bei allen Patienten mit Immunapherese vermindert werden und somit das Ergebnis einer früheren Studie [Kasperkiewicz et al. 2011] bestätigen. Im Mittel betrug der IgE-Abfall durch Immunapherese 72,8 % von 18094 IU/ml auf 4927 IU/ml, so dass individuell wie geplant Werte relativ nah am oberen Laborindikationsbereich von OMZ erreicht werden konnten (Vgl. Abbildung 6, S. 34).

Nach Beendigung der Immunapheresen begann der Gesamt-IgE Spiegel trotz Anti-IgE-Therapie mit Omalizumab zu steigen und erreichte schnell wieder Werte wie vor Beginn der Ig-Apherese, teilweise sogar darüber hinaus (Abbildung 13, S.45). Diese Entwicklung kam nicht unerwartet, da das Messverfahren der eingesetzten Geräte (siehe 3.6.1. Gesamt-IgE, S. 35) nicht zwischen freiem IgE und (Komplex-)gebundenem IgE differenzieren kann [Hamilton et al. 2005]. Das Gesamt-IgE stellt folglich die Summe aus freien IgE Molekülen und Omalizumab-gebundenen-IgE-Immunkomplexen dar [Lowe et al. 2009]. Diese Immunkomplexe zirkulieren im Körper und werden in der Leber im retikuloendothelialen System und in Endothelzellen abgebaut. Da die Komplexe also zum Gesamt-IgE Spiegel beitragen [Casale et al. 1997] und gleichzeitig auch eine längere Halbwertszeit als freies IgE aufweisen, ist dieses Messverfahren für die Bestimmung von IgE unter Omalizumabtherapie ungeeignet [Holgate et al. 2009]. Zusätzlich zum Gesamt-IgE wurde daher an den Studienterminen jeweils auch der freie IgE Spiegel gemessen. Im Gegensatz zum Gesamt-IgE fiel das freie IgE unter Omalizumabtherapie im Verlauf erwartungsgemäß ab (siehe unten), um sich anschließend bis Woche 13 bei niedrigen Werten um im Mittel ca. 1000 IU/ml einzupendeln (Abbildung 15, S. 47).

Gleichzeitig verbesserte sich in Korrelation zum freien IgE Spiegel bei allen Patienten der klinische Schweregrad des AE bis zur 3-Monatskonsultation (Woche 13), gemessen an den Parametern SCORAD, Visueller Analogskala (VAS) zum subjektiven Empfinden, Juckreiz und bei den meisten Patienten auch am Verbrauch topischer Medikamente:

SCORAD-Abnahme im Durchschnitt um 57,3 % zum Ausgangswert (Tabelle 12, S. 50),

Besserung der subjektiven klinischen Symptomatik (VAS, Juckreiz) (Abbildung 29, S. 57),

kontinuierliche Abnahme des topischen Medikamentenverbrauchs bei 9 von 10 Patienten (Abbildung 30, S. 58)

Studien mit Anti-IgE-Therapie bei AE haben in der Vergangenheit bereits gezeigt, dass der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab in einigen Fällen von AE zwar erfolgreich eingesetzt werden kann, dass aber extrem hohe IgE-Werte möglicherweise einen limitierenden Faktor in dieser Therapie darstellen [Krathen et al. 2005, Lane et al. 2006, Vigo et al. 2006, Belloni et al. 2007, Sheinkopf et al. 2008].

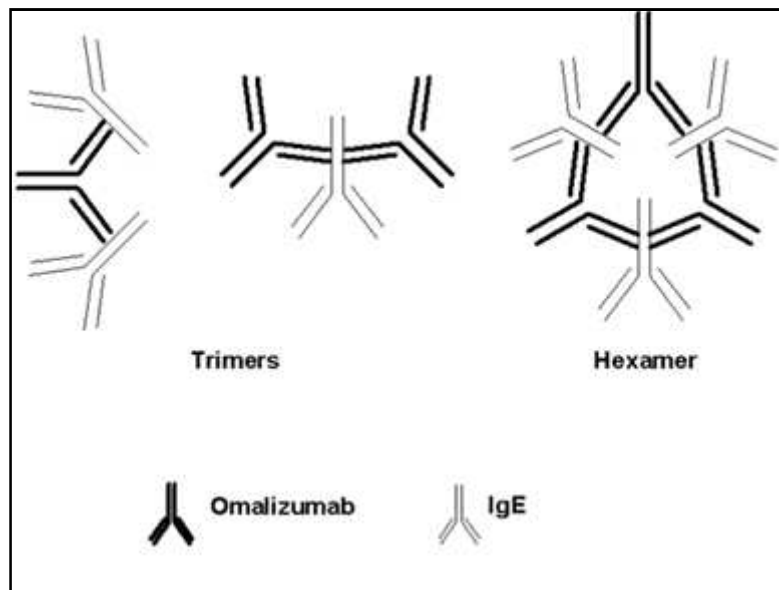


Abbildung 32: Graphische Darstellung der Komplexbildung zwischen Omalizumab und IgE.
 Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Belliveau und Medscape entnommen aus Belliveau 2005.

In vitro und in vivo bilden OMZ und IgE je nach vorliegendem molarem Verhältnis Komplexe unterschiedlicher Größe. Den größten Komplex stellt ein stabiles zyklisches Hexamer dar, das aus jeweils 3 Molekülen IgE und OMZ besteht und vor allem bei einem molaren Verhältnis von OMZ und IgE von 1:1 auftritt. Bei einem Missverhältnis von vorliegendem IgE und verfügbarem OMZ hingegen bindet ein Molekül OMZ ein oder zwei Moleküle IgE und es entstehen vornehmlich Di- und Trimerkomplexe [Liu et al. 1995, Fox et al. 1996, Chang 2000]. Um den IgE-Spiegel also wirkungsvoll zu senken, muss OMZ immer in einer der jeweiligen IgE-Höhe entsprechenden Menge vorliegen. Unabhängig von der noch zu klärenden genauen Bedeutung von IgE in der Pathogenese des AE, muss dieser Sachverhalt mit Sicherheit gerade in Studien zum AE, in denen OMZ bei massiv erhöhten IgE-Spiegeln weit über dem Laborindikationsbereich eingesetzt wurde, bei der Evaluation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Potentiell könnte OMZ hier lediglich in nicht adäquater Menge vorgelegen haben, um das IgE unter eine gewisse Grenze, die für einen klinischen Erfolg relevant wäre [Busse et al. 2001], zu senken.

Der Ansatz der Kombinationstherapie war es folglich, mit selektiven Immunapheresen einen relativ niedrigen IgE-Spiegel zu schaffen, so dass Omalizumab in einer stöchiometrisch

annähernd adäquat hohen Dosis eingesetzt werden und so die angenommenen anti-inflammatorischen und immunmodulierende Effekte erzielen kann. Unter Berücksichtigung des mittleren klinischen Verlaufs des AE Schweregrades bis zur 3-Monatskonsultation (Woche 13) (Abbildung 19, S. 51) scheint dieser Therapieansatz bei einem Großteil der Patienten gelungen zu sein. Dabei ist der kontinuierlich abfallende freie IgE-Spiegel (Abbildung 18, S. 50) am ehesten der Wirkung OMZ zuzuschreiben und bestätigt somit entsprechende Befunde aus früheren Studien [Plewako et al. 2002, Djukanovic et al. 2004]. Folglich kann die in der vorliegenden Studie jeweils initial durchgeführte Immunapherese als Startpunkt für die anschließende effiziente anti-IgE Therapie betrachtet werden. Die daraus ableitbaren Ergebnisse, dass der SCORAD mit der Höhe des IgE-Spiegels korreliert, stehen dabei im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien [Yoshizawa et al. 2001, Aral et al. 2006, Kim et al. 2007, Trzeciak et al. 2011, Wu et al. 2011].

Anfang 2011 publizierten *Kasperkiewicz et al.* erstmalig Beobachtungen zur Immunapherese bei schwerem AE. In einer offenen, nicht-verblindeten Pilotstudie wurden 12 Patienten mit einem mittleren IgE-Spiegel von $22,034 \pm 7796$ IU/mL mit einem Immunaphereseschema an jeweils 5 aufeinanderfolgenden Tagen in Woche 1 und Woche 5 behandelt. So wurde der IgE-Spiegel laut Autoren bei der Studienpopulation um jeweils über 90 % pro Apheresetag reduziert und eine signifikante Verbesserung des SCORADs von im Mittel $78,6 \pm 3,9$ bei Studienanfang (Woche 1) auf im Mittel $32,4 \pm 3,5$ bei Studienende (Woche 13) erreicht. Allerdings stiegen die IgE-Werte nach Beendigung der Immunapheresen schnell wieder an und erreichten bereits drei Wochen später Konzentrationen im Bereich der ursprünglichen Ausgangswerte [Kasperkiewicz et al. 2011].

Auch wenn die Arbeitsgruppe um Kasperkiewicz sicherlich einige Fragen, wie sich z.B. der SCORAD nach Woche 13 verhielt, offen lässt und der klinische Erfolg gemessen am SCORAD angesichts der Tatsache, dass die Studienpatienten während der gesamten Studie zeitgleich auch systemische Medikamente wie Cyclosporin A oder Antihistaminika einnahmen, sicherlich nur sehr zurückhaltend im Sinne eines Erfolges, allein bedingt durch Immunapherese und so abgesenktem IgE-Spiegel, interpretiert werden kann, so kann aus diesen Ergebnissen und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit insgesamt dennoch geschlossen werden, dass eine Immunapherese den IgE-Spiegel beim AE senken kann und ein erniedrigter IgE-Spiegel zu einer Verbesserung des klinischen Schweregrades der Erkrankung tendiert.

Unweigerlich drängt sich an dieser Stelle schnell die Frage auf, welche Rolle das Immunglobulin E in der Pathogenese des Atopischen Ekzems tatsächlich einnimmt. Verschiedene Hypothesen werden zwar in der Literatur zum Teil hoch kontrovers diskutiert [Leung 2003, Bieber 2008], letztendlich bleiben diese aber bis heute eher spekulativer Natur, da entsprechende großangelegte kontrollierte klinische Studien fehlen und die wenigen verfügbaren kleineren Studien mit einem Anti-IgE-Therapieansatz bei AE sehr gegensätzliche Ergebnisse aufweisen: während die Anti-IgE-Therapie mit Omalizumab beim AE bei manchen Arbeitsgruppen erfolglos blieb [Krathen et al. 2005, Heil et al. 2010], sprechen andere Arbeitsgruppen von einer erfolgreichen vielversprechenden Therapie [Lane et al. 2006, Vigo et al. 2006, Sheinkopf et al. 2008, Park et al. 2010] und wieder andere zeigen in ihrer Studienpopulation sowohl positive als auch negative klinische Ergebnisse [Belloni et al. 2007]. Bei genauerer Betrachtung dieser Studien fällt auf, dass die jeweiligen Studienpopulationen extreme Unterschiede in der Höhe des IgE-Spiegels aufwiesen und dies möglicherweise bei einem Erklärungsansatz berücksichtigt werden sollte.

Entsprechend sollte auch bei der Interpretation der ersten und bisher einzigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie zum Einsatz von Omalizumab bei AE, die Ende 2010 publizierte, dass eine Reduktion des IgE-Spiegels durch OMZ beim AE ohne klinische Besserung blieb [Heil et al. 2010], die behandelte Studienpopulation genau analysiert werden. Diese bestand bei *Heil et al.* aus 20 Patienten mit mildem AE (beurteilt mit Investigator's global assessment Score nach Werfel et al. [Werfel et al. 2006]) und einem jeweiligen IgE-Wert zwischen 30 IU/ml und maximal 1300 IU/ml. Offen bleibt also, ob die von *Heil et al.* veröffentlichten Studienergebnisse, dass eine Anti-IgE-Therapie keinen Effekt auf das AE hat, auch auf schwerere Formen des AE und weit höhere IgE-Spiegel übertragen werden kann oder überhaupt darf.

Denn neu angewandte Modelle der Anti-IgE-Therapie, wie die selektive Immunapherese [Kasperkiewicz et al. 2011] oder die erstmalige experimentelle Kombination aus selektiver Immunapherese und Omalizumab der vorliegenden Arbeit, unterstützen mit ihren Ergebnissen durchaus die These, dass IgE vor allem bei Patienten mit schwer ausgeprägten AE Formen eine – wenn auch noch nicht genau verstandene – Rolle in der Pathogenese trägt.

Angesichts der Hypothese, dass sich die hochkomplexen Pathomechanismen einzelner Erkrankungsformen des AE (lokal oder generalisiert, akut oder chronisch, mit erhöhtem oder ohne erhöhtem IgE-Spiegel, Mischformen aus den genannten) potentiell unterscheiden [Jung et al. 2008] oder dass der natürliche Verlauf des AE wie von *Bieber* vertreten aus den drei Krankheitsphasen 'nicht-atopische Dermatitis', 'IgE-getriggerte Sensibilisierung gegenüber Umweltantigenen' und der 'Bildung von IgE-Autoantikörpern gegen körpereigene Proteine' besteht [Bieber 2008], könnte sich folgender Interpretationsversuch der oben beschriebenen unterschiedlichen Erfolge einer Anti-IgE-Therapie beim AE ergeben: Nur eine bestimmte Subgruppe der Patienten mit AE profitiert oder kann überhaupt von einer Anti-IgE-Therapie profitieren, je nachdem welche Erkrankungsform oder welche "Phase" vorliegt.

Diese Spekulation näher zu beleuchten, die genaue Bedeutung des IgE beim AE aufzudecken und daraus die tatsächliche Effektivität und den idealen Einsatzbereich einer Anti-IgE-Therapie zu eruieren, kann sicherlich nur mit einer randomisierten, kontrollierten Studie mit einer großen und sehr homogenen Studienpopulation gelingen.

Zusammenfassend kann anhand der vorliegenden Studienergebnisse also geschlossen werden, dass die Kombination aus ("neoadjuvanter") Immunapherese und anschließender Anti-IgE-Therapie mit OMZ über mehrere Wochen in der Lage ist, massiv erhöhte IgE-Spiegel beim AE in den Bereich gesunder Erwachsener zu senken. Zudem kann nach drei Monaten Studientherapie (3-Monatskonsultation) ferner die Vermutung geäußert werden, dass ein therapeutisch erreichter konstant niedriger freier IgE-Spiegel bei bisher therapieresistenten AE Patienten mit ursprünglich sehr hohen IgE-Werten eine positive Auswirkung auf den klinischen Schweregrad und die subjektive Symptomatik des AE zu haben scheint.

Ob sich dieser Trend der ersten drei Studienmonate weiter fortsetzt und ob darüberhinaus auch mit länger anhaltenden Effekten über das Ende der Studientherapie gerechnet werden kann, muss der weitere Studienverlauf zeigen. Bereits zum jetzigen Zeitpunkt kann jedoch festgehalten werden, dass weiterführende Studien nötig sind, um den Erfolg einer Kombinationstherapie von Ig-Apherese und Omalizumab beim AE eindeutig zu evaluieren.

5.3. Klinische Parameter

Die größte Bedeutung für die Bewertung der Studienergebnisse hat zweifelsohne der objektiv messbare freie IgE Spiegel. Aber auch aus den erhobenen klinischen Parametern lassen sich

wichtige Aussagen machen, wenngleich diese zum Teil sicherlich einer gewissen Subjektivität unterliegen mögen.

5.3.1. SCORAD

Alle drei der gängigsten Schweregradbeurteilungen des Atopischen Ekzems, sowohl der *Investigator Global Assessment Score (IGA)*, als auch der *Eczema Area and Severity Index (EASI)* und der *SCORAD* sind mit Sicherheit nicht vollständig von einer subjektiven Einflussnahme des jeweiligen Prüfers freizusprechen.

Da gerade bei Patienten mit sehr schwer ausgeprägten Formen des Atopischen Ekzems "die Behandlung des oft quälenden Juckreizes eine besondere Herausforderung darstellt" [Werfel et al. 2008] und der Juckreiz bei den drei genannten Schweregradbeurteilungsmöglichkeiten nur im *SCORAD* respektiert wird, wurde aus diesen der *SCORAD* als klinisches Beurteilungskriterium für die vorliegende Arbeit ausgewählt.

Bei allen Patienten kam es bis Studienwoche 13 zu einer durchschnittlichen Verbesserung des *SCORAD* um 57,3 %, wobei individuell größere Unterschiede beobachtet wurden: Während zwei Patienten mit einer *SCORAD* Reduktion von 8,9 % bzw. 14,9 % jeweils zum Ausgangswert wohl nur mäßig von der Studientherapie profitierten, zeigte sich bei acht Patienten mit einer *SCORAD* Abnahme zwischen 25,1 % und 71,2 % zum Ausgangswert ein erfolgreicherer Bild (Tabelle 13, S. 52.).

Als sekundärer Studienendpunkt wurde bei der Studienplanung ein *SCORAD* minus mindestens 25 % zum Ausgangswert in Woche 13 ("3-Monatskonsultation") festgelegt.

Dieser wurde somit in 80 % der Fälle (8 von 10 Patienten) erreicht.

Weiterhin interessant ist auch die Betrachtung des *SCORAD* nach Aufteilung in die drei international festgelegten klinischen Schweregrade "schwer" (*SCORAD* > 50), "mittelschwer" (*SCORAD* 26 - 50) und "leicht" (*SCORAD* 1 - 25), die in Abbildung 20 (S. 52) entsprechend farblich umgesetzt ist und die Abnahme des *SCORAD* unterstreicht. Bei der Studienpopulation, die gemäß Einschlusskriterien "therapieresistent" gegenüber sämtlichen bisherigen Therapieversuchen war, konnte eine positive Entwicklung des Schweregrades gemessen am *SCORAD* von 80 % schwerem und 20 % mittelschwerem AE in Woche 1 hin zu nur noch 10 % schwerem, 60 % mittelschwerem und sogar 30 % leichtem AE in Woche 13

beobachtet werden. Trotz der geringen Fallzahl legt dies einen Erfolg der angewandten Kombinationstherapie nahe.

Bei genauer Analyse der individuellen SCORAD Werte fällt außerdem auf, dass die absoluten Werte bei mehreren Patienten nach der Immunapherese zunächst relativ stark abfallen dann aber zum Teil in Woche 9 und 11 wieder leicht ansteigen (Tabelle 12, S. 50). Dies ist auch in Abbildung 19 (S. 51) gut zu erkennen und lässt einen Zusammenhang mit der Immunapherese vermuten. Wie bereits oben angesprochen zeigte die Arbeitsgruppe um Kasperkiewicz, dass beim AE durch die IgE-Reduktion allein mit Immunapherese kurzfristig eine klinische Besserung (SCORAD) zu erreichen ist [Kasperkiewicz et al. 2011]. Inwieweit also der positive Verlauf des klinischen AE Schweregrades gemessen am SCORAD in der vorliegenden Arbeit eher der Immunapherese oder eher dem Omalizumab oder doch der Kombination aus beiden zuzusprechen ist, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht sicher festgelegt werden. Hier wird vor allem die Analyse der Studienmonate 3 bis 6 und wahrscheinlich mehr noch die Nachbeobachtung wertvolle Informationen für die Beantwortung dieser Fragestellung liefern.

5.3.2. Photodokumentation

Die oben abgebildeten, exemplarisch ausgewählten Photos (Abbildungen 21 - Abbildung 28, S. 53 ff.) zeigen dank der standardisierten Aufnahmetechniken sehr eindrucksvoll den klinischen Erfolg der durchgeführten Studientherapie.

Wie auf den Aufnahmen deutlich zu erkennen, wurde zum einen ein flächenmäßiger Rückgang der betroffenen Hautareale beobachtet, vor allem aber waren die Linderungen der lokalen Intensität des jeweiligen Ekzems bemerkenswert: Erytheme nahmen ab, Exkorationen gingen zurück und nässende Stellen verschwanden.

Folglich kann vermutet werden, dass durch die Reduktion des IgE-Spiegels im Serum auch die IgE-Konzentration in betroffenen Hautarealen lokal abnimmt und dadurch eine Unterbrechung der Allergie- und Entzündungskaskade, die zu den AE typischen Hautläsionen führt, erreicht wird. Vor einigen Jahren zeigten *Prussin et al.*, dass bei einer Anti-IgE-Therapie Fcε-Rezeptoren auf entsprechenden Rezeptortragenden Zellen vermindert exprimiert und die Präsentation von Antigenen (bzw. Allergene) an T-Zellen unterbunden werden kann [Prussin et al. 2003].

Analog dazu, könnte insbesondere auch die in der vorliegenden Arbeit beobachtete lokale Intensitätsabnahme des AE erklärt werden: die Kombination aus Immunapherese und Omalizumab führt zu einer Abnahme von IgE sowohl im Serum als auch in der Haut, dadurch nehmen IgE-vermittelte Allergenpräsentationen ab, Entzündungszellen (inklusive Antigenpräsentierenden Zellen und T-Zellen) infiltrieren die Haut folglich nur noch stark verringert und daraus resultiert eine Abheilung der Hautläsionen auf Grund mutmaßlich herabgesetzter bis fehlender lokaler IgE-getriggelter Freisetzung von Entzündungsmediatoren (z. B. Histamin). Zur weiteren Beleuchtung dieser Hypothese wären vermutlich Folgestudien, die zusätzlich die Dichte IgE-positiver Zellen in Epidermis und Dermis immunhistochemisch messen besonders hilfreich.

5.3.3. Subjektives Empfinden (Visuelle Analogskala und Juckreiz)

Wie oben unter den Ergebnissen aufgeführt, zeigte sich bei der Studienpopulation im Verlauf eine subjektive Verbesserung des Atopischen Ekzems sowohl hinsichtlich Gesamtempfinden des Schweregrades (Visuelle Analogskala, VAS) als auch im Hinblick auf den empfundenen Juckreiz (Abbildung 29, S. 57).

Der Juckreiz fiel im Studienverlauf im Durchschnitt um 43 % von 6,8 auf 3,9 und passt damit sehr gut zu den beobachteten Verläufen von freiem IgE, SCORAD und den Photodokumentationen.

Die Reduktion der erhobenen Werte auf der VAS lag jedoch mit einer durchschnittlichen Abnahme von 27,7% von 56 auf 40,5 (siehe S. 57) hinter den Erwartungen, die angesichts der positiven Verläufe von SCORAD und Juckreiz angenommen werden hätten können. Umso erstaunlicher wirkt dieser Sachverhalt, wenn man bedenkt, dass sowohl VAS als auch Juckreiz mit Hilfe einer Skala subjektiv erfragt wurden.

Bei genauerer Betrachtung aller erhobenen Einzeldaten fällt jedoch schnell auf, dass sich der Großteil aller angegebenen Werte auf der VAS ungefähr auf der Mitte befindet. Und tatsächlich zeigt sich bei weiterer Analyse, dass knapp 2/3 aller Werte auf der Skala zwischen 30 und 60 liegen, so dass der Verdacht einer Antworttendenz (*response bias*) berücksichtigt oder zumindest diskutiert werden muss. Generell gibt es nämlich die Lehrmeinung, dass Menschen beim Einsatz von Skalen bei ungenauen Fragestellungen eher zu mittleren Skalenwerten tendieren: Je unpräziser eine Frage, desto näher ihre Antworten zur Skalenmitte (Tendenz zur Mitte) [Schnell et al. 2007]. Gerade auch die Aufforderung, sein subjektives

Wohlbefinden auf einer Skala von 0 bis 100 konkret auszudrücken, stellt eine besonders schwierige Herausforderung dar, die vermutlich die meisten Menschen (inklusive Gesunden) mangels fassbarer Orientierungspunkte mit der Angabe eines mittigen Wertes umgehen würden.

Dementsprechend kann gemutmaßt werden, dass auch die in der vorliegenden Arbeit verwendete VAS auf einer zu allgemein gehaltenen Frage basierte und die Ergebnisse daher gegebenenfalls nicht besonders aussagekräftig sind. Im Gegensatz dazu war die Frage nach Juckreiz ausschließlich auf den subjektiv empfundenen Juckreiz fokussiert und folglich mutmaßlich genauer zu beantworten sowie gehaltvoller in der Auswertung.

Eventuell wäre daher ein detailliertes Abfragen einzelner Aspekte anstelle der in der vorliegenden Arbeit verwendeten übergreifenden Sammelfrage "Wie empfinden Sie den aktuellen Schweregrad ihrer Neurodermitis?" bezogen auf eine VAS in zukünftigen Studien sinnvoller. Konkrete Fragestellungen könnten sich beispielsweise auch auf durch die Krankheit erlebte Einschränkungen im Alltag beziehen.

5.3.4. Verbrauch topischer Medikamente

Wie bereits bei den Ergebnissen unter "4.8. Verbrauch topischer Medikamente und adjuvanter Basistherapie" (S. 58) kurz angesprochen, war die genaue Ermittlung des Verbrauchs topischer Medikamente mangels Compliance nicht wie geplant möglich, da die Patienten trotz wiederholter Aufforderung ihre Medikamentenpackungen nur sehr unregelmäßig bis gar nicht bei den einzelnen Terminen mitführten. Allerdings genügt auch die daraufhin vereinfachte Erfassung der verbrauchten Medikamente (Abbildung 30, S. 58) für den Hinweis auf eine entsprechend positive Entwicklung: Denn analog zu freiem IgE, SCORAD, VAS und Juckreiz nahm der Verbrauch topischer Medikamente in den meisten Fällen kontinuierlich ab und stellt daher einen weiteren Parameter dar, der die These unterstützt, dass die durchgeführte Studientherapie erfolgreich beim AE ist.

5.3.5. Pricktest und Atopie-Patch-Test

Da sowohl Pricktest als auch der Atopie-Patch-Test auf Grund des klinischen Schweregrades nur bei zwei bzw. bei einem Patienten durchgeführt werden konnten, können diese eher als Einzelfalldarstellungen betrachtet werden, als dass sie Interpretations- und Diskussionsmöglichkeiten darstellen. Dennoch könnten die weniger positiven Testergebnisse im Pricktest (Abbildung 31, S. 59) die obige Hypothese, dass durch die angewandte

Studientherapie neben dem IgE-Spiegel im Serum auch die IgE-Konzentration in der Haut vermindert wird und es dadurch zu einer geringeren lokalen IgE-getriggerten Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren kommt (siehe oben), weiter untermauern. Zur näheren Beleuchtung dieser Hypothese sind jedoch weiterführende Studien nötig.

5.4. Unerwünschte Wirkungen

Die bei der Immunapherese beobachteten, oben aufgeführten, unerwünschten Wirkungen Schwindel und Unwohlsein sowie die Müdigkeit waren als gängige Therapienebenwirkungen zu erwarten und sind am ehesten als Folge einer Kreislaufbelastung durch den extrakorporalen Blutfluss zu werten.

Während die weiter aufgetretenen Nebenwirkungen Kopfschmerzen und Lymphknotenschwellungen bei Xolair bereits gut bekannt sind und in der Produktinformation gelistet werden [EMA 2009], überraschte in der Pilotstudie die intermittierende Erhöhung der Leberenzymwerte bei 3 von 10 Patienten, da diese Nebenwirkung von Xolair nach bestem Gewissen noch nirgends gelistet wird. Da bei den betroffenen Patienten auch eine sehr ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchungen und verschiedene Laborkontrollen ohne Besonderheiten blieben und sich die Leberenzymwerte ohne medizinische Intervention wieder normalisierten, können hinsichtlich einer Klärung der Ursache nur Vermutungen geäußert werden:

Mehrfach wurde bereits publiziert, dass bei Lebertransplantationen diverse IgE-vermittelte Allergien des Spenders mit dem Organtransplantat auf den Empfänger übertragen werden können [Legendre et al. 1997, Phan et al. 2003, Boyle et al. 2005, Vagefi et al. 2009]. Auch wenn der genaue Mechanismus dieses Phänomens bis heute unverstanden bleibt, so lässt dies eine Rolle der Leber bei IgE-vermittelten Allergien und somit auch dem Atopischen Ekzem vermuten, insbesondere da es bei anderen Organtransplantationen, wie z. B. von Nieren oder Herz, bisher keine entsprechenden Fallberichte gibt [Dewachter et al. 2011]. Unabhängig davon, wurde in der Vergangenheit auch immer wieder von verschiedenen Arbeitsgruppen eine (noch unbekannt) Rolle der Leber in der Pathogenese des Atopischen Ekzems vermutet und diskutiert [Iikura et al. 1995, Kimata 2001].

Es könnte also sein, dass es bei manchen Patienten mit Atopischem Ekzem mit erhöhten IgE-Spiegeln eine bisher nicht bekannte Verflechtung zwischen IgE und dem

Leberzellstoffwechsel gibt. Diese könnte von der intensiven Anti-IgE-Therapie der vorliegenden Arbeit "mitbehandelt" oder z. B. in irgendeiner Weise modifiziert worden sein und so bei den betroffenen Studienpatienten zu dem beobachteten reversiblen Leberzellschaden geführt haben.

Da Omalizumab-IgE-Komplexe wie oben beschrieben im retikuloendothelialen System (RES) vor allem in der Leber abgebaut werden, wäre es aber auch genauso gut möglich, dass das RES durch den regelmäßigen Omalizumab Einsatz bei den Patienten mit sehr hohen IgE-Spiegeln vorübergehend "dekompensierte" und dies in der beobachteten vorübergehenden Leberenzymhöhung resultierte.

Ganz offensichtlich bedarf es also erst noch zahlreicher weiterführender Untersuchungsschritte und Studien, insbesondere zur Rolle der Leber bei IgE-vermittelten Allergien und beim Atopischen Ekzem, um eine genauere Aussage darüber treffen zu können, was tatsächlich zu dem beobachteten vorübergehenden Leberenzymanstieg bei 30 % der Studienpatienten geführt hat.

5.5. Limitationen der Studie und Zielsetzungen für Folgestudien

Bei der vorliegenden Pilotstudie handelt es sich nach bestem Gewissen um die erste Studie überhaupt, die sich mit der sequentiellen Kombination aus Immunapherese und Anti-IgE-Antikörper-Therapie mit Omalizumab beim Atopischen Ekzem beschäftigt. Gleichzeitig bestand die Studienpopulation aus der sehr begrenzten Anzahl von 10 Patienten, so dass die beobachteten Befunde nur im Kontext verschiedener Limitationen gesehen werden sollten.

In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass klinische Studien bei bis zu 40 % aller Patienten mit AE therapieunabhängig eine (Placebo-induzierte) Linderung des Hautbefundes bewirken können [Belloni et al. 2007]. Auch in der vorliegenden Arbeit könnte somit allein die Tatsache, dass eine Therapie durchgeführt wurde, bei der Studienpopulation zu der beobachteten klinischen Besserung des AE geführt haben.

Zu allen Studienpatienten bestand durch die häufigen Termine zwangsläufig auch ein sehr enger Kontakt und reger Austausch. Mindestens einmal alle 14 Tage wurden die Patienten genauestens zu ihrem aktuellen Befinden befragt, ihre Anamnese wurde mehrmals und sehr detailliert erhoben, einmal alle 14 Tage wurden sie körperlich untersucht und schließlich

kümmerte sich auch noch mehr Klinikpersonal als sonst um ihr Wohl. Insgesamt genossen die Studienpatienten also im gesamten Beobachtungszeitraum eine hohe Aufmerksamkeit und wurden sehr umsorgt, was möglicherweise gerade bei einer Krankheit wie dem Atopischen Ekzem unabhängig von der Therapie einen positiven Effekt auf die Krankheitssymptome haben könnte.

Auch war der Studienpopulation bewusst, dass sie weltweit die ersten Patienten sind, bei denen diese völlig neue und sehr kostspielige Kombinationstherapie aus Immunapherese und Omalizumab durchgeführt wird. Zweifelsohne könnte dies zu einer hohen Erwartungshaltung seitens der Patienten, dass die Studientherapie auf jeden Fall helfen wird oder dass diese vielleicht sogar helfen muss, weil z. B. auf keinen Fall das Studienpersonal "enttäuscht" werden soll, führen und so die Ergebnisse stark beeinflussen. Jedoch auch dem Studienpersonal kann trotz bestem Gewissen eine gewisse Erwartungshaltung, die die Datenerhebung, insbesondere beim SCORAD, potentiell (unbewusst) beeinflussen kann, mit Sicherheit nicht vollkommen abgesprochen werden.

Gerade bei den klinischen Parametern der Studie, die im Gegensatz zum Messen des freien IgE-Spiegels nicht rein objektiv gemessen werden können und subjektiv beeinflussbar bleiben, muss dieser Faktor unbewusster Beeinflussungen empfindlich genau berücksichtigt werden. Denn vor allem der SCORAD spielt neben dem freien IgE-Spiegel und der Photodokumentation eine wesentliche Rolle in der Bewertung des klinischen Erfolges der durchgeführten Studientherapie.

Andererseits ist gerade das Atopische Ekzem eine Erkrankung, bei der vor allem subjektive Parameter, wie z. B. der starke Juckreiz, auch wenn diese heute (noch) nicht objektiv gemessen werden können, eine ganz wesentliche Komponente darstellen und die Lebensqualität mindern. Dementsprechend sollten diese nach Ansicht des Autors auch zumindest teilweise in die klinische Beurteilung des AE Schweregrades mit einfließen. Sicher wäre es ein nur schwer begründbarer Ansatz, wenn Einzelheiten einer Krankheit bei der klinischen Beurteilung auf Grund fehlender objektiver Mittel einfach übergangen werden. Vielmehr wären neue Methoden oder eine Weiterentwicklung der bisher bestehenden Bewertungskriterien für zukünftige Studien wünschenswert.

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten mit sehr schwer ausgeprägtem, therapieresistentem AE und erhöhten IgE-Spiegeln im Serum eingeschlossen. Folglich ist

auch eine Übertragung der vorhandenen Ergebnisse auf z. B. milder ausgeprägte Krankheitsformen oder schwere AE Formen mit normwertigen IgE-Spiegeln wahrscheinlich nicht ohne Weiteres aussagekräftig. Bis zur klinischen Prüfung der Studientherapie bei anderen AE Formen, kann die vorliegende Arbeit entsprechende Therapieoptionsansprüche somit zunächst nur bezogen auf Patienten mit schwerem AE und erhöhtem IgE erheben.

Trotz dieser Bedenken kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt dennoch festgehalten werden, dass die ersten 13 Wochen der in der vorliegenden Pilotstudie durchgeführten Kombinationstherapie aus Immunapherese und Omalizumab auf jeden Fall praktisch machbar sind, dass der IgE-Spiegel so bei einigen Patienten definitiv abgesenkt werden kann und dass ein verminderter IgE-Spiegel im Serum bei ursprünglich sehr hohen Werten einen positiven Effekt auf den klinischen Schweregrad des AE zu haben scheint.

Zur weiterführenden Prüfung der gefundenen Ergebnisse, sollten künftige Folgestudien unbedingt versuchen, den beim AE so bedeutenden Placebo-Effekt [Belloni et al. 2007] genauestens zu erfassen bzw. auszuschließen. Mittel der Wahl wäre eine Doppelblindstudie, vielleicht sogar als Cross-Over-Studie realisiert, allerdings müssen die zuständigen Ethikkommissionen sicherlich erst darüber entschieden, ob Patienten eine jeweils 8 stündige "Placebo-Immunapherese" an aufeinanderfolgenden Tagen zugemutet werden kann.

Zur Lösung der oben beschriebenen Problematik bei der Erhebung subjektiver Parameter, sollte zukünftig gegebenenfalls eine Zusammenarbeit mit psychosomatischen oder psychologischen Instituten mit Schwerpunkt auf Fragebogenkonstruktion und Testtheorie in Erwägung gezogen werden. So könnten Fragebögen oder andere Messinstrumente ausgewählt bzw. entworfen werden, die die subjektiven Symptome des AE bestmöglich erfassen und vergleichbar machen.

Weiterhin wünschenswert für Folgestudien wäre darüberhinaus eine möglichst homogene Studienpopulation bezogen auf das AE und dessen klinischen Parameter. Denn gerade bei genauerer Analyse der bisherigen klinischen Studien zur Anti-IgE-Therapie beim AE fallen sehr unterschiedlich zusammengesetzte Patientengruppen auf, was potentiell ein Erklärungsansatz für die teilweise sehr unterschiedlichen Ergebnisse sein mag. Demnach sollten die in weiterführenden Studien eingeschlossenen Patienten also alle in erster Linie einen ähnlich hohen IgE-Spiegel und einen ähnlich stark ausgeprägten klinischen Schweregrad aufweisen, begleitend aber auch im Idealfall möglichst vergleichbar lange an AE erkrankt

sein. Da vermutlich nur die wenigsten Hautkliniken ein genügend großes Patientenkollektiv für eine derartige Studie aufweisen können, scheint eine Multicenterstudie mit größtmöglicher Anzahl an Patienten besonders erstrebenswert für eine nachhaltige Evaluation der Kombination aus Immunapherese und Omalizumab beim AE.

Denn erst diese wird zeigen können, inwieweit die dargestellten Ergebnisse reproduzierbar sind und ob dieser vielsprechende neue Therapieansatz einen festen Platz bei den Therapieoptionen des AE einnehmen kann.

6. Zusammenfassung

Erstmals in der Antike beschrieben stellt das Atopische Ekzem (AE) heute eine Hauterkrankung mit wachsender gesellschaftlicher und ökonomischer Bedeutung dar, bei der es für viele Betroffene bisher keine befriedigende Therapieform gibt. Bereits seit zwei Jahrzehnten wird jedoch eine Rolle von Immunglobulin E (IgE) in der Pathogenese des AE diskutiert und damit verbunden eine Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab (OMZ) untersucht. Allerdings eignen sich die wenigsten AE Patienten auf Grund eines IgE-Spiegels weit über dem Indikationsbereich von OMZ für eine adäquate Behandlung.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein sequentielles Therapiekonzept, bei dem der IgE-Spiegel zunächst über Immunapherese auf ein Minimum gesenkt und anschließend mit OMZ langfristig im Normbereich gesunder Erwachsener gehalten werden sollte, als Pilotstudie entworfen, durchgeführt und evaluiert. Dazu wurden bei 10 Patienten mit schwerem therapieresistenten AE und erhöhten IgE-Spiegeln an aufeinanderfolgenden Tagen Immunapheresen vorgenommen und den Patienten anschließend alle 14 Tage 450 mg OMZ (Xolair von Novartis) subkutan injiziert.

Bei allen Patienten wurde im Studienverlauf eine Reduktion des IgE-Spiegels beobachtet: Vor Immunapherese lagen die IgE-Werte zwischen 3728 IU/ml bis 69872 IU/ml (Durchschnitt 18094 +/- 19573 IU/ml), nach 13 Wochen nur noch zwischen 10 IU/ml bis 3000 IU/ml (Durchschnitt 913 +/- 1108 IU/ml). Parallel dazu, besserte sich bei allen Patienten auch der klinische Schweregrad des AE: Im Durchschnitt fiel der SCORAD von 62,1 +/- 12,1 vor Immunapherese bis Woche 13 auf 35,6 +/- 13,9. Besonders eindrucksvoll zeigte sich dabei der individuelle Verlauf an Hand standardisierter Photoaufnahmen. Neben dem SCORAD nahmen auch der Schweregrad des empfundenen Juckreizes sowie der Verbrauch topischer Medikamente im Beobachtungszeitraum kontinuierlich ab.

Insgesamt lassen die Studienergebnisse annehmen, dass erhöhte IgE-Spiegel mit der Kombination aus Immunapherese und Omalizumab gesenkt werden können und dies eine Besserung des klinischen Schweregrades des AE zur Folge hat. Auf Grund der vorliegenden sehr begrenzten Patientenzahl werden jedoch weiterführende Studien benötigt, um diese Hypothese zu überprüfen und die Rolle des IgE beim AE weiter zu evaluieren.

7. Abstract

Background: Although already described in ancient times, atopic dermatitis (AD) until today remains a disease with no satisfactory treatment options for many patients. A very new treatment option is Anti-IgE therapy with omalizumab, but most patients with AE have to be excluded due to their very high serum IgE levels above the cut-off for omalizumab administration (700 IU/ml).

Objective: Our aim was to design, execute and evaluate a therapy method based on the initial reduction of elevated serum IgE levels by immunapheresis and then keeping these at low values with omalizumab in patients with severe, therapy-refractory AD.

Methods: In this investigator-initiated pilot study we treated 10 patients with immunapheresis prior to regular administration of subcutaneous injections of 450 mg Omalizumab (Xolair). After immunapheresis on 2 to 4 consecutive days, Omalizumab was administered every 2 weeks for 3 months. On every appointment, IgE was quantified. The severity of AE was documented by standardized photos and rated by SCORAD, by patient's personal evaluation on a severity scale and by severity of pruritus.

Results: IgE-levels were seen to drop in all patients: just before starting treatment, IgE-levels ranged from 3728 kU/l to 69872 kU/l (mean 18094 +/- 19573 kU/l). Only 13 weeks later, free IgE was found between 10 kU/l and 3000 kU/l (mean 913 +/- 1108 kU/l). Simultaneously, an improvement of AE occurred in all patients: mean SCORAD dropped from 62.1 +/- 12.1 before treatment down to 35.6 +/- 13.9 after 13 weeks of treatment. Individual disease improvement can be impressively seen on standardized made photos during the study. In addition, also the severity of pruritus as well as the usage of topical drugs were seen to continuously decrease during the observed period of study.

Conclusion: Combination of immunapheresis and omalizumab is suitable to reduce elevated serum IgE levels and seems to improve clinical symptoms of atopic dermatitis. Due to the limited number of patients included in our pilot trial, further studies are needed to strengthen this hypothesis.

8. Literaturverzeichnis

- Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy* 25 (1995) 815-919.
- Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TA, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FE, Spergel J, Turjanmaa K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T; European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 118 (2006) 152-169.
- Allam JP, Novak N. The pathophysiology of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 31 (2006) 89-93.
- Altrichter S, Kriehuber E, Moser J, Valenta R, Kopp T, Stingl G. Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 128 (2008) 2232-2239.
- Andres C, Belloni B, Mempel M, Ring J. Omalizumab for patients with severe and therapy-refractory atopic eczema? *Curr Allergy Asthma Rep* 8 (2008) 179-80.
- Aral M, Arican O, Gul M, Sasmaz S, Kocturk SA, Kastal U, Ekerbicer HC. The relationship between serum levels of total IgE, IL-18, IL-12, IFN-gamma and disease severity in children with atopic dermatitis. *Mediators Inflamm* 2006 (2006) 73098.
- Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen. Mustertext für die Patienten-Information und –Einwilligung zur Durchführung einer klinischen Prüfung eines Arzneimittels mit volljährigen einwilligungsfähigen Patienten, gemäß Beschluss vom 14.6.2008. (<http://www.ek.med.tum.de/html/muster.html>), Stand: 12.05.2009
- Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 125 (2010) 16-29
- Belliveau PP. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody. *MedGenMed* 27 (2005) 27.
- Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, Andres C, Schnopp C, Ring J, Hein R, Ollert M, Mempel M. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 120 (2007) 1223–1225.

- Belloni B, Andres C, Ollert M, Ring J, Mempel M. Novel approaches in atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8 (2008) 423–427.
- Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SG, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin. *Immunochemistry* 5 (1968) 327-328.
- Ben-Shoshan M. Omalizumab: not only for asthma. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2 (2008) 191-201.
- Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, Hakimi J, Chizzonite R, Ring J, Hanau D, de la Salle C. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI). *J Exp Med* 175 (1992) 1285-1290.
- Bieber T. The pro- and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI). *Immunobiology* 212 (2007) 499-503.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 358 (2008) 1483-1494.
- Boyle RJ, Hardikar W, Tang ML. The development of food allergy after liver transplantation. *Liver Transpl* 11 (2005) 326-330.
- Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V), GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) geändert worden ist, 03.11.2006.
(<http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/BJNR208100004.html#BJNR208100004BJNG000100000>). Stand: 31.01.2009
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108 (2001) 184-90.
- Caruso C, Gaeta F, Valluzzi RL, Romano A. Omalizumab efficacy in a girl with atopic eczema. *Allergy* 65 (2010) 278-279.
- Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, Dockhorn RJ, Reimann J, Su JQ, Fick RB Jr, Adelman DC. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 100 (1997) 110-121.

- Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol* 18 (2000) 157-162.
- Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, Duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahnini R. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 118 (2006) 3-21.
- Darsow U, Vieluf D, Ring J, for the APT Study Group. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 40 (1999) 187-193.
- Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lübke J, Seidenari S, Ring J; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24 (2010) 317-328.
- Deutscher Neurodermitis Bund e. V. (2010). Was ist Neurodermitis?
(<http://www.neurodermitis-bund.de/wirueberuns.php#Anker-Was-ist-Neurodermitis>),
Stand: 31.10.2010
- Dewachter P, Vézinet C, Nicaise-Roland P, Chollet-Martin S, Eyraud D, Creusvaux H, Vaillant JC, Mouton-Faivre C. Passive Transient Transfer of Peanut Allergy by Liver Transplantation. *Am J Transplant* 11 (2011) 1531-1534.
- Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 170 (2004) 583-593.
- Dold S, Wjst M, Mutius Ev, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 67 (1992) 1018-1022.
- Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 26 (1971) 249-285.
- Ehlken B, Möhrenschrager M, Kugland B, Berger K, Quednau K, Ring J. Krankheitskostenstudie bei Patienten mit atopischem Ekzem in Deutschland. *Hautarzt* 56 (2005) 1144-1151.
- Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 21 (2010) 307-314.
- Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM. Cost of atopic dermatitis and eczema in the United States. *J Am Acad Dermatol* 46 (2002) 361-370.

- EMA European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR), Product Information, Xolair-H-C-606-X14, 08/07/2011.
- EMA European Medicines Agency. Guideline for Good Clinical Practice, Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), July 2002
(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf), Stand: 10.09.2009
- Eming R, Hertl M. Immunoabsorption in pemphigus. *Autoimmunity* 39 (2006) 609 – 616.
- Fox JA, Hotaling TE, Struble C, Ruppel J, Bates DJ, Schoenhoff MB. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 279 (1996) 1000–1008.
- Gieler U, Hohmann M, Niemeier V, Kupfer J. Cost evaluation in atopic eczema. *J Dermatol Treat* 10 (1999) 15–20.
- Hamilton RG. Science behind the discovery of IgE. *J Allergy Clin Immunol* 115 (2005) 648-652.
- Hamilton RG, Marcotte GV, Saini SS. Immunological methods for quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods* 303 (2005) 81-91.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 92 (1980) 44-47.
- Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 8 (2010) 990-998.
- Holgate ST, Broide D. New targets for allergic rhinitis – a disease of civilization. *Nature Reviews Drug Discovery* 11 (2003) 902-914.
- Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med* 103 (2009) 1098-1113.
- Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 115 (2005) 459-465.
- Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet* 38 (2006) 399-400.

- Iikura Y, Iwasaki A, Tsubaki T, Akasawa A, Onda T, Katsunuma T, Miura K, Ebisawa M, Saito H, Koya N. Study of liver function in infants with atopic dermatitis using the ¹³C-methacetin breath test. *Int Arch Allergy Immunol* 107 (1995) 189-193.
- International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 351 (1998) 1225-1232.
- Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol* 122 (2008) 1074-1081.
- Kasperkiewicz M, Schmidt E, Frambach Y, Rose C, Meier M, Nitschke M, Falk TM, Reich K, Ludwig RJ, Zillikens D. Improvement of treatment-refractory atopic dermatitis by immunoadsorption: A pilot study. *J Allergy Clin Immunol* 127 (2011) 267-270.
- Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, Fivenson D. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol* 41 (2002) 151-158.
- Kim E, Lee JE, Namkung JH, Park JH, Kim S, Shin ES, Cho EY, Yang JM. Association of the single-nucleotide polymorphism and haplotype of the interleukin 18 gene with atopic dermatitis in Koreans. *Clin Exp Allergy* 37 (2007) 865-871.
- Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 53 (2005) 338-340.
- Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 54 (2006) 68-72.
- Lange J, Heinzmann A, Zehle C, Kopp M. CT genotype of promotor polymorphism C159T in the CD14 gene is associated with lower prevalence of atopic dermatitis and lower IL-13 production. *Pediatr Allergy Immunol* 16 (2005) 456-457.
- Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 15 (2004) 86-88.
- Legendre C, Caillat-Zucman S, Samuel D, Morelon S, Bismuth H, Bach JF, Kreis H. Transfer of symptomatic peanut allergy to the recipient of a combined liver-and kidney transplant. *N Engl J Med* 337 (1997) 822-824.
- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 361 (2003) 151-160.
- Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 60 (2006) 984-992.

- Liu J, Lester P, Builder S, Shire SJ. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry* 34 (1995) 10474–10482.
- Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, Jimenez P. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol* 68 (2009) 61-76.
- Macglashan D Jr. IgE and Fc{epsilon}RI regulation. *Ann N Y Acad Sci* 1050 (2005) 73-88.
- Marenholz I, Nickel R, Rüschemdorf F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kerscher T, Grüber C, Lau S, Worm M, Keil T, Kurek M, Zaluga E, Wahn U, Lee YA. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 118 (2006) 866-871.
- McKenna SP, Doward LC. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8 (2008) 228-231.
- Miltenyi Biotec GmbH. "TheraSorb™ Therapeutic Apheresis. Product Information", Bergisch Gladbach, 2008.
- Miraglia del Giudice M, Decimo F, Leonardi S, Maioello N, Amelio R, Capasso A, Capristo C, Capristo AF. Immune dysregulation in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 27 (2006) 451-455.
- Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 118 (2006) 24-34.
- Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, Hagemann T, Weidinger S, Bieber T, Valenta R, Novak N. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol* 116 (2005) 706-709.
- Novak N, Valenta R, Bohle B, Laffer S, Haberstock J, Kraft S, Bieber T. FcεRI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 113 (2004) 949–957.
- Novak N (a), Kruse S, Potreck J, Maintz L, Jenneck C, Weidinger S, Fimmers R, Bieber T. Single nucleotide polymorphisms of the IL18 gene are associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 115 (2005) 828-833.
- Novak N (b), Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 53 (2005) 171-176.
- Novak N. New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis. *Allergy* 64 (2009) 265-275.

- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38 (2006) 441-446.
- Park SY, Choi MR, Na JI, Youn SW, Park KC, Huh CH. Recalcitrant atopic dermatitis treated with omalizumab. *Ann Dermatol* 22 (2010) 349-352.
- Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, Lewis SM, Najean Y. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 89 (1995) 748-756.
- Phan TG, Strasser SI, Koorey D, McCaughan GW, Rimmer J, Dunkley H, Goddard L, Adelstein S. Passive transfer of nut allergy after liver transplantation. *Arch Intern Med* 163 (2003) 237-279.
- Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, Gustafssohn H, Sandström T, Rak S. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 110 (2002) 68-71.
- Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell Fc epsilon RI expression. *J Allergy Clin Immunol* 112 (2003) 1147-1154.
- Rathjen D, Thiele K, Staab D, Helberger Ch. Die geschätzten Kosten von Neurodermitis bei Kindern. *Zeitschrift für Gesundheitswesen* 8 (2000) 14-25.
- Reich K, Heine A, Hugo S, Blaschke V, Middel P, Kaser A, Tilg H, Blaschke S, Gutgesell C, Neumann C. Engagement of the Fc epsilon RI stimulates the production of IL-16 in Langerhans cell-like dendritic cells. *J Immunol* 167 (2001) 6321-6329.
- Ring J. "Angewandte Allergologie", Urban & Vogel Verlagsgesellschaft, München, 2004, 3. Auflage, 218-220.
- Ring J, Darsow U. Atopie und Atopisches Kontaktekzem. In: "Dermatologie und Venerologie", Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf W, Landthaler M (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005, 5. Auflage, 377 – 395.

- Riviere GJ, Kuebler P, Jaffe J, Yeh CM, Reynolds C, Brookman L. Novel omalizumab liquid formulation bioequivalent to the lyophilized formulation. *Eur Respir J* 32 (2008) 2007.
- Rote Liste Service GmbH (Hrsg.). Rote Liste 2010. Rote Liste Service GmbH Verlag, Frankfurt, 2010
- Schäfer T. Diagnose des Atopischen Ekzems. In: "Atopisches Ekzem im Kindesalter", Abeck D, Ring J (Hrsg.), Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 2002, 1. Auflage, 25-28.
- Schäfer T, Borowski C, Diepgen TL, Hellermann M, Piechotowsik I, Reese I, Roos T, Schmidt S, Sitter H, Werfel T, Gieler U, und weitere Mitglieder der Konsensusgruppe des Aktionsbündnisses Allergieprävention. Allergieprävention. Evidenzbasierte und konsenterte Leitlinie des Aktionsbündnisses Allergieprävention (abap) - Kurzfassung. *Allergo J* 13 (2004) 252-260.
- Schäfer T, Vieluf D, Behrendt H, Krämer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy. Results of a study in East- and West-Germany. *Allergy* 51 (1996) 532-539.
- Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wüthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the 'intrinsic' (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 56 (2001) 841-849.
- Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res* 302 (2010) 241-53.
- Schmitz D. "Sueton. Augustus. Lateinisch/Deutsch" Reclam Verlag, Stuttgart, 2010, S. 125
- Schnell R, Hill P, Esser E. "Methoden der empirischen Sozialforschung", Oldenbourg Verlag, München, 2008, 8. Auflage.
- Schultz Larsen FV, Holm NV. Atopic dermatitis in a population based twin series. Concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm Venereol Suppl* 114 (1985) 159.
- Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 34 (1996) 760-764.
- Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 29 (2008) 530-537.
- Söderhäll C, Marenholz I, Kerscher T, Rüschenhoff F, Esparza-Gordillo J, Worm M, Gruber C, Mayr G, Albrecht M, Rohde K, Schulz H, Wahn U, Hubner N, Lee YA. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol* 5 (2007) 242.

- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 125 (2010) 73-80.
- Taieb A, Wallach D, Tilles G. The History of Atopic Eczema/Dermatitis. In: "Handbook of Atopic Eczema", Ring J, Przybilla B, Ruzicka T (Eds.), Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 2005, Second Edition, 10 – 19.
- Trzeciak M, Gleń J, Bandurski T, Sokołowska-Wojdyło M, Wilkowska A, Roszkiewicz J. Relationship between serum levels of interleukin-18, IgE and disease severity in patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2011 Jun 21. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04113.x
- Vagefi PA, Blazick E, Hamilos D, Ades A, Cosimi AB, Hertl M. Transference of food allergy after adult liver transplantation. *Transplantation* 87 (2009) 1426.
- Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahnini R. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 123 (2004) 62-66.
- Vickery BP. Skin barrier function in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 19 (2007) 89-93.
- Vigo PG, Girgis KR, Pfuete BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 55 (2006) 168–170.
- Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, Klopp N, Wagenpfeil S, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Palmer CN, Jenneck C, Maintz L, Hagemann T, Behrendt H, Ring J, Nothen MM, McLean WH, Novak N. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 118 (2006) 214-219.
- Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 129 (2009) 1878-1891.
- Werfel T, Claes C, Kulp W, Greiner W, von der Schulenburg JM (2006). HTA-Bericht: Therapie der Neurodermitis. GMS Health Technol Assess 2006 (http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta142_bericht_de.pdf) Stand: 7.11.2010
- Werfel T, Aberer W, Bieber T, Buhles N, Kapp A, Vieluf D. Leitlinie Neurodermitis, Leitlinienregister 013/027 (2008). (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2e_Neurodermitis_01.pdf) Stand: 3.1.2011
- Williams HC. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? *Clin Exp Dermatol* 17 (1992) 385-391.

- Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, Asher I, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E, Weiland SK. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 103 (1999) 125-138.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) Stand: 03.03.2009
- Worm M, Forschner K, Lee HH, Roehr CC, Edenharter G, Niggemann B, Zuberbier T. Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm Venereol* 86 (2006) 119-122.
- Wu KG, Li TH, Chen CJ, Cheng HI, Wang TY. Correlations of serum Interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24 (2011) 15-23.
- Yoshizawa Y, Nomaguchi H, Izaki S, Kitamura K. Serum cytokine levels in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 27 (2002) 225-229.
- Zillikens D, Derfler K, Eming R, Fierlbeck G, Goebeler M, Hertl M, Hofmann SC, Karlhofer F, Kautz O, Nitschke M, Opitz A, Quist S, Rose C, Schanz S, Schmidt E, Shimanovich I, Michael M, Ziller F. Recommendations for the use of immunoapheresis in the treatment of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 10 (2007) 881-887.

9. Danksagung

Zum erfolgreichen Gelingen der vorliegenden Dissertationsarbeit haben zahlreiche Personen beigetragen, bei denen ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bedanken möchte.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Ring, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, für die Ermöglichung und stets großzügige Unterstützung der vorliegenden Arbeit in seiner Klinik.

Bei Herrn Prof. Dr. Ollert möchte ich mich ganz herzlich für die freundliche Überlassung des Themas, für die großartige wissenschaftliche Betreuung sowie für die äußerst positive Zusammenarbeit in den letzten Jahren bedanken. Sein stets offenes Ohr für meine Anliegen, seine Ratschläge und Hinweise in anregenden Unterhaltungen haben mir wertvolle fachliche und gleichzeitig auch außerfachliche Denkanstöße gegeben und letztlich mein Interesse für komplexe wissenschaftliche Zusammenhänge geweckt und meine Begeisterung für die medizinische Forschung gestärkt.

Herrn Prof. Dr. Mempel danke ich für seine Hilfestellungen bei Fragen zum Studieninhalt sowie für die Bereitstellung seiner Daten aus früheren Studien zur Rekrutierung geeigneter Patienten.

Herrn Prof. Dr. Brockow sei gedankt für die problemlose Durchführung großer Teile der Studientherapie auf seiner Station, für sein stetiges Interesse an dieser Studie sowie für meine hervorragende klinische Ausbildung während meiner Zeit im Praktischen Jahr unter seiner Leitung.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Hein, einen Teil der Studientherapie auf seiner Station durchführen zu können, Herrn Prof. Dr. Weidinger für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Studienpopulation sowie Herrn Prof. Dr. Darsow und seiner Allergieabteilung für die freundliche und unkomplizierte Unterstützung bei der Durchführung der Prick- und Atopie-Patch-Tests.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Zirbs, Herrn Mouradkhanian, Frau Dr. Liptak, Frau Dr. León Suárez, Frau Dr. Onken, Frau Eichhorn und Herrn Dr. Seifert für

die exzellente und immer freundliche Mitbetreuung der Studienpatienten auf den jeweiligen Stationen, die mir nie den Spaß und die Freude an der Arbeit verlieren ließen.

Den Krankenschwestern und Pflegern der Stationen 3 und 4 der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein danke ich für ihre sehr geschätzte fachliche aber auch außerfachliche Hilfe bei der Durchführung dieser Studie. Ohne sie hätte Vieles nur sehr mühsam umgesetzt werden können.

Frau Beate Heuser danke ich für ihren großen und unermüdlichen Einsatz im Labor. Herrn Mauermayer, Fotolabor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, danke ich für die zahlreichen professionellen Photoaufnahmen im Rahmen der Studie.

Bei Frau M. Klömich und Herrn T. Schreiner, Firma Miltenyi Biotec GmbH, bedanke ich mich für die stets schnelle und kompetente Lösung aufgetretener Fragen und Probleme mit dem LIFE 18 TheraSorb Apheresegerät. Herrn Martin Sichert, Lehrstuhl für Mathematik der Universität Augsburg, sei gedankt für die vielen kritischen Diskussionen zu mathematischen Fragestellungen und Überlegungen in der Vergangenheit.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Frau Anna Gensbaur für die überaus positive und spaßvolle Zusammenarbeit bei der Betreuung der Patienten sowie für den stets bereichernden regen Austausch im vergangenen Jahr.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Freundin Miriam für ihre große Geduld, für ihre professionellen Ratschläge bei der statistischen Auswertung sowie für die regelmäßigen inspirierenden Gespräche und Diskussionen über Forschungsgebiete, diverse Studien und wissenschaftliche Arbeiten.

Meinen lieben Eltern danke ich für ihre konsequente Unterstützung und Förderung all meiner Tätigkeiten und Aktivitäten seit nunmehr über 27 Jahren.

Nicht zuletzt möchte ich mich aber vor allem auch bei den Patienten ganz herzlich bedanken. Nur durch ihre Teilnahme wurde diese Studie überhaupt erst ermöglicht und durch ihre große Zuverlässigkeit trugen sie ganz wesentlich zum Gelingen der Studie bei. Vielen Dank!

10. Lebenslauf

Name	<u>Alexander</u> Gustav Stefan ZINK
Geburtsdatum	27. April 1984
Geburtsort	München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Schulbildung	
1990 – 1991	Elementary School Phoenix, Arizona, USA
1991 – 1994	Grundschule Ried
1994 - 2003	Wernher-von-Braun-Gymnasium Friedberg, Bayern Abitur 27.06.2003
Zivildienst	
07/2003 – 04/2004	Medical Park Bad Wiessee St. Hubertus, Bad Wiessee
Studium	
10/2004 – 09/2005	Bay. Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Zahnmedizin
10/2005 – 03/2007	Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Medizin (Vorklinik)
04/2007 – 06/2011	Technische Universität München, Medizin (Klinik) Ärztliche Prüfung 21.06.2011
Praktisches Jahr	
22.2.2010 – 21.01.2011	Klinikum rechts der Isar, TU München Rotkreuzklinikum München Royal Free Hospital, University College London, London, United Kingdom Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA
12.07.2011	Approbation als Arzt
seit 08/2011	Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Klinikum rechts der Isar, TU München

11. Anhang

Votum der zuständigen Ethikkommission

Kopie



Technische Universität München

Technische Universität München · Fakultät für Medizin · Ethikkommission
Ismaninger Str. 22 · 81675 München · Germany



Fakultät für Medizin
Ethikkommission

Herrn
Prof. Dr. Markus Ollert
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Biedersteiner Str. 29

80802 München
Fax-Nr.: 4140-3552

Prof. Dr.
Albert Schömig
Vorsitzender

Prof. Dr.
Franz B. Hofmann
Stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr.
Georg Schmidt
Geschäftsführendes Mitglied

16.10.2009
cc: Paul-Ehrlich-Institut

Ismaninger Str. 22
81675 München
Germany

Projektnummer **2486/09** (bitte bei jedem Schriftwechsel angeben)
EudraCT-Nr.: 2009-014582-51
Protokoll-Nr.: MO-90020714
Titel: **Investigator-initiated-Pilotstudie zur experimentellen Kombinationstherapie von Ig-Apherese und Omalizumab bei schweren atopischem Ekzem und erhöhten IgE-Spiegeln**
Sponsor: Medizinische Fakultät der Technischen Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München
Antragsteller: Klinik für Dermatologie und Allergologie, Herr Prof. Dr. M. Ollert, Biedersteiner Str. 29, 80802 München

Tel +49.89.4140.4371
Fax +49.89.4140.4199

info@ek.med.tum.de
www.ek.med.tum.de

Sehr geehrter Herr Professor Ollert,

die Ethik-Kommission hat Ihren o.g. Antrag in der Sitzung am **28.07.2009** beraten. Die zusätzlich angeforderten Informationen sind am **29.09.2009** und **16.10.2009** eingegangen.

Die Ethik-Kommission erteilt eine zustimmende Bewertung.

Begründung: Versagungsgründe gemäß § 42 Abs. 1 AMG liegen nicht vor.

Der Bewertung liegen die in Anhang 1 aufgeführten Unterlagen zugrunde.
Die Bewertung ist für die in Anhang 2 aufgeführten Prüferinnen/Prüfer und Prüfstelle gültig.
An der Abstimmung haben die in Anhang 3 aufgeführten Kommissionsmitglieder teilgenommen.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. G. Schmidt
Geschäftsführendes Mitglied der Ethikkommission

Votum der zuständigen Bundesoberbehörde

Paul-Ehrlich-Institut
Bundesamt für Sera und Impfstoffe



Paul-Ehrlich-Institut Postfach D-63207 Langen

Technische Universität München

Herr Dr. med. Markus Ollert
Biedersteiner Str. 29
80802 München

EudraCT-Nr.: 2009-014582-51

Vorlage-Nr.: 969/01

Eingang des Antrages: 12.10.2009

Langen, den 26.03.2010

Genehmigung der klinischen Prüfung gem. § 42 Abs. 2 AMG

Kurz-Titel: MO-90020714

Ihr Antrag vom 09.10.2009

Bescheid

Die klinische Prüfung mit dem Studientitel:

Pilot study - sequential combination therapy using selective immunoglobulin apheresis and omalizumab in patients with severe atopic dermatitis and elevated total IgE levels

zur Prüfung der Prüfsubstanz Omalizumab (Xolair) wird genehmigt.

Die Entscheidung über die Kosten ergeht gesondert.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63325 Langen, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen



Paul-Ehrlich-Institut
Bundesamt für Sera und Impfstoffe
Federal Agency for Sera and Vaccines

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
D-63225 Langen
Postfach D-63207 Langen

Telefon 0 6103/77-1811
Telefax 0 6103/77-1277
klinpruefung@pei.de

Patienteninformation- und Einwilligung



Klinik und Poliklinik
für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
Anstalt des öffentlichen Rechts

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring
Biedersteiner Straße 29, 80802 München

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
TU München, Postfach 401 840, 80718 München



- Patientenaufkleber -

Anschrift: Biedersteiner Straße 29
D-80802 München
Telefon: (089) 41 40-3550/3551
Telefax: (089) 41 40-3552

Patienten-Information und –Einwilligung

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

Prüfplancode: MO-90020714

EudraCT-Nummer: 2009-014582-51

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und wird von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München veranlasst, organisiert und durchgeführt. Insgesamt werden bis zu 10 Personen daran teilnehmen. Die Firma Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach unterstützt die Studie durch Bereitstellung medizinischer Geräte.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden in die Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an dieser Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile. Bei einer Teilnahme entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Die meisten Patienten mit schwerer Neurodermitis haben einen massiv erhöhten Immunglobulin E (IgE) Wert im Blut und es gibt viele Hinweise darauf, dass dieser hohe IgE-Wert eine entscheidende Rolle bei Neurodermitis spielt. In dieser Studie soll eine Therapie geprüft werden, bei der der IgE-Wert im Blut zunächst mit einem speziellen Gerät gesenkt wird und anschließend mit einem speziellen Arzneimittel dauerhaft in diesem niedrigen Bereich gehalten wird.

So soll durch diese Kombinationstherapie eine langfristige Besserung Ihrer Neurodermitis erreicht werden.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Haben Sie sich dazu entschlossen, an der Studie teilzunehmen, wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben. In einer Untersuchung werden Ihnen Blutproben am Arm entnommen und es wird die Schwere Ihrer Neurodermitis beurteilt und mit Photos dokumentiert.

Pilotstudie Kombinationstherapie Ig-Apherese und Omalizumab
Patienten-Information und –Einwilligung

EudraCT-Nr: 2009-014582-51

Version vom 28.11.2009

Seite 1 von 8

Studienablauf

Zu Beginn der Studie werden bei Ihnen ein Allergietest am Arm (sog. „**Pricktest**“) und ein Allergietest am Rücken (sog. „**Atopic-Patch-Test**“) durchgeführt. Beim Test am Unterarm werden verschiedene Testsubstanzen (z.B. Birkenpollen) auf Ihre Haut getropft und diese mit einer speziellen Nadel angestochen. Nach 15 Minuten wird die Hautreaktion beurteilt. Beim zweiten Allergietest werden Testsubstanzen (z.B. Katzenhaare) in ein Testpflaster gefüllt und Ihnen auf den Rücken geklebt. Nach 48 Stunden werden die Pflaster wieder entfernt und die Reaktion der Haut beurteilt.

Nach Auswertung der Allergietests wird bei Ihnen die Blutwäsche zur Senkung des IgE-Wertes (sog. **Ig-Apherese**) durchgeführt. Dazu wird Ihnen am Arm eine spezielle Nadel (Braunüle) gelegt und aus dieser Blut in ein spezielles Gerät geleitet. In diesem Gerät wird Ihr Blut in Blutzellen und Blutplasma aufgetrennt. Das Blutplasma durchfließt im nächsten Schritt ein besonderes Filtersystem, in dem Immunglobulin E (IgE) aus dem Blutplasma "herausgefiltert" wird. Anschließend wird Ihnen das gefilterte Plasma zusammen mit den anfangs abgetrennten Blutzellen am anderen Arm wieder über eine spezielle Nadel (Braunüle) zugeführt. Das ganze System stellt also einen kontinuierlich fließenden Kreislauf dar.

Je nach ursprünglichem IgE-Wert werden 2 – 3 Sitzungen bei Ihnen durchgeführt. Diese dauern jeweils zwischen 3 und 6 Stunden und finden an aufeinander folgenden Tagen statt.

Nach der letzten Sitzung wird die Therapie mit dem Medikament Xolair® der Firma Novartis (Wirkstoff des Medikaments heißt Omalizumab) begonnen. Dabei wird Ihnen eine bestimmte Dosis in den Oberarm oder alternativ in den Oberschenkel gespritzt.

In den ersten 6 Monaten müssen Sie alle 2 Wochen für die weitere Behandlung zu uns in die Hautklinik kommen. An jedem Termin werden Ihnen Blutproben entnommen, Ihre Neurodermitis wird beurteilt (auch mit Photodokumentation) und es wird Ihnen jeweils eine weitere Dosis Xolair gespritzt. Zusätzlich werden an bestimmten Terminen die oben beschriebenen Allergietests nochmals wiederholt. Vom 7. bis 12. Monat der Studie müssen Sie nur noch alle 4 Wochen zu uns zur Untersuchung kommen. Omalizumab wird Ihnen ab dem 7. Monat nicht mehr gespritzt.

Zu beachten

Die Studiengesamtdauer beträgt **12 Monate** und für den Erfolg der Studie ist es von entscheidender Bedeutung, dass Sie zu allen festgelegten Terminen zuverlässig erscheinen. Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie) dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt einnehmen.

3. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Die in der Studie durchgeführte Therapie kann Ihre Erkrankung möglicherweise dauerhaft bessern und Ihre Beschwerden lindern oder sogar heilen. Es ist jedoch auch möglich, dass die Studientherapie für Sie nicht den erhofften Nutzen hat.

4. Welche Risiken und möglichen Komplikationen sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

In der Studie angewandte Untersuchungen und Therapien können zu unerwünschten Wirkungen führen, die aber nicht zwangsläufig bei jedem auftreten.

Therapie zur Senkung des IgE-Wertes (Ig-Apherese)

Bei dieser speziellen Therapie kann es zu Kreislaufschwäche (Schweißausbruch, Schwindel, Ohnmacht, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg) kommen (*tritt wahrscheinlich bei 1 bis 2 von 100 Patienten auf*). Häufiger werden Missempfindungen (Kribbeln, "Ameisenlaufen" v. a. im Bereich der Lippen, Fingerspitzen und Zehen), Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen, Frösteln und/oder erhöhte Blutungsneigung beobachtet (*tritt bei weniger als 5 von 100 Patienten auf*). Durch Gabe von Medikamenten können diese in der Regel jedoch schnell behoben werden.

Technische Probleme wie z. B. ein Einreißen der Schlauchsysteme mit Blutverlust, Keim- und/oder Luftbeimengung, Zerfall der roten Blutkörperchen (Hämolyse) durch nicht sachgerechte Pumpfunktion, Druckschwankungen oder Gerinnselbildung sind *äußerst seltene* besondere Risiken der Therapie. Grundsätzlich ist auch eine Unverträglichkeit gegenüber den in der Therapie verwendeten Materialien möglich. Dies kann eine allergische Reaktion bis hin zum (anaphylaktischen) Schock auslösen.

Hinweis für ambulante Patienten

Nach jeder Behandlung sollten Sie sich 1 – 2 Stunden im Ruheraum aufhalten. Da Ihre Leistungsfähigkeit am Behandlungstag eingeschränkt ist, empfehlen wir Ihnen an diesem Tag auf das Führen von Kraftfahrzeugen zu verzichten, sowie keine risikobehafteten Tätigkeiten (z. B. Arbeiten in großer Höhe, auf Dächern oder Gerüsten; Hobbys wie Bergsteigen, Tauchen, etc.) auszuüben.

Blutentnahmen (Venenpunktion)

Gelegentlich kommt es bei Blutentnahmen zu vorübergehenden Missempfindungen (z. B. Kribbeln, Ameisenlaufen, Pelzigsein) und zu Hautallergien gegenüber dem verwendeten Desinfektionsmittel oder Pflaster. *Gelegentlich* kommt es auch zur Bildung von Blutergüssen. Verletzungen von Nervenästen sowie Infektionen und Entzündungen der Gefäße in der Umgebung der Punktionsstelle sind zwar *extrem selten*, aber nicht vollkommen auszuschließen. In sehr seltenen Fällen können diese zu chronischen Schmerzen oder anderen Beschwerden führen.

Omalizumab (Xolair®)

Von Xolair verursachte Nebenwirkungen beinhalten:

Häufige Nebenwirkungen – *wahrscheinlich bei bis zu 10 von 100 Patienten*

- Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Schwellung, Juckreiz, Rötung)

Gelegentliche Nebenwirkungen – *wahrscheinlich bei bis zu 1 von 100 Patienten*

- Schwindel, Müdigkeit, Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen oder Füßen
- Ohnmacht, niedriger Blutdruck, flüchtige Hautrötung, Ausschlag, Juckreiz, Sonnenempfindlichkeit
- Halsentzündung, Husten, akute Atemprobleme, Haarausfall
- Übelkeit, Durchfall, Verdauungsstörungen, Gewichtszunahme
- Grippe-ähnliche Symptome, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und Schwellungen an Gelenken,

Seltene schwerwiegende Nebenwirkungen – *wahrscheinlich bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten*

- Plötzlich auftretende schwere allergische Reaktionen: Ausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Schwellung im Gesicht, der Lippen, der Zunge oder anderer Körperteile, schneller Herzschlag, Schwindel, Kurzatmigkeit, Atemschwierigkeiten oder irgendwelche anderen Symptome.
- Kombination von Schmerzen, Taubheit, Kribbeln in den Armen und Beinen, Knoten oder erhabene Stellen in der Haut, verstopfte Nase (Anzeichen des sogenannten „Churg-Strauss-Syndroms“).
- Geringe Anzahl an Blutplättchen mit leichter bzw. vermehrt auftretenden Blutungen oder blauen Flecken.
- Gelenkschmerzen mit oder ohne Schwellungen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Muskelschmerzen (Anzeichen der Serumkrankheit).

Wie bei jedem Arzneimittel können darüber hinaus auch bei der Anwendung von Xolair andere und bisher neue unbekannte Nebenwirkungen auftreten.

Allergietests (Pricktest und Atopie-Patch-Test)

Die verwendeten Testsubstanzen bei den in der Studie durchgeführten Allergietests können Hauterscheinungen wie Juckreiz, Rötung oder Quaddeln auslösen, sowie selten Ihr Ekzem kurzfristig verschlimmern. Ferner kann es zu Bindehautentzündung, Fließschnupfen oder Nesselsucht kommen, extrem selten auch zu asthmatischen Beschwerden oder anderen Allgemeinreaktionen. Solche Ereignisse treten *sehr selten* und in der Regel nur in der ersten Stunde nach Durchführung der Tests auf.

Daher stehen Sie noch für mindestens eine Stunde nach Ablesen der Testergebnisse bei uns unter ärztlicher Aufsicht.

Bitte teilen Sie Ihrem Prüfarzt umgehend **alle** Beschwerden, Erkrankungen oder Verletzungen mit, die zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Studie bei Ihnen auftreten.

5. Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Gegenwärtig gibt es für die Neurodermitis verschiedene Therapiemöglichkeiten, die in einer offiziellen Leitlinie der Medizinischen Fachgesellschaften zusammengefasst sind. Bei schwerer Neurodermitis, wie in Ihrem Fall, empfiehlt diese Leitlinie eine Kombination aus den vier Therapiestufen "Basistherapie" (Hautpflege gegen Hauttrockenheit), "Topische Therapie" (Medikamente zur äußeren Anwendung, meist Salben), "Systemische Therapie" (Medikamente zur 'inneren' Anwendung, meist Tabletten) und "Lichttherapie" (Bestrahlung mit UV-Licht).

Erfahrungsgemäß ist jedoch auch diese empfohlene Therapie bei vielen Patienten mit schwerer Neurodermitis unwirksam. Gleichzeitig gibt es darüber hinaus bekannte und teilweise ganz erhebliche Nebenwirkungen dieser Therapien.

6. Wer darf an dieser Studie nicht teilnehmen?

An der Studie dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder Forschungsprojekten teilnehmen oder vor kurzem teilgenommen haben.

Ebenso dürfen **schwängere** oder **stillende** Frauen, **nicht** an der Studie teilnehmen. Teilnehmende Frauen müssen für die Dauer ihrer Studienteilnahme hocheffektive Maßnahmen (Versagerrate < 1 %) zur Verhütung einer Schwangerschaft (z.B. Antibabypille, Spirale, Diaphragma in Kombination mit spermizider Creme) anwenden und dürfen während der gesamten Dauer der Studientherapie plus 3 Monate darüber hinaus **nicht** Stillen.

7. Bin ich während der Studie versichert?

Bei Teilnahme an dieser Studie sind Sie versichert (die Versicherungssumme beträgt je Person maximal Euro 500.000,00). Sie erhalten von uns ein Exemplar der Versicherungsbestätigung einschließlich der Versicherungsbedingungen.

Insbesondere weisen wir Sie auf Punkt 1.4 (zu den Ausschlüssen), Punkt 3.1 (zum Umfang der Versicherungsleistungen) und Punkt 4.3 sowie Punkt 4.4. (zu Ihren **Obliegenheiten**) der Versicherungsbedingungen hin.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer

Name und Anschrift der Versicherung:	HDI-Gerling Industrie Versicherung AG Ganghoferstr. 39, 80339 München
Telefon:	089/9243-420
Fax:	089/9243-356
Versicherungsscheinnummer:	65-963496-03037 / 390

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Zusätzlich wird für Sie eine Wegeversicherung abgeschlossen, über die Sie im Schadensfall bei Wegeunfällen bis zu einer Höchstgrenze von Euro 100.000,00 versichert sind.

8. Wer entscheidet, ob ich aus der Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.
Unter gewissen Umständen kann auch der Prüfarzt Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig beenden. In beiden Fällen wird der Prüfarzt mit Ihnen die weitere Behandlung besprechen.

9. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in **pseudonymisierter Form** gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung ist nur mittels des Entschlüsselungscodes möglich, wobei dieser Code getrennt von Ihren Akten im öffentlich nicht zugänglichen Bereich der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München verwahrt wird. Die Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen oder falls die Studie bei Ihnen z. B. auf Grund massiver Nebenwirkungen der Studientherapien etc. abgebrochen werden muss. Einzelheiten im unten abgedruckten "Datenschutz".

10. Was geschieht mit meinen Blutproben und den in der Studie gemachten Photodokumentationen?

Sämtliche Blutproben und Aufnahmen werden nach schriftlicher Einwilligung entsprechend der Ihnen separat ausgehändigten „*Einverständniserklärung zur Aufbewahrung entnommener Gewebe- und Blutproben und zu deren Analyse zum Zwecke der Diagnostik, der Wissenschaft und der Lehre*“ unter Beachtung der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen in unserer Klinik aufbewahrt und genutzt.

11. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Bitte zögern Sie nicht, in Ihrem Aufklärungsgespräch alle Punkte anzusprechen, die Ihnen noch unklar sind. Auch bei später auftretenden Fragen haben Sie jederzeit die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen:

Ihr Ansprechpartner für die Studie:

Prof. Dr. med. Markus Ollert

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
der Technischen Universität München
Biedersteiner Straße 29
80802 München

Tel.: 089 - 4140 - 3551 oder - 3550
Fax.: 089 - 4140 - 3552

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten **pseudonymisiert** (verschlüsselt) im Falle unerwünschter Ereignisse an die zuständige Ethikkommission und Behörde weitergegeben werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Studienbeauftragte in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten ist unwiderruflich. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, um Wirkungen der Studientherapie festzustellen, die Studie wissenschaftlich auszuwerten und sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit keine Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
5. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten gespeichert haben, prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

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

Prüfplancode: MO-90020714
EudraCT-Nr.: 2009-014582-51

-Patientenaufkleber-

Einwilligungserklärung

Ich bin in einem persönlichen Gespräch mit am
Name der Ärztin/des Arztes Datum

ausführlich und verständlich über die Studie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet. Mir ist bekannt, dass durch die Studientherapie weitere medizinische Maßnahmen erforderlich werden können.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

**Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüfarztin in Druckbuchstaben

.....
Ort, Datum Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfarztin**

Fragebogen (Anamnese)

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen sorgfältig, damit wir etwaige Risiken besser vorbeugen können. Zutreffendes bitte ankreuzen und unterstreichen bzw. ergänzen. Sollten Sie Hilfe beim Ausfüllen benötigen, helfen wir Ihnen gerne.

1. Nehmen Sie Medikamente ein? Gerinnungshemmende Mittel (z. B. Marcumar®, Aspirin®, Plavix®), Medikamente gegen Bluthochdruck, Schlaf-/Beruhigungsmittel, Schmerzmittel, Wassertreibende Mittel, Hormonpräparate (z. B. „Pille“)?
oder: _____
Falls Sie einen Marcumarausweis haben, bitte legen Sie uns diesen vor. O Nein O Ja
2. Waren oder planen Sie einen Aufenthalt in einer Region, in der Parasiteninfektionen häufig sind (z. B. Afrika, Indien)? Werden Sie gegen Parasiten behandelt?
bei Ja, Aufenthaltsort bzw. Art der Parasiteninfektion? _____ O Nein O Ja
3. Sind bei Ihnen in nächster Zeit Impfungen geplant? Z. B. Mumps, Masern, Röteln?
Impfstoff und Zeitpunkt: _____ O Nein O Ja
4. Bestehen oder bestanden folgende Erkrankungen oder Anzeichen dieser Erkrankungen?
- 4.1. Infektionskrankheiten: HIV, Hepatitis, Fieber
oder: _____ O Nein O Ja
- 4.2. Herz-Kreislaufsystem: zu hoher oder zu niedriger Blutdruck, Herzschmerzen (Angina pectoris), Herzinfarkt, Herzfehler, Rhythmusstörungen, Herzmuskelentzündung, Kollapsneigung, Atemnot
oder: _____ O Nein O Ja
- 4.3. Tragen Sie einen Herzschrittmacher oder eine künstliche Herzklappe?
Falls Sie einen Schrittmacherausweis o. ä. besitzen, bitte vorlegen. O Nein O Ja
- 4.4. Nerven: Lähmungen, Depressionen
oder: _____ O Nein O Ja
- 4.5. Blut: Gerinnungsstörungen, Blutkrankheit, häufiges Nasenbluten, zahlreiche Blutergüsse / blaue Flecken schon nach leichter Berührung oder ohne Verletzung?
oder: _____ O Nein O Ja
- 4.6. Allergien (z. B. Heuschnupfen, Asthma) oder Unverträglichkeiten von Nahrungsmitteln (z. B. Eiweiß), Schmerzmitteln, Medikamenten (z. B. Penicillin), Pflaster, Latex? (Allergieausweis bitte vorlegen.)
oder: _____ O Nein O Ja
5. Wurden Sie schon einmal operiert?
Wenn ja, Art und Jahr des Eingriffs _____ O Nein O Ja
6. Ist Ihnen eine sonstige körperliche Erkrankung (z. B. Autoimmunerkrankung, Diabetes mellitus, Krebsleiden) oder Schwäche bekannt?
Wenn ja, welche? _____ O Nein O Ja
7. Für Frauen im gebärfähigen Alter: Könnten Sie schwanger sein? O Nein O Ja

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift der Patientin, des Patienten

Pilotstudie Kombinationstherapie Ig-Apherese und Omalizumab
Patienten-Information und -Einwilligung

EudraCT-Nr: 2009-014582-51

Version vom 28.11.2009

Seite 8 von 8

Datenerhebungsbogen (exemplarische Auswahl)

Ig-Apherese plus Omalizumab bei schwerem Atopischem Ekzem	
Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Biedersteiner Straße 29, 80802 München	Patient Nr. : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nr. der Konsultation: <input type="text"/> Datum: _____

Erhebungsbogen

SCREENING

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

EudraCT-Nr.: 2009-014582-51

Prüfplancode: MO-90020714

Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Biedersteiner Straße 29, 80802 München

Version vom 23.11.2009

Erhebungsbogen SCREENING

Seite 1 von 6

Ig-Apherese plus Omalizumab bei schwerem Atopischem Ekzem

Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie, Biedersteiner Straße 29, 80802 München

Patient Nr. :
 Nr. der Konsultation:
 Datum:

Patientendaten

Initialen: <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> </div>	Geburtsdatum [Tag/Monat/Jahr]: <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> . <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> </div>
Geschlecht: weiblich <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/> männlich <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="checkbox"/>	Größe [cm]: <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> </div>
	Gewicht [kg]: <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> </div>

Diagnose/n:

	seit	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>
	seit	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>
	seit	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>

Medikation :

	Dosis		seit	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>
	Dosis		seit	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>
	Dosis		seit	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>
	Dosis		seit	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>

Ig-Apherese plus Omalizumab bei schwerem Atopischem Ekzem

Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie, Biedersteiner Straße 29, 80802 München

Patient Nr. :
Nr. der Konsultation:
Datum: _____

- Checkliste:**
- Ausführliche Aufklärung? durchgeführt
 - Durchsprechen Einverständniserklärung? durchgeführt
 - Ausführliche Anamnese (siehe Klinikbogen) durchgeführt
 - Allgemeine körperl. Untersuchung (siehe Klinikbogen) durchgeführt
 - Schwangerschaftstest (bei ♀ im gebärfähigen Alter) negativ positiv

A: Blutentnahmen

- 1. Serum (weißes Röhrchen) abgenommen
- 2. EDTA-Blut (rotes Röhrchen) abgenommen

a) Labor:

- Differentialblutbild angefordert
- Klin. Chemie inkl. Serumkalzium angefordert
- CRP angefordert
- (Werte siehe Laborauszug)
- Gesamt IgE _____ IU/ml
- Freies IgE _____ IU/ml

- b) Serum Antikörper gegen Omalizumab** Ja Nein
(siehe Auswertung ELISA)

B: Beurteilung Atopisches Ekzem

SCORAD (siehe Beiblatt) _____

Photodokumentation _____
(Anzahl Photos)

Speicherort/Dateiname _____

D: Subjektives Empfinden des Schweregrades des Atopischen Ekzems



WERT _____

Ig-Apherese plus Omalizumab bei schwerem Atopischem Ekzem

Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie, Biedersteiner Straße 29, 80802 München

Patient Nr. :
 Nr. der Konsultation:
 Datum: _____

C: Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Studienprotokoll

Alle Einschlusskriterien erfüllt?	_ _ Ja	_ _ Nein
<i>Im Detail:</i> Alter > 18 Jahre	_ _ Ja	_ _ Nein
Diagnose Atopisches Ekzem (AE)	_ _ Ja	_ _ Nein
Serum IgE > 700 IU/ml	_ _ Ja	_ _ Nein
SCORAD > 50 (innerhalb letzter 12 Monate)	_ _ Ja	_ _ Nein
Therapieresistenz/Rezidiv (nach mind. 2 system. Therapien)	_ _ Ja	_ _ Nein
Keine system. Therapie neben Studie	_ _ Ja	_ _ Nein
Beide Eltern kaukasischer Herkunft?	_ _ Ja	_ _ Nein
Wohnort im Klinik Einzugsbereich	_ _ Ja	_ _ Nein

Liegen **Ausschlusskriterien vor?** |_|_| Ja |_|_| Nein

(siehe auch Auswertung Fragebogen in Patientenaufklärung)

<i>Im Detail:</i> Chron. Erkrankungen neben AE, Asthma bronchiale und/oder Allergischer Rhinitis?	_ _ Ja	_ _ Nein
Dauermedikation (neben Verhütung)	_ _ Ja	_ _ Nein
Parasitäre Erkrankung, System. Infektion	_ _ Ja	_ _ Nein
Autoimmunerkrankungen	_ _ Ja	_ _ Nein
Kardiopulmonale/kardiovaskuläre Erkrankung	_ _ Ja	_ _ Nein
Serum Antikörper gegen Omalizumab	_ _ Ja	_ _ Nein
Auffällige Laborbefunde (z. B. Kalzium ↓)	_ _ Ja	_ _ Nein
Allergien gegen in der Studie verwendete Materialien/Medikamente?		
Omalizumab	_ _ Ja	_ _ Nein
Eiweiß, Saccharose	_ _ Ja	_ _ Nein
Latex	_ _ Ja	_ _ Nein
Sonstiges	_ _ Ja	_ _ Nein

bei ♀ im gebärfähigen Alter:

Schwangerschaft, Stillen	_ _ Ja	_ _ Nein
Form der Antikonception	_____	
Diese Form ist hocheffektiv (Versagerrate < 1 %)	_ _ Ja	_ _ Nein

(Beispiele für hocheffektive Antikonzepstionsformen sind „Antibabypille“, Spirale, Vaginalring, Sterilisation etc.)

Ig-Apherese plus Omalizumab bei schwerem Atopischem Ekzem

Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie, Biedersteiner Straße 29, 80802 München

Patient Nr. :

Nr. der Konsultation:

Datum: _____

D: Topische Therapie zum Screening Zeitpunkt

- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Adjuvante Basistherapie? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Glukokortikosteroide? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Calcineurinantagonisten? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Andere (z. B. Antientzündlich, Antipruriginosa etc.) ? | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Wenn Ja, Medikament/Wirkstoff: 1. _____
2. _____
3. _____

Ungefährer Verbrauch pro Woche _____

E: Zusammenfassung Screening

Patient wird in die Studie eingeschlossen JA NEIN

F: Terminvereinbarung für Konsultation Ig-Apherese

Termin am _____ vereinbart

G: Hinweise auf Besonderheiten für nächste Konsultation

- Information „Was ist zu beachten?“ bei Prick-Test und Atopie-Patch-Test gemäß
Klinikblatt (Verzicht kortisonhaltiger Cremes etc.) Pat. informiert
- Verminderte Leistungsfähigkeit am Tag der Ig-Apherese
(Verzicht auf Führen von Kfz, risikobehafteter Tätigkeiten, etc.) Pat. informiert

H: Sonstige Anmerkungen

Unterschrift durchführende Fachkraft

Datum

Erhebungsbogen SCREENING

Version vom 23.11.2009

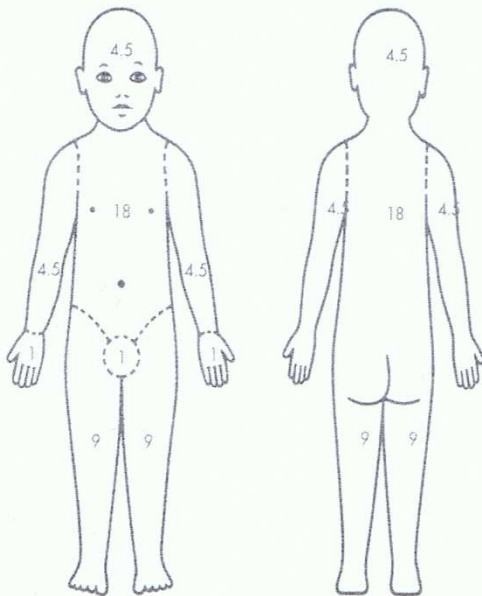
Seite 5 von 6

Ig-Apherese plus Omalizumab bei schwerem Atopischem Ekzem

Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Biedersteiner Straße 29, 80802 München

Patient Nr. :
 Nr. der Konsultation:
 Datum:

SCORAD



A: Ausmaß

Summe der betroffenen Hautareale

B: Intensität (Summe)

Angaben zur Intensität

0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = schwer

Kriterien Intensität

Erythem:

Exkoriation:

Ödem/Papelbildung:

Lichenifikation:

Nässen/Krustenbildung:

Trockenheit (an nicht betroffenen Hautstellen):

C: Subjektive Symptome

Pruritus und Schlaflosigkeit

Visuelle Analogskala (Durchschnitt der letzten Tage und Nächte)

Pruritus 0 – 10 0 10

Schlaflosigkeit 0 – 10 0 10

SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$

 Unterschrift durchführende Fachkraft

Erhebungsbogen SCREENING

Version vom 23.11.2009

Seite 6 von 6