

**Einfluss von Omalizumab
auf die Lebensqualität von Patienten mit
allergischem Asthma bronchiale und Atopischer Dermatitis**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**Eva Christiana Jansen
aus Aachen**

2010

**Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

- 1. Gutachter: Herr PD Dr. med. D. Skowasch**
- 2. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. N. Novak**

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.10.2010

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn
Direktor: Professor Dr. med. G. Nickenig**

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	8
1 EINLEITUNG.....	10
1.1 Atopie.....	10
1.1.1 Definition.....	10
1.1.2 Ätiologie.....	11
1.1.3 Epidemiologie.....	12
1.2 Asthma bronchiale.....	13
1.2.1 Definition.....	13
1.2.2 Klassifikation.....	13
1.2.3 Epidemiologie.....	14
1.2.4 Ätiologie.....	15
1.2.5 Pathogenese.....	15
1.2.6 Klinik.....	16
1.2.7 Diagnostik.....	16
1.2.8 Therapie.....	18
1.3 Atopische Dermatitis.....	21
1.3.1 Definition.....	21
1.3.2 Klassifikation.....	21
1.3.3 Epidemiologie.....	22
1.3.4 Ätiologie.....	23
1.3.5 Pathogenese.....	24
1.3.6 Klinik.....	24
1.3.7 Diagnostik.....	26
1.3.8 Therapie.....	27
1.4 Die Rolle von IgE bei allergischem Asthma und Atopischer Dermatitis.....	28
1.4.1 Einführung.....	28
1.4.2 IgE und allergisches Asthma bronchiale.....	29
1.4.3 IgE und Atopische Dermatitis.....	30
1.5 Lebensqualität.....	32
1.6 Omalizumab.....	33
1.6.1 Wirkungsweise.....	33
1.6.2 Anwendungsbereiche und Indikation.....	34

1.6.3	Dosierung und Darreichungsform	35
1.6.4	Therapiemonitoring	36
1.6.5	Nebenwirkungen	36
1.6.6	Wirkungen und Effektivität	37
2	FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	40
3	MATERIAL UND METHODEN	42
3.1	Material und Patientenkollektiv	42
3.1.1	Durchführungsort der Studie	42
3.1.2	Das Patientenkollektiv	42
3.1.3	Die Fragebögen	43
3.2	Methoden	54
3.2.1	Therapeutisches Vorgehen	54
3.2.2	Durchführung der Studie	55
3.2.3	Statistische Analyse	56
4	ERGEBNISSE	59
4.1	Das untersuchte Patientenkollektiv	59
4.1.1	Anzahl und Abbruchraten der an der Studie teilnehmenden Patienten	59
4.1.2	Grundcharakterisierung der untersuchten Patientenkollektive	60
4.2	Auswertungen der Fragebögen zur Lebensqualität	62
4.2.1	Auswertungen des AQLQ(S)	63
4.2.2	Auswertungen des DLQI	82
4.3	Effekte von Omalizumab auf Allergie und Einnahme oraler Corticoide	96
4.4	Beurteilungen der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab	98
4.4.1	Wirksamkeit	98
4.4.2	Verträglichkeit	99
4.5	Nebenwirkungen	100
4.6	Nicht-parametrische Tests zur Überprüfung der Hypothesen	101
4.7	Korrelationsanalysen	103
5	DISKUSSION	104
5.1	Einführung	104
5.2	Einfluss von Omalizumab auf die LQ von Patienten mit Asthma bronchiale	106
5.3	Einfluss von Omalizumab auf die LQ von Patienten mit Atopischer Dermatitis	109
5.4	Prüfung der Hypothesen	114
5.5	Beantwortung der Forschungsfragen	116
5.6	Einfluss von Omalizumab auf andere allergische Beschwerden	119

5.7 Methodische Limitationen	119
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	121
Tabellenverzeichnis.....	123
Abbildungsverzeichnis.....	124
Literaturverzeichnis.....	125
Danksagung.....	137
Publikationen.....	138

Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
AM	Alveolarmakrophagen
APC	antigenpräsentierende Zelle(n) (antigen presenting cell(s))
APT	Atopie-Patch-Test
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AQLQ(S)	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire
ASS	Acetylsalicylsäure
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BVDD	Berufsverband der Deutschen Dermatologen
CD1	(engl.) cluster of differentiation 1
CD4	(engl.) cluster of differentiation 4
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CRP	C reaktives Protein
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
FcεR	Fcε-Rezeptor
FEV	Forciertes expiratorisches Volumen
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhalative(s) Corticosteroid(e)
IFN-γ	Interferon γ
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
INNOVATE	Investigation of Omalizumab in severe Asthma Treatment
IU/ml	Internationale Einheiten (International Units) pro Milliliter
kg	Kilogramm
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
LABA	Lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum (long-acting beta2-agonist)

LPR	Spätphase-Reaktion (late-phase reaction)
LQ	Lebensqualität
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
mAb	monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PEF	expiratorischer Spitzenfluss (peak expiratory flow)
RABA	Schnell wirksames Beta-2-Sympathomimetikum (rapid-acting beta-2-agonist)
RAST	Radioallergosorbent Test
s.c.	subcutan
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung
T _{H1} -Zellen	Subgruppe 1 der T-Helfer-Zellen
T _{H2} -Zellen	Subgruppe 2 der T-Helfer-Zellen
VK	inspiratorische Vitalkapazität

1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss von Omalizumab (Anti-IgE) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten untersucht werden, welche solitär an allergischem Asthma bronchiale oder zudem begleitend an Atopischer Dermatitis (AD) erkrankt sind. Neben anderen ergänzenden Fragestellungen soll auch die Wirkung auf eine mögliche vorhandene saisonale Rhinoconjunctivitis allergica Erwähnung finden. Da diese Erkrankungen zum Formenkreis der Atopie bzw. zur *Atopischen Trias* gehören und sie somit auch bezogen auf ihren Ursprung und den möglichen Angriffspunkt des im Zentrum der Studie stehenden Medikamentes Gemeinsamkeiten aufweisen, sollen sie hier vorweg kurz dargestellt werden. Anschließend wird die Bedeutung der Lebensqualität als Ausdruck der subjektiven Beeinträchtigung durch die Erkrankung und als Messinstrument für die Kontrolle der Wirksamkeit einer Therapie dargestellt. In einer komprimierten Zusammenschau sollen zudem Grundlagen zu Omalizumab und seiner bisher erforschten Wirkungen aufgezeigt werden, bevor eine Erläuterung der Durchführung unserer Studie folgt. Ergebnisse und Diskussion der durchgeführten prospektiven Längsschnittstudie werden angehängt. Eine Zusammenfassung schließt die vorliegende Arbeit ab.

1.1 Atopie

1.1.1 Definition

Atopie wird von der WHO (World Health Organization) als eine sich meistens in der Kindheit oder Jugend manifestierte persönliche und/oder familiäre Tendenz definiert, auf eine gewöhnliche Exposition gegenüber geringen Mengen von Allergenen (Allergie auslösende Stoffe in der Umwelt) mit einer Sensibilisierung und der Bildung vermehrter Immunglobulin E (IgE)-Antikörper zu reagieren. Daraus folgt, dass atopische Patienten typische Symptome allergischer Erkrankungen entwickeln können, zu denen das allergische Asthma bronchiale, die Rhinoconjunctivitis allergica (allergische Rhinitis und Konjunktivitis) und die Atopische Dermatitis (siehe Abschnitt 3) gehören (World Health Organization, 2003).

Der Begriff „Atopie“ wurde 1922 ursprünglich von Arthur Fernandez Coca (1875-1945) und Edward D. Perry (1856-1938) für die menschliche Allergie vorgeschlagen. Er geht auf das altgriechische Wort *ἀτοπία* zurück; das Adjektiv *ἀτοπος* bedeutete, dass sich etwas nicht am richtigen Ort befand, was für die Griechen als Störung ihrer Harmonie angesehen wurde. Somit bekam

dieser Begriff die Bedeutung von etwas Auffallenden, Ungewöhnlichen. In Beziehung zur Medizin fand man den Begriff der Atopie erstmals in Platons „Phaidron“ (Schadewaldt, 1981).

Nachdem die Lehre von der Atopie nach dem ersten Weltkrieg von vielen Wissenschaftlern weitgehend abgelehnt wurde, griff der holländische Forscher Reinder Voorhorst (geb. 1915) diese nach dem zweiten Weltkrieg wieder auf. Er erkannte erstmals, dass die Erkrankungen, welche sich unter dem zu diesem Zeitpunkt neu geprägten Begriff „Atopisches Syndrom“ subsumierten, zu den Allergien vom Sofortreaktionstyp (siehe Abschnitt 4 der Einleitung) gehörten und sich von den anaphylaktischen Reaktionen abgrenzten (Voorhorst, 1962).

Heute geht man bei der Atopie von einem individuellen systemischen Grundzustand der Betroffenen mit variabler Manifestation aus, welche sich aus einem bestehenden Ungleichgewicht zwischen den T-Helfer-Zell-Populationen 1 und 2 (T_{H1} und T_{H2}) des menschlichen Immunsystems entwickeln kann (Boulay und Boulet, 2003).

Sogenannte Atopiestigmata, welche klinische Hinweise auf eine Atopie geben, werden in Abschnitt 1.3.6 aufgeführt.

1.1.2 Ätiologie

Atopische Erkrankungen sind komplexe genetische (polygen-multifaktorielle) Störungen, welche in ihrer Entstehung keinem klassischen Erbgang folgen. Dennoch hat neben den Umwelteinflüssen die genetische Prädisposition einen entscheidenden Einfluss auf das Erkrankungsrisiko (Kabesch, 2004). Weisen beide Elternteile eine Atopie gleicher Manifestation auf, so besteht für das Kind ein Risiko von 75 % im Alter von sieben Jahren eine Atopie zu entwickeln, bei einem betroffenen Elternteil sind es 20 %. Sind ausschließlich Geschwister betroffen, so beträgt das Risiko 35 % (Kjellman, 1977).

Nach der Definition der WHO stellen die atopische Konstitution oder ein familiärer atopischer Hintergrund wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung anderer allergischer Erkrankungen wie des allergischen Asthma bronchiale dar. Die Sensibilisierung durch die Einwirkung verschiedener Umwelteinflüsse auf den Organismus als Ursache für die Entstehung von Asthma und Allergischer Rhinitis im Erwachsenenalter vollzieht sich zum größten Teil im Säuglingsalter und in den ersten fünf Lebensjahren (Eder et al., 2006; Rhodes et al., 2001). Mit der höchsten Prävalenz im ersten Lebensjahr geben zudem klinische Zeichen der Manifestation einer Atopischen Dermatitis Hinweise auf eine mögliche spätere Entwicklung der atopischen Diathese im Sinne eines

atopic march (Spergel und Paller, 2003). Bei 50-60 % der an Atopischer Dermatitis erkrankten Kinder vollzieht sich im Alter zwischen drei und fünf Jahren ein Wechsel der atopischen Erkrankung zu einem anderen Organsystem, den Atemwegen. Hierbei findet man zu 40 % den Übergang zur Rhinitis allergica, welche wiederum einen Vorläufer des Asthma bronchiale im Sinne eines „Etagenwechsels“ (obere zu untere Atemwege) darstellen kann (Boulay und Boulet, 2003; Mansfeld und Schupp, 2005). Die Atopische Dermatitis zeigt somit als klinischer Ausdruck der charakteristischen Überproduktion von IgE und Überempfindlichkeit der Haut, eine erste Äußerung einer atopischen Neigung im Kindesalter an (Spergel und Paller, 2003). Wie epidemiologische Daten diverser Studien zeigen, kommt neben den hereditären Risikofaktoren und der Konfrontation mit Allergenen verschiedenster Art (Pollen, Gräser, Hausstaubmilben, Tierhaare etc.) auch der Belastung mit Zigarettenrauch eine wichtige Bedeutung zu. Insbesondere Aktivrauchen konnte in Studien als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von Asthma bei Adoleszenten nachgewiesen werden (Genuneit et al., 2006; Withers et al., 1998).

Trotz nachgewiesener möglicher Ursachen für die Entstehung allergischer Erkrankungen ist der zeitliche Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung durch Inhalation von Allergenen und dem Auftreten allergischer Symptome bzw. Manifestation einer atopischen Erkrankung nicht ausreichend geklärt und aus diesem Grund nicht vorhersehbar (Platts-Mills, 2002).

1.1.3 Epidemiologie

Wie in anderen westlichen Ländern zeigt sich auch in Deutschland eine steigende Prävalenz atopischer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten (von Mutius et al., 1998). Für diese Entwicklung werden verschiedene Kausalfaktoren wie der westliche Lebensstil mit veränderten sozialen Strukturen wie Familiengröße, Wohnungs- und Ernährungsgewohnheiten sowie Haustierhaltung verdächtigt, wobei jedoch die genetische Disposition, frühkindliche Allergenexposition und Passivrauchexposition als gesichert gelten. Seit einigen Jahren ist ebenso die sogenannte Hygienehypothese als Kausalitätserklärung Gegenstand der Diskussion. Hier können insbesondere die im Kleinkindesalter vorherrschenden strengen Hygieneverhältnisse mit verminderten parasitären und bakteriellen Infektionen die T_{H2} -Antwort im Sinne einer vermehrten, fehlgesteuerten IgE-Produktion bei der Ausbildung des Immunsystems triggern (Mansfeld und Schupp, 2005). Diese möglichen Kausalfaktoren geben somit auch wichtige Anhaltspunkte für die Sekundärprävention allergischer Erkrankungen (Eder et al., 2006; World Health Organization, 2003). Die Sekundär-

prävention beschreibt bezogen auf die Atopie das Verhindern der Entwicklung einer AD, allergischer Erkrankungen der oberen Atemwege (z.B. allergische Rhinitis) oder eines Asthma bronchiale aus einer vorherigen IgE-vermittelten, allergischen Sensibilisierung. Möglichkeiten der Primärprävention, welche hingegen das Verhindern einer frühen Sensibilisierung bedeutet (World Health Organization, 2003), werden heute in vielen Publikationen vorwiegend in allergenarmer Ernährung vor allem in den ersten sechs Lebensmonaten und im Stillen insbesondere atopiegefährdeter Kinder gesehen (Wahn et al., 2001). Kay et al. (1994) konnten dies jedoch in ihrer Studie zur Prävalenz der Atopischen Dermatitis in der Kindheit nicht belegen.

Der Ursprung und die zeitliche Entstehung atopischer Erkrankungen ist demnach noch nicht vollständig entschlüsselt.

Sicher ist jedoch, dass das gleichzeitige Auftreten von allergischem Asthma bronchiale und AD als klinische Ausprägungen einer atopischen Disposition eine insbesondere im Erwachsenenalter häufig zu findende Komorbidität darstellt, wie sie auch bei einem Teil unserer Patienten in dieser vorliegenden Arbeit zu finden ist.

1.2 Asthma bronchiale

1.2.1 Definition

Asthma bronchiale wird definiert als eine chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege, welche sich durch eine Hyperreaktivität des Bronchialsystems und eine teilweise reversible variable Atemwegsobstruktion auszeichnet (Programm für Nationale Versorgungsleitlinien, 2010; GINA, 2009).

1.2.2 Klassifikation

Beim Asthma bronchiale unterscheidet man nach der Ätiologie das schon erwähnte allergische Asthma, auch extrinsisches Asthma genannt, von einem intrinsischen Asthma, bei dem weder eine allergische Genese noch eine Überempfindlichkeit bzw. Überproduktion von IgE auf Umweltstoffe nachzuweisen sind. Die Entstehung des intrinsischen Asthmas wird vor allem durch virale Infektionen der unteren Atemwege begünstigt. Es zeigen sich häufig nebeneinander eine Sinusitis, eine Polyposis nasi und eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure (ASS) oder verwandte nicht steroidale Antirheumatika (NSAR). Die Reinformen des Asthmas finden sich jedoch nur in

ca. 10 % der Fälle, meist sind die Patienten von einer Mischform betroffen. Hier kann insbesondere bei einem initial allergischen Asthma im Verlauf die intrinsische Komponente dominieren (Programm für Nationale Versorgungsleitlinien, 2010).

Weitere Einteilungen beziehen sich auf die Schwere oder die Kontrollierbarkeit des Asthmas, welche später noch dargestellt werden sollen.

1.2.3 Epidemiologie

Asthma ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen, welche bei 4-5 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland vorkommt (Nowak et al., 2004). Im Kindesalter stellt das allergische Asthma die häufigste chronische Erkrankung überhaupt dar.

In vielen Ländern hat die Prävalenz des Asthmas zugenommen, wobei die Zunahme im Kindes- und Jugendalter ausgeprägter zu sein scheint als im Erwachsenenalter (Buhl et al., 2006). Die KiGGS (Kinder- und Jugendgesundheitsurvey)-Studie, durchgeführt von Mai 2003 bis Mai 2006 an Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-17 Jahren, zeigte eine Lebenszeitprävalenz für Asthma bronchiale von 4,7 %, wobei Jungen häufiger betroffen waren als Mädchen. Die hier ermittelten Häufigkeiten lagen im Bereich anderer vergleichbarer Untersuchungen (Schlaud et al., 2007). Neuere Studien deuten jedoch an, dass die Zunahme von Asthma bei Erwachsenen zum Stillstand zu kommen scheint (Weiland und Pearce, 2004; von Mutius et al., 1998). Es zeigt sich außerdem bezüglich der Prävalenz von Asthma und anderen allergischen Erkrankungen eine geographische Heterogenität, die sich nicht allein durch die schon bekannten Risikofaktoren für die Sensibilisierung und Entstehung atopischer Dispositionen erklären lässt (Eder et al., 2006).

Epidemiologisch fällt vor allem das allergische Asthma ins Gewicht, das bei ca. 50-70 % der Erwachsenen Asthmatiker zu finden ist. 80 % aller Betroffenen weisen jedoch Mischformen auf. Bei Säuglingen und Kleinkindern steht zunächst eine infektgetriggerte, rezidivierende Atemwegsobstruktion im Vordergrund, während im Kindesalter sekundär vorwiegend das allergische Asthma zu finden ist. Dafür stellt - wie bereits erwähnt - die atopische Diathese den Hauptrisikofaktor dar (Buhl et al., 2006).

Die Asthmasterblichkeit zeigt weltweit eine absteigende Tendenz (Connolly et al., 2002). Auch in Deutschland nahm sie in der letzten Dekade insgesamt ab, was in einigen Studien unter anderem mit dem Einsatz von niedrig-dosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) begründet werden konnte (Suisa et al., 2000). Dennoch liegt sie im internationalen Vergleich recht hoch: 2007

starben 1563 Menschen in Deutschland an den Folgen ihrer asthmatischen Erkrankung (Statistisches Bundesamt, 2009).

1.2.4 Ätiologie

Der genetische Einfluss auf das Asthma bronchiale ist wesentlich durch die Genetik der Atopie bedingt. Eine starke genetische Komponente konnte in verschiedenen Familienstudien gezeigt werden. Beispielsweise wurde herausgefunden, dass das Erkrankungsrisiko erheblich steigt, wenn Familienangehörige ersten Grades an einem Asthma bronchiale leiden. Außerdem liegt eine größere Konkordanz bei monozygoten gegenüber dizygoten Zwillingen vor (Duffy et al., 1990).

Zu den möglichen exogenen Faktoren und Auslösern asthmatischer Beschwerden (siehe Abschnitt 1.2.6) zählt man die Allergene wie Umweltallergene (Hausstaub, Pollen, Tierhaare), allergene Arbeitsstoffe und Nahrungsmittel (Peat et al., 1996; Simpson und Custovic, 2004), verschiedene Toxine, Luftverschmutzung durch Zigarettenrauch bzw. Aktivrauchen (Withers et al., 1998), Atemwegsinfekte (Corne et al., 2002), pseudoallergische Reaktionen auf Analgetika (Analgetikaasthma) und körperliche Anstrengung. Wie für die Entwicklung anderer atopischer Erkrankungen ist die frühe Sensibilisierung auf Nahrungsmittel oder Aeroallergene in den ersten zwei Lebensjahren ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Asthma im Erwachsenenalter (Rhodes et al., 2001).

Letztlich wird die Manifestation des Asthmas jedoch wie die aller mit Atopie assoziierter Erkrankungen durch ein Wechselspiel genetischer Faktoren und Umweltfaktoren bestimmt.

1.2.5 Pathogenese

Die variable Atemwegsobstruktion wird im Wesentlichen durch vier Mechanismen verursacht, welche beim allergischen Asthma bronchiale aus der allergischen Reaktion vom Soforttyp und der verzögerten allergischen Reaktion (siehe Abschnitt 4 der Einleitung) resultieren. Zu diesen Mechanismen gehören die Bronchospasmen (Kontraktionen der glatten Muskulatur der Bronchien), die Ödembildung der Atemwegswände, das Verstopfen der Bronchiolen durch Dyskrinie (eine Überproduktion zähen Schleims) und irreversible Umbauvorgänge („Remodeling“) (Carlstrom und Castro, 2009; GINA, 2009). Außerdem spielt die über diverse Mediatoren vermittelte Entzündungsreaktion, ausgelöst durch Allergene oder Infekte, und die unspezifische bron-

chiale Hyperreaktivität (allgemeine Atemwegsüberempfindlichkeit gegen Reize mit zu starker Verengung der Bronchialwege) bei der Krankheitsentstehung eine Rolle (GINA, 2009). Neben Eosinophilen (Jacobsen et al., 2007) fördern auch neutrophile Granulozyten die Entstehung und Aufrechterhaltung des Entzündungsprozesses in der Lunge bei Asthma bronchiale (Macdowell und Peters, 2007).

1.2.6 Klinik

Die beim Asthma vorherrschenden Symptome können sporadisch, saisonal oder ganzjährig auftreten. Zu den Leitsymptomen gehören die Atemnot mit expiratorischem Stridor, ein ausgeprägter Hustenreiz sowie eine Tachykardie. Ein schwerer Asthmaanfall, welcher durch starke Dyspnoe mit Inanspruchnahme der Atemhilfsmuskulatur und deutlich verlängerter Expiration gekennzeichnet ist, kann schließlich im sogenannten „Status asthmaticus“ zu Zyanose, überblähtem Thorax, Verwirrheitszuständen und körperlicher Erschöpfung führen.

Anhand klinischer Messungen des Forcierten expiratorischen Volumens (FEV) und des Expiratorischen Spitzenflusses (engl. peak expiratory flow, PEF) in Prozent des individuellen Sollwertes und der Frequenz der auftretenden Symptome bezogen auf Nacht- und Tageszeit kann gemäß der Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga ein Schweregrad des Asthmas zugeordnet werden (Buhl et al., 2006), welcher jedoch aktuell nur noch für Patienten ohne Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) herangezogen werden sollte (GINA, 2009).

1.2.7 Diagnostik

Aus der unter 1.2.6 beschriebenen typischen Symptomatik mit entsprechender Anamnese (saisonales oder Auslöser abhängiges Auftreten) kann die Diagnose *Asthma bronchiale* häufig schon abgeleitet werden. Desweiteren umfassen die diagnostischen Maßnahmen die körperliche Untersuchung mit Inspektion, Auskultation und Perkussion des Thorax. Hier können sich inspektorisch ein Fassthorax und Zyanose zeigen, auskultatorisch festgestelltes Giemen, Brummen und Pfeifen sowie ein hypersonorer Klopfeschall bei der Perkussion mit Hinweis auf eine Überblähung der Lunge bestärken die Diagnose einer obstruktiven Erkrankung. Zur objektiven Abklärung einer Atemwegsobstruktion wird die Lungenfunktionsdiagnostik empfohlen. Diese umfasst neben der Pulsoximetrie und Bodyplethysmographie mit Reversibilitätstest vor und nach Inhalation z.B.

eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums die Spirometrie mit Bestimmung von forcierem expiratorischem Volumen in einer Sekunde (FEV_1), forcierter Vitalkapazität (FVK) und Tiffeneau-Werten (FEV_1/VK). Der sogenannte Tiffeneau-Wert als Verhältnis des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde zur inspiratorischen Vitalkapazität (VK) charakterisiert die Limitierung des Atemflusses und hat differenzialdiagnostische Bedeutung. Er ermöglicht die Abgrenzung einer Atemwegobstruktion von einer Restriktion, wie sie für eine interstitielle Lungenerkrankung typisch wäre. Bei einer Verbesserung des FEV_1 nach Inhalation eines Bronchodilatators oder nach mehrwöchiger Behandlung mit Glucocorticosteroiden ist die Diagnose eines Asthma bronchiale wahrscheinlich (American Thoracic Society, 1991). Bei mangelnder Kooperationsfähigkeit des Patienten sollte insbesondere zur Bestimmung des Atemwegswiderstandes eine Ganzkörperplethysmographie gemacht werden. Normale Lungenfunktionswerte schließen jedoch eine bestehende Erkrankung nicht aus, etwa wenn sie im symptomfreien Intervall durchgeführt werden. Praktischen Nutzen bietet die Messung des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) mittels Peak-Flow-Meter, welche die Patienten selbständig zuhause durchführen können. Auf diese Weise kann die zirkadiane Variabilität der Lungenfunktion als Minimalwert in Prozent bezogen auf den aktuellen eigenen Bestwert ermittelt werden. Anhand klinischer Messungen des forcierten expiratorischen Volumens (FEV) und des PEF in Prozent des individuellen Sollwertes und der Frequenz der auftretenden Symptome bezogen auf Nacht- und Tageszeit kann gemäß der Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga von 2006 ein Schweregrad des Asthmas zugeordnet werden (Buhl et al., 2006).

Wie in Abschnitt 1.2.8 im Folgenden erläutert wird, ist der Grad der Asthmakontrolle nach aktuellen Leitlinien Hauptanhaltspunkt für die Beurteilung der Schwere und die Planung des therapeutischen Vorgehens (Programm für Nationale Versorgungsleitlinien, 2010; GINA, 2009).

Ein Minimalwert des PEF von weniger als 80 bis 90 % des eigenen Bestwertes spricht für eine reduzierte oder anormale Lungenfunktion (Brand et al., 1997). Allgemeine Allergiediagnostik bei Verdacht auf eine allergische Genese sowie Röntgendiagnostik (Röntgen-Thorax in 2 Ebenen) sollten ergänzend ebenfalls durchgeführt werden. Insbesondere zum Ausschluss der Differenzialdiagnose COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) dienen sogenannte Provokationstests (z.B. mit Methacholin). Laborchemisch sollten initial BSG, CRP und Immunglobuline bestimmt und es sollte ein Differentialblutbild angefertigt werden (Programm für Nationale Versorgungsleitlinien, 2010).

1.2.8 Therapie

Neben der Normalisierung der Lungenfunktion, der Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität und Asthma-bedingten Letalität sowie Vermeidung akuter und chronischer Krankheitserscheinungen, Beeinträchtigungen der Entwicklung von Kindern und Jugendlichen oder Aktivitäten im Alltag stellt die Verbesserung der Asthma-bezogenen Lebensqualität einen entscheidenden Endpunkt des Asthmanagements in den neuen Leitlinien dar (Buhl et al., 2006; Programm für Nationale Versorgungsleitlinien, 2010; GINA, 2009).

Die Therapie des Asthma bronchiale umfasst nicht-medikamentöse Maßnahmen wie die Kontrolle des Körpergewichts, Patientenschulungen, Atem- und Physiotherapie und Tabakentwöhnung sowie die Pharmakotherapie.

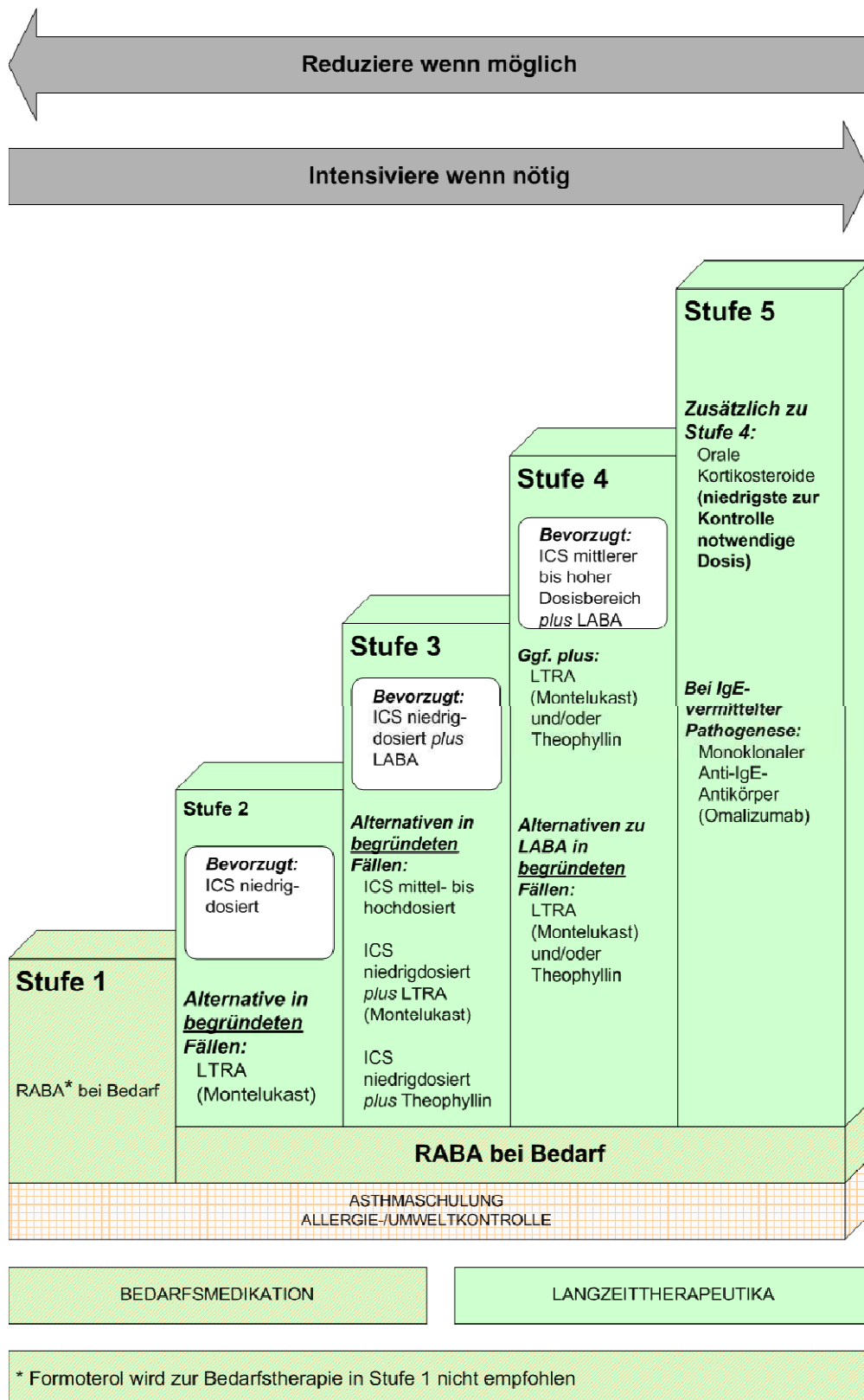
Ziel der medikamentösen Langzeittherapie ist die Suppression der asthmatischen Entzündung sowie die Verminderung der Atemwegsobstruktion und bronchialen Hyperreagibilität. Die Medikamente werden in sogenannte *Controller* (Dauermedikation zur Langzeitkontrolle) und *Reliever* (Bedarfsmedikation) eingeteilt. Zu den *Controllern* zählen die ICS, inhalative langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA), Kombinationspräparate aus LABA und ICS sowie der Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA) Montelukast. Montelukast erhält in den neuen Leitlinien einen höheren Stellenwert als Controller, insbesondere als Alternative zu ICS. Vertreter der *Reliever* sind hauptsächlich die inhalativen schnell wirksamen Beta-2-Sympathomimetika und inhalative Anticholinergika oder rasch wirksames Theophyllin.

Als nur in begründeten Fällen einzusetzende Medikamente werden in den neuen Leitlinien systemische Glucocorticosteroide, das Anti-IgE Omalizumab, Theophyllin (als Controller oder Reliever) und langwirkende orale Beta-2-Sympathomimetika genannt.

In früheren Empfehlungen zur medikamentösen Langzeittherapie des Asthma bronchiale war ein vierteiliger Stufenplan basierend auf der oben genannten Schweregradeinteilung Anhaltspunkt für Einleitung und Fortführung der Therapie (GINA, 2009; Bundesärztekammer et al., 2008). In den aktuellen Leitlinien der GINA, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, wird jedoch die Beurteilung der Asthmakontrolle als Grundlage für die weitere Therapieplanung empfohlen. Dies soll ermöglichen, dass auch das Ansprechen auf die Behandlung neben dem Schweregrad bei der Therapieentscheidung berücksichtigt wird. Die Einteilung der Asthmakontrolle erfolgt in drei Grade: „kontrolliertes Asthma“, „teilweise kontrolliertes Asthma“ und „unkontrolliertes Asthma“.

Zum Erreichen der Asthmakontrolle werden fünf verschiedene Therapiestufen festgelegt (siehe Abbildung 1), welche wiederum mögliche Therapieoptionen darstellen und keinesfalls dem Asthmaschweregrad zuzuordnen sind. Lediglich in der initialen Therapieentscheidung bei noch unbehandelten Patienten spielt der Schweregrad noch eine Rolle. So folgt die Anpassung der Therapie nach dem Leitsatz: „Reduziere wenn möglich, intensiviere wenn nötig“.

Bei anhaltender Kontrolle über drei Monate kann die Therapie bis zur kleinstmöglichen Stufe, bei der die Kontrolle des Asthmas aufrecht erhalten werden kann, reduziert werden. Der Einsatz von Xolair[®] (Omalizumab) wurde in die Stufe 5 des Therapieplans der aktualisierten Leitlinien integriert (GINA, 2009).



RABA = rapid-acting beta-2-agonist, LTRA = Leukotrienrezeptorantagonist

Abbildung 1: Stufenplan zur medikamentösen Langzeittherapie von Asthma bronchiale;
(Quelle: Programm für Nationale Versorgungsleitlinien, 2010)

1.3 Atopische Dermatitis

Der Begriff „Atopische Dermatitis“ (AD), welcher sich heute weltweit durchgesetzt hat, wurde assoziiert mit dem von Coca geprägten Begriff „Atopie“ (siehe Abschnitt 1.1) im Jahr 1933 von Wise und Sulzberger eingeführt (Wise und Sulzberger, 1933). Er kommt dem heutigen Verständnis der Erkrankung nahe, in dem er die Teile „Atopische“ als an der Haut manifestierten Teil der atopischen Trias und „Dermatitis“ zur Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes als Entzündung der Haut integriert. 1892 beschrieb Ernest Henri Besnier die Erkrankung als mit Juckreiz einhergehende Ekzemerkrankung (*Prurigo diasthésique*) (Levy et al., 2003). Im deutschsprachigen Raum, insbesondere im laienhaften Sprachgebrauch, ist der im 19. Jahrhundert eingeführte Begriff „Neurodermitis“ oder auch „Neurodermatitis“ am weitesten verbreitet. Weitere Synonyma wie „Atopisches Ekzem“ oder „Endogenes Ekzem“, 1954 von Gottron und Korting eingeführt, beziehen sich auf die Morphologie der AD als nicht-infektiösen akuten bis chronischen Entzündungsprozess der Haut (Zollner, 2003).

1.3.1 Definition

Die Atopische Dermatitis stellt eine nicht kontagiöse, chronische oder chronisch-rezidivierende Erkrankung der Haut dar, die durch einen meist starken Juckreiz geprägt ist und deren Lokalisation und morphologische Ausprägung altersabhängig schwanken. Mit stärksten Ausprägungen wie der Erythrodermie kann sich die AD jedoch als schwere Hauterkrankung manifestieren, welche die Lebensqualität der Patienten massiv mindern kann (AWMF, 2008).

1.3.2 Klassifikation

Analog der Einteilung des Asthma bronchiale kann man nach heutigem Wissensstand zur Pathogenese der AD zwei Formen unterscheiden: die intrinsische und die extrinsische Form. Die extrinsische Form ist bei ca. 80 % der Patienten zu finden (Barnetson et al., 1989) und durch bei den Patienten nachgewiesene IgE vermittelte Sensibilisierungen gegen Aeroallergene und/oder Nahrungsmittelallergene bzw. den Nachweis erhöhter IgE-Werte im Serum charakterisiert. Die erhöhten IgE-Werte im Blut korrelieren mit dem Nachweis spezifischer IgE und dienen somit als Indikator für die extrinsische Form (AWMF, 2008). Nachdem Studien in den 1970er und 1980er

Jahren zudem eine zunehmende Frequenz dieses Phänomens mit der Schwere und der Anwesenheit eines Asthma bronchiale oder einer Rhinoconjunctivitis nachweisen konnten und diese erhöhten IgE-Werte somit der AD als typisches Erscheinungsmerkmal zuwiesen (Johnson et al., 1974), ergänzt man sie heute durch eine intrinsische Form. Diese beschreibt den anderen Anteil der an AD erkrankten Patienten, bei denen weder atopische Begleiterkrankungen noch eine Assoziation mit spezifischem IgE nachgewiesen werden können. Beide Erscheinungsformen können klinisch identisch ausgeprägt sein (AWMF, 2008). Man hat zudem herausgefunden, dass die intrinsische Form die primäre Form der AD in der Kindheit darstellt, welche in 70-80 % der Fälle im Verlauf von fünf bis zehn Jahren in die extrinsische Form übergeht (Nowak und Bieber, 2004).

1.3.3 Epidemiologie

Die Atopische Dermatitis gehört zu den häufigsten Hauterkrankungen. In Deutschland wie weltweit hat die Prävalenz der AD seit ihrer Entdeckung zugenommen und folgt dem Trend aller Erscheinungsbilder der Atopie in der Prävalenzentwicklung der letzten Jahrzehnte.

Laut epidemiologischer Studien sind derzeit zirka 2,5 % der Bevölkerung in den Industrienationen von der Erkrankung betroffen. In Deutschland schätzt man den Anteil der AD-Patienten auf zwei bis zehn Prozent. Der Deutsche Neurodermitiker-Bund geht von etwa drei Millionen Erkrankten in Deutschland aus. (DermIS, 2010) Insgesamt sind etwa 1 bis 3 % der Erwachsenen und 5 bis 20 % aller Kinder von der AD betroffen (Stringl, 2004).

Weltweit werden in verschiedenen Studien Angaben zu Prävalenz und Inzidenz gemacht, sie differieren jedoch abhängig von Studiendesign, Methoden, Messinstrumenten, Untersuchungsgruppen und diagnostischen Kriterien. Differenzen sind zudem assoziiert mit Wohnort, sozioökonomischem Status und Alter der Populationen. So zeigen industrialisierte und urbanisierte Länder höhere Prävalenzen, ein höherer sozioökonomischer Status scheint mit einer erhöhten Prävalenz zu korrelieren (Levy et al., 2003). Auch innerhalb Deutschlands scheint die Prävalenz nicht einheitlich zu sein: sie schwankt unter Kindern bis zum Schulalter in verschiedenen Bundesländern zwischen 12,9 % und 17,5 % (Werner et al., 2002). Bezogen auf das Alter kann herausgestellt werden, dass sich die Erkrankung in 60 % der Fälle im ersten Lebensjahr und zu 30 % in den darauffolgenden vier Lebensjahren manifestiert. Jungen sind etwas häufiger von der Erkrankung betroffen als Mädchen. Die Erkrankung heilt in der Mehrzahl der Fälle nach der Pubertät ab, sie

persistiert eher im Falle einer späteren Erstmanifestation im Schulalter. Ein Erkrankungsbeginn bzw. -wiederauftreten im Erwachsenenalter ist selten (Stringl, 2004). Ein erstmaliges Auftreten der AD nach dem 20. Lebensjahr wird von Rajka (1989) mit 2 % angegeben. In der Studie von Worm et al. (2006) zeigten nur ca. 20 % der Erwachsenen zwischen 18 und 65 Jahren mit einer positiven Anamnese in der Kindheit zum Zeitpunkt der Studie klinische Zeichen der aktiven AD. Studien zur Lebenszeitprävalenz liefern Werte zwischen 12 und 37 %, wobei Mortz et al. (2001) vergleichbar mit vielen anderen Studien eine Lebenszeitprävalenz von 21,3 % evaluieren konnten.

1.3.4 Ätiologie

Ähnlich dem Asthma bronchiale ist auch die Entstehung und Aufrechterhaltung der Atopischen Dermatitis multifaktoriell bedingt. Die familiäre Prädisposition stellt bislang den größten Einzelfaktor dar. Es bestehen nach heutiger Kenntnis im Sinne einer polygenen Vererbung mehrere Genloci für die AD. So wurde in jüngeren Untersuchungen Veränderungen auf Chromosom 5 für eine erhöhte IgE-Synthese verantwortlich gemacht. Der Anteil der Patienten mit AD mit einer positiven Familienanamnese für atopische Erkrankungen wird in einer Übersicht von Diepgen zwischen 43 % und 73 % angegeben (Diepgen, 1991).

Auch bei der Atopischen Dermatitis zeigt sich eine höhere Konkordanz für monozygote als für dizygote Zwillinge. So besteht nach Schultz Larsen et al. (1986) ein Risiko von 86 % für einen monozygoten Zwilling eines Erkrankten gegenüber einem Risiko von 21 % für dizygote Zwillinge, welches dem normaler Geschwister entspricht. Die Angaben für das Auftreten einer Atopie bei Kindern betroffener Eltern gibt auch Hinweise auf die mögliche Entwicklung einer AD. Man geht davon aus, dass Kinder von zwei betroffenen Elternteilen eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 45 % haben (Diepgen, 1991). Hier wie auch in der Ätiologie anderer atopischer Erkrankungen besteht ein Zusammenspiel von Genetik und Umwelt. Neben den im Abschnitt 1.1.2 erwähnten Faktoren, die zur Manifestation der Erkrankung führen, bestehen spezifische Provokationsfaktoren bei der AD, welche zu Entstehung und frequentieller Verstärkung beitragen können. Zum einen können psychosomatische Faktoren die Ausprägung der Hautveränderungen beeinflussen (Young et al., 1986), was schon in der im 19. Jahrhundert geprägten Bezeichnung „Neurodermitis“ Ausdruck findet. Psychischer Stress induziert immunologische Veränderungen und vermindert die Lebensqualität von Patienten mit AD (Spergel und Paller, 2003). Neben Nah-

rungsmittelallergien, welche bei vielen Kindern Pruritus und Erytheme der Haut hervorrufen (Sampson, 1983; Sampson und McCaskill, 1985), spielen auch Aeroallergene als Triggerfaktoren eine Rolle (van Reijsen et al., 1992; Thepen et al., 1996). Am besten ist dies für Hausstaubmilben untersucht, für die spezifische T-Zellen in der Haut von AD Patienten gefunden wurden (Sager et al., 1992). Kratzen stellt einen zusätzlichen Provokationsfaktor für das Aufflammen der Neurodermitis durch das Zerstören der Hautbarriere dar (Nickoloff und Naidu, 1994). Unsachgemäße Kleidung, welche außerdem den Juckreiz verstärkt, ist ein vermeidbarer Faktor (Cremer, 1993).

1.3.5 Pathogenese

Neben den oben genannten Provokationsfaktoren ist eine defekte Barriere der Haut ein zentraler pathogenetischer Bestandteil der Erkrankung. Durch diese ist die Abwehr der Haut gegenüber Umwelteinflüssen beeinträchtigt und es resultieren Hauttrockenheit, transepidermaler Wasserverlust und eine pH-Wert-Verschiebung ins Basische (Murata et al., 1996). Dies könnte in Folge der lokalen Entzündungsreaktion oder auch primär durch die vermehrte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine von Keratinozyten hervorgerufen werden, welche dendritische Zellen aktivieren und Entzündungszellen in der Haut anlocken. Die Entzündungsprozesse werden zudem über eingewanderte antigenspezifische T-Zellen (Nachweis mittels APT, siehe Abschnitt 1.3.7), Superinfektionen der Haut mit *Staphylococcus aureus*, Viren oder Pilzen oder Autoallergene unterhalten. Über den Nachweis IgE-tragender dendritischer Zellen in der Haut konnte die Verbindung einer IgE-vermittelten allergischen Reaktion mit gleichzeitig zellulär vermittelten chronisch-entzündlichen Prozessen der Haut in der Pathogenese der Atopischen Dermatitis hergestellt werden (Leung, 1995; Leung, 1999; Leung und Soter, 2001). Dies wird im Abschnitt 1.4.2 näher erläutert.

1.3.6 Klinik

Aufgrund des altersabhängigen Erscheinungsbildes müssen verschiedene Stadien der Erkrankung unterschieden werden.

Im Säuglingsalter dominiert der exsudative Aspekt: entzündliche Rötungen, Mikrovesikulation, Erosion sowie Krusten- und Schuppenbildung bestimmen das Bild. Man findet diese zunächst an

Wangen und Scheitelbereich, später an Rumpf und Extremitäten. Trocknen die nässenden Ekzemherde und verkrusten, so entsteht der gelblich-bräunliche „Milchschorf“.

Etwa ab dem zweiten und dritten Lebensjahr nimmt die entzündliche Gewebsinfiltration zu. Man findet die trockenen, schuppigen und juckenden Läsionen besonders ausgeprägt in den großen Beugen, aber auch in Gesicht und Nacken, im oberen Brustbereich und Schultergürtel sowie an Hand- und Fußrücken. Vorherrschendes Symptom ist dabei der quälende Juckreiz, der besonders nachts auftritt und zu Schlafstörungen führen kann (Leung und Soter, 2001). Der Juckreiz veranlasst die Patienten zum Kratzen, welches jedoch selbst durch Zerstörung der Hautbarriere als zusätzlicher Triggerfaktor für das Aufflammen der AD vermutet wird (Nickoloff und Naidu, 1994). Das Ekzem des Erwachsenenalters, beginnend mit der Pubertät, zeigt deutlich lichenifizierte, oft mit Prurigo Knötchen durchsetzte Hautareale, welche entsprechend dem späteren Kindesalter bevorzugt die Ellen- und Kniebeugen sowie Hals, Stirn und Augenlider, Hand- und Fußrücken betreffen. Das maximale Bild im Sinne einer schweren Form der AD ist geprägt durch Erythrodermie, schwere Lichenifizierung und lederartige Verdickung der Haut („Facies lunata“) mit anhaltendem, starkem Juckreiz (Stringl, 2006).

Die Hautläsionen variieren zudem je nach Stadium. Akute Areale sind durch intensiven Juckreiz, erythematöse Papeln oder stark gerötete Haut charakterisiert, verbunden mit Exkoriationen, Erosionen und serösen Exsudaten. Das subakute Stadium ist geprägt von erythematösen, wunden und schuppigen Papeln. In der chronischen Phase findet man schließlich fibrosierte Papeln mit Lichenifizierung bei sehr trockener Haut. Bei der chronischen AD bestehen häufig alle drei Arten der Hautreaktionen nebeneinander (Leung und Soter, 2001).

Wichtige, aber nicht zwingend vorliegende Begleiterscheinungen sind beispielsweise eine Keratosis pilaris (Reibeisenhaut) oder eine Ichthyosis vulgaris (autosomal-dominant vererbare Verhornungsstörung der Haut). Zudem können die Atopiestigmata *Hertoghe-Zeichen* (seitliche Lichtung der Augenbrauen), *weißer Dermographismus*, periorale Blässe und eine *Dennie-Morgan-Falte* (infraorbitale doppelte Lidfalte) sowie eine Vertiefung der Handlinien, Konjunktividen, Keratokonus und subkapsuläre Katarakte auftreten (Stringl, 2004).

Neben der Konfrontation mit Nahrungsmittel- oder Aeroallergenen finden bakterielle, virale oder fungale Infektionen als Ursache für Exazerbationen der Hautläsionen Bedeutung. Die Infektion mit dem Herpes Simplex Virus (HSV) ist hier die meist verbreitete Virusinfektion, welche zum *Eczema herpeticatum* führt und generalisieren kann. Bei der bakteriellen Superinfektion spielt

Staphylococcus aureus eine entscheidende Rolle, wie in Abschnitt 1.3.7 beschrieben wird (Leung, 1999).

1.3.7 Diagnostik

Die Diagnose der AD beruht ausschließlich auf Anamnese und klinischen Befunden. Nach einem gängigen Klassifizierungssystem wird die Diagnose anhand von vier vorliegenden Hauptkriterien (massiver Juckreiz, Ekzeme in charakteristischer Morphologie und Lokalisation, chronischer oder rezidivierender Verlauf, positive Atopie-Anamnese) und vier Nebenkriterien gestellt. Hierzu zählen die oben genannten Begleitsymptome, erhöhte Serum-IgE-Werte und positive Hautreaktionen auf Allergene in Prick- und Intrakutantest (Stringl, 2006). In allen internationalen Studien finden die von Hanifin und Rajka (1980) publizierten diagnostischen Kriterien Anwendung, eine englische Arbeitsgruppe um Williams entwickelte 1996 ein diagnostisches Konzept mit einem Haupt- und fünf Nebenkriterien (AWMF, 2008). Zur objektiven Beurteilung des Schweregrades können verschiedene Scores verwendet werden, wobei der SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) bisher am besten untersucht ist und somit den Goldstandard der Schweregradbestimmung darstellt (Pucci et al., 2005). Er wurde von der Europäischen Experten-Gruppe für Atopische Dermatitis primär für die Anwendung bei Kindern entwickelt und berücksichtigt die flächenhafte Ausdehnung gemäß der Neuner-Regel, die Intensität von sechs klinisch-dermatologischen Symptomen, wie unter 1.3.6 beschrieben, sowie die subjektiven Beschwerden Juckreiz und Schlaflosigkeit anhand einer Analogskala (Zollner et al., 2006). Im amerikanischen Schrifttum wird der EASI (Eczema Area and Severity Index) als Standard eingesetzt (Hanifin et al., 2001). Um ergänzend zu dieser Basisdiagnostik Provokations- und Triggerfaktoren zu beurteilen, werden wichtige allergologisch-immunologische In-vitro oder In-vivo Untersuchungen angeschlossen. Hierzu zählen Prick- und Intrakutantest und der Radioallergosorbent-Test (RAST). Es konnte jedoch kein Vorteil des RAST ergänzend oder anstelle eines Pricktests bezüglich der Evaluation einer möglichen Nahrungsmittelallergie bei Kindern mit AD nachgewiesen werden (Sampson und Albergo, 1984). Der Atopie-Patchtest, kurz APT, könnte möglicherweise in der Diagnostik der AD zunehmend Bedeutung finden. Nach epikutaner Aufbringung durchdringen Allergene die Haut und binden an IgE, welches über FcεRI an Langerhanszellen gebunden ist, wodurch sie in der Dermis den T-Zellen präsentiert werden können (Langevelt-Wildschut et al., 1995). Es kommt zu einer ekzematösen Reaktion im Sinne einer allergischen Reaktion vom verzögerten Typ (siehe Ab-

schnitt 1.4), welche mikroskopisch und makroskopisch dem atopischen Ekzem ähnelt (Langevelt-Wildschut et al., 1996). Zudem können Komplikationen durch mikrobiologische Untersuchungen nachgewiesen werden (AWMF, 2008). Auch ohne komplizierten Verlauf findet man bei 90 % der Patienten vermehrte Kolonisationen von *Staphylococcus aureus* (koagulase-positive Staphylokokken) in der Haut (Leyden et al., 1974). Biopsien zeigen typische epitheliale Veränderungen der AD, nämlich Spongiose und Lymphozyten in Epidermis und entzündliches, von T-Lymphozyten dominiertes Zellinfiltrat in der Dermis in der Akutphase und Akanthose mit vermehrt Langerhanszellen in Epidermis und Mastzellen in der Dermis in chronischen Herden (Lung und Soter, 2001). CD4-positive T-Zellen und CD1-tragende dendritische Zellen zeigen sich neben eosinophilen Granulozyten im entzündlichen Infiltrat. Psychologische Diagnostik oder Fokussuche mittels ophthalmologischer oder pulmonologischer Untersuchungen können ebenfalls erforderlich sein (Stringl, 2006).

1.3.8 Therapie

Die Therapie der AD erfolgt in der Regel ambulant. Stationäre Aufenthalte sind nur bei schweren Schüben oder Komplikationen sowie für psychosomatische Behandlung oder zur Abklärung von Provokationsfaktoren indiziert. Das Hauptziel der Behandlung ist die Kontrolle der Erkrankung und die Reduktion der Symptome. Es soll insbesondere das Austrocknen der Haut vermieden, der Juckreiz gestillt, Provokationsfaktoren gemieden und die Lebensqualität verbessert werden.

Zur Behandlung der AD gehören sowohl topische als auch systemische Therapieoptionen, welche durch Photo- und Klimatherapie ergänzt werden können. Die topischen Therapiemaßnahmen werden in den Leitlinien der DDG und BVDD gemäß ihrer Wirkungsweise in drei Stufen unterteilt. Diese stehen nicht für eine zeitliche Reihenfolge der Therapie, sie können vielmehr am selben Patienten an unterschiedlichen Hautarealen gleichzeitig angewendet werden. Zur Basistherapie gehören Emulsionen und Ölbäder, Stufe 2 enthält spezifische Wirkstoffe zur Behandlung einzelner Symptome wie Antibiotika gegen Sekundärinfektionen und Antihistaminika gegen Juckreiz. Antientzündliche Wirkstoffe zur antiinflammatorischen Behandlung finden sich in der 3. Stufe. Hierzu gehören die seit Jahrzehnten durchgeführte Standardtherapie mit Corticosteroiden und die vor einigen Jahren zugelassene Therapie mit Calcineurininhibitoren (Tacrolimus und Pimecrolimus). Zur systemischen Therapie zählen Antihistaminika, Steroide (nur ausnahmsweise als Stoßtherapie bei großflächiger Ausprägung), Cyclosporin und andere Immunsuppressiva.

Zur medikamentösen Therapie wird in den aktuellen Leitlinien außerdem Omalizumab (Anti-IgE) genannt. Aufgrund der unklaren Studienlage zur Wirksamkeit bei AD wird es jedoch noch nicht als Therapiemaßnahme empfohlen.

In einer aktuellen internationalen Empfehlung (Akdis et al., 2006) wird in Bezug auf den Hautzustand eine vier-stufige Therapie vorgeschlagen.

Als nichtmedikamentöse Therapieformen werden insbesondere Neurodermitis-Schulung, Eliminationsdiäten, die Einnahme essentieller Fettsäuren und die Reduktion von Hausstaubmilben erwähnt (AWMF, 2008).

1.4 Die Rolle von IgE bei allergischem Asthma und Atopischer Dermatitis

1.4.1 Einführung

Um eine Vorstellung von der Wirkungsweise von Omalizumab bei Asthma bronchiale und AD zu erhalten, ist es notwendig, die Funktionen des bei der Therapie betroffenen Antikörpers IgE in der Pathogenese der in dieser Studie untersuchten atopischen Erkrankungen darzustellen. Das Immunglobulin E ist Teil des Entstehungsprozesses der extrinsischen Formen/Komponenten der Erkrankungen. Bei beiden Erkrankungen spielen allergische Reaktionen von Typ I (Soforttyp) und IV (verzögerter Typ) eine Rolle. Im Jahr 1963 klassifizierten Robert Royston Amos Coombs und Mitarbeiter erstmals verschiedene Überempfindlichkeitsreaktionen. Die noch heute verwendete Einteilung in vier Reaktionstypen entwickelten Coombs und Philip George Houthem Gell im Jahr 1975 (Pamphilon et al., 2007). Nach dieser werden die Reaktionen I und IV wie folgt definiert:

Die Typ-I-Allergie, auch Reaktion vom Soforttyp genannt, ist IgE vermittelt. Nach einem Erstkontakt mit Allergenen und Sensibilisierung durch Bindung von Plasmazellen gebildeter IgE-Antikörper auf Mastzellen und Basophilen, kommt es durch Kreuzvernetzung dieser Komplexe mit Allergenen innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten zu einer Degranulation dieser Zellen und zum Einwandern von Entzündungszellen in das Gewebe (Descotes und Choquet-Kastylevsky, 2001).

Die allergische Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, auch Typ-IV-Allergie genannt, wird ausgelöst durch die Aktivierung spezifischer T-Zellen. Hierzu zählen die Vermittlung über T_{H1} -Zellen und Makrophagen, die Aktivierung von T_{H2} -Zellen und eosinophilen Granulozy-

ten sowie die Stimulation von zytotoxischen Lymphozyten (Czernobilska et al., 2007). In der Pathogenese der AD wie auch des Asthmas ist sie vorwiegend T_{H2} -vermittelt.

Für das Immunglobulin E existieren zwei verschiedene Rezeptoren: der $Fc\epsilon RI$ mit hoher Affinität und der $Fc\epsilon RII$, auch CD23 genannt, mit niedriger Affinität (Poole und Rosenwasser, 2005; Conner und Saini, 2005). Der $Fc\epsilon RI$ besteht aus vier Untereinheiten: die α -Kette, welche das IgE bindet, eine für die Signaltransduktion wichtige β -Kette und zwei γ -Ketten (Lin et al., 1996).

IgE kann grundsätzlich von verschiedenen Zelltypen (Effektorzellen der allergischen Reaktionen) über ihre $Fc\epsilon$ -Rezeptoren gebunden werden: hierzu zählen die Mastzellen und basophilen Granulozyten, welche eine hohe Affinität aufweisen (Capron et al., 1981). Auch auf dendritischen (Antigen präsentierenden) Zellen, kurz APC, findet man den $Fc\epsilon RI$ (Gounni et al., 1994). Ebenso können Thrombozyten, periphere T- und B-Lymphozyten sowie Monozyten IgE mit geringerer Affinität über den $Fc\epsilon RII$ (CD23) binden (Yodoi und Iskizaka, 1979; Joseph et al., 1980; Melewicz und Spiegelberg, 1980).

Entscheidend für die genannten allergischen Reaktionen sind sie von T_{H2} -Zellen exprimierte Interleukine (IL) 4, 5 und 13. In einigen Studien wurde erforscht, dass IL-13, exprimiert von CD8 positiven T-Zellen der T_{H2} -Subgruppe, das wichtigste Zytokin für die Induktion der Überproduktion von IgE repräsentiert (Akdis et al., 1999). Auch das von T_{H2} -Zellen exprimierte IL-4 vermittelt sowohl die IgE-Synthese als auch die Rezeptorexpression vom IgE auf APC (Cooper, 1994). Eine verstärkte Produktion von IL-5 hingegen führt zur Aktivierung und einer längeren Lebensdauer von Eosinophilen (Akdis und Blaser, 2000).

Folglich kann eine Antigen-Präsentation von IgE durch Bindung an die Effektorzellen zu einer T-Zell-Aktivierung führen, wodurch wiederum die Expression von IgE-Rezeptoren und Produktion von IgE durch zu Plasmazellen differenzierte B-Lymphozyten gesteigert wird. Dieser positive Feed-back-Mechanismus wird als Verstärkung der oben beschriebenen allergischen Reaktionen vermutet (Schmitt et al., 1990; Akdis und Blaser, 2000).

1.4.2 IgE und allergisches Asthma bronchiale

Wie im Abschnitt 1.2.5 bereits angedeutet, spielen bei der Entstehung des allergischen Asthmas die oben beschriebenen Reaktionen vom Soforttyp und vom verzögerten Typ eine entscheidende Rolle. Bei der Typ-I-Reaktion werden unter anderem über $Fc\epsilon RI$ IgE-gebundene Mastzellen Entzündungsmediatoren wie Histamin freigesetzt. Dies führt zu einer verstärkten Schleimproduktion

und Konstriktion der Bronchialmuskulatur, woraus schließlich eine akute Obstruktion der Atemwege und eine verschlechterte Lungenfunktion folgen (Howarth et al., 1987). Neben aktivierten Lymphozyten sind Mastzellen wahrscheinlich auch an der Zellinfiltration des Bronchialgewebes in der nachfolgenden verzögerten Reaktion beteiligt. Die Funktion von basophilen, im Blut freischwimmenden Granulozyten, welche ins Epithel einwandern, ist für Asthma noch nicht genau geklärt. Sie wurden zusammen mit Eosinophilen im Bronchialgewebe bei der Typ-IV-Reaktion nachgewiesen (Kroegel und Förster, 2002). Neben den schon genannten Zellen, welche über ihre IgE-Rezeptoren auch in der Entstehung von Asthma agieren, wurde bei Patienten mit allergischem Asthma auch auf der Oberfläche von Alveolarmakrophagen (AM) Allergen-spezifisches IgE entdeckt (Michel et al., 1983). Es wurde gezeigt, dass die AM nach IgE-abhängiger Stimulation über FcεRII (CD23) vermehrt Chemokine und proinflammatorische Zytokine freisetzen. Somit besteht auch der Nachweis für eine IgE-abhängige Funktion dieser Zellen in der Kaskade der allergischen Reaktionen bei Asthma (Gosset et al., 1999).

1.4.3 IgE und Atopische Dermatitis

Mehr als 80 % der Patienten mit AD haben erhöhte Serum-IgE-Werte mit Sensibilisierung auf spezifische Umweltallergene (Johnson et al., 1974; Juhlin et al., 1969; Stone et al., 1973).

Das IgE trägt über verschiedene Mechanismen zur Aufrechterhaltung eines entzündlichen Infiltrates der Haut bei. Zum Einen sind die durch Allergene induzierten Reaktionen mit einer biphasischen IgE-abhängigen Antwort assoziiert. Als Reaktion vom Sofort-Typ (siehe oben) führt initial ein Kontakt mit inhalativen oder Nahrungsmittel-Allergenen zu einer Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (Histamin, Serotonin, Prostaglandine, Leukotriene etc.) und Zytokinen in das Gewebe über IgE-bindende Mastzellen und basophile Granulozyten. Dies wird als Ursache für akuten Pruritus und Erythembildung gesehen. Hieran schließt sich auch in der Haut eine spätere Reaktionsphase an, in der Eosinophile, Neutrophile und mononukleäre Zellen das Gewebe infiltrieren (Leung, 1999). Diese Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, im internationalen Schrifttum auch LPR (engl. late-phase reaction) genannt, führt zu Ödembildung und verstärkter Erythembildung der Haut (Solley et al., 1976). Die Studien besagen zusammenfassend, dass in der Haut zwei nicht unterscheidbare verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen zellulärer Art existieren: eine T_{H1}-vermittelte über Interferon γ (INF- γ) und eine T_{H2}-vermittelte (Leung, 1995). Bei der Atopischen Dermatitis werden verstärkte IgE-abhängige Immunantworten

auf Aeroallergene oder Nahrungsmittelallergene mit einer erhöhten Expression der von T_{H2} -Zellen exprimierten Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 sowie einer gleichzeitigen reduzierten Expression von IFN- γ über T_{H1} -Zellen im Vergleich zur Haut gesunder Patienten in Verbindung gebracht (Hamid et al., 1994; Leung et al., 1999). Mit Hilfe des bereits erwähnten APT wurde gezeigt, dass von Antigenen der Hausstaubmilben induzierte Hautläsionen zwei Phasen aufweisen: eine primäre Phase mit vorwiegend IL-4 produzierenden $CD4^+$ T_{H2} -Zellen, und eine nach 24 bis 48 Stunden folgende Phase, bei der die Produktion von IFN- γ durch T_{H1} -Zellen im Vordergrund steht (Thepen et al., 1996). Es erfolgte ein Nachweis von für Hausstaubmilben allergenspezifischen T_{H0} -Zellen mit verschiedenen Phasen von Zytokingruppen in den Hautläsionen von Patienten mit Atopischer Dermatitis (Sager et al., 1992). Die spezifischen T-Zellen konnten nach Provokation mit Allergenen auch außerhalb der befallenen Hautstellen bzw. ohne eine äußerlich erkennbare Reaktion der Haut aufgespürt werden (Frew und Kai, 1988). Wie bereits erwähnt, befinden sich insbesondere in chronischen Hautläsionen erhöhte Zahlen von Langerhans-Zellen und Eosinophilen in der Epidermis, Makrophagen dominieren das Infiltrat in der Dermis (Leung und Soter, 2001). So weisen Langerhans-Zellen eine erhöhte Expression der hoch- und niedrigaffinen IgE-Rezeptoren $Fc\epsilon RI$ und $Fc\epsilon RII$ auf (Schmitt et al., 1990). Neben den im Abschnitt 1.4.1 bereits genannten Zellen konnte für die AD nachgewiesen werden, dass auch die Langerhans-Zellen in der Haut über diese Rezeptoren zu einem großen Teil an IgE gebunden sind (Bruynzeel-Koomen et al., 1986). Dies spielt eine wichtige Rolle bei der Allergenpräsentation. Man fand heraus, dass ausschließlich die IgE-gebundenen Langerhans-Zellen fähig sind, den T_{H2} -Zellen Allergene in der Haut zu präsentieren (Mudde et al., 1990). Ebenso wurden in der Dermis Komplexe aus anderen Antigen-präsentierenden Zellen der Haut wie Makrophagen und dendritischen Zellen mit IgE-Molekülen entdeckt (Nowak et al., 2003; Nowak et al., 2004a). Nur in Hautläsionen von an AD erkrankten Patienten konnten neben den Langerhans-Zellen spezifisch die inflammatorischen dendritischen epidermalen Zellen (IDEC) gefunden werden, welche die höchste $Fc\epsilon RI$ -Expression aufweisen (Wollenberg et al., 1996; Novak et al., 2004).

1.5 Lebensqualität

In der Medizin entspricht der Begriff *Lebensqualität* der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* und orientiert sich an der Definition von Gesundheit durch die Weltgesundheitsorganisation WHO im Jahr 1948. Sie beschreibt Gesundheit als Abwesenheit von Krankheit oder Schwäche und Anwesenheit von sozialem, psychischem und physischem Wohlbefinden.

Seit dieser Definition gewannen die Aspekte der Lebensqualität in der Erhaltung und Erforschung von Gesundheit zunehmend an Bedeutung (Testa et al., 1996). Die subjektive Beurteilung durch Patienten ist immer häufiger Gegenstand der Forschung in klinischen Studien (Fitzpatrick et al., 1992). Unter anderem wird sie eingesetzt um die Effektivität einer therapeutischen Intervention zu beurteilen (Walker, 1992), was in der vorliegenden Arbeit Anwendung findet.

Analog den Dimensionen von Gesundheit umfasst auch der Begriff *Lebensqualität* ein multidimensionales Konzept, welches die Auswirkungen einer Erkrankung auf verschiedene Lebensbereiche abbildet. Lebensqualität ist nicht unmittelbar beobachtbar, sondern bedarf der individuellen Einschätzung jedes Einzelnen. So gibt es keine universelle Definition, die auf alle Menschen in jeder Situation zutrifft (Wallander und Schmitt, 2001). Es besteht jedoch eine Einigung über relevante Bereiche, die in jeder Bewertung der Lebensqualität berücksichtigt werden. Hierzu gehören soziale, psychische und körperliche Funktionseinschränkung, welche sich auch gegenseitig bedingen (Walker, 1992).

Instrumente zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität sind in Abhängigkeit von der jeweiligen Zielstellung sehr vielfältig und in großer Anzahl entwickelt worden. Zu diesen Instrumenten gehören die inzwischen für verschiedene Fachgebiete bzw. Erkrankungen speziell konzipierten Fragebögen.

In dieser Arbeit wird die Lebensqualität unter dem Aspekt der Qualität des individuellen Alltags von Patienten bezogen auf ihre atopischen Erkrankungen anhand des DLQI (Dermatology Life Quality Index) und des AQLQ(S) (Standardised Quality of Life Questionnaire) untersucht (siehe Abschnitt 3.1.3).

1.6 Omalizumab

Omalizumab wurde unter dem Handelsnamen Xolair[®] (Novartis Pharma GmbH, Nürnberg) unter anderem in den USA und Kanada bereits 2003 für die Therapie von mittelschwerem bis schwerem Asthma bronchiale zugelassen. In Deutschland wurde die Zulassung für schweres allergisches Asthma im Herbst 2005 ebenfalls erteilt.

1.6.1 Wirkungsweise

Omalizumab (Anti-IgE, MAb-E25) ist ein rekombinanter humanisierter, monoklonaler Antikörper (mAb), welcher spezifisch die Bindungsstelle von IgE für den hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεRI) blockiert. Diese Bindungsstelle befindet sich in der dritten Domäne der schweren Kette des IgE-Moleküls (Cε3). Bei Asthma befinden sich, wie in Abschnitt 1.4 bereits erwähnt, die FcεRI vor allem auf Mastzellen und Basophilen. Über diesen Mechanismus wird noch nicht zellgebundenes IgE von Omalizumab abgefangen und somit freies, bindungsfähiges IgE reduziert. Folglich wird die Auslösung der allergischen Kaskade über Bindung von Allergenen an zellgebundenes IgE verhindert. Sowohl frühe als auch späte allergische Reaktionen werden durch diesen Mechanismus beeinflusst (Boulet et al., 1997; Fahy et al., 1997).

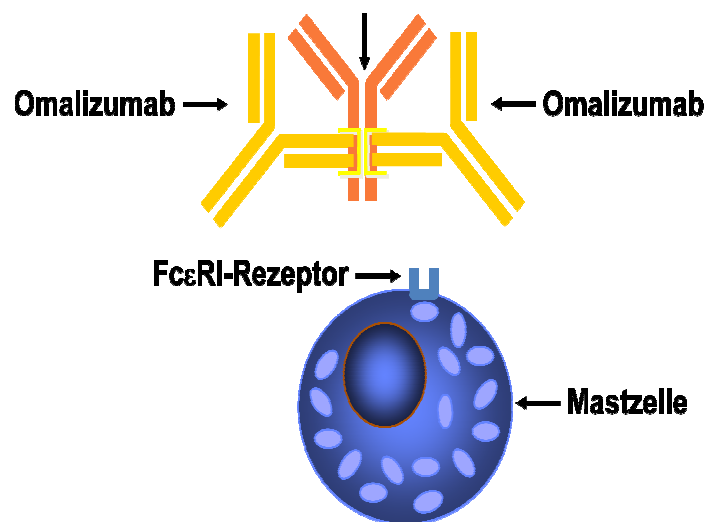


Abbildung 2 : Bindungsmechanismus von Omalizumab an den IgE-Antikörper (orange); Verhindern der Bindung von IgE über den FcεRI-Rezeptor an die Mastzelle

Es konnte nachgewiesen werden, dass Omalizumab einem dualen Wirkungsmechanismus unterliegt: unter Therapie mit Anti-IgE kommt es zum Einen zu einer signifikanten Reduktion des

freien IgE-Serumspiegels, zum Anderen zu einer verminderten Expression von Fcε-Rezeptoren, was beides zu einer erschwerten Aktivierbarkeit von Mastzellen, Basophilen, dendritischen Zellen sowie anderen FcεR-tragenden Zellen führt (Lin et al., 2004; MacGlashan et al., 1997; Prussin et al., 2003). Dadurch wird sowohl die Mediatorfreisetzung als auch die Antigenpräsentation über diese Zellen inhibiert. Sekundäre Effekte konnten in einer Reduktion von T_{H2} - Zytokinen über begleitende Interferenzen mit den niedrig-affinen IgE-Rezeptoren (Verbruggen et al., 2009) und damit verbundene verminderte Eosinophilenzahl in Submukosa und Epithel der Bronchien von Asthmapatienten, auch in der Lavage, aufgedeckt werden (Djukanovic et al., 2004; Noga et al., 2003). Durch den Zusammenhang von Eosinophilen mit der Entstehung einer Atemwegsentzündung, der Schwere der Asthmas und dem Risiko für Exazerbationen könnte der Effekt von Omalizumab auf die Zahl der Eosinophilen im Bronchialgewebe auch auf eine Wirkung auf damit verbundenen Prozesse hinweisen (Green et al., 2002; Louis et al., 2000).

1.6.2 Anwendungsbereiche und Indikation

Omalizumab (Xolair[®]) steht als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle für Erwachsene und Jugendliche (ab zwölf Jahre) mit schwerem, persistierendem allergischem Asthma zur Verfügung. Es wird bei Patienten angewendet, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$ des Sollwerts) haben als auch unter häufigen Symptomen nachts oder tagsüber leiden. Patienten, bei denen Omalizumab indiziert ist, haben außerdem trotz täglicher Therapie mit hochdosierten ICS und LABA mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen. Omalizumab sollte nur bei Patienten angewendet werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Es war bis 2009 nur indiziert, wenn der Gesamt-IgE-Spiegel vor der Behandlung zwischen 30 und 700 IU/ml lag, neue Richtlinien beinhalten einen Bereich von 30 bis 1500 IU/ml (Novartis Pharma, 2009). Seit 2004 wird Omalizumab als Therapieoption bei schwerem Asthma in den Leitlinien von GINA (*Global Initiative for Asthma*) und seit 2006 von der Deutschen Atemwegsliga/Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (Buhl et al., 2006) integriert. In der GINA-Leitlinie von 2005 wird Omalizumab als Therapieoption bei Asthma bronchiale der Stufe 4 mit Evidenzgrad A als Zusatztherapie empfohlen. Das Update von 2009 integriert Omalizumab in die Stufe 5 der neuen Therapieeinteilung (GINA, 2009).

1.6.3 Dosierung und Darreichungsform

Omalizumab steht als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in Durchstechflaschen mit je 150 mg zur Verfügung. Es wird mittels subcutaner Injektion am Oberarm in die Deltoideusregion oder alternativ in den Oberschenkel alle zwei bis vier Wochen appliziert. Eine Orientierung zur Auswahl der richtigen Dosis gibt die Dosierungstabelle (Tabelle 1).

Da sich die zu verabreichende Dosis an Körpergewicht und Gesamt-Serum-IgE orientiert, müssen diese Parameter vor Therapiebeginn bestimmt werden. Die maximal zulässige Dosis beträgt zurzeit 750 mg. Pro Sitzung können Dosen von 75 bis 375 mg Omalizumab in Form von einer bis drei Injektionen gegeben werden. Bei Unterdosierung der Patienten ist von einem limitierten therapeutischen Effekt auszugehen (Molimard et al., 2008). Für Patienten, deren IgE-Basiswert oder Körpergewicht außerhalb der Dosierungstabelle liegen, besteht derzeit keine Empfehlung zur Omalizumab-Therapie (Novartis Pharma, 2009).

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										
>200–300										
>300–400										
>400–500										
>500–600										
>600–700										
>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						

Tabelle 1: Dosierung von Xolair® (Milligramm pro Dosis) bei subcutaner Injektion alle zwei Wochen für Jugendliche und Erwachsene (Quelle: Novartis Pharma, 2009)

1.6.4 Therapiemonitoring

Da, wie in Abschnitt 1.6.1 erwähnt, verschiedene Mechanismen an der Wirkung von Omalizumab beteiligt sind und sie nur zusammen zum maximalen therapeutischen Erfolg führen, ist auch der Beobachtungszeitraum zur Beurteilung der Effektivität der Therapie danach ausgerichtet. Da in der Regel zur Reduzierung der Expression hochaffiner IgE-Rezeptoren auf Effektorzellen der allergischen Kaskade Wochen bis Monate benötigt werden (MacGlashan et al., 1997; Lin et al., 2004) und neben vielen weiteren klinischen Studien (Bousquet et al., 2004) Humbert und Mitarbeiter ein Plateau der Verbesserung von Asthmasymptomen und Lungenfunktion zwischen zwölf und 16 Wochen beobachteten (Humbert et al., 2002), wird eine Therapiedauer von mindestens 16 Wochen vor Evaluation des Therapieerfolges empfohlen. Die Entscheidung zur Weiterbehandlung soll dabei auf einer ärztlichen Gesamtbewertung und dem Nachweis einer verbesserten Asthmakontrolle basieren (Novartis Pharma, 2009). In bisherigen Studien gibt es nur einzelne Hinweise auf die Assoziation von reduziertem freiem allergenspezifischen IgE unter Therapie mit Omalizumab und einer klinischen Effektivität. Es kann jedoch abgeleitet werden, dass die Bestimmung des freien IgE bei der Beurteilung einer adäquaten Dosierung hilfreich sein kann (Hamilton et al., 2005).

1.6.5 Nebenwirkungen

Die klinische Sicherheit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in einer Auswertung von bereits veröffentlichten Daten abgeschlossener klinischer Studien über insgesamt mehr als 7500 Patienten mit Asthma, allergischer Rhinitis oder verwandten Krankheitsbildern umfangreich dargelegt (Corren et al., 2005). Für die meisten beobachteten Nebenwirkungen unterschieden sich die Raten unter Therapie mit Omalizumab nicht von der Placebogruppe (Bang und Plosker, 2004; Lanier et al., 2003). Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen in kontrollierten Studien waren Nasopharyngitis (14,4 % bei Omalizumab gegenüber 15,9 % bei Placebo), Infektionen der oberen Atemwege (übereinstimmend 15,7 %), Kopfschmerzen (15,5 % gegen 15,6 %) und Sinusitis (10,1 % und 12 %). Es gab keine Beweise für Immunkomplex-vermittelte oder andere Hypersensitivitätsreaktionen, messbare Antikörper gegen Omalizumab konnten ebenfalls nicht gefunden werden. Es bestehen keine Hinweise auf schwere durch die Einnahme der Medikaments verursachte Schäden. Auch wenn in vielen Studien die Rate des Auftretens von Krebserkrankun-

gen bei mit Omalizumab behandelten Patienten höher war als in den Kontrollgruppen, so besteht dennoch keine begründete Annahme eines kausalen Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit Anti-IgE und der Entstehung von Neoplasien (Fernández et al., 2005; Holgate et al., 2005). Das Risiko für mit Omalizumab therapierte Patienten war zudem insgesamt nicht höher als das für die Normalbevölkerung allgemein publizierte Grundrisiko für die Entstehung von Neoplasien. Weitere häufig auftretende Nebenwirkungen sind leichte lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Erythem, Juckreiz) und Fieber. Anaphylaktische Reaktionen sowie andere systemische oder lokale Typ-I-Allergien wurden selten beobachtet. Bei Patienten mit hohem Risiko für eine parasitäre (Wurm-)Infektion wurde eine zusätzlich gesteigerte Infektionsrate unter Therapie mit Omalizumab festgestellt. Insgesamt wurde jedoch in klinischen Studien kein vermehrtes Auftreten von Wurminfektionen bei den Patienten beschrieben. Alle anderen Nebenwirkungen waren sehr selten (Novartis Pharma, 2009).

1.6.6 Wirkungen und Effektivität

Zum Nachweis der Wirksamkeit von Omalizumab wurden unter anderem vier umfangreiche, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und randomisierte Studien durchgeführt, bei denen Omalizumab als „Add-on“-Therapie zur Standardtherapie einschließlich ICS eingesetzt wurde (Busse et al., 2001; Buhl et al., 2002b; Holgate et al., 2004; Lanier et al., 2003; Solèr et al., 2001). Die *Investigation of Omalizumab in severe asthma treatment* (INNOVATE) Studie untersuchte 419 Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma trotz Therapie der Stufe 4 nach GINA 2002, wovon eine Hälfte mit Omalizumab und die andere mit Placebo behandelt wurde. Die doppelblinde, multizentrische Studie zeigte nach 28 Wochen eine deutliche Reduktion sowohl der Rate klinischer Exazerbationen (definiert als PEF oder FEV₁ < 69 % des persönlichen Bestwertes) als auch der Zahl von notwendigen Besuchen einer Notfallambulanz (Humbert et al., 2004). Ähnliche Ergebnisse brachte eine Open-Label Studie über einen Zeitraum von 52 Wochen, in der zudem eine Reduktion des Einsatzes von Notfallmedikamenten nachgewiesen werden konnte (Ayres et al., 2004). Auch Corren et al. (2003) berichteten über eine verminderte Rate an Hospitalisierungen und Notfallbehandlungen. In einer Analyse der oben genannten Studien zeigten Bousquet et al. (2005), dass unter Omalizumab im Vergleich zur Kontrollgruppe die Exazerbationsrate um 38 % und die Rate der Besuche von Notfallambulanzen um 47 % zurückging. Neben einer signifikanten Reduktion der Inzidenz von Exazerbationen bei mit Omalizumab be-

handelten Patienten konnten drei randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien auch eine mögliche Reduktion bzw. ein komplettes Absetzen von ICS unter Therapie nachweisen (Busse et al., 2001; Solèr et al., 2001; Holgate et al., 2004). Eine Meta-Analyse dieser Phase III-Studien ergab diesbezüglich, dass hier besonders Patienten mit schlechter Lungenfunktion (niedriger FEV₁), höherem IgE (> 76 IU/ml), geringerem Lebensalter, hoher Dosis von ICS und höherer Asthma-bezogener Morbidität und Mortalität profitieren (Bousquet et al., 2004; Holgate et al., 2001). Omalizumab mindert zudem Asthmasymptome und verbessert die Lungenfunktion (Milgrom et al., 1999; Solèr et al., 2001). Bezüglich der Lebensqualität konnte in vielen Studien bereits eine deutliche Besserung unter der Therapie mit Omalizumab gezeigt werden. Die Änderung im Vergleich zum Ausgangswert waren in allen Studien bei mit Omalizumab behandelten Patienten signifikant höher als in den Kontrollgruppen (Chipps et al., 2005). Wie im Verlauf noch näher erläutert werden soll, konnten Verbesserungen in allen Domänen des Asthma-spezifischen Fragebogens AQLQ(S) (siehe unten) wie auch des Gesamtscores aufgezeigt werden. Bezüglich einer Langzeitwirkung von Omalizumab gibt es Hinweise auf über den Zeitpunkt eines Absetzens der Therapie hinaus persistierende Effekte. Nopp et al. (2007) berichteten über eine Down-Regulation von Mastzellen und Basophilen bei gleichzeitig reduzierter Asthmasymptomatik zwölf bis 14 Monate nach Absetzen einer sechs-jährigen Therapie mit Omalizumab.

Neben der Wirkung auf Asthma bronchiale konnten auch Effekte auf andere allergische Erkrankungen nachgewiesen werden. Zwei Studien konnten bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis eine signifikante Reduktion der Symptom-Scores bezüglich der Schwere der täglichen allergischen Beschwerden der Nase herausstellen (Ädelroth et al., 2000; Casale et al., 2001). Weitere Ergebnisse beinhalteten eine Reduktion des freien IgE-Spiegels (Casale et al., 1997), einen verminderten Einsatz von Antihistaminika und eine Verbesserung der auf die Rhinitis bezogenen Lebensqualität. Ähnliche Effekte auf die Symptome konnten auch für die perenniale allergische Rhinitis berichtet werden (Chervinsky et al., 2003). Man geht davon aus, dass insbesondere Patienten mit mittelschwerer bis schwerer allergischer Rhinitis und nachgewiesenen allergenspezifischen Antikörpern von einer Therapie profitieren, wenn sie keine Reaktionen auf eine Hyposensibilisierung zeigen konnten oder eine Immuntherapie nicht vertragen (Casale et al., 2001). Eine Parallelgruppen-Studie zur Komorbidität verschiedener respiratorischer allergischer Erkrankungen (Asthma bronchiale und allergische Rhinitis) zeigte eine Verbesserung der Scores zur Lebensqualität sowohl für Asthma als auch für die Rhinitis auf (Vignola et al., 2004). In einer Studie, welche Kinder mit saisonaler allergischer Rhinitis auf Birkenpollen und Gräser untersuch-

te, konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Anti-IgE zu einer Reduktion der Leukotrienfreisetzung aus allergenstimulierenden peripheren Leukozyten und damit auch zu einer reduzierten Mediatorfreisetzung durch Effektorzellen führt. Auch konnte ein positiver Effekt auf eine Latex-bezogene allergische Erkrankung in der klinischen Form von Asthma, Rhinitis und Konjunktivitis in einer kontrollierten Fallstudie gezeigt werden (Leynadier et al., 2004). Hinsichtlich einer Erdnussallergie konnte für einen dem Omalizumab ähnlichen Antikörper TNX-901 laut klinischer Studien eine schützende Funktion für die Patienten postuliert werden, da der Schwellenwert (die zu einem allergischen Ereignis führende Menge von Erdnüssen) durch die Therapie erhöht wurde (Leung et al., 2003). Dies wurde mittels ‚Titrierung‘ der Erdnüsse und Provokationstests gezeigt. Für die Atopische Dermatitis konnte in einigen Studien bereits ein signifikanter Einfluss auf das Hautbild und die damit verbundenen Symptome gezeigt werden, was im Folgenden noch detaillierter dargestellt werden soll.

Zusammenfassend weisen diese Studien auf eine zentrale Rolle von IgE in den verschiedenen Ausprägungen allergischer Erkrankungen insbesondere der oberen und unteren Atemwege (allergische Rhinitis und Asthma) aber auch der Haut hin. Man kann schlussfolgern, dass neben Asthma für viele weitere Krankheitsbilder mit allergischer Assoziation eine Erweiterung der Indikation für eine Therapie mit dem Anti-IgE Omalizumab bestehen könnte.

2 Fragestellung der Arbeit

Die Fragestellung dieser Arbeit erwächst aus klinischen Beobachtungen während der Einführung der Therapie mit Omalizumab in Bonn und dem theoretischen Hintergrund sowie dem aktuellen Forschungsstand zu Wirkungen von Omalizumab und den Erkrankungen Asthma bronchiale und Atopische Dermatitis. Es soll herausgefunden werden, welchen Einfluss Omalizumab auf die Lebensqualität von Asthmatikern hat und ob Patienten mit Asthma bronchiale und begleitender Neurodermitis auch bezüglich ihrer AD von einer Therapie mit Omalizumab profitieren, welche aufgrund ihres Asthmas indiziert ist. Anders als in vorausgehenden Fallstudien zur Effektivität von Omalizumab bei Atopischer Dermatitis soll hier das Hauptaugenmerk auf die Entwicklung der Lebensqualität bezogen auf die dermatologische Erkrankung gelegt werden. Insbesondere soll dabei der Zustand der Lebensqualität nach sechs Monaten beobachtet werden, da dieser Zeitpunkt nach dem empfohlenen minimalen Beobachtungszeitraum für Omalizumab zur Beurteilung (siehe Abschnitt 1.6) liegt. Es ist zu erwarten, dass sich - wie für die klinische Ausprägung (anhand SCORAD o.ä.) bereits gezeigt werden konnte - auch hier positive Effekte unter Therapie nachweisen lassen. Es soll ebenfalls der Zeitpunkt der maximalen Wirkung und des Wirkeintritts bei beiden Erkrankungen bestimmt sowie aufgezeigt werden, welche Begleiterscheinungen auftreten. Die folgenden Hypothesen sollen geprüft und die Forschungsfragen beantwortet werden:

Nullhypothesen:

- H₀₁:** Für die Therapie der AD bei Patienten mit AD und Asthma bronchiale wird keine andere Dosis benötigt als für die Therapie des Asthma bronchiale bei Asthmatikern ohne AD.
- H₀₂:** Die Gesamt-IgE-Werte vor Therapiebeginn unterscheiden sich nicht in den beiden Gruppen „Asthma“ und „Asthma+AD“.
- H₀₃:** Die Merkmale „Veränderung zur Baseline in der Domäne *Gesamt* des DLQI nach sechs Monaten“ als Wirkung auf die auf die AD-bezogene Lebensqualität und „Gesamt-IgE zu Beginn der Therapie“ größer oder kleiner als 700 IU/ml sind voneinander unabhängig.

H₀₄: Eine erreichte Reduktion von oralen Corticoiden steht mit der Wirkung von Omalizumab auf die Lebensqualität der Patienten mit Asthma bronchiale zum Zeitpunkt nach sechs Monaten nicht in Zusammenhang.

Forschungsfragen:

1. Welche Bereiche der Lebensqualität sind bei der Erkrankung Asthma bronchiale am stärksten betroffen und auf welche Bereichen bzw. Domänen der Lebensqualität hat die Therapie mit Omalizumab den stärksten Einfluss?
2. Ab wann zeigt sich eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität von Asthma-patienten?
3. Beginnt die Wirkung (minimaler Effekt) auf die AD früher (< zwölf Wochen) als die Wirkung auf das Asthma bronchiale?
4. Wie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikamentes Omalizumab von den Patienten bewertet?
5. Treten Nebenwirkungen unter Therapie mit Omalizumab auf und wenn ja, welche?
6. Verbessert Omalizumab die Lebensqualität bei Patienten mit Asthma bronchiale?
7. Hat Omalizumab als Add-On-Therapie bei Patienten mit Asthma bronchiale und begleitender Atopischer Dermatitis Einfluss auf die Ausprägung der dermatologischen Erkrankung im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität?

3 Material und Methoden

In einer prospektiven Längsschnittstudie untersuchten wir im Zeitraum von März 2006 bis April 2009 eine Gruppe von Atopie-Patienten, welche erstmalig mit Omalizumab als Zusatzmedikation bei allergischem Asthma bronchiale therapiert wurden.

3.1 Material und Patientenkollektiv

3.1.1 Durchführungsort der Studie

Die Therapie wurde bei allen Patienten in der Pneumologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Bonn initiiert und wurde anschließend dort oder ambulant in der Praxis Dres. med. Schmitz-Lohmann/Velling in Bonn und in wenigen weiteren Niederlassungen fortgeführt.

Die Pneumologische Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Bonn führte die Therapie mit Omalizumab im Frühjahr 2006 ein.

Die Gemeinschaftspraxis von Frau Dr. med. Stefanie Schmitz-Lohmann und Herrn Dr. med. Peter Velling ist eine hausärztliche, internistische Praxis mit allergologischem Schwerpunkt und dem Teilbereich Naturheilverfahren. Patienten mit einer atopischen Genese bilden somit einen großen Teil des Patientenstamms der Praxis. Die Praxis liegt im Zentrum von Bonn und hat ein über Bonn hinausreichendes Einzugsgebiet.

3.1.2 Das Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasste insgesamt 25 Patienten, welche sich im Zeitraum zwischen März 2006 und April 2009 zur Einleitung einer antiasthmatischen Therapie mit Omalizumab in der Pneumologischen Ambulanz der Uniklinik Bonn vorstellten. Bei allen Patienten lag ein mittelschweres bis schweres exogen allergisches Asthma bronchiale der Stufe 4 gemäß der *GINA Guidelines* (GINA, 2009) vor. Zehn Patienten zeigten neben einem Asthma auch eine Atopische Dermatitis (AD) unterschiedlicher Schwere.

Beschreibung des Gesamtkollektivs

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Min	Max
Alter zu Beginn der Therapie in Jahren	25	44,6	14,1329	20,0	65,0
IgE vor Therapie in IU/ml	25	1728,5	2312,0885	14,1	8030,0
Körpergewicht in kg	25	80,5	19,0217	55,0	120,0

Tabelle 2: Charakteristik des Gesamtkollektivs (25 Patienten); Min = Minimum, Max = Maximum; IgE vor Therapie = vor Beginn der Therapie bestimmtes Gesamt-IgE im Serum der Patienten

Insgesamt waren unter den 25 Patienten 17 Frauen (68 %) und acht Männer (32 %). Die Patienten hatten ein Körpergewicht von 55 kg bis 120 kg (Mittelwert 80,5 kg), ihr Alter lag zwischen 20 und 65 Jahren (Mittelwert 44,6 Jahre). Das Gesamt-IgE im Serum vor Einleitung der Therapie variierte in einem großen Bereich. Der Minimalwert lag bei 14,1 IU/ml, bei einem Patienten wurde aber auch ein IgE von 8030,0 IU/ml festgestellt. Im Mittel lag das Gesamt-Serum-IgE bei 1728,5 IU/ml.

Durch den notwendigen Einsatz von oralen Corticoiden (alle Patienten wurden zur Kontrolle ihrer Erkrankung damit therapiert) bzw. den Nachweis eines nicht-kontrollierbaren allergischen Asthma bronchiale und den Nachweis eines ganzjährigen (Aero)allergens (Innenraumallergen) bestand bei allen Probanden eine Indikation für den Einsatz von Xolair[®] (Omalizumab). Weitere Einschlusskriterien waren ein forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁) in Prozent des Sollwertes von ≥ 40 bis ≤ 80 % und die regelmäßige Einnahme von LABA und hoch dosierten ICS plus Controller (Stufe 4 nach GINA).

3.1.3 Die Fragebögen

Zur Beurteilung des Einflusses der Therapie mit Omalizumab auf die individuelle Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten wurden die standardisierten Fragebögen AQLQ(S) (Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire) und DLQI (Dermatology Life Quality Index) verwendet [siehe Abbildung 3 (fünf Seiten) und Abbildung 4 (zwei Seiten)].

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT
VON ASTHMAPATIENTEN (S)
(GERMAN VERSION)
PATIENTENFRAGEBOGEN

PATIENTENKENNNUMMER: _____

DATUM: _____

Seite 1 von 5

Bitte beantworten Sie **alle** Fragen, indem Sie die Zahl zu der Antwort ankreuzen, die am besten beschreibt, wie es Ihnen in den **letzten 2 Wochen wegen Ihres Asthmas ging**.

WIE SEHR WAREN SIE IN DEN **LETZTEN 2 WOCHEN DURCH IHR ASTHMA BEEINTRÄCHTIGT WENN SIE DIESE TÄTIGKEITEN AUSGEÜBT HABEN?**

	Völlig beeinträchtigt	Äußerst beeinträchtigt	Sehr beeinträchtigt	Mäßig beeinträchtigt	Etwas beeinträchtigt	Sehr wenig beeinträchtigt	Überhaupt nicht beeinträchtigt
1. ANSTRENGENDE TÄTIGKEITEN (z.B. sich beeilen, Fitnesstraining, Treppen hochlaufen, Sport treiben)	1	2	3	4	5	6	7
2. MITTELSCHWERE TÄTIGKEITEN (z.B. Spazieren gehen, Haushalt, Gartenarbeit, Einkaufen, Treppen steigen)	1	2	3	4	5	6	7
3. TÄTIGKEITEN MIT ANDEREN MENSCHEN (z.B. reden, mit Haustieren/Kindern spielen, Freunde/ Verwandte besuchen)	1	2	3	4	5	6	7
4. TÄTIGKEITEN BEI DER ARBEIT (Aufgaben, die Sie bei der Arbeit erledigen müssen*)	1	2	3	4	5	6	7
* Wenn Sie nicht berufstätig sind sollten dies Tätigkeiten sein, die Sie beinahe jeden Tag ausüben müssen.							
5. SCHLAFEN	1	2	3	4	5	6	7

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT
VON ASTHMAPATIENTEN (S)
(GERMAN VERSION)
PATIENTENFRAGEBOGEN

PATIENTENKENNNUMMER: _____

DATUM: _____

Seite 2 von 5

WIE SEHR HABEN IHNEN IN DEN LETZTEN 2 WOCHEN DIE FOLGENDEN **BESCHWERDEN**
KÖRPERLICH ODER PSYCHISCH ZU SCHAFFEN GEMACHT?

	Sehr stark	Stark	Ziemlich stark	Mäßig	Etwas	Sehr wenig	Gar nicht
6. Wie sehr hat Ihnen in den letzten 2 Wochen ein ENGEGEFÜHL IN DER BRUST körperlich oder psychisch zu schaffen gemacht?	1	2	3	4	5	6	7

ALLES IN ALLEM, WIE OFT IN DEN LETZTEN 2 WOCHEN:

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Fast nie	Nie
7. Haben Sie sich SORGEN WEGEN IHRES ASTHMAS gemacht?	1	2	3	4	5	6	7
8. Waren Sie wegen Ihres Asthmas KURZATMIG?	1	2	3	4	5	6	7
9. Haben Sie Asthmabeschwerden bekommen, WEIL SIE ZIGARETTENRAUCH AUSGESETZT WAREN?	1	2	3	4	5	6	7
10. Haben Sie ein PFEIFEN in Ihrer Brust bemerkt?	1	2	3	4	5	6	7
11. Hatten Sie das Gefühl, Sie müßten EINE SITUATION ODER UMGEBUNG WEGEN ZIGARETTENRAUCHS MEIDEN?	1	2	3	4	5	6	7

WIE SEHR HABEN IHNEN IN DEN LETZTEN 2 WOCHEN DIE FOLGENDEN **BESCHWERDEN**
KÖRPERLICH ODER PSYCHISCH ZU SCHAFFEN GEMACHT?

	Sehr stark	Stark	Ziemlich stark	Mäßig	Etwas	Sehr wenig	Gar nicht
12. Wie sehr hat Ihnen in den letzten 2 Wochen HUSTEN körperlich oder psychisch zu schaffen gemacht?	1	2	3	4	5	6	7

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT
VON ASTHMAPATIENTEN (S)
(GERMAN VERSION)
PATIENTENFRAGEBOGEN

PATIENTENKENNUMMER: _____

DATUM: _____

Seite 3 von 5

ALLES IN ALLEM, WIE OFT IN DEN LETZTEN 2 WOCHEN:

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Fast nie	Nie
13. Waren Sie FRUSTRIERT wegen Ihres Asthmas?	1	2	3	4	5	6	7
14. Haben Sie einen DRUCK AUF DER BRUST verspürt?	1	2	3	4	5	6	7
15. Haben Sie sich SORGEN GEMACHT, WEIL SIE WEGEN IHRES ASTHMAS MEDIKAMENTE EINNEHMEN MÜSSEN?	1	2	3	4	5	6	7
16. Hatten Sie das Gefühl, SICH RÄUSPERN ZU MÜSSEN?	1	2	3	4	5	6	7
17. Haben Sie Asthmabeschwerden bekommen, WEIL SIE STAUB AUSGESETZT WAREN?	1	2	3	4	5	6	7
18. Hatten Sie SCHWIERIGKEITEN AUSZUATMEN wegen Ihres Asthmas?	1	2	3	4	5	6	7
19. Hatten Sie das Gefühl, Sie müssten EINE SITUATION ODER UMGEBUNG WEGEN STAUBES MEIDEN?	1	2	3	4	5	6	7
20. SIND SIE MORGENS MIT ASTHMABESCHWERDEN AUFGEWACHT?	1	2	3	4	5	6	7
21. Hatten SIE ANGST, IHRE ASTHMAMEDIKAMENTE NICHT ZUR VERFÜGUNG ZU HABEN?	1	2	3	4	5	6	7

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT
VON ASTHMAPATIENTEN (S)
(GERMAN VERSION)
PATIENTENFRAGEBOGEN

PATIENTENKENNNUMMER: _____

DATUM: _____

Seite 4 von 5

ALLES IN ALLEM, WIE OFT IN DEN LETZTEN 2 WOCHEN:

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Fast nie	Nie
22. Hat es Ihnen zu schaffen gemacht, daß das ATMEN SCHWER war?	1	2	3	4	5	6	7
23. Haben Sie Asthmabeschwerden WEGEN DES WETTERS ODER DER LUFTVERSCHMUTZUNG bekommen?	1	2	3	4	5	6	7
24. Sind Sie NACHTS durch ihr Asthma GEWECKT WORDEN?	1	2	3	4	5	6	7
25. MUSSTEN SIE WEGEN DES WETTERS ODER DER LUFTVERSCHMUTZUNG DEN AUFENTHALT IM FREIEN EINSCHRÄNKEN ODER VERMEIDEN?	1	2	3	4	5	6	7
26. Haben Sie Asthmabeschwerden bekommen, WEIL SIE STARKEN GERÜCHEN ODER PARFÜM AUSGESETZT WAREN?	1	2	3	4	5	6	7
27. Hatten Sie ANGST, DASS SIE KEINE LUFT MEHR BEKOMMEN?	1	2	3	4	5	6	7
28. Hatten Sie das Gefühl, Sie müssten EINE SITUATION ODER UMGEBUNG WEGEN STARKER GERÜCHE ODER PARFÜMS MEIDEN?	1	2	3	4	5	6	7
29. Haben Sie wegen Ihres Asthmas NACHTS NICHT GUT GESCHLAFEN?	1	2	3	4	5	6	7
30. Hatten Sie das Gefühl, NACH LUFT RINGEN ZU MÜSSEN?	1	2	3	4	5	6	7

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT
VON ASTHMAPATIENTEN (S)
(GERMAN VERSION)
PATIENTENFRAGEBOGEN

PATIENTENKENNUMMER: _____

DATUM: _____

Seite 5 von 5

WIE SEHR WAREN SIE **IN DEN LETZTEN 2 WOCHEN** IN IHREN TÄTIGKEITEN EINGESCHRÄNKT?

	Sehr stark ein- geschränkt [die meisten Tätigkeiten nicht ausgeübt]	Stark ein- geschränkt	Mäßig ein- geschränkt [mehrere Tätigkeiten nicht ausgeübt]	Wenig ein- geschränkt	Sehr wenig eingeschränkt [nur sehr wenige Tätigkeiten nicht ausgeübt]	Fast gar nicht ein- geschränkt	Überhaupt nicht eingeschränkt [alle Tätigkeiten ausgeübt, die ich ausüben wollte]
31. Denken Sie an ALLE TÄTIGKEITEN, zu denen Sie in den letzten 2 Wochen Lust gehabt hätten. Wie sehr hat Ihr Asthma die ANZAHL DER TÄTIGKEITEN, die für Sie möglich waren, eingeschränkt?	1	2	3	4	5	6	7

	Völlig be- einträchtigt	Äußerst be- einträchtigt	Sehr be- einträchtigt	Mäßig be- einträchtigt	Etwas be- einträchtigt	Sehr wenig beeinträchtigt	Überhaupt nicht be- einträchtigt
32. Wenn Sie an ALLE TÄTIGKEITEN denken, die Sie in den letzten 2 Wochen tatsächlich ausgeübt haben, wie sehr sind Sie durch Ihr Asthma beeinträchtigt gewesen?	1	2	3	4	5	6	7

BEREICHSCODES:

Symptome: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30

Beeinträchtigung bei Tätigkeiten: 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32

Gefühlsleben: 7, 13, 15, 21, 27

Umweltreize: 9, 17, 23, 26

Abbildung 3: Fünfseitiger, originaler Fragebogen (AQLQ(S) = Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire) zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit einer asthmatischen Erkrankung

Der AQLQ(S)

Der AQLQ(S) zur Erfassung der Lebensqualität von Asthmapatienten ist eine wissenschaftlich anerkannte, standardisierte Form eines Fragebogens, welcher die Lebensqualität bezogen auf die asthmatische Erkrankung beurteilen soll. Der AQLQ wurde bereits in vielen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Medikamenten in der Therapie von Asthma bronchiale verwendet (Juniper et al., 1992; Humbert et al., 2005; Vignola et al., 2004) und wurde vollständig validiert. Test-Retest Reliabilität und Validität des in dieser Arbeit verwendeten AQLQ(S) sind nahezu identisch mit dem originalen AQLQ, darunter fallen die Beantwortbarkeit und die Längsvalidität. Wegen seiner besonders guten Messeigenschaften und der leichten und schnellen Durchführbarkeit (vier bis fünf Minuten) ist der AQLQ der derzeit am häufigsten eingesetzte Fragebogen zur Erfassung der auf Asthma bezogenen Lebensqualität (Juniper, 2010).

Der AQLQ(S) beinhaltet insgesamt 32 Fragen für insgesamt vier Domänen. Zwölf Fragen sind dem Bereich *Symptome*, elf der Kategorie *Beeinträchtigungen bei Tätigkeiten*, fünf dem Bereich *Gefühle* und vier der Kategorie *Umwelt* zuzuordnen (siehe Tabelle 3). Alle Fragen beziehen sich dabei auf den Zeitraum der vergangenen zwei Wochen. Der einzige Unterschied zum AQLQ, welcher in den meisten publizierten Studien verwendet wurde, sind die in die Kategorie „Beeinträchtigung bei Tätigkeiten“ integrierten fünf Aktivitäten, welche den am häufigsten angegebenen bei Studien mit dem AQLQ entsprechen.

Für die Beantwortung der Fragen wird eine 7-Punkte-Skala (1 bis 7) vorgegeben. „7“ repräsentiert keine Beeinträchtigung, „1“ die stärkste Beeinträchtigung in der entsprechenden Domäne.

Bereich/Domäne	Fragen	Summe möglicher Punkte
Symptome	6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30	12-84
Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32	11-77
Gefühle	7, 13, 15, 21, 27	5-35
Umwelt	9, 17, 23, 26	4-28
Gesamt	1-32	32-224

Tabelle 3: Übersicht zu Fragen und Punkten im Asthmafragebogen AQLQ(S); Zuordnung der Fragen zu Domänen des Fragebogens

Auswertung des AQLQ(S)

Die Auswertung erfolgt durch die Summation aller Punkte der zu einer Kategorie gehörenden Fragen (siehe Tabelle 3). Um die einzelnen Punktwerte bzw. Scores der fünf Domänen (den Gesamtwert eingeschlossen) zu erhalten, müssen die Summen (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5) aller zu den fünf Domänen gehörenden Fragen in die folgenden Formeln eingesetzt werden:

Symptome: $Punktwert = x_1 / 12$

Beeinträchtigung bei Tätigkeiten: $Punktwert = x_2 / 11$

Gefühle: $Punktwert = x_3 / 5$

Umwelt: $Punktwert = x_4 / 4$

Gesamt: $Punktwert = x_5 / 32$

Aufgrund der geschilderten Fragestruktur mit dem Antwortspektrum von 1 bis 7 Punkten ergibt sich folgende Interpretation der Werte:

Eine höhere Punktzahl entspricht im AQLQ(S) einer positiveren Bewertung der Frage und dementsprechend einer besseren Lebensqualität. Folglich wird eine Verbesserung der Lebensqualität im Verlauf durch eine steigende Einzelpunktzahl je Lebensbereich bzw. steigende Gesamtpunktzahl als Ausdruck der ganzheitlichen Beurteilung dargestellt. Eine Verschlechterung zeigt sich durch eine abfallende Punktezahl.

Nach Juniper et al. (1994) entspricht eine Veränderung (negativ oder positiv) des Gesamtscores um 0,5 Punkte einer minimalen, klinisch relevanten Veränderung der Lebensqualität, eine Änderung um 1,0 Punkte einer moderaten Veränderung und eine Differenz von mehr als 1,5 Punkten einer großen Veränderung der auf Asthma bezogenen Lebensqualität.

DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTS-FRAGEBOGEN*

Zentrum Nr.: |_|_|_|_|

Datum: |_|_|_|_|

Patienten-Nr.: |_|_|_|_|

T / M / J

Patienten-Initialen: |_|_|_|_|

Diagnose: _____

DLQI

Score

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

1.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt , war wund , hat geschmerzt oder gebrannt ?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nicht zutreffend <input type="checkbox"/>
4.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nicht zutreffend <input type="checkbox"/>
5.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nicht zutreffend <input type="checkbox"/>
6.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nicht zutreffend <input type="checkbox"/>

7.	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nicht zutreffend <input type="checkbox"/>
	Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?	ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nicht zutreffend <input type="checkbox"/>
9.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nicht zutreffend <input type="checkbox"/>
10.	Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nicht zutreffend <input type="checkbox"/>

Bitte prüfen Sie, ob Sie wirklich ALLE Fragen beantwortet haben. Vielen Dank!

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.

* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Derm* 1994; 19: 210-16.

Abbildung 4: *Zweiseitiger, originaler DLQI (=Dermatology Life Quality Index)-Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit einer dermatologischen Erkrankung*

Der DLQI

Der DLQI wurde 1994 speziell für englischsprachige Patienten mit Hauterkrankungen im Alter über 16 Jahren entwickelt, steht jedoch inzwischen auch in deutscher Sprache zur Verfügung. Die Zuverlässigkeit dieses Fragebogens bezogen auf die Beurteilbarkeit der Lebensqualität ist wissenschaftlich belegt (Finlay und Kahn, 1994; Herd et al., 1997). Seine Verwendung wird in über 500 Publikationen beschrieben, er ist der derzeit am häufigsten eingesetzte Fragebogen für randomisierte, kontrollierte Studien in der Dermatologie (Finlay und Kahn, 2010). Der DLQI erfasst die psychosozialen Auswirkungen chronischer Hauterkrankungen auf die Lebensbereiche *Symptome&Gefühle*, *tägliche Aktivitäten*, *Freizeit*, *Arbeit&Schule*, *persönliche Beziehungen* und *Behandlungsaufwand* im Alltag innerhalb der letzten sieben Tage. Diese sechs Lebensbereiche werden durch insgesamt zehn Fragen abgedeckt, wodurch die Bearbeitungszeit mit ein bis zwei Minuten vergleichsweise kurz ist. Auch die praktische Umsetzung wird dadurch als einfach angesehen. Jede Frage kann mit „sehr“, „ziemlich“, „ein bisschen“, „überhaupt nicht“ oder „nicht zutreffend“ beantwortet werden.

Finlay und Kahn (1994) sehen für die Auswertung des Fragebogens folgende Zuordnung vor:

„Sehr“	3 Punkte
„Ziemlich“	2 Punkte
„Ein bisschen“	1 Punkt
„Überhaupt nicht“	0 Punkte
„Nicht zutreffend“	0 Punkte

Die Fragen können somit einer 3-Punkte-Skala entsprechend ausgewertet werden.

Auswertung des DLQI

Nicht beantwortete Fragen sollen mit 0 Punkten bewertet werden, wird Frage 7 mit „Ja“ beantwortet, so ergeben sich hier ebenfalls 3 Punkte, bei „Nein“ ergibt die weiterführende Frage die entsprechende Punktzahl (s.o.). Somit ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Zuordnungen von Fragen und möglichen Punktzahlen des DLQI zu den einzelnen Kategorien.

Bereich	Fragen	Summe möglicher Punkte
Symptome/Gefühle	1, 2	0-6
Tägliche Aktivitäten	3, 4	0-6
Freizeit	5, 6	0-6
Arbeit und Schule	7	0-3
Persönliche Beziehungen	8, 9	0-6
Behandlungsaufwand	10	0-3
Gesamt	1-10	0-30

Tabelle 4: Übersicht zu Fragen und Punkten im DLQI; Zuordnung der zehn Fragen zu einzelnen Domänen des Fragebogens

Auch hier ergibt die Summe aller Einzelkategorien eine die Lebensqualität repräsentierende mögliche Gesamtpunktzahl an (0-30 Punkte).

Aufgrund der Frage- und Antwortstruktur ergibt sich hier eine der Interpretation des AQLQ(S) entgegengesetzte Bedeutung der Werte:

Ein geringerer Punktwert (Minimum 0) signalisiert eine positivere, ein höherer Punktwert (Maximum 3) eine negativere Beantwortung der Frage und somit eine schlechtere Lebensqualität. Eine Steigerung der Lebensqualität wird dementsprechend über eine abfallende Punktzahl ausgedrückt, eine Zunahme der Punktzahl zeigt eine Abnahme der Lebensqualität an.

Finlay und Kahn (1994) geben folgende Interpretation der Gesamtpunktzahlen vor:

0-1	Punkt(e)	= kein Effekt auf die Lebensqualität
2-5	Punkte	= geringer Effekt
6-10	Punkte	= moderater Effekt
11-20	Punkte	= großer Effekt
21-30	Punkte	= extrem großer Effekt

3.2 Methoden

3.2.1 Therapeutisches Vorgehen

Die Dosis von Omalizumab wurde den Patienten in Abhängigkeit von Körpergewicht und ihrem vor Behandlungsbeginn bestimmten Gesamt IgE-Werten subcutan verabreicht, wobei die Dosierungstabelle zur Dosisbestimmung verwendet wurde (Tabelle 1). Da die Gesamt-IgE-Werte der

Patienten mit AD weit oberhalb des Grenzbereichs der maximalen Werte in der Dosierungstabelle lagen, wurden diese Patienten unbeachtet ihrer IgE-Ausgangswerte initial mit einer Dosis von 150 mg s.c. in 14-tägigem Intervall behandelt, welche bis zum Eintritt eines positiven Effektes auf das Erscheinungsbild der Haut bzw. einer subjektiven Verbesserung seitens der Patienten allmählich gesteigert wurde. Die maximale Dosis war dabei jedoch auf 450 mg s.c. alle zwei Wochen begrenzt.

Bei der Einleitung sowie bei allen weiteren Verabreichungen von Omalizumab wurde entsprechend der Fachinformation von Xolair[®] vorgegangen (Novartis Pharma, 2009).

3.2.2 Durchführung der Studie

Die vorliegende Studie wurde nach Einverständniserklärung der Patienten zur Mitarbeit und mit Zulassung durch die Ethik-Kommission (Lfd. Nr. 080/10) durchgeführt.

Zur Klärung unserer Forschungsfragen und Erhebung der Entwicklung der Lebensqualität unter Therapie mit Omalizumab wurden die Probanden in zwei Kollektive eingeteilt. Das erste Kollektiv beinhaltete die Patienten, die nur ein Asthma bronchiale aufwiesen, das zweite enthielt alle Patienten mit einer Komorbidität von Asthma und Atopischer Dermatitis, in unserer Studie „Asthma+AD“ genannt. Insbesondere in der Gruppe 1 mit 15 Patienten sollten Effekte von Omalizumab auf das Asthma untersucht werden, in der Gruppe 2 sollten vor allem die Wirkungen auf die AD beobachtet werden. Demnach wurden die oben beschriebenen Fragebögen verteilt. Probanden der Gruppe 1 bekamen den AQLQ(S), Probanden der Gruppe 2 den DLQI und den AQLQ(S). Die Fragebögen wurden von den Patienten zum Zeitpunkt unmittelbar vor Therapiebeginn (Zeitpunkt 0), einen Monat danach (Zeitpunkt 1), zwei Monate (Zeitpunkt 2), drei Monate (Zeitpunkt 3), sechs Monate (Zeitpunkt 4) und ein Jahr (Zeitpunkt 5) nach Therapiebeginn ausgefüllt. Zur Beantwortung der Fragen konnte zu Beginn die für die Therapie vorgeschriebene ambulante Überwachungszeit nach Injektion des Medikamentes genutzt werden. Die zum Zeitpunkt 0 ermittelten Scores in den entsprechenden Fragebögen sollten die sogenannte „Baseline“ jedes einzelnen Patienten festlegen, auf die sich die Veränderungen zu den folgenden Zeitpunkten in der Auswertung beziehen sollten.

Der AQLQ(S) wurde dabei wie ursprünglich vorgegeben auf einer 7-Punkte-Skala beantwortet. Bezüglich des AQLQ(S) sollte insbesondere die Veränderung zum Ausgangswert (Baseline, Zeitpunkt 0) nach sechs Monaten und die Anzahl bzw. der prozentuale Anteil der Probanden mit

klinisch relevanten Änderungen der Lebensqualität evaluiert werden. Es sollte festgestellt werden, ab wann eine klinisch relevante Veränderung festgestellt werden kann und nach welchem Zeitraum und in welcher Domäne der größte Effekt auf die Lebensqualität eintritt. Auch für den DLQI sollte auf diese Aspekte Hauptaugenmerk gerichtet sein.

Retrospektiv wurden nach einem Jahr Therapie bzw. nach Abbruch der Therapie vor Ablauf eines Jahres weitere Fragestellungen zum Verlauf der Therapie in einem persönlichen Gespräch in der Praxis oder Klinik, telefonisch oder über den Postweg erhoben:

Wurde die Dosis der ICS unter Therapie mit Omalizumab geändert?

Gingen, falls vor der Therapie vorhanden, allergische Beschwerden zurück?

Sind Nebenwirkungen aufgetreten? Wenn ja, welche?

Wie beurteilen Sie Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab?

Die Fragen wurden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet, für die letzte Frage wurden folgende Antwortmöglichkeiten gegeben:

„exzellent“ „gut“ „mittelmäßig“ „schlecht“ „Verschlechterung der Symptomatik“.

In der Auswertung sollte aufgezeigt werden, zu welchen Teilen eine exzellente oder gute, eine mittelmäßige und eine schlechte Beurteilung bzw. Verschlechterung der Symptomatik angegeben wurde.

Zudem wurden von den Patienten angegebene Nebenwirkungen in den Patientenakten vermerkt und Dosis-Anpassungen anhand der schriftlichen Aufzeichnungen bei jedem Injektionstermin analysiert.

3.2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS Programm für Windows (Version 18.0, SPSS Software GmbH, München).

Die Software SPSS ist ein modular aufgebautes Programmpaket zur statistischen Analyse von Daten. Das Basismodul ermöglicht das grundlegende Datenmanagement und umfangreiche statistische und graphische Datenanalysen mit den gängigsten statistischen Verfahren.

Anhand deskriptiver statistischer Analysen mit der Erstellung von Kreuztabellen unter Angabe von Häufigkeit, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum wurden ergänzende Fragestellungen beantwortet sowie Charakteristika der Untersuchungskollektive tabella-

risch aufgezeigt. Die Ergebnisse werden teilweise durch Balkendiagramme graphisch veranschaulicht. Hierüber wurden die für einen Therapieeffekt nötige Dosis von Omalizumab aufgeschlüsselt nach Morbidität, die Angaben zur Reduktion von ICS und allergischer Beschwerden unter Therapie, das Auftreten von Nebenwirkungen und die subjektive Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab mittels deskriptiver Statistik berechnet.

Für die Auswertung der Lebensqualitäts-Fragebögen wurden ebenfalls deskriptive Analysen durchgeführt, welche unter den oben genannten Angaben von Mittelwert und SD, Median, Maximum und Minimum sowie ergänzend der 25 %- und 75 %-Quantile in Tabellenform wie auch graphisch als Boxplots dargestellt werden konnten. Ausreißer tauchen in den graphischen Abbildungen als Punkte mit Angabe der verschlüsselten Patientennummer auf. Die SD wurde auf maximal vier, alle anderen auf maximal zwei Dezimalstellen gerundet. Punktediagramme veranschaulichen die Verteilung der einzelnen Veränderungen zur Baseline bezogen auf ein einzelnes Kollektiv.

Für die Darstellung der Verteilung von Veränderungen in den einzelnen Scores der Fragebögen zur Lebensqualität wurden Bereiche definiert, in welche die einzelnen Werte eingeordnet werden konnten. Als Orientierungsgröße wurden hier jeweils die Werte der Domäne *Gesamt* in den beiden Fragebögen zum Zeitpunkt sechs Monate nach Therapiebeginn herangezogen. Die Klassifikationen in Wertebereiche richten sich nach der Definition von Juniper et al. (1994) für den AQLQ(S) und nach Finlay und Kahn (1994) für den DLQI.

Ergänzend wurden Korrelationsanalysen und weitere statistische Tests durchgeführt. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurden in unserer Studie ausschließlich nicht-parametrische Tests zur Auswertung verwendet.

Zum Einsatz kam zum Einen der *Fisher-Exact-Test* (auch „Exakter Test nach Fisher“ genannt). Er ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel, welcher auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate liefert. Im Anwendungsgebiet entspricht er dem Chi-Quadrat-Test.

Zum Anderen wurde der *Mann-Whitney-U-Test* für unabhängige Stichproben angewendet. Er dient zur Überprüfung der Übereinstimmung zweier unabhängiger Verteilungen.

Außerdem wurden *Korrelationsanalysen nach Spearman* durchgeführt. Bei den Korrelationsanalysen werden Signifikanz p und Korrelationskoeffizient angegeben.

Spearman's Rangkorrelationskoeffizient ist benannt nach Charles Spearman und wird oft mit dem griechischen Buchstaben ρ (rho) oder – in Abgrenzung zum Pearson'schen Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten als r_s bezeichnet. Er bestimmt den Grad des Zusammenhangs zwischen zwei Zufallsvariablen. Wir verwenden in unserer Auswertung die Bezeichnung r_s . Seine Werte liegen im Bereich $-1 \leq r_s \leq +1$.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf $\alpha \leq 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Das untersuchte Patientenkollektiv

4.1.1 Anzahl und Abbruchraten der Studienteilnehmer

An unserer prospektiven Beobachtungsstudie nahmen insgesamt 25 Patienten mit allergischem Asthma bronchiale teil. Wegen einer anaphylaktischen Reaktion nach der ersten Gabe von Omalizumab musste die Therapie bei einer von diesen 25 Patientinnen und Patienten (4 %) sofort abgebrochen werden. Sie wurde auch nicht zu einem späteren Zeitpunkt erneut eingeleitet. Insgesamt brachen im Beobachtungszeitraum von April 2006 bis März 2009 weitere fünf Patienten (20 %) die Therapie vor Ablauf von einem Jahr ab. Davon beendete eine Patientin (20 %) die Therapie nach zwei Monaten, ein Patient (20 %) nach vier Monaten und drei Patienten (60 %) nach sechs Monaten. Bei allen Patienten wurde der Abbruch mit einer unzureichenden Wirkung des Medikamentes auf die Symptomatik des Asthma bronchiale begründet.

Bei einer Patientin waren zudem nach ca. neun Monaten unter Therapie mit Omalizumab starke gynäkologische Beschwerden und Schmerzen bei ausgedehnter Entzündung des gesamten äußeren Genitales aufgetreten. Wegen eines mangelnden Ansprechens daraufhin durchgeführter therapeutischer Maßnahmen wurde schließlich die Therapie mit Omalizumab nach einem Jahr abgebrochen, um das anti-asthmatische Medikament als mögliche Ursache für die aufgetretene Symptomatik auszuschalten. Eine andere Ursache für die Entstehung der gynäkologischen Erkrankung wurde nicht gefunden, sodass die Therapie mit Omalizumab nicht als ursächlich ausgeschlossen werden konnte. Trotz Beendigung der Therapie kam es jedoch nur zu einer leichten Besserung der gynäkologischen Symptomatik.

Leider konnten die Jahresdaten eines Patienten aufgrund privater Engpässe des Patienten nicht erhoben werden, obwohl dieser die Therapie über ein Jahr hinaus fortführte.

Somit konnten wir bei insgesamt 18 Patienten (72 % aller Patienten) den Verlauf der Therapie über ein ganzes Jahr und bei 22 Patienten (88 %) über sechs Monate beobachten und in die Auswertung einbeziehen. Insgesamt brachen also sechs von 25 Patienten (24 %) die Therapie vor Ablauf von einem Jahr ab.

Für die Auswertung der Daten werden in einer Übersicht jeweils die entsprechenden Patientenzahlen, welche zu den verschiedenen Zeitpunkten in die Berechnungen mit eingingen, tabellarisch aufgezeigt.

4.1.2 Grundcharakterisierung der untersuchten Patientenkollektive

Das Gesamtkollektiv von 25 Patienten wurde bei der Aufnahme der Patienten in die Studie in zwei Einzelkollektive unterteilt. Somit erhielten wir eine Gruppe genannt „Asthma“ mit 15 Patienten ohne Atopische Dermatitis und eine Gruppe, genannt „Asthma+AD“, in der sich zu Beginn der Studie zehn Patienten mit allergischem Asthma und Atopischer Dermatitis befanden. Da, wie bereits erwähnt, aus dem Kollektiv „Asthma+AD“ eine Patientin bereits nach der ersten Verabreichung von Omalizumab die Therapie abbrach, gingen hier auch bei der Beschreibung des Kollektivs nur neun Personen mit ein (siehe Tabelle 7).

		Geschlecht		Gesamt
		Frauen	Männer	
Morbidität	Asthma	11	4	15
	Asthma+AD	7	3	10
Gesamt		18	7	25

Tabelle 5: Geschlechterverteilung in den Einzelkollektiven; Asthma= reine Asthmatiker, Asthma+AD= Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis

In beiden Kollektiven befanden sich mehr Frauen als Männer, im Kollektiv „Asthma“ waren 73,3 % Frauen, im Kollektiv „Asthma+AD“ waren insgesamt 70,0 % Frauen.

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter zu Beginn der Therapie in Jahren	15	49,1	14,6817	21,0	65,0
Körpergewicht in kg	15	83,0	20,6813	55,0	120,0
angepasste Dosis in mg/2 Wochen	15	205,0	82,4838	75,0	300,0
IgE vor Therapie in IU/ml	15	649,0	1102,2878	14,1	4388,0

Tabelle 6: Deskriptive Statistik des Kollektivs "Asthma" (= reine Asthmatiker, 15 Patienten); angepasste Dosis = für eine effektive Therapie nötige, im Verlauf ermittelte Omalizumab-Dosis der einzelnen Patienten; IgE vor Therapie = vor Therapiebeginn bestimmtes Gesamt-IgE im Serum

In der Gruppe „Asthma“ waren Patienten zwischen 21 und 65 Jahren (Mittelwert 49,1 Jahre), ihr Körpergewicht reichte von minimal 55 kg bis maximal 120 kg (Mittelwert 83,0 kg).

Bei den Patienten ohne AD wurden im Mittel Gesamt-IgE-Werte im Serum von 649 IU/ml vor Therapiebeginn ermittelt, was den Einschlusskriterien der INNOVATE-Studie mit Gesamt-IgE-Werten im Serum zwischen 30 und 700 IU/ml entspricht (Humbert et al., 2005). Vier Patienten (26,7 %) fielen dabei jedoch einzeln betrachtet aus dem Raster, da sie Werte von nur 14,1 IU/ml bzw. größere Werte mit 1020 IU/ml, 1040 IU/ml bzw. 4388 IU/ml aufwiesen.

Während der Therapie wurden die Dosis und das Intervall der Verabreichung von Omalizumab an die Effektivität und die subjektive Empfindung der Patienten bezüglich des Wirkungsverlaufs angepasst. Einige Patienten gaben eine nachlassende Wirkung in den letzten Tagen vor der nächsten Injektion oder im Verlauf der zweiten Woche nach der letzten Omalizumab-Gabe an, sodass beispielsweise ein Intervall von vier Wochen entsprechend auf zwei Wochen verkürzt und die Injektionsdosis pro Termin demzufolge halbiert wurde. Insgesamt pendelte sich im Verlauf des beobachteten Therapiezeitraums ein Mittelwert von 205,0 mg alle zwei Wochen ein, acht Patienten bekamen 14-tägig schließlich 150 mg, sechs Patienten 300 mg 14-tägig und ein Patient erhielt 150 mg Omalizumab alle vier Wochen.

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter zu Beginn der Therapie in Jahren	10	37,9	10,6401	20,0	56,0
Körpergewicht in kg	9	76,3	16,1400	57,0	96,0
angepasste Dosis in mg / 2 Wochen	9	233,3	108,9725	150,0	450,0
IgE vor Therapie in IU/ml	9	3527,7	2723,2855	170,0	8030,0

Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Kollektivs "Asthma+AD" (=Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, 10 Patienten bzw. 9 Patienten (eine Patientin brach vor der Dokumentation der Werte die Therapie ab))

Im Patientenkollektiv „Asthma+AD“ lag das Alter zwischen 20 und 65 Jahren (Mittelwert 37,9 Jahre) und das Körpergewicht zwischen 57 und 96 kg (Mittelwert 76,3 kg). Die Patienten waren

somit im Durchschnitt ca. zehn Jahre jünger als die Patienten im Kollektiv „Asthma“. In den Untersuchungen der Serumwerte von Gesamt-IgE bei Patienten mit begleitender schwerer AD, anders als im Kollektiv „Asthma“, zeigten sich im Mittel, wie auch bei 78 % im Einzelnen Werte > 700 IU/ml ($3527,7 \text{ IU/ml} \pm 2723,2855 \text{ IU/ml}$). Sie waren somit höher als die Werte des Kollektivs „Asthma“. Bei den übrigen zwei Patienten (22 %) handelte es sich um Patienten mit einer leicht ausgeprägten Form der AD. Diese hatten ein Gesamt-IgE von 469 bzw. 170 IU/ml und lagen somit im Einschlussintervall der INNOVATE-Studie (30-700 IU/ml).

Durch das von der Dosierungstabelle unabhängige Vorgehen bei der Einleitung der Therapie konnte ausgehend von einer Dosis von 150 mg alle zwei Wochen eine Dosis ermittelt werden, welche in einem konstanten Intervall über die gesamte restliche Therapiephase substituiert wurde. Der mittlere Wert für die auf ein zwei-wöchentliches Intervall bezogene Dosis lag bei den noch verbleibenden neun Patienten nach Einleitung der Therapie bei 233,3 mg. Die minimale Dosis war dabei 150 mg (bei fünf Patienten, 56 %), die maximale Dosis 450 mg (ein Patient, 11 %) jeweils 14-tägig. Alle anderen erhielten 150 mg Omalizumab zwei-wöchentlich. Hier wurde das Intervall zwischenzeitlich bei einigen Patienten auch auf vier Wochen verlängert, jedoch zeigte sich eine effektivere Wirkung bei häufigerer Applikation einer kleineren Dosis, alle zwei Wochen, aufgrund des Wirkungsabfalls nach ca. zwei Wochen.

4.2 Auswertungen der Fragebögen zur Lebensqualität

Für die deskriptive Darstellung der Entwicklung der Lebensqualität mittels AQLQ(S) und DLQI in den Patientenkollektiven „Asthma“ und „Asthma+AD“ wurden alle Domänen im zeitlichen Verlauf als Boxplots und in einer Tabelle dargestellt. Die Tabellen beinhalten die Daten der Boxplots (Median, 25 %-Quantil, 75 %-Quantil, Minimum und Maximum) sowie Mittelwert und Standardabweichung aller Werte. Zudem wird für jeden Zeitpunkt die in die Berechnung eingegangene Anzahl (N) der Patienten bzw. Werte angegeben. Die Punkte der Fragebögen wurden als Score einer 7-Punkte-Skala berechnet.

4.2.1 Auswertungen des AQLQ(S)

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	15	3,40	1,2407	1,3	2,67	3,50	3,92	5,7
1	15	3,76	1,4196	1,3	3,00	3,75	4,58	6,8
2	15	3,92	1,4233	1,5	3,08	3,92	4,92	6,8
3	13	4,39	1,3951	1,9	3,46	4,17	5,42	7,0
6	13	4,85	1,5003	1,9	4,00	5,17	6,09	7,0
12	10	4,63	1,5715	2,3	2,94	4,59	6,10	6,8

Tabelle 8: Auswertung der Domäne Symptome im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma“ = reine Asthmatiker, N = Anzahl der Patienten bzw. Werte

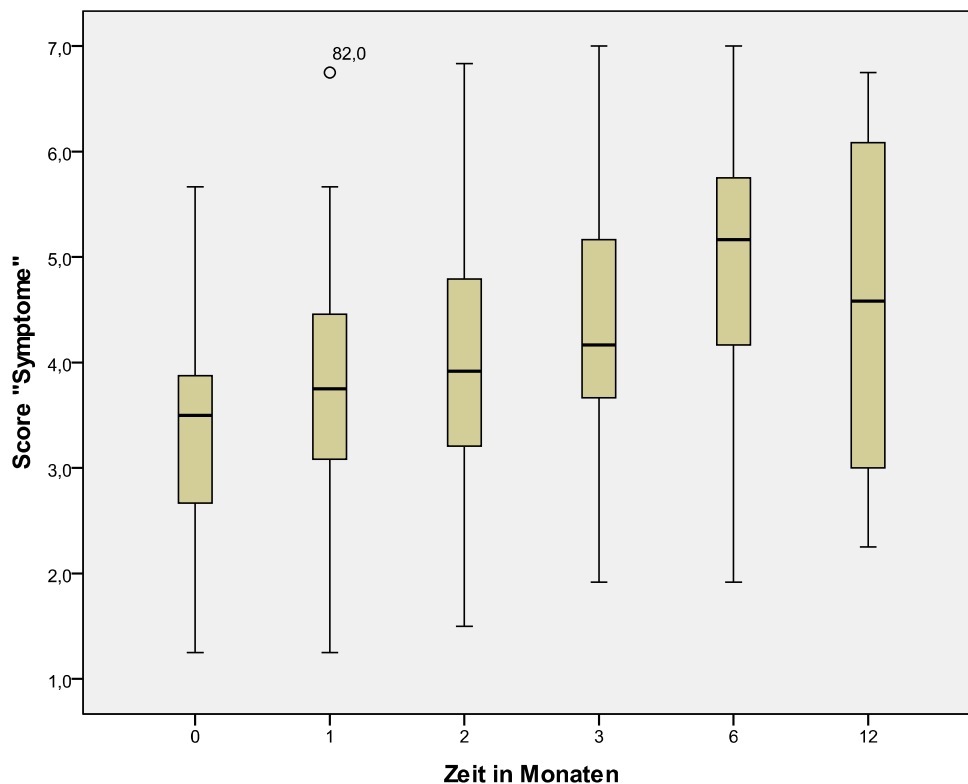


Abbildung 5: Boxplot zur Domäne Symptome im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma“ = reine Asthmatiker, Anzahl der Patienten s. Tabelle 8; Score = Punktwert im Fragebogen; ° = Ausreißer mit Nummer des Punktwerts

Bei kontinuierlicher Steigerung ausgehend von im Mittel 3,40 Punkten zu Beginn der Therapie bis zum Ablauf von sechs Monaten zeigt sich mit einem Mittelwert von 4,85 Punkten in der Domäne Symptome der höchste Score. Nach zwölf Monaten sind alle Werte rückläufig.

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	15	3,18	1,1051	1,8	2,36	3,09	3,73	5,5
1	15	3,58	1,2326	1,8	2,73	3,45	4,18	6,8
2	15	3,68	1,1937	2,1	2,64	3,82	4,36	6,8
3	13	4,25	1,5384	2,3	3,05	4,09	5,14	7,0
6	13	4,54	1,5340	2,3	3,05	4,64	5,86	7,0
12	10	4,41	1,4331	2,6	3,07	4,18	5,77	6,6

Tabelle 9: Auswertung der Domäne Beeinträchtigung bei Tätigkeiten im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma“ = reine Asthmatiker, N = Anzahl der Patienten bzw. Werte

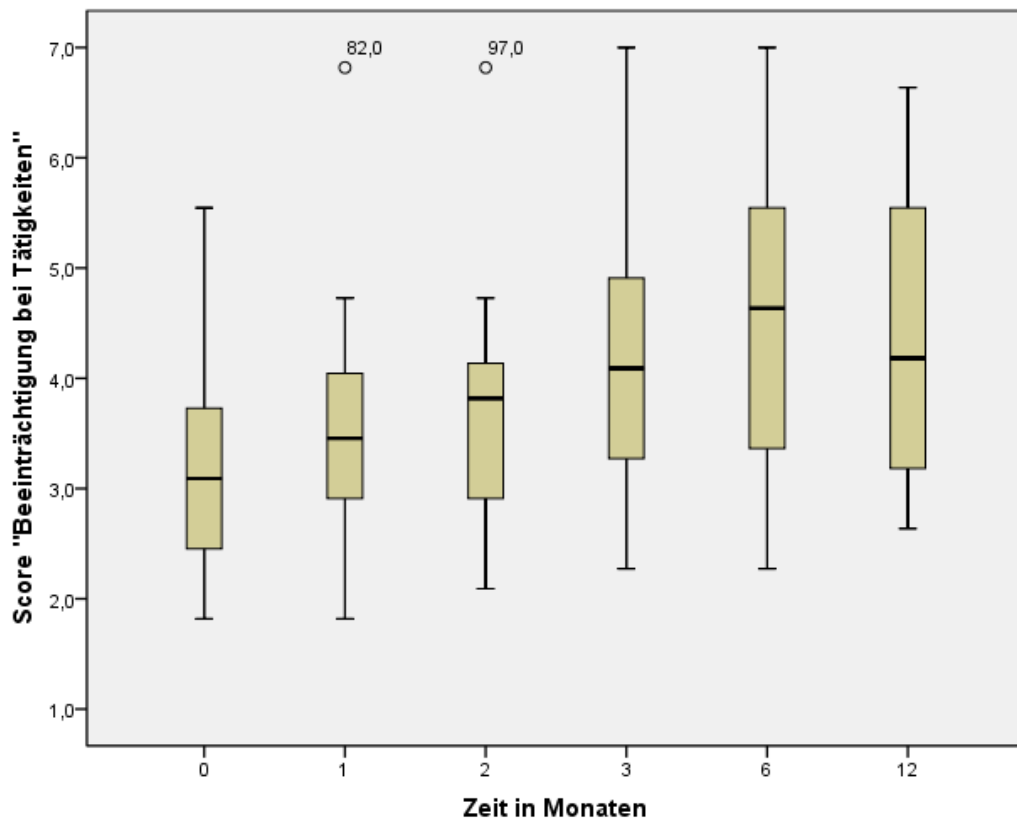


Abbildung 6: Boxplot zur Domäne Beeinträchtigung bei Tätigkeiten im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma“ = reine Asthmatiker, Anzahl der Patienten s. Tabelle 9; Score = Punktwert im Fragebogen; ° = Ausreißer mit Nummer des Punktwerts

Auch in der Domäne *Beeinträchtigung bei Tätigkeiten* wurde im Mittel bei kontinuierlicher Steigerung von Monat 0 an (Mittelwert 3,18 Punkte) nach Ablauf von sechs Monaten der höchste

Score mit 4,54 Punkten berechnet. Nach insgesamt zwölf Monaten zeigt sich ein leichter Rückgang des Lebensqualitäts-Scores in dieser Domäne mit nur noch 4,41 Punkten, worunter pro Patient nur maximal 6,6 Punkte erreicht wurden.

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	15	3,36	1,2811	1,8	2,60	3,00	4,00	6,4
1	15	3,76	1,4267	2,0	2,80	3,60	4,00	7,0
2	15	3,88	1,4118	2,0	2,80	3,40	4,60	7,0
3	13	4,34	1,4500	2,2	3,20	4,20	5,50	7,0
6	13	4,62	1,4820	2,2	3,40	5,00	5,90	7,0
12	10	4,58	1,4219	3,2	3,40	3,90	6,00	7,0

Tabelle 10: Auswertung der Domäne Gefühle im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma“ = reine Asthmatiker, N = Anzahl der Patienten bzw. Werte

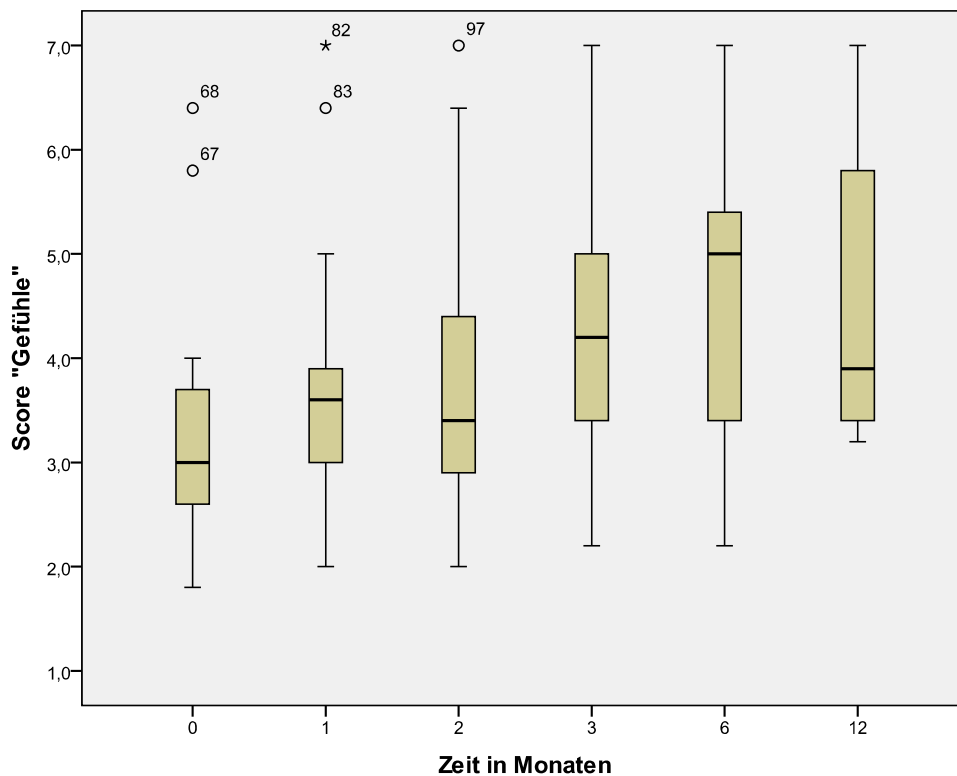


Abbildung 7: Boxplot zur Domäne Gefühle im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma“ = reine Asthmatiker, Anzahl der Patienten s. Tabelle 10; Score = Punktwert im Fragebogen; ° = Ausreißer mit Nummer des Punktwerts

In der Domäne *Gefühle* zeigte sich bereits nach einem Monat eine deutliche Steigerung des Scores, wobei dieser im Mittel nach zwei Monaten wieder etwas sank. Dennoch kann konstatiert

werden, dass die Patienten im Durchschnitt den höchsten Score nach sechs Monaten mit 3,62 Punkten bei einem Ausgangswert von 2,36 Punkten zeigten. Einzelne Werte, welche mehr als eineinhalb Interquantiabstände über dem 75 %-Quantil liegen, sind als Ausreißer dargestellt. Insgesamt fünf Punkte, fünf verschiedenen Patienten entsprechend, liegen oberhalb des Bereichs.

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	15	3,07	1,8310	1,0	1,75	2,25	4,25	7,0
1	15	3,30	1,8903	1,0	2,00	2,50	4,25	7,0
2	15	3,35	1,8560	1,0	2,00	2,75	4,25	7,0
3	13	3,37	1,8332	1,3	2,13	2,75	4,38	7,0
6	13	4,13	2,0326	1,3	2,38	3,50	6,38	7,0
12	10	3,58	1,9114	1,3	2,00	2,63	5,63	6,5

Tabelle 11: Auswertung der Domäne Gefühle im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma“ = reine Asthmatiker, N = Anzahl der Patienten bzw. Werte

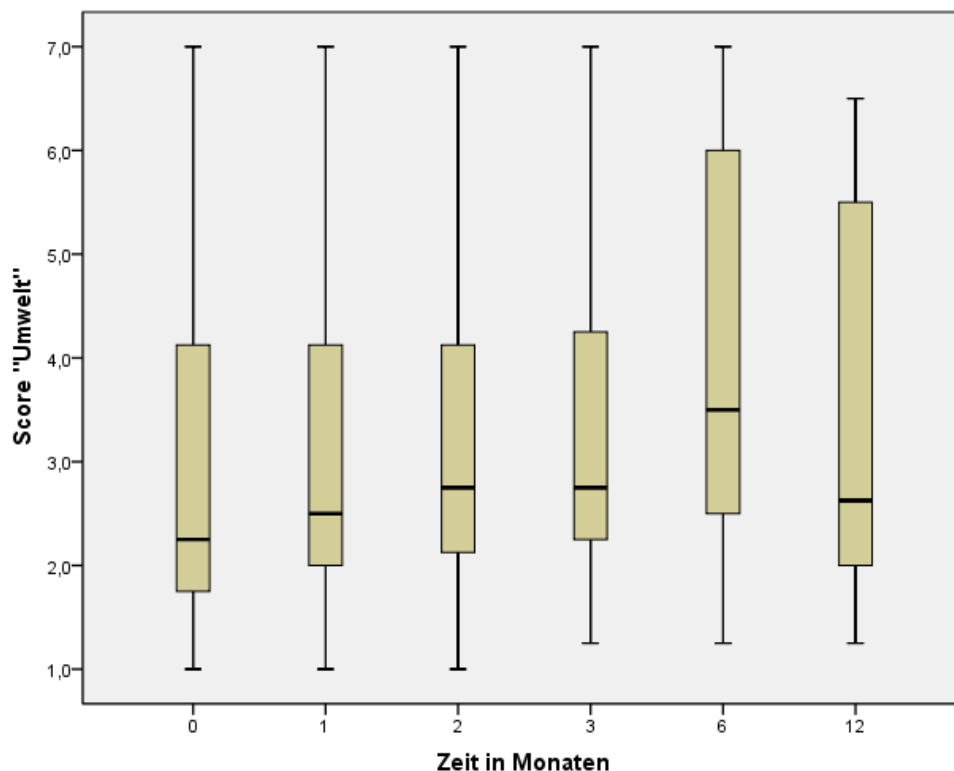


Abbildung 8: Boxplot zur Domäne Umwelt im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma“ = reine Asthmatiker, N = Anzahl der Patienten siehe Tabelle 11; Score = Punktwert im Fragebogen; ° = Ausreißer mit Nummer des Punktwerts

Anders als bei den anderen Domänen führt die Beantwortung der Fragen zu Umwelteinflüssen zu einem Score, der anfangs ungefähr gleichbleibt, nach sechs Monaten aber ebenfalls seinen höchsten Wert erreicht (Mittelwert 4,13 Punkte). Der Ausgangswert (Baseline) liegt dabei im Mittel bei 3,07 Punkten, wobei jedoch im Einzelnen von einigen Patienten schon der Maximalwert von 7,0 Punkten erreicht wurde. Das Langzeitergebnis nach einem Jahr zeigt einen rückläufigen Trend mit einem Maximum von 6,5 Punkten und einem Mittelwert von 3,58 Punkten bei einer Stichprobe von zehn Patienten.

Die Domäne Gesamt des AQLQ(S) in beiden Kollektiven

Die Auswertung der Domäne *Gesamt*, in der alle 32 Fragen des AQLQ(S) eingeschlossen werden, wird für beide Einzelkollektive „Asthma“ und „Asthma+AD“ (Tabellen 12 und 13) sowie zusammengefügt in gruppierten Boxplots (Abbildung 9) graphisch dargestellt.

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	15	3,28	1,1735	1,7	2,47	3,03	3,88	5,6
1	15	3,64	1,2985	1,8	2,97	3,59	4,06	6,8
2	15	3,75	1,2717	1,9	2,81	3,78	4,09	6,9
3	13	4,16	1,3245	2,2	2,98	4,19	5,03	7,0
6	13	4,81	1,4742	2,2	3,28	5,16	5,94	7,0
12	10	4,43	1,3972	2,8	3,23	3,95	5,87	6,7

Tabelle 12: Auswertung der Domäne *Gesamt* im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma“ = reine Asthmatiker, N = Anzahl der Patienten bzw. Werte

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	9	4,45	1,3733	3,1	3,28	4,00	5,94	6,7
1	9	4,82	1,3624	3,2	3,91	4,25	6,44	6,8
2	9	5,28	1,3508	3,4	4,00	5,03	6,72	6,9
3	9	5,52	1,2479	3,8	4,22	5,56	6,83	7,0
6	9	5,45	1,2350	3,6	4,36	5,28	6,83	7,0
12	8	5,62	1,2288	3,9	4,24	5,03	6,71	7,0

Tabelle 13: Auswertung der Domäne Gefühle im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma+AD“ =Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, N = Anzahl der Patienten bzw. Werte

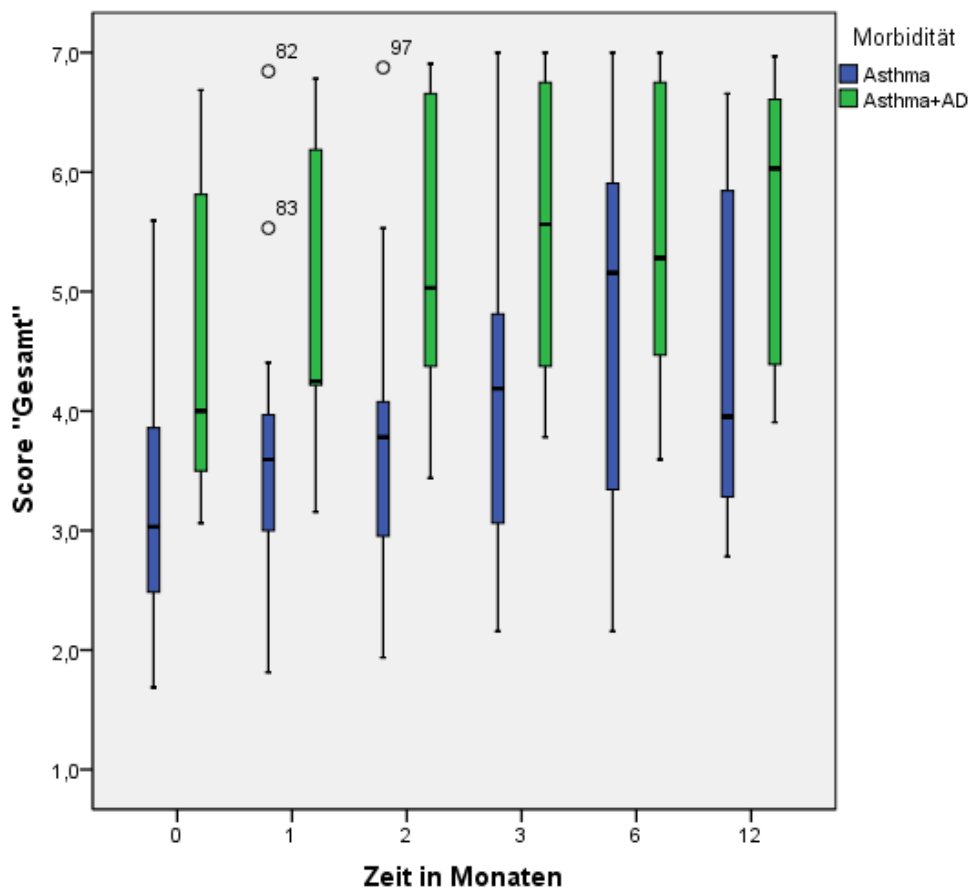


Abbildung 9: Gruppierter Boxplots zur Domäne Gesamt im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma“ = reine Asthmatiker und „Asthma+AD“ =Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis im Vergleich; Anzahl der Patienten siehe Tabellen 12 und 13; Score = Punktwert im Fragebogen; ° = Ausreißer mit Nummer des Punktwerts

Wie in den Tabellen 12 und 13 sowie in Abbildung 9 erkennbar, beginnen die Patienten des Kollektivs „Asthma“ bei deutlich geringeren Ausgangswerten bezüglich ihrer Lebensqualität als die Patienten mit Asthma und Atopischer Dermatitis. Hier zeigt sich jedoch im Verlauf eine Verbesserung des Scores ausgehend von einem Mittelwert von 3,28 auf einen durchschnittlichen Wert von 4,81. Zu den Zeitpunkten drei und sechs Monate nach Beginn der Therapie werden die Bestwerte von 7,0 Punkten erreicht. Nach zwölf Monaten sind es im Mittel nur noch 4,34 Punkte, wobei im Einzelnen jedoch nicht weniger als 2,8 Punkte berechnet wurden.

Bei der Gruppe „Asthma“ zeigt sich in der Domäne *Gesamt* eine kontinuierliche Zunahme des Scores über sechs Monate mit leichtem Rückgang nach einem Jahr. Im Kollektiv „Asthma+AD“ hingegen zeigen sich deutlich höhere durchschnittliche Ausgangswerte und demzufolge eine geringere Gesamtsteigerung des Scores über den gesamten Verlauf eines Jahres. Die Ausgangswerte liegen im Mittel bei 3,28 („Asthma“) und 4,45 („Asthma+AD“), die Werte nach sechs Monaten bei 4,81 für das Kollektiv „Asthma“ und bei 5,45 für das Kollektiv „Asthma+AD“.

Die Höchstwerte von Median und Mittelwert sind im Kollektiv „Asthma“ zum Zeitpunkt nach sechs Monaten abzulesen (Tabelle 12), in der Gruppe „Asthma+AD“ findet man die Höchstwerte erst bei zwölf Monaten (Tabelle 13).

Für das Kollektiv „Asthma+AD“ ist die Domäne *Gesamt* beispielhaft für alle weiteren Domänen, welche im Folgenden als Boxplots dargestellt werden. Der Verlauf der Einzeldomänen im AQLQ(S) unterscheidet sich vom Verlauf der Einzeldomänen im Kollektiv „Asthma“ ähnlich wie die in Abbildung 9 dargestellten Entwicklungen in der Domäne *Gesamt*. Für dieses Kollektiv werden zudem die Ergebnisse des DLQI für unsere Untersuchung der Effekte von Omalizumab auf die Lebensqualität von Patienten mit Atopischer Dermatitis im Detail aufgezeigt. Für die Patienten mit Atopischer Dermatitis und Asthma bronchiale wurde der DLQI genauer als der AQLQ(S) deskriptiv statistisch untersucht.

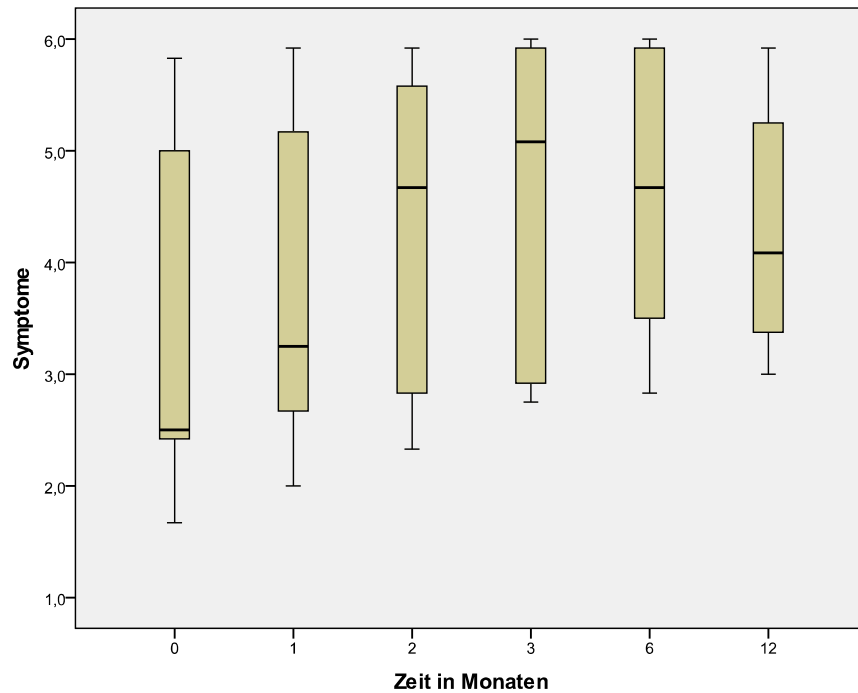


Abbildung 10: Boxplot zur Domäne Symptome im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens

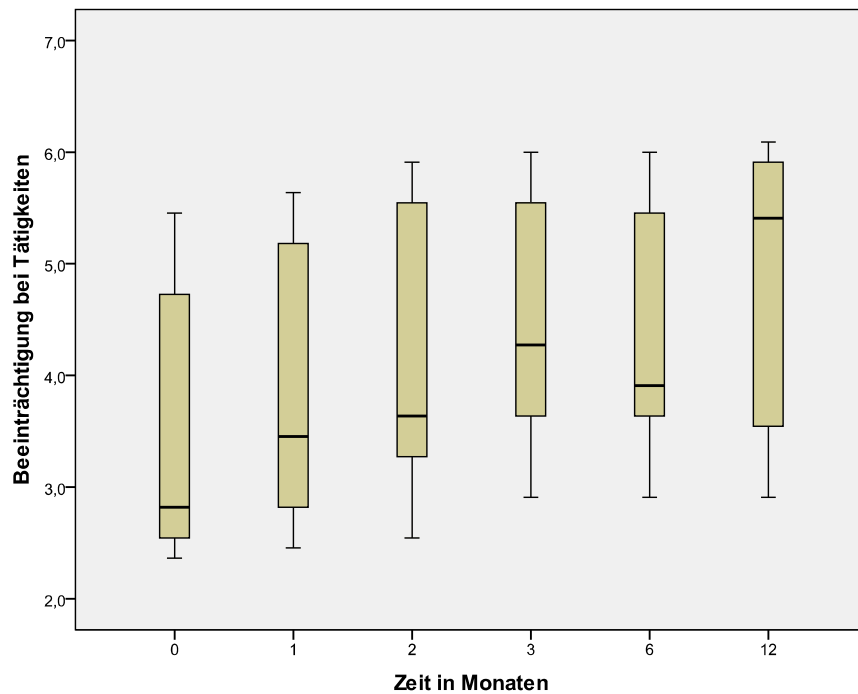


Abbildung 11: Boxplot zur Domäne Beeinträchtigung bei Tätigkeiten im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens

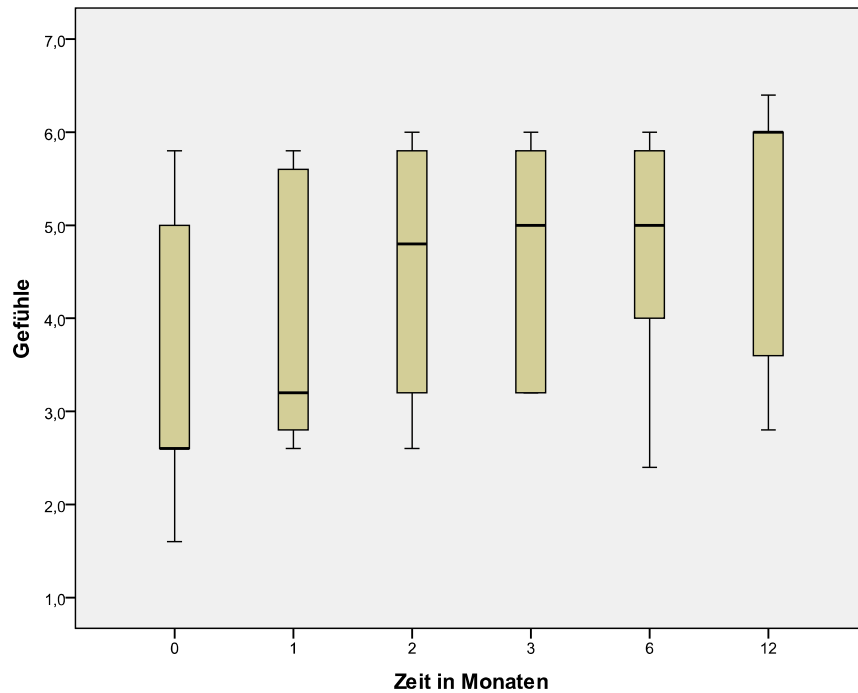


Abbildung 12: Boxplot zur Domäne Gefühle im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens

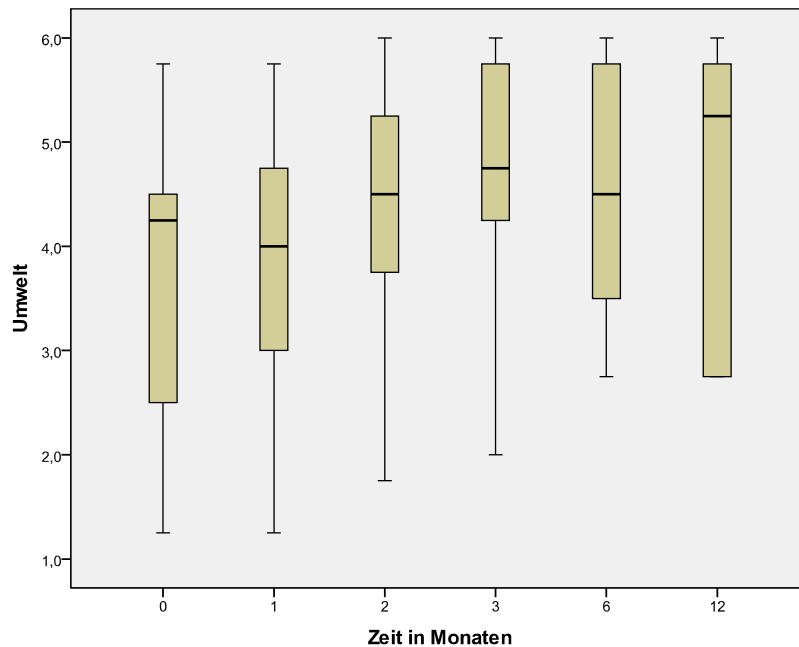
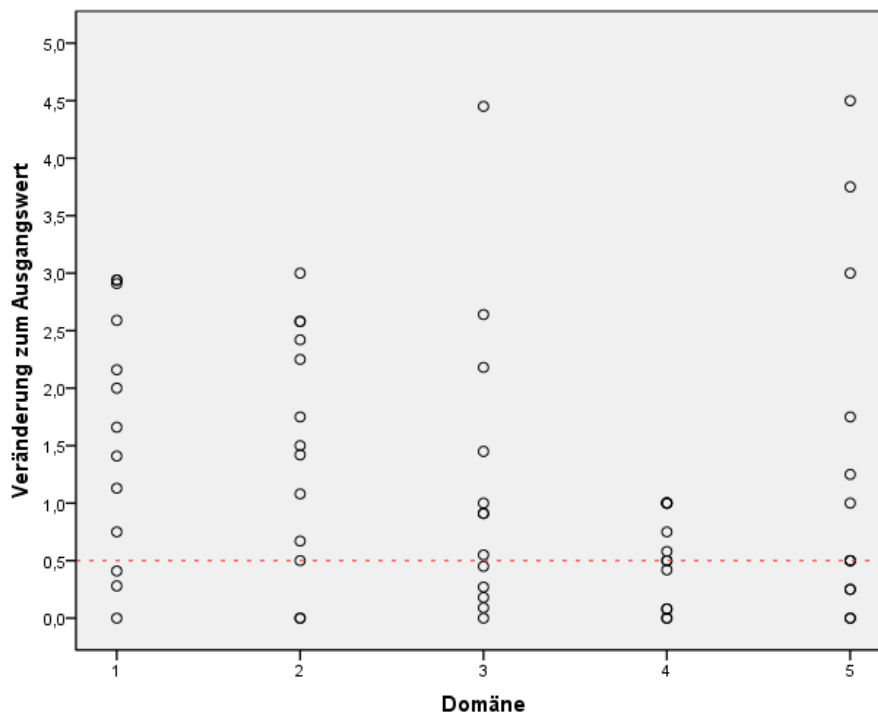


Abbildung 13: Boxplot zur Domäne Umwelt im Asthmafragebogen AQLQ(S) über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens

Die Gruppe „Asthma+AD“ startet insgesamt mit wesentlich höheren Ausgangswerten auch in den Einzeldomänen: im Mittel 4,28 Punkte für *Symptome*, 4,53 Punkte für *Beeinträchtigung bei Tätigkeiten*, 4,62 Punkte für *Gefühle* und 4,58 Punkte für *Umwelt*. Für die Domäne *Gesamt* vor Therapiebeginn werden minimal 3,1 und im Mittel 4,45 Punkte für die Lebensqualität berechnet. Es ergibt sich hier insgesamt nur eine leichte Steigerung des Mittelwertes auf maximal 5,62 Punkte nach zwölf Monaten, jedoch ist hier eine kontinuierliche Steigerung über den gesamten Zeitraum von einem Jahr festzustellen. Schon nach drei Monaten wird hier bei einem Teil der Patienten der Maximalwert von 7,0 Punkten erreicht.

Weitere statistische Auswertungen des AQLQ(S) im Kollektiv „Asthma“

Um die Veränderungen zu den jeweiligen Ausgangswerten für die einzelnen Domänen aufzuzeigen wurde als Vergleichswert jeweils der Score von sechs Monaten nach Therapiebeginn gewählt, da sich hier, wie oben beschrieben, bei der Gruppe „Asthma“ jeweils der höchste Score im gesamten Zeitverlauf zeigte.



Domänen:

1 = Gesamt, 2 = Symptome, 3 = Beeinträchtigung bei Tätigkeiten, 4 = Gefühle, 5 = Umwelt

Abbildung 14: Punktdiagramm Einzelwerte der Veränderungen zum Ausgangswert im Asthmafragebogen AQLQ(S) nach sechs Monaten für das Kollektiv "Asthma" = reine Asthmatiker; ° = Einzelwert eines Patienten

In der Domäne *Gesamt* zeigen zehn von 13 Patienten (76,9 %), in der Domäne *Umwelt* neun Patienten (69,2 %) zum Zeitpunkt sechs Monate nach Therapiebeginn eine Veränderung des Scores zum Ausgangswert von $\geq 0,5$ Punkten, in der Domäne *Symptome* liegen elf von 13 Patienten (84,6 %) bei einer Veränderung von mindestens 0,5 Punkten.

Die maximalen Veränderungen zu diesem Zeitpunkt sind 2,9 für die Domäne *Gesamt*, 3,0 für die Domäne *Symptome*, 4,5 für die Domäne *Beeinträchtigung bei Tätigkeiten*, 1,0 für *Gefühle* und 4,5 für *Umwelt*. Die mittleren Veränderungen in den Domänen 1-5 sind 1,6, 1,5, 1,2, 0,5 und 1,2 Punkte. Im gesamten Kollektiv wurde keine negative Veränderung bzw. Verschlechterung angegeben.

Kollektiv	Patient	Domäne	Veränderung zur Baseline	Kollektiv	Patient	Domäne	Veränderung zur Baseline
Asthma+AD	1	Gesamt	1,4	Asthma+AD	1	Symptome	1,7
Asthma+AD	2	Gesamt	0,1	Asthma+AD	2	Symptome	0,1
Asthma+AD	3	Gesamt	1,6	Asthma+AD	3	Symptome	2,4
Asthma+AD	4	Gesamt	0,9	Asthma+AD	4	Symptome	0,9
Asthma+AD	5	Gesamt	0,9	Asthma+AD	5	Symptome	0,9
Asthma+AD	6	Gesamt	/	Asthma+AD	6	Symptome	/
Asthma+AD	7	Gesamt	2,6	Asthma+AD	7	Symptome	3,0
Asthma+AD	8	Gesamt	1,1	Asthma+AD	8	Symptome	0,9
Asthma+AD	9	Gesamt	0,1	Asthma+AD	9	Symptome	0,5
Asthma+AD	10	Gesamt	0,3	Asthma+AD	10	Symptome	0,4
	Mittelwert		1,0		Mittelwert		1,2
Asthma	11	Gesamt	1,1	Asthma	11	Symptome	1,4
Asthma	12	Gesamt	2,9	Asthma	12	Symptome	1,1
Asthma	13	Gesamt	0,8	Asthma	13	Symptome	0,7
Asthma	14	Gesamt	2,0	Asthma	14	Symptome	1,8
Asthma	15	Gesamt	2,9	Asthma	15	Symptome	2,6
Asthma	16	Gesamt	2,6	Asthma	16	Symptome	3,0
Asthma	17	Gesamt	1,4	Asthma	17	Symptome	1,5
Asthma	18	Gesamt	0,0	Asthma	18	Symptome	0,0
Asthma	19	Gesamt	/	Asthma	19	Symptome	/
Asthma	20	Gesamt	2,9	Asthma	20	Symptome	2,3
Asthma	21	Gesamt	2,2	Asthma	21	Symptome	2,4
Asthma	22	Gesamt	0,3	Asthma	22	Symptome	0,0
Asthma	23	Gesamt	/	Asthma	23	Symptome	/
Asthma	24	Gesamt	0,4	Asthma	24	Symptome	0,5
Asthma	25	Gesamt	1,7	Asthma	25	Symptome	2,6
	Mittelwert		1,6		Mittelwert		1,5

Asthma = reine Asthmatiker; Asthma+AD = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis

Tabelle 14: Übersicht der Veränderungen zum Ausgangswert (Baseline) nach sechs Monaten im Asthmafragebogen AQLQ(S) für die Patienten (Nr. 1-25) in den Einzelkollektiven, „/“ = fehlend, Teil 1

Kollektiv	Patient	Domäne	Veränderung zur Baseline
Asthma+AD	1	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,6
Asthma+AD	2	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,1
Asthma+AD	3	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	1,5
Asthma+AD	4	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,9
Asthma+AD	5	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	1,2
Asthma+AD	6	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	/
Asthma+AD	7	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	2,3
Asthma+AD	8	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	1,2
Asthma+AD	9	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,6
Asthma+AD	10	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,2
	Mittelwert		1,0
Asthma	11	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,2
Asthma	12	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,1
Asthma	13	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,6
Asthma	14	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	2,6
Asthma	15	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	2,2
Asthma	16	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	4,5
Asthma	17	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	1,5
Asthma	18	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,0
Asthma	19	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	/
Asthma	20	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,9
Asthma	21	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	1,0
Asthma	22	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,3
Asthma	23	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	/
Asthma	24	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,5
Asthma	25	Beeinträchtigung bei Tätigkeiten	0,9
	Mittelwert		1,2

Asthma = reine Asthmatiker; Asthma+AD = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis

Tabelle 15: Übersicht der Veränderungen zum Ausgangswert (Baseline) nach sechs Monaten im Asthmafragebogen AQLQ(S) für die Patienten (Nr. 1-25) in den Einzelkollektiven, „/“ = fehlend, Teil 2

Kollektiv	Patient	Domäne	Veränderung zur Baseline	Kollektiv	Patient	Domäne	Veränderung zur Baseline
Asthma+AD	1	Gefühle	0,6	Asthma+AD	1	Umwelt	1,5
Asthma+AD	2	Gefühle	0,1	Asthma+AD	2	Umwelt	0,0
Asthma+AD	3	Gefühle	0,8	Asthma+AD	3	Umwelt	0,5
Asthma+AD	4	Gefühle	0,2	Asthma+AD	4	Umwelt	1,8
Asthma+AD	5	Gefühle	0,3	Asthma+AD	5	Umwelt	0,3
Asthma+AD	6	Gefühle	/	Asthma+AD	6	Umwelt	/
Asthma+AD	7	Gefühle	1,4	Asthma+AD	7	Umwelt	2,8
Asthma+AD	8	Gefühle	0,5	Asthma+AD	8	Umwelt	1,3
Asthma+AD	9	Gefühle	0,1	Asthma+AD	9	Umwelt	0,3
Asthma+AD	10	Gefühle	0,1	Asthma+AD	10	Umwelt	0,0
	Mittelwert		0,5		Mittelwert		0,9
Asthma	11	Gefühle	1,0	Asthma	11	Umwelt	0,5
Asthma	12	Gefühle	0,1	Asthma	12	Umwelt	0,5
Asthma	13	Gefühle	0,4	Asthma	13	Umwelt	0,3
Asthma	14	Gefühle	0,5	Asthma	14	Umwelt	1,8
Asthma	15	Gefühle	1,0	Asthma	15	Umwelt	3,8
Asthma	16	Gefühle	1,0	Asthma	16	Umwelt	0,5
Asthma	17	Gefühle	0,5	Asthma	17	Umwelt	1,3
Asthma	18	Gefühle	0,0	Asthma	18	Umwelt	0,0
Asthma	19	Gefühle	/	Asthma	19	Umwelt	/
Asthma	20	Gefühle	1,0	Asthma	20	Umwelt	4,5
Asthma	21	Gefühle	0,8	Asthma	21	Umwelt	3,0
Asthma	22	Gefühle	0,0	Asthma	22	Umwelt	0,0
Asthma	23	Gefühle	/	Asthma	23	Umwelt	/
Asthma	24	Gefühle	0,1	Asthma	24	Umwelt	0,3
Asthma	25	Gefühle	0,6	Asthma	25	Umwelt	1,0
	Mittelwert		0,5		Mittelwert		1,3

Asthma = reine Asthmatiker; Asthma+AD = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis

Tabelle 16: Übersicht der Veränderungen zum Ausgangswert (Baseline) nach sechs Monaten im Asthmafragebogen AQLQ(S) für die Patienten (Nr. 1-25) in den Einzelkollektiven, „/“ = fehlend, Teil 3

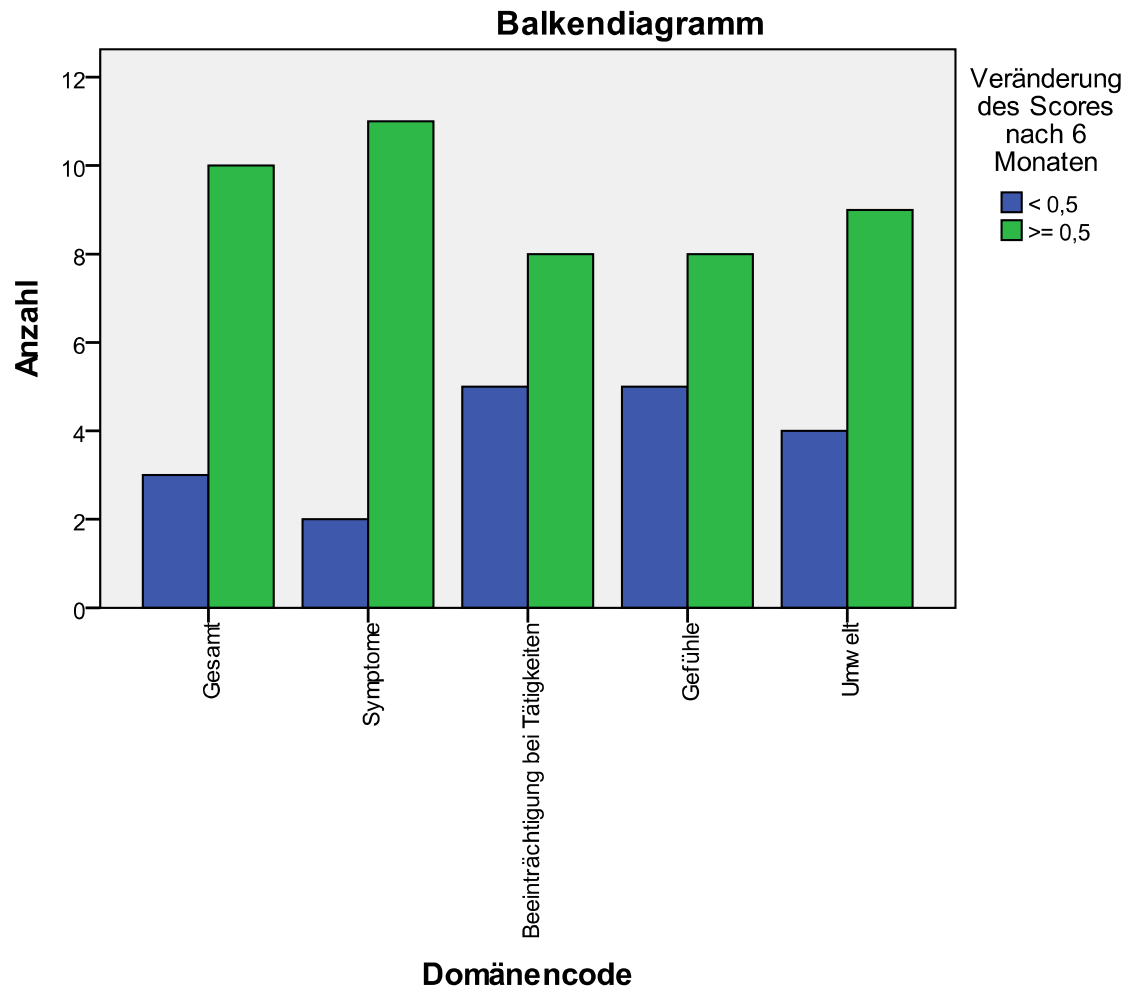
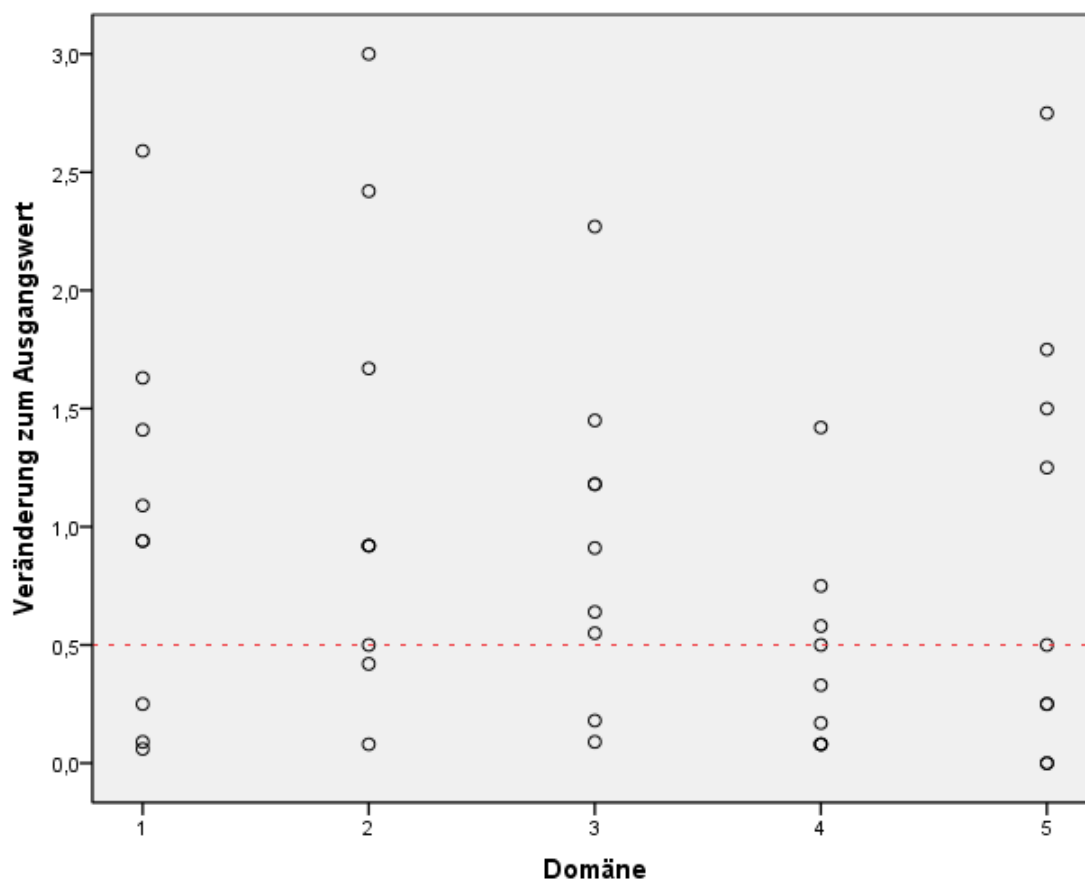


Abbildung 15: Balkendiagramm zur Darstellung der Veränderungen der Punktwerte im Asthmafragebogen AQLQ(S); Zeitpunkt nach sechs Monaten im Vergleich zum Ausgangswert; Kollektiv "Asthma" = reine Asthmatiker



Domänen:

1 = Gesamt, 2 = Symptome, 3 = Beeinträchtigung bei Tätigkeiten, 4 = Gefühle, 5 = Umwelt

Abbildung 16: Punktdiagramm der Veränderungen zum Ausgangswert im Asthmafragebogen AQLQ(S) nach sechs Monaten; Kollektiv "Asthma+AD" = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis; ° = Einzelwert eines Patienten

In der Domäne *Gesamt* stieg der Score bei sechs von neun Patienten (66,7 %) um mindestens 0,5 Punkte. In den Bereichen *Symptome* und *Beeinträchtigung bei Tätigkeiten* ist diese Veränderung nach sechs Monaten bei sieben von neun Patienten (77,7 %) zu finden. Hier wurden in den genannten Bereichen maximale Veränderungen von 2,6, 3,0 bzw. 2,3 Punkten berechnet. Bei keinem der Patienten wurde eine Verschlechterung des Scores zu diesem Zeitpunkt festgestellt.

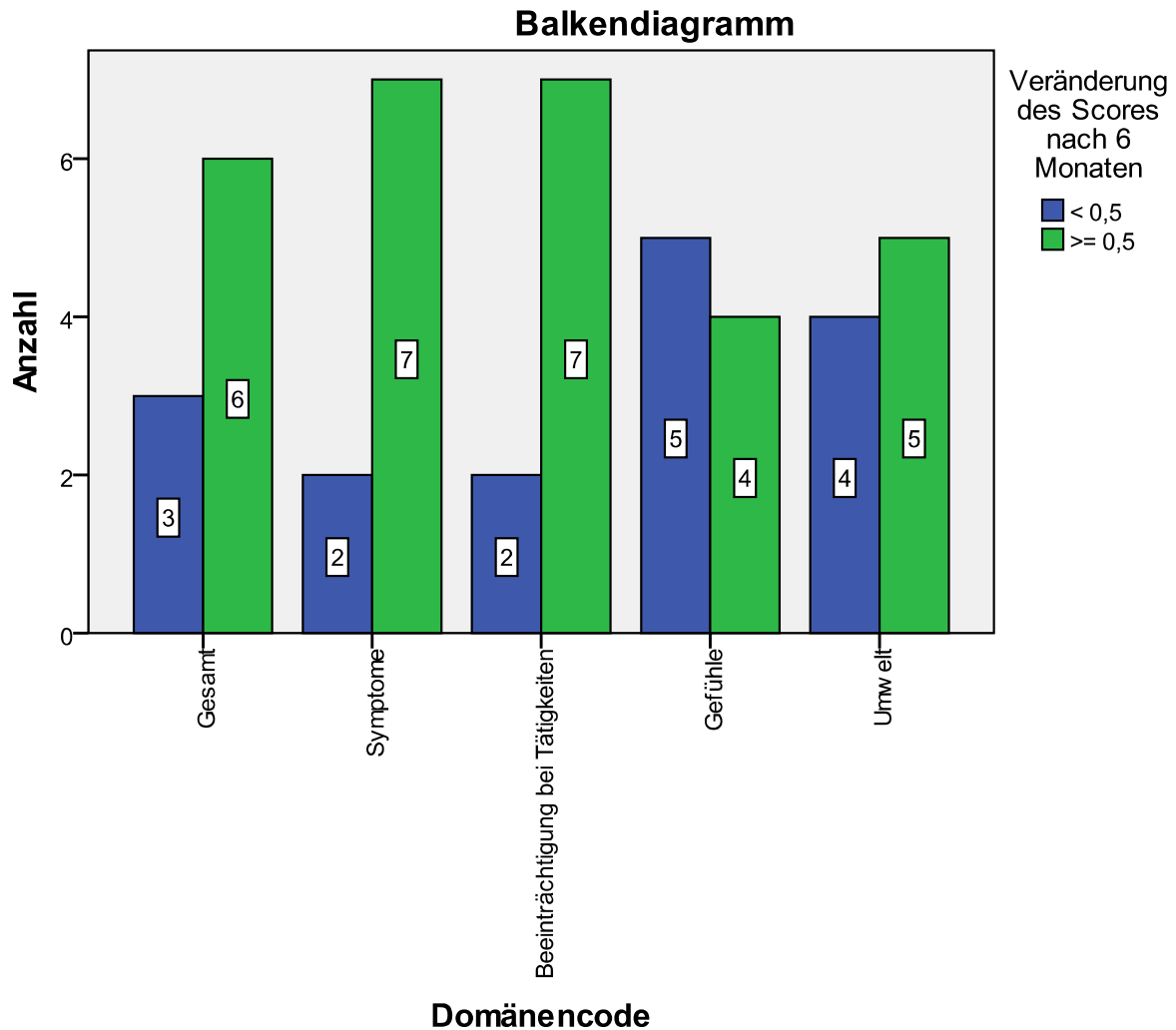


Abbildung 17: Balkendiagramm zur Darstellung der Veränderungen der Punktwerte im Asthmafragebogen AQLQ(S); Zeitpunkt nach sechs Monaten im Vergleich zum Ausgangswert; Kollektiv "Asthma+AD" = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis

Wie aus den Boxplots des AQLQ(S) hervorgeht, repräsentiert die Domäne *Gesamt* den Trend aller einzelnen Domänen, sodass die einzelnen Veränderungen zur Baseline noch einmal über die Zeit aufgeführt werden, um besonders relevante und signifikante Intervalle in der Entwicklung der Lebensqualität aufzuzeigen.

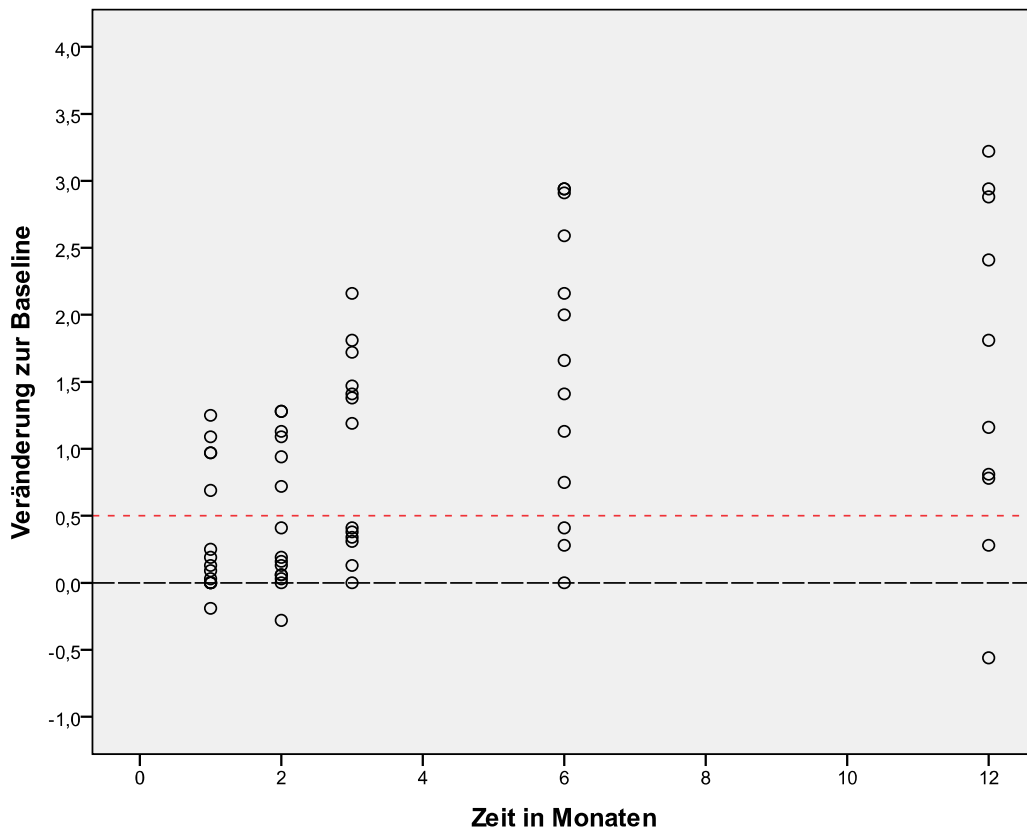


Abbildung 18: Punktdiagramm Einzelwerte der Veränderungen zur Baseline der Domäne Gesamt im Asthmafragebogen AQLQ(S); Kollektiv "Asthma" = reine Asthmatiker; ° = Einzelwert eines Patienten

Zeit in Monaten	Gesamt		Veränderung zur Baseline (S)								Mittelwert
			S < 0,5		0,5 ≤ S < 1,0		1,0 ≤ S < 1,5		S ≥ 1,5		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
1	15	100,0	10	66,7	3	20,0	2	13,3	0	0,0	0,37
2	15	100,0	9	60,0	2	13,3	4	26,7	0	0,0	0,48
3	13	100,0	6	46,2	0	0,0	4	30,8	3	23,1	0,98
6	13	100,0	3	23,1	1	7,7	2	15,4	7	53,8	1,63
12	10	100,0	2	20,0	2	20,0	1	10,0	5	50,0	1,57

Tabelle 17: Klassifikation der Veränderungen zur Baseline (S) der Domäne Gesamt im Asthmafragebogen AQLQ(S); Anzahl (N) und Anteil (%) der Patienten mit entsprechenden Veränderungen der Punktwerte über die Zeit; Kollektiv "Asthma" = reine Asthmatiker

Wie aus Tabelle 17 hervorgeht, erreichten nach einem Monat bereits fünf (33,3 %) Patienten eine Verbesserung von 0,5 Punkten oder mehr. Drei Monate nach Therapiebeginn zeigt sich eine Verbesserung zum Ausgangswert von $\geq 1,5$ Punkten bei drei Patienten (23,1 %). Insgesamt geht aus der Auswertung eine Verbesserung von $\geq 0,5$ Punkten bei zehn Patienten (86,9 % aller Patienten, welche ihre Therapie solange fortführten) nach sechs Monaten hervor. Lediglich bei drei Patienten (23,1 %) blieb es auch nach diesem Intervall bei einer Verbesserung von weniger als 0,5 Punkten. Eine Patientin zeigte nach einem Monat Therapie einen niedrigeren Score als zu Beginn, welcher sich weiter bis nach Ablauf von zwei Monaten verschlechterte. Diese Patientin brach nach diesem Zeitraum die Therapie ab. Nach Ablauf von zwölf Monaten zeigt sich unter Therapie mit Omalizumab eine Verschlechterung des Scores zur Baseline (Zeitpunkt 0) bei einem Patienten.

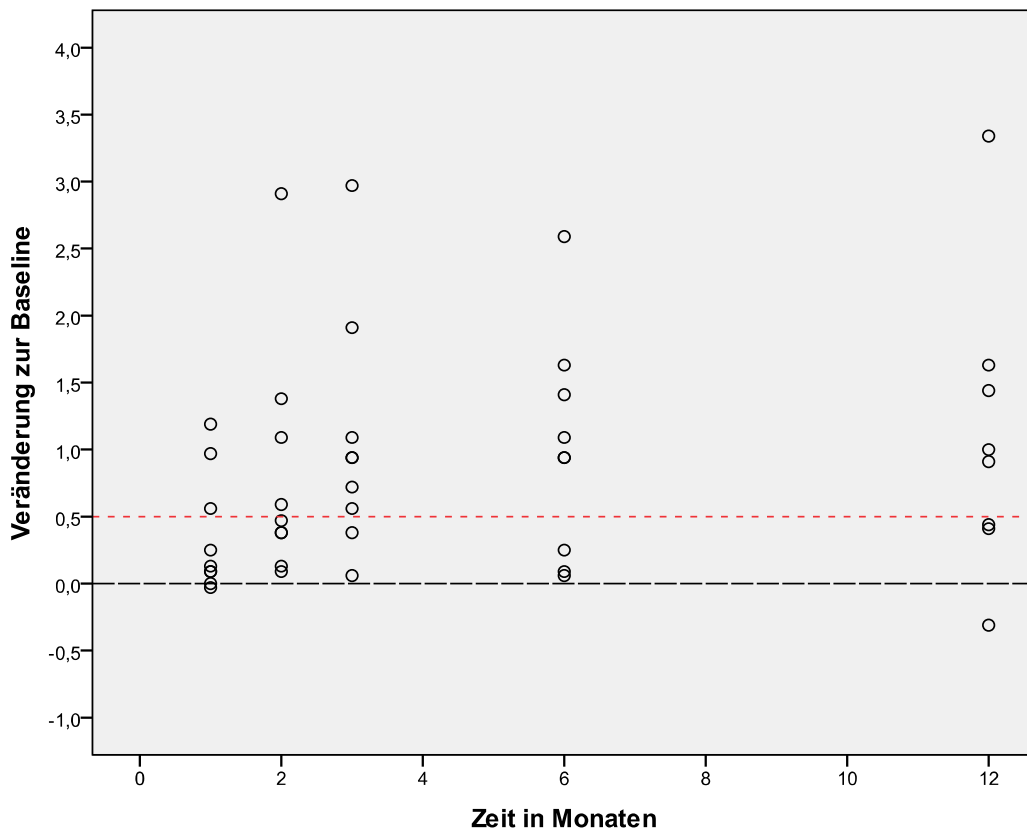


Abbildung 19: Punktdiagramm Einzelwerte der Veränderungen zur Baseline der Domäne Gesamt im Asthmafragebogen AQLQ(S); Kollektiv "Asthma+AD" = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis; ° = Einzelwert eines Patienten

Zeit in Monaten	Gesamt		Veränderung zur Baseline (S)								Mittelwert
			S < 0,5		0,5 ≤ S < 1,0		1,0 ≤ S < 1,5		S ≥ 1,5		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
1	9	100,0	6	66,7	2	22,2	1	11,1	0	0,0	0,36
2	9	100,0	5	55,6	1	11,1	2	22,2	1	11,1	0,82
3	9	100,0	2	22,2	4	44,4	1	11,1	2	22,2	1,06
6	9	100,0	3	33,3	2	22,2	2	22,2	2	22,2	1,00
12	8	100,0	3	37,5	1	12,5	2	25,0	2	25,0	1,11

Tabelle 18: Klassifikation der Veränderungen zur Baseline (S) der Domäne Gesamt im Asthmafragebogen AQLQ(S); Anzahl (N) und Anteil (%) der Patienten mit entsprechenden Veränderungen der Punktwerte über die Zeit; Kollektiv "Asthma+AD" = Asthmatiker mit AD

Aus der Tabelle 18 wie auch aus Abbildung 19 geht hervor, dass nach einem Monat drei Patienten (33,3 %) einen um 0,5 oder mehr Punkte verbesserten Score erreichten. Nach zwei Monaten zeigte ein Patient (11,1 %) einen um $\geq 1,5$ Punkte erhöhten Score, dies ist nach sechs Monaten bei zwei Patienten (22,2 %) zu beobachten. Insgesamt zeigen sechs von neun Patienten (66,6 %) eine Steigerung des Scores um mindestens 0,5 Punkte nach sechs Monaten Therapie. Dennoch wurde bei drei Patienten (33,3 %) nach dieser Zeit nur eine Verbesserung um $< 0,5$ Punkte, jedoch keine Verschlechterung ihres Scores der Lebensqualität, im AQLQ(S) in Differenz zur Baseline festgestellt.

4.2.2 Auswertungen des DLQI

Auch für die Auswertungen des DLQI wurden Boxplots mit entsprechenden Tabellen erstellt, welche die statistischen Werte der Graphiken beinhalten. Hierzu gehören der Median, die Standardabweichung (SD), die 25 %- und 75 %- Quantile sowie Minimum und Maximum der Punktwerte des Fragebogens.

Zudem wurde eine Tabelle (siehe Tabelle 19) mit den Einzelwerten der Patienten im Kollektiv „Asthma+AD“ für die einzelnen Domänen zum Zeitpunkt nach sechs Monaten erstellt.

Patient	Domäne	Veränderung zur Baseline	Patient	Domäne	Veränderung zur Baseline
1	Symptome&Gefühle	-4	1	Persönliche Beziehungen	-2
2	Symptome&Gefühle	-4	2	Persönliche Beziehungen	-4
3	Symptome&Gefühle	-4	3	Persönliche Beziehungen	0
4	Symptome&Gefühle	-2	4	Persönliche Beziehungen	-2
5	Symptome&Gefühle	-1	5	Persönliche Beziehungen	0
6	Symptome&Gefühle	/	6	Persönliche Beziehungen	/
7	Symptome&Gefühle	-6	7	Persönliche Beziehungen	-5
8	Symptome&Gefühle	-5	8	Persönliche Beziehungen	-3
9	Symptome&Gefühle	-1	9	Persönliche Beziehungen	-1
10	Symptome&Gefühle	-2	10	Persönliche Beziehungen	4
Mittelwert		-3,2	Mittelwert		-1,4
1	Tägliche Aktivitäten	-4	1	Behandlungsaufwand	-2
2	Tägliche Aktivitäten	-4	2	Behandlungsaufwand	-2
3	Tägliche Aktivitäten	-2	3	Behandlungsaufwand	-1
4	Tägliche Aktivitäten	-1	4	Behandlungsaufwand	-1
5	Tägliche Aktivitäten	0	5	Behandlungsaufwand	0
6	Tägliche Aktivitäten	/	6	Behandlungsaufwand	/
7	Tägliche Aktivitäten	-5	7	Behandlungsaufwand	-1
8	Tägliche Aktivitäten	-6	8	Behandlungsaufwand	-3
9	Tägliche Aktivitäten	0	9	Behandlungsaufwand	0
10	Tägliche Aktivitäten	-1	10	Behandlungsaufwand	0
Mittelwert		-2,6	Mittelwert		-1,1
1	Freizeit	-6	1	Gesamt	-20
2	Freizeit	-4	2	Gesamt	-20
3	Freizeit	-1	3	Gesamt	-9
4	Freizeit	-2	4	Gesamt	-9
5	Freizeit	0	5	Gesamt	-1
6	Freizeit	/	6	Gesamt	/
7	Freizeit	-3	7	Gesamt	-21
8	Freizeit	-6	8	Gesamt	-26
9	Freizeit	-1	9	Gesamt	-5
10	Freizeit	2	10	Gesamt	2
Mittelwert		-2,3	Mittelwert		-12,1
1	Arbeit&Schule	-2			
2	Arbeit&Schule	-2			
3	Arbeit&Schule	-1			
4	Arbeit&Schule	-1			
5	Arbeit&Schule	0			
6	Arbeit&Schule	/			
7	Arbeit&Schule	-1			
8	Arbeit&Schule	-3			
9	Arbeit&Schule	-2			
10	Arbeit&Schule	-1			
Mittelwert		-1,4			

Tabelle 19: Übersicht der Veränderungen zum Ausgangswert (Baseline) der einzelnen Patienten im dermatologischen Fragebogen DLQI zum Zeitpunkt nach sechs Monaten in den Einzeldomänen; Einzelwerte und Mittelwerte aller Patienten (Nr. 1-10) in den einzelnen Domänen, „/“ = fehlend

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	9	5,11	1,453	2	4,0	6	6,0	6
1	9	3,89	2,369	0	1,5	6	6,0	6
2	9	3,00	1,871	0	1,5	6	4,0	6
3	9	2,22	1,716	0	1,0	5	4,0	5
6	9	1,89	1,691	0	0,5	5	3,0	5
12	8	1,75	1,165	0	1,0	4	2,0	4

Tabelle 20: Auswertung der Domäne Symptome&Gefühle im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis; N = Anzahl der in die Berechnung eingehenden Patienten

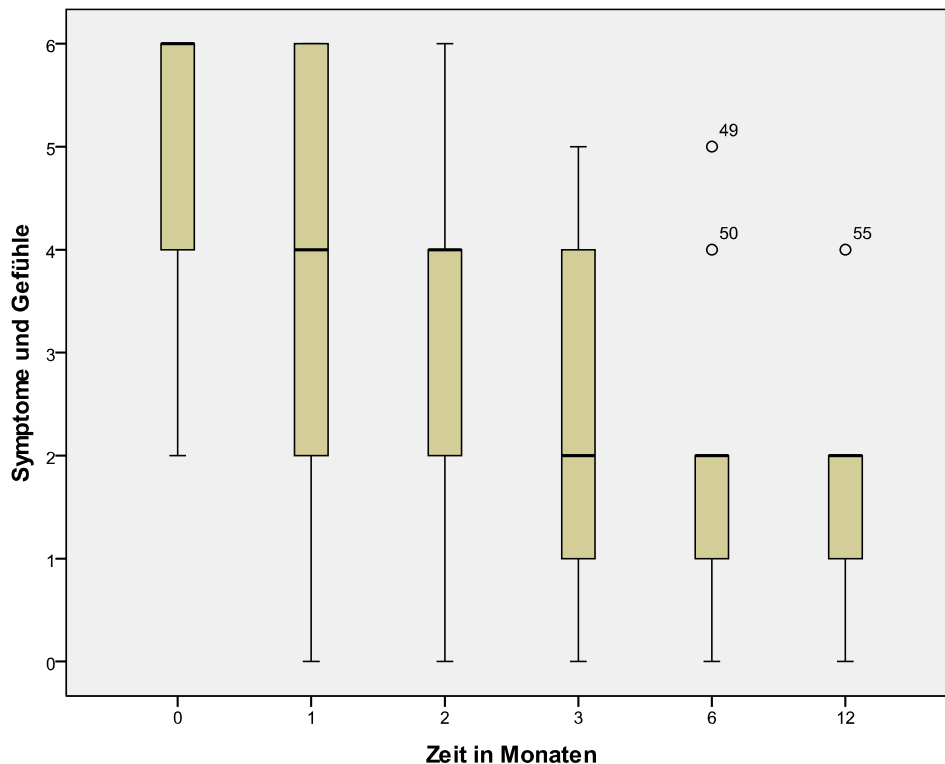


Abbildung 20: Boxplot zur Domäne Symptome&Gefühle im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens

Die Tabelle 20 wie auch Abbildung 20 veranschaulichen die Ergebnisse der Domäne *Symptome&Gefühle* des DLQI. Insbesondere die angegebenen Mittelwerte zeigen einen deutlichen und den insgesamt größten Rückgang des Scores schon nach einem Monat von im Mittel 5,31 auf 3,89 Punkte. Es zeigt sich zudem eine kontinuierliche Reduzierung des mittleren Scores über den

gesamten Verlauf eines Jahres. Nach zwölf Monaten wird ein mittlerer Score von 1,75 bei acht beobachteten Patienten erreicht. Der zu erreichende Maximalwert (als schlechtester Wert für die Lebensqualität bezogen auf die Atopische Dermatitis) liegt in dieser Domäne, wie in Abschnitt „MATERIAL UND METHODEN“ erläutert, bei 6 Punkten.

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	9	3,78	2,279	0	1,5	4	6,0	6
1	9	2,56	2,297	0	0,0	3	5,0	5
2	9	1,89	2,028	0	0,0	2	4,0	5
3	9	1,67	1,658	0	0,0	2	3,0	4
6	9	1,22	1,563	0	0,0	0	2,5	4
12	8	1,00	1,195	0	0,0	1	2,0	3

Tabelle 21: Auswertung der Domäne Tägliche Aktivitäten im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis; N=Anzahl der in die Berechnung eingehenden Patienten

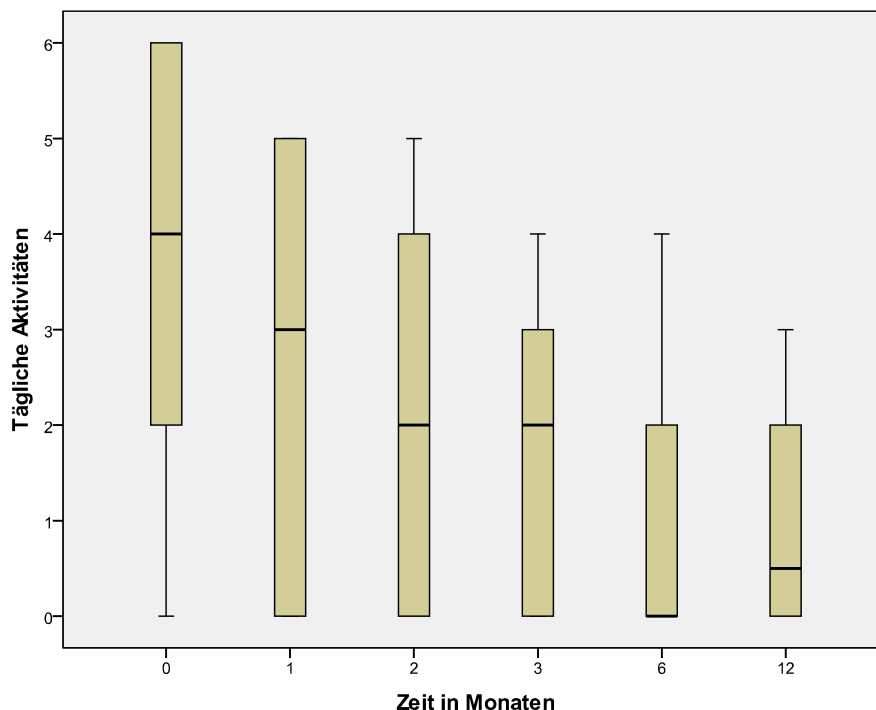


Abbildung 21: Boxplot zur Domäne Tägliche Aktivitäten im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens

Die Domäne *Tägliche Aktivitäten* zeigt einen geringeren Ausgangswert im Vergleich zur bereits beschriebenen Domäne. Hier starteten die Patienten zu Beginn der Therapie mit einem mittleren Wert von 3,78 Punkten im Fragebogen. Nach einem Monat waren es 2,56 Punkte im Mittel, wobei kein Patient mehr den Maximalwert von 6 Punkten angab. Die größte Veränderung zeigt sich zwischen einem Monat und zwei Monaten nach Beginn. Auch hier ist eine kontinuierlich Reduzierung des Scores von Beginn an bis zum Ablauf von zwölf Monaten zu beobachten. Die Werte gehen bis zum Abschluss unserer Beobachtungen bis auf einen Mittelwert von 1,00 Punkten zurück.

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	9	3,78	2,386	0	1,5	4	6,0	6
1	9	2,22	2,386	0	0,0	2	4,5	6
2	9	1,67	2,121	0	0,0	1	3,0	6
3	9	1,67	2,179	0	0,0	1	3,5	6
6	9	1,44	2,404	0	0,0	0	3,5	6
12	8	0,63	0,916	0	0,0	0	1,8	2

Tabelle 22: Auswertung der Domäne *Freizeit* im dermatologischen Fragebogen *DLQI* über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis; N = Anzahl der in die Berechnung eingehenden Patienten

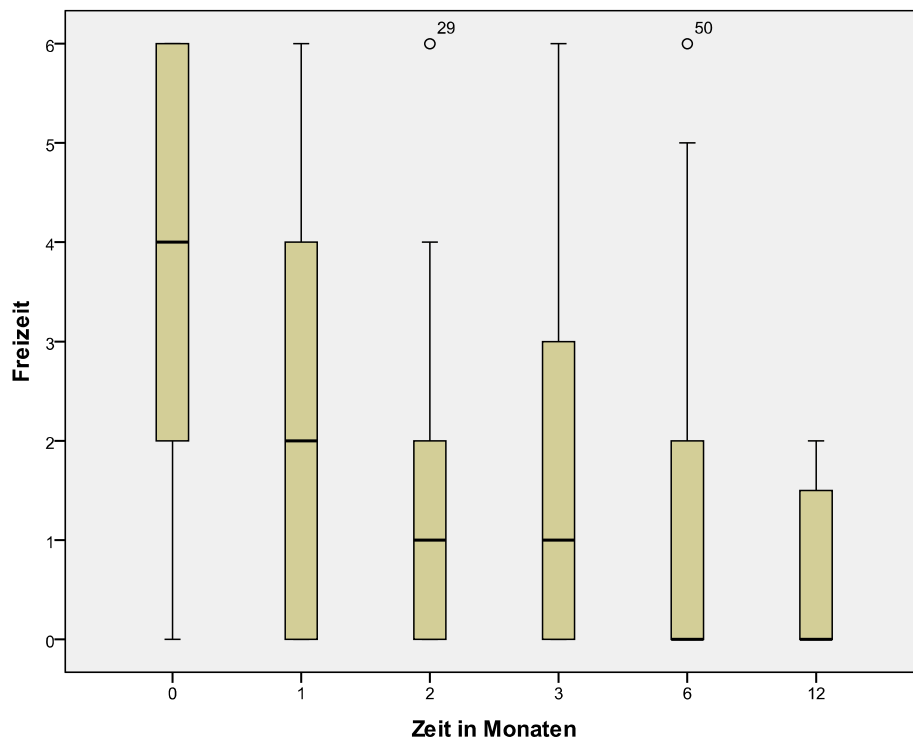


Abbildung 22: Boxplot zur Domäne Freizeit im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens; ° = Ausreißer mit Nummer des Punktwertes

In der Domäne *Freizeit* wurde ein der vorigen Domäne ähnlicher mittlerer Ausgangswert von 3,78 berechnet. Es lässt sich aus Tabelle 22 die größte Differenz zur Baseline nach einem Monat ablesen, nach dem die Patienten des Kollektivs „Asthma+AD“ einen Mittelwert von 2,22 Punkten im Fragebogen angaben. Auch das 75 %-Quantil zeigt einen deutlichen Rückgang von 6,0 auf 4,5 Punkte. Im gesamten Verlauf zeigt sich ein kontinuierlicher Rückgang des Scores, sichtbar vor allem in Mittelwert und Median. Es wurde jedoch zwischen zwei und drei Monaten nach Therapiebeginn eine Erhöhung um 0,5 Punkte im 75 %-Quantil ermittelt. Mit im Mittel 0,63 Punkten und einem Median von 0 Punkten zeigen die Beobachtungen nach einem Jahr minimale Werte, worunter maximal 2 Punkte pro Patient bei acht Patienten ausgewertet wurden.

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	9	1,78	1,093	0	1,0	2	3,0	3
1	9	1,22	1,202	0	0,0	1	2,5	3
2	9	1,00	1,118	0	0,0	1	2,0	3
3	9	0,44	0,726	0	0,0	0	1,0	2
6	9	0,33	0,500	0	0,0	0	1,0	1
12	8	0,38	0,518	0	0,0	0	1,0	1

Tabelle 23: Auswertung der Domäne Arbeit&Schule im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis; N = Anzahl der in die Berechnung eingehenden Patienten

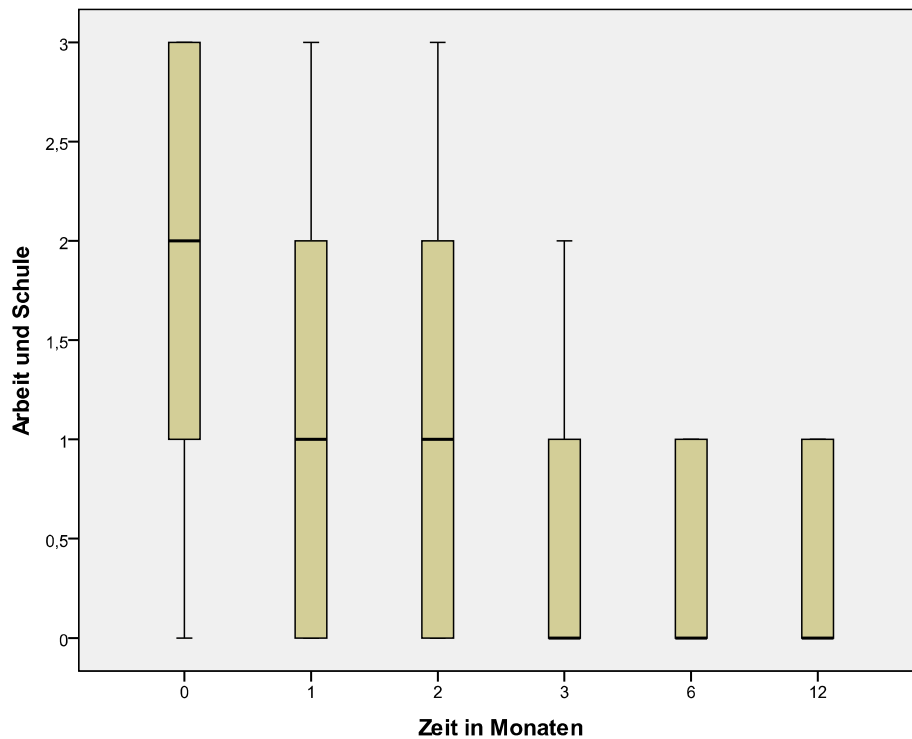


Abbildung 23: Boxplot zur Domäne Arbeit&Schule im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens

Aus Tabelle 23 und Abbildung 23 geht hervor, dass die berechneten Mittelwerte der Scores des DLQI in der Domäne Arbeit&Schule bis zum Ablauf von sechs Monaten während der Therapie mit Omalizumab rückläufig sind. Zu Beginn wurden bei einigen Patienten 0 Punkte, aber bei anderen auch 3 Punkte (maximal anzukreuzende Punktzahl der Domäne), im Mittel 1,78 Punkte

berechnet. Dennoch werden nach drei Monaten im Mittel nur noch 0,44 und maximal 2 Punkte angegeben. Nach sechs Monaten sind es im Mittel noch 0,33 Punkte bei maximal einem Punkt und minimal 0 Punkten in dieser Domäne des Fragebogens. Nach zwölf Monaten zeigt sich bei den im Kollektiv verbliebenen acht Patienten ein etwas höherer Mittelwert von 0,38 Punkten gegenüber 0,33 Punkten nach sechs Monaten.

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	9	2,78	2,224	0	0,5	3	5,0	6
1	9	2,33	2,598	0	0,0	1	5,0	6
2	9	1,89	2,205	0	0,0	1	4,5	5
3	9	1,22	1,787	0	0,0	0	2,5	5
6	9	1,33	1,936	0	0,0	0	3,0	5
12	8	0,50	0,756	0	0,0	0	1,0	2

Tabelle 24: Auswertung der Domäne Persönliche Beziehungen im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis; N = Anzahl der in die Berechnung eingehenden Patienten

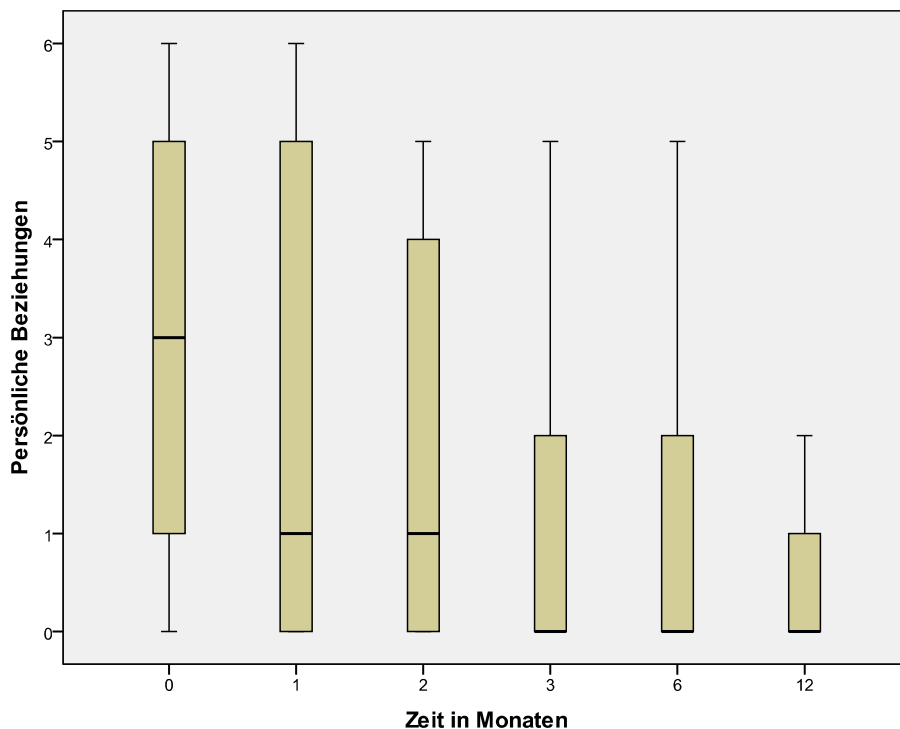


Abbildung 24: Boxplot zur Domäne Persönliche Beziehungen im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens

Die tabellarische Aufführung insbesondere der Mittelwerte wie auch die graphische Darstellung in Abbildung 24 veranschaulichen den Einfluss von Omalizumab auf *Persönliche Beziehungen* der Patienten im besonderen Maße. Alle analysierten Werte gehen schon nach einem Monat und fortführend bis zum Abschluss der Datenerhebung nach einem Jahr zurück. Mit einem mittleren Ausgangswert von 2,78 und einem Mittelwert von 0,5 Punkten nach zwölf Monaten bei maximal 6 möglichen Punkten dieser Domäne zeigt sich eine kontinuierliche Verbesserung des Scores, bei dem vor Therapiebeginn noch maximal 6 und nach zwölf Monaten nur noch maximal 2 Punkte angegeben wurden.

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	9	1,89	1,054	0	1,0	2	3,0	3
1	9	1,44	1,130	0	0,5	1	2,5	3
2	9	1,00	1,000	0	0,0	1	2,0	2
3	9	0,89	0,782	0	0,0	1	1,5	2
6	9	0,78	0,667	0	0,0	1	1,0	2
12	8	0,38	0,518	0	0,0	0	1,0	1

Tabelle 25: Auswertung der Domäne *Behandlungsaufwand* im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis; N = Anzahl der in die Berechnung eingehenden Patienten

Bezüglich der Fragen zum *Behandlungsaufwand* im DLQI geht aus Tabelle 25 und Abbildung 25 hervor, dass der Score über den gesamten Verlauf, sichtbar in Mittelwert und Quantilen, rückläufig ist. Bei einem mittleren Ausgangswert von 1,89 Punkten zeigen sich nach einem wie auch nach zwei Monaten die größten Differenzen (-0,45 bzw. -0,44 Punkte) zu den zuvor erhobenen Werten. Der minimale Score von im Mittel 0,38 Punkten bei maximal einem errechneten Punkt pro Fragebogen wird nach Ablauf von zwölf Monaten unter Therapie mit Omalizumab angegeben.

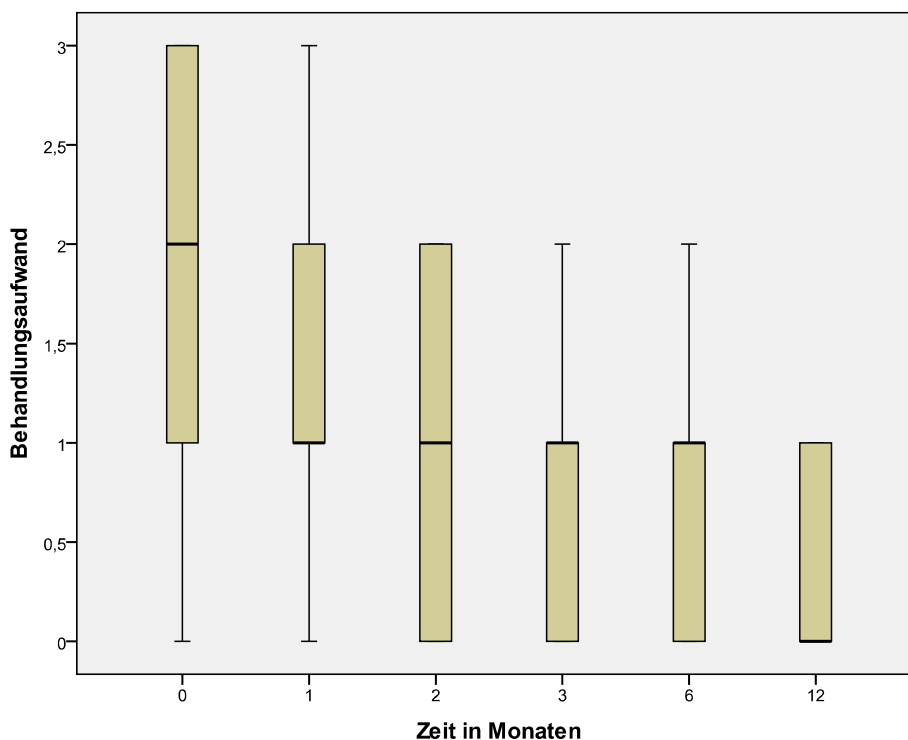


Abbildung 25: Boxplot zur Domäne Behandlungsaufwand im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens

Zeit in Monaten	N	Mittelwert	Standardabweichung	Min	25 %-Quantil	Median	75 %-Quantil	Max
0	9	19,11	9,571	2	10,5	22	27,0	30
1	9	13,67	10,966	0	2,5	16	23,5	28
2	9	10,44	9,735	0	1,5	12	20,0	25
3	9	8,22	8,182	0	2,0	4	15,0	24
6	9	7,00	8,062	0	1,0	3	15,0	20
12	8	4,50	4,071	0	1,0	4	8,5	11

Tabelle 26: Auswertung der Domäne Gesamt im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Statistische Analyse der Punktwerte des Fragebogens im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis; N = Anzahl der in die Berechnung eingehenden Patienten

In der Zusammenschau aller einzelner Kategorien des DLQI kann analog den Auswertungen des AQLQ(S) auch hier die Domäne *Gesamt* den gesamten Verlauf der Lebensqualität der Patienten mit Asthma und Atopischer Dermatitis bezüglich ihrer dermatologischen Erkrankung repräsentie-

ren. Tabelle 26 und Abbildung 26 machen den kontinuierlichen Rückgang des Scores über zwölf Monate deutlich. Gesamtwerte von minimal 0 oder 2 Punkten einschließend, zeigen die Mittelwerte von 19,11 Punkten zu Beginn der Therapie und von 4,50 Punkten nach zwölf Monaten, dass sich die Lebensqualität insgesamt deutlich verbessert. Nach zwölf Monaten werden maximal nur noch 11 Punkte als Summe aller zehn Fragen berechnet. Das 75 %-Quantil liegt am Ende der Beobachtungsphase bei 8,5 Punkten. Die größte Differenz zum vorigen Wert zeigt sich bereits nach einem Monat mit einer Verbesserung um 5,44 Punkte.

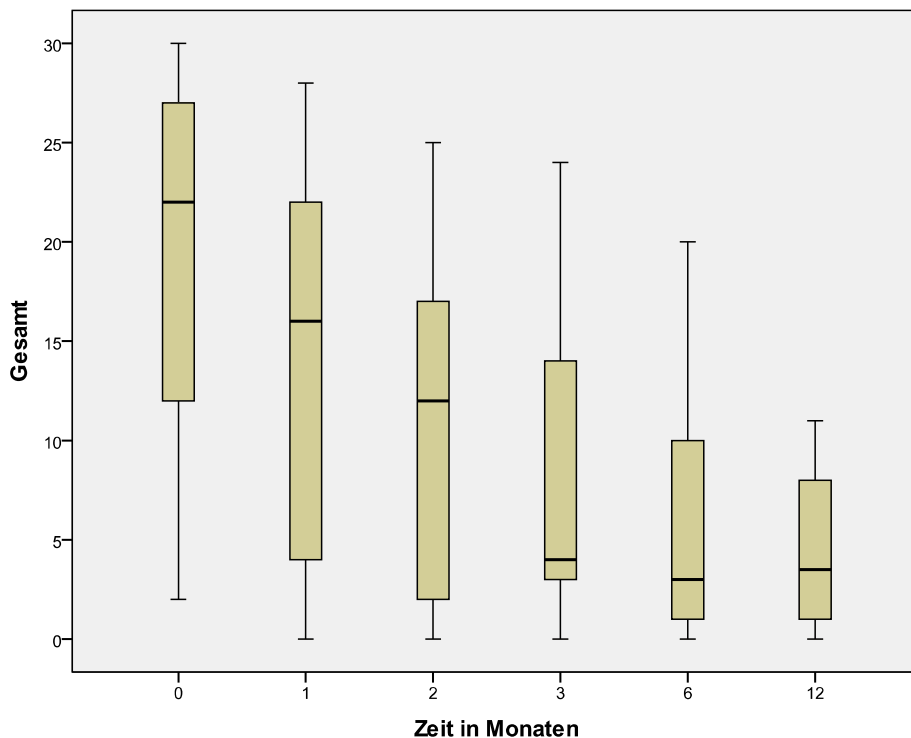


Abbildung 26: Boxplot zur Domäne Gesamt im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Verteilung der Scores (Punktwerte) im Kollektiv „Asthma+AD“ = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, Y-Achse: Punktwert in der Domäne des Fragebogens

Anhand der Tabelle 27 und der als Punktdiagramm graphisch dargestellten einzelnen Veränderungen zur Baseline in der Domäne Gesamt des DLQI über den gesamten Verlauf von zwölf Monaten (Abbildung 27) wird im Folgenden die Zusammensetzung der in die Berechnung der Mittelwerte eingegangenen Differenzen verdeutlicht.

Patient	Zeit in Monaten	Veränderung zur Baseline	Patient	Zeit in Monaten	Veränderung zur Baseline
1	1	1	1	6	-20
2	1	-9	2	6	-20
3	1	-3	3	6	-9
4	1	-8	4	6	-9
5	1	-1	5	6	-1
6	1	/	6	6	/
7	1	0	7	6	-21
8	1	-27	8	6	-26
9	1	0	9	6	-5
10	1	-2	10	6	2
Mittelwert		-5,4	Mittelwert		-12,1
1	2	-4	1	12	-20
2	2	-13	2	12	-19
3	2	-7	3	12	-6
4	2	-11	4	12	-11
5	2	0	5	12	2
6	2	/	6	12	/
7	2	-10	7	12	-22
8	2	-27	8	12	-26
9	2	0	9	12	-16
10	2	-6	10	12	/
Mittelwert		-8,7	Mittelwert		-14,8
1	3	-11			
2	3	-21			
3	3	-9			
4	3	-9			
5	3	-1			
6	3	/			
7	3	-18			
8	3	-24			
9	3	-1			
10	3	-4			
Mittelwert		-10,9			

Tabelle 27: Übersicht der Veränderungen der Punktwerte zum Ausgangswert der Domäne Gesamt im dermatologischen Fragebogen DLQI über die Zeit; Einzelwerte der Patienten und Mittelwerte aller Patienten für jeden Zeitpunkt

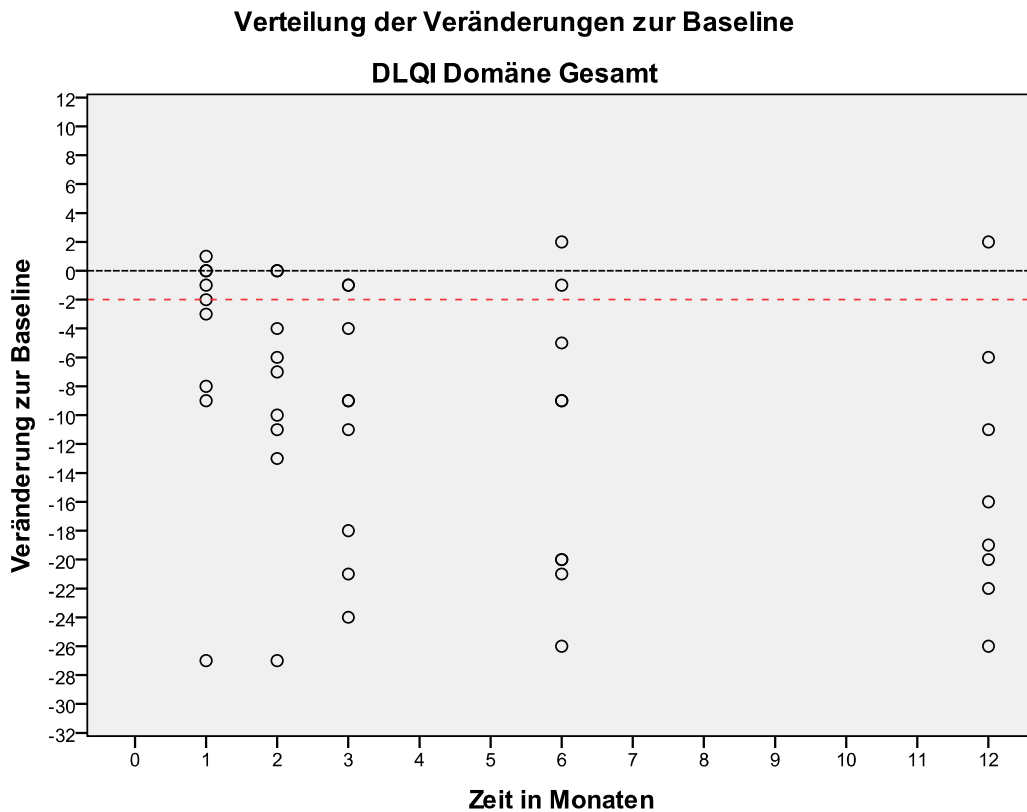


Abbildung 27: Punktdiagramm mit Einzelwerten der Veränderungen zur Baseline (Ausgangswerte) der Domäne Gesamt im dermatologischen Fragebogen DLQI; Kollektiv "Asthma+AD" = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis, ° = Einzelwert eines Patienten

Aus der Abbildung 27 wie auch aus der Tabelle 27 mit den Einzelwerten der neun therapierten Patienten im Kollektiv „Asthma+AD“ geht hervor, dass die Lebensqualität insgesamt bei sechs von neun Patienten (66,7 %) nach einem Monat, bei sieben Patienten (77,8 %) nach zwei Monaten, bei neun Patienten (100,0 %) nach drei Monaten, bei acht Patienten (88,9 %) nach sechs Monaten und bei sieben von acht Patienten (87,5 %) nach zwölf Monaten im Vergleich zum Ausgangswert verbessert war. Ein Patient zeigte bereits nach einem Monat einen Rückgang des Scores um 27 Punkte, hier ist bei einem Patient jedoch auch eine vorläufige Verschlechterung des Scores um einen Punkt festzustellen. Dieser Patient verbesserte seinen Score jedoch nach zwei Monaten bereits um 4 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Ebenfalls zeigte ein Patient eine positive Differenz von 2 Punkten nach sechs Monaten, ein anderer nach zwölf Monaten. Von den zwei Patienten, bei denen nach einem Monat noch keine Änderung des Scores abgelesen werden kann, wurde bei einem Patient nach zwei Monaten eine erste Verbesserung beobachtet, bei dem

anderen Patienten ergab sich erst nach drei Monaten eine Veränderung im Sinne eines reduzierten Punktwertes.

Zeit in Monaten	Gesamt		Veränderung zur Baseline (S)										Mittelwert
			S ≥ -1		-2 ≥ S ≥ -5		-6 ≥ S ≥ -10		-11 ≥ S ≥ -20		-21 ≥ S ≥ -30		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
1	9	100,0	4	44,4	2	22,2	2	22,2	0	0,0	1	11,1	-5,44
2	9	100,0	2	22,2	1	11,1	3	33,3	2	22,2	1	11,1	-8,67
3	9	100,0	2	22,2	1	11,1	2	22,2	2	22,2	2	22,2	-10,89
6	9	100,0	2	22,2	1	11,1	2	22,2	2	22,2	2	22,2	-12,11
12	8	100,0	1	12,5	0	0,0	1	12,5	4	50,0	2	25,0	-14,75

Tabelle 28: : Klassifikation der Veränderungen zur Baseline (S) der Domäne Gesamt im dermatologischen Fragebogen DLQI; Anzahl (N) und Anteil (%) der Patienten mit entsprechenden Veränderungen der Punktwerte über die Zeit; Kollektiv "Asthma+AD" = Asthmatiker mit AD

Die Tabelle 28 macht deutlich, dass zwar nach einem Monat vier Patienten noch keine Veränderung, eine Verschlechterung oder nur eine Veränderung von weniger als einem Punkt zeigen, jedoch nach drei Monaten schon drei Patienten (33,3 %) Veränderungen zwischen -6 und -10 Punkten und sogar zwei (22,2 %) zwischen -21 und -30 Punkten zu ihren Ausgangswerten aufweisen. Nach zwölf Monaten liegt die Hälfte der acht Patienten mit ihren Veränderungen zur Baseline zwischen -11 und -20 Punkten. Der Patient, welcher nach zwölf Monaten mit einer Verschlechterung des Gesamtscores als Einziger eine Veränderung in der untersten Klasse zeigt, hatte im gesamten Verlauf nur Veränderungen zwischen -1 und 2 Punkten (geringe Verbesserungen und Verschlechterungen von Monat zu Monat) in den Fragebögen angegeben.

4.3 Effekte von Omalizumab auf Allergie und Einnahme oraler Corticoide

Insgesamt wurde bei 22 Patienten (88 %) eine bestehende Rhinoconjunctivitis allergica saisonales diagnostiziert, bei 21 Patienten (84 %) konnte eine polyvalente Sensibilisierung gegen ein perenniales Aero- oder Nahrungsmittelallergen (Schimmelpilz, Hausstaubmilben, Tierhaare, Lebensmittel o.ä.) über Prick-Test nachgewiesen werden. Die meisten Patienten (86 %) hatten eine Allergie gegen Hausstaubmilben. Bei drei Patienten (14 %) zeigte sich eine Lebensmittelallergie. In der Gruppe „Asthma+AD“ wurde bei allen Patienten sowohl eine allergische Rhinoconjunctivitis als auch eine mittels Prick-Test nachgewiesene allergische Sensibilisierung auf ein ganzjähriges Allergen diagnostiziert. Wie in der Einleitung erläutert, zählt diese Begleiterkrankung ebenfalls zu den Auswahlkriterien für die Therapie mit Omalizumab und zur Trias der atopischen Genese.

			Rückgang allergischer Beschwerden		Gesamt
			Ja	nein	
Kollektiv	Asthma	Anzahl	6	9	15
		% innerhalb von Kollektiv	40,0 %	60,0 %	100,0 %
		% innerhalb von Rückgang allergischer Beschwerden	75,0 %	56,3 %	62,5 %
		% der Gesamtzahl	25,0 %	37,5 %	62,5 %
	Asthma+AD	Anzahl	2	7	9
		% innerhalb von Kollektiv	22,2 %	77,8 %	100,0 %
		% innerhalb von Rückgang allergischer Beschwerden	25,0 %	43,8 %	37,5 %
		% der Gesamtzahl	8,3 %	29,2 %	37,5 %
	Gesamtkollektiv	Anzahl	8	16	24
		% innerhalb von Gesamtkollektiv	33,3 %	66,7 %	100,0 %
% innerhalb von Rückgang allergischer Beschwerden		100,0 %	100,0 %	100,0 %	
% der Gesamtzahl		33,3 %	66,7 %	100,0 %	

Tabelle 29: Auswertung zur Frage des Rückgangs allergischer Beschwerden; Angabe von Anzahl und Anteilen (%) der Kollektive innerhalb einer Antwort und der Antworten innerhalb eines Kollektivs, Asthma = reine Asthmatiker (15 Patienten), Asthma+AD = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis (9 Patienten)

Nach Ablauf von sechs Monaten konnte bei 53,3 % der Asthmatiker und bei 77,8 % der Komorbiden eine Reduktion oraler Corticoide unter Therapie mit Omalizumab erreicht werden, insgesamt reduzierten 62,5 % der Patienten die Einnahme oraler Corticoide. Eine Reduktion der Dosis wurde nur bei stabilem Allgemeinzustand und Aufrechterhaltung der subjektiven Besserung unter Omalizumab über die folgenden Monate beibehalten.

			Einnahme oraler Corticoide	Gesamt	Orale Corticoide reduziert		Gesamt
			Ja		nein	ja	
Kollektiv	Asthma	Anzahl	15	15	7	8	15
		% innerhalb von Kollektiv	100,0 %	100,0 %	46,7 %	53,3 %	100,0 %
		% innerhalb von Einnahme oraler Corticoide	62,5 %	62,5 %	77,8 %	53,3 %	62,5 %
		% der Gesamtzahl	62,5 %	62,5 %	29,2 %	33,3 %	62,5 %
	Asthma+AD	Anzahl	9	9	2	7	9
		% innerhalb von Kollektiv	100,0 %	100,0 %	22,2 %	77,8 %	100,0 %
		% innerhalb von Einnahme oraler Corticoide	37,5 %	37,5 %	22,2 %	46,7 %	37,5 %
		% der Gesamtzahl	37,5 %	37,5 %	8,3 %	29,2 %	37,5 %
Gesamtkollektiv		Anzahl	24	24	9	15	24
		% innerhalb von Gesamtkollektiv	100,0 %	100,0 %	37,5 %	62,5 %	100,0 %
		% innerhalb von Einnahme oraler Corticoide	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
		% der Gesamtzahl	100,0 %	100,0 %	37,5 %	62,5 %	100,0 %

Tabelle 30: Auswertung zur Frage zur Reduktion von oralen Corticoiden; Angabe von Anzahl und Anteilen (%) der Kollektive innerhalb einer Antwort und der Antworten innerhalb eines Kollektivs, Asthma = reine Asthmatiker (15 Patienten), Asthma+AD = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis (9 Patienten)

4.4 Beurteilungen der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab

4.4.1 Wirksamkeit

Die Auswertungen der Befragung aller Patienten zu ihrer Einschätzung der Wirksamkeit von Omalizumab, bezogen auf ihre vorliegenden atopischen Erkrankungen, werden in Tabelle 29 dargestellt.

		Beurteilung der Wirksamkeit				Gesamt	
		schlecht	Mittelmäßig	gut	exzellent		
Kollektiv	Asthma	Anzahl	4	4	5	2	15
		% innerhalb von Kollektiv	26,7 %	26,7 %	33,3 %	13,3 %	100,0 %
		% innerhalb von Beurteilung der Wirksamkeit	100,0 %	80,0 %	55,6 %	33,3 %	62,5 %
		% der Gesamtzahl	16,7 %	16,7 %	20,8 %	8,3 %	62,5 %
	Asthma +AD	Anzahl	0	1	4	4	9
		% innerhalb von Kollektiv	0,0 %	11,1 %	44,4 %	44,4 %	100,0 %
		% innerhalb von Beurteilung der Wirksamkeit	0,0 %	20,0 %	44,4 %	66,7 %	37,5 %
		% der Gesamtzahl	0,0 %	4,2 %	16,7 %	16,7 %	37,5 %
	Gesamtkollektiv	Anzahl	4	5	9	6	24
		% innerhalb von Gesamtkollektiv	16,7 %	20,8 %	37,5 %	25,0 %	100,0 %
% innerhalb von Beurteilung der Wirksamkeit		100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	
% der Gesamtzahl		16,7 %	20,8 %	37,5 %	25,0 %	100,0 %	

Tabelle 31: Auswertung zur Beurteilung der Wirksamkeit von Omalizumab durch die Patienten; Angabe von Anzahl und Anteilen (%) der Kollektive innerhalb einer Antwort und der Antworten innerhalb eines Kollektivs, Asthma = reine Asthmatiker (15 Patienten), Asthma+AD = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis (9 Patienten)

Die allgemeine retrospektive und subjektive Beurteilung der Wirksamkeit des untersuchten Medikamentes Omalizumab durch die Patienten unserer Studie nach einem Jahr bzw. nach Abbruch der Therapie – die Patientin mit anaphylaktischer Reaktion nach der ersten Gabe von Omalizumab ausgeschlossen – ergab insgesamt eine eher positive Bewertung der Therapie in beiden Kollektiven. In keinem Kollektiv wurde die Frage der Wirksamkeit mit „Verschlechterung der Symptomatik“ beantwortet. Sie taucht daher auch nicht in der Übersicht auf. Dennoch können Unterschiede anhand der Tabelle 31 herausgestellt werden. In der Gruppe der Patienten mit allergischem Asthma bronchiale ohne Atopische Dermatitis gaben vier von 15 Patienten (26,4 %) eine

schlechte Wirksamkeit der Therapie an, ebenfalls vier Patienten (26,4 %) entschieden sich für die Antwort „mittelmäßig“, und fünf Patienten (46,6 %) beurteilten die Wirksamkeit als „gut“ oder „exzellent“. In der Gruppe der Komorbidien bezüglich eines Asthma bronchiale und einer Atopischen Dermatitis gab es niemanden, der die Wirksamkeit der Therapie mit „schlecht“ oder „Verschlechterung der Symptomatik“ beurteilte. Insgesamt fand einer von neun Patienten (11,1 %) die Wirksamkeit „mittelmäßig“, während insgesamt acht Patienten (88,8 %) eine „gute“ oder „exzellente“ Wirksamkeit in der Befragung angaben.

Insgesamt bewerteten 15 von 24 Patienten unserer Studie (62,5 %) die Wirksamkeit als „gut“ oder „exzellent“, fünf Patienten (20,8 %) als „mittelmäßig“ und vier Patienten (16,7 %) als „schlecht“.

4.4.2 Verträglichkeit

		Beurteilung der Verträglichkeit				Gesamt	
		schlecht	mittelmäßig	gut	exzellent		
Kollektiv	Asthma	Anzahl	1	0	12	2	15
		% innerhalb von Kollektiv	6,7 %	0,0 %	80,0 %	13,3 %	100,0 %
		% innerhalb von Beurteilung der Verträglichkeit	100,0 %	0,0 %	70,6 %	50,0 %	62,5 %
		% der Gesamtzahl	4,2 %	0,0 %	50,0 %	8,3 %	62,5 %
	Asthma+AD	Anzahl	0	2	5	2	9
		% innerhalb von Kollektiv	0,0 %	22,2 %	55,6 %	22,2 %	100,0 %
		% innerhalb von Beurteilung der Verträglichkeit	0,0 %	100,0 %	29,4 %	50,0 %	37,5 %
		% der Gesamtzahl	0,0 %	8,3 %	20,8 %	8,3 %	37,5 %
Gesamtkollektiv		Anzahl	1	2	17	4	24
		% innerhalb von Gesamtkollektiv	4,2 %	8,3 %	70,8 %	16,7 %	100,0 %
		% innerhalb von Beurteilung der Verträglichkeit	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
		% der Gesamtzahl	4,2 %	8,3 %	70,8 %	16,7 %	100,0 %

Tabelle 32: Auswertung zur Beurteilung der Verträglichkeit durch die Patienten; Angabe von Anzahl und Anteilen (%) der Kollektive innerhalb einer Antwort und der Antworten innerhalb eines Kollektivs, Asthma = reine Asthmatiker (15 Patienten), Asthma+AD = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis (9 Patienten)

In der Gruppe „Asthma“ beurteilten – wie in Tabelle 32 dargestellt – insgesamt 14 von 15 Patienten (93,3 %) die Verträglichkeit von Omalizumab als „gut“ oder „exzellent“, ein Patient (6,7 %) jedoch als „schlecht“. In der Gruppe „Asthma+AD“ finden sich sieben von neun Antworten (77,8 %) im Bereich „gut“ oder „exzellent“, zwei Patienten (22,2 %) gaben die Antwort „mittelmäßig“, jedoch bewertete kein Patient die Verträglichkeit von Omalizumab als „schlecht“. Insgesamt gaben somit 21 von 24 Patienten (87,5 %) die Antworten „gut“ oder „exzellent“, zwei (8,3 %) die Antwort „mittelmäßig“ und ein Patient (4,2 %) die Antworten „schlecht“ oder „Verschlechterung der Symptomatik“ (nicht in der Tabelle aufgeführt, da diese Antwort nie angekreuzt wurde).

4.5 Nebenwirkungen

			Nebenwirkungen		Gesamt
			nein	ja	
Kollektiv	Asthma	Anzahl	10	5	15
		% innerhalb von Kollektiv	66,7 %	33,3 %	100,0 %
		% innerhalb von Nebenwirkungen	58,8 %	62,5 %	60,0 %
		% der Gesamtzahl	40,0 %	20,0 %	60,0 %
	Asthma+AD	Anzahl	7	3	10
		% innerhalb von Kollektiv	70,0 %	30,0 %	100,0 %
		% innerhalb von Nebenwirkungen	41,2 %	37,5 %	40,0 %
		% der Gesamtzahl	28,0 %	12,0 %	40,0 %
Gesamtkollektiv		Anzahl	17	8	25
		% innerhalb von Gesamtkollektiv	68,0 %	32,0 %	100,0 %
		% innerhalb von Nebenwirkungen	100,0 %	100,0 %	100,0 %
		% der Gesamtzahl	68,0 %	32,0 %	100,0 %

Tabelle 33: Auswertung der bei den Patienten unserer Studie aufgetretenen Nebenwirkungen; Angabe von Anzahl und Anteilen (%) der Kollektive innerhalb einer Antwort und der Antworten innerhalb eines Kollektivs, Asthma = reine Asthmatiker (15 Patienten), Asthma+AD = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis (10 Patienten, davon brach eine Patientin die Therapie nach der ersten Injektion aufgrund von Nebenwirkungen ab)

Unter Therapie mit Omalizumab traten im Zeitraum von zwölf Monaten bei insgesamt acht von 25 Patienten (32,0 %) Nebenwirkungen auf. Wie bereits erwähnt zeigte eine Patientin etwa zwei Stunden nach subcutaner Applikation von 150 mg Omalizumab eine progrediente Dyspnoe im Rahmen eines anaphylaktischen Geschehens, woraufhin die Patientin stationär überwacht werden musste. Eine 85-jährige Patientin mit schwerem Asthma bronchiale entwickelte etwa vier Monate nach Beginn der Therapie schwere entzündliche Veränderungen des gesamten Intimbereichs insbesondere des äußeren Genitals, welche unter gynäkologischer, lokaler Behandlung nicht zurückgingen. Es resultierte hieraus der Abbruch der Therapie mit Omalizumab, um dies als mögliche Ursache der neu aufgetretenen Symptomatik, zu beseitigen. Der Zusammenhang ist jedoch unwahrscheinlich.

Andere Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, leichte Irritationen an der Injektionsstelle wie Kribbeln oder Rötung (bei fünf Patienten, 20 %), Herpes Zoster (bei einer Patientin, 4 %), Blähungen (bei einer Patientin, 4 %), Übelkeit und Schwindel (bei einer Patientin, 4 %) oder Muskelkrämpfe (bei einer Patientin, 4 %).

4.6 Nicht-parametrische Tests zur Überprüfung der Hypothesen

Zur Prüfung der aufgestellten Hypothesen wurden verschiedene statistische, nicht-parametrische Tests durchgeführt.

H₀₁: Für die Therapie der AD bei Patienten mit AD und Asthma bronchiale wird eine andere Omalizumab-Dosis benötigt als für die Therapie des Asthma bronchiale bei Asthmatikern ohne AD.

Zur Überprüfung der ersten Hypothese (H₀₁) wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ angewendet. Dieser war bezogen auf die nötige Dosis von Omalizumab für die beiden Gruppen „Asthma“ und „Asthma+AD“ nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,568.

H₀₂: Die Gesamt-IgE-Werte vor Therapiebeginn unterscheiden sich nicht in den beiden Gruppen „Asthma“ und „Asthma+AD“.

Die zweite Hypothese (H₀₂) wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,003$ abgelehnt.

H₀₃: Die Merkmale „Veränderung zur Baseline in der Domäne *Gesamt* des DLQI nach 6 Monaten“ als Wirkung auf die auf die AD-bezogene Lebensqualität und „Gesamt-IgE zu Beginn der Therapie“ größer oder kleiner als 700 IU/ml sind voneinander abhängig.

		Veränderung zur Baseline nach sechs Monaten in der Domäne <i>Gesamt</i>		Gesamt
		≥ -1	< -1	
Gesamt-IgE vor Therapiebeginn	≤ 700 IU/ml	1	1	2
	> 700 IU/ml	1	6	7
Gesamt		2	7	9

Tabelle 34: Übersicht über Gesamt-IgE-Werte im Serum zu Beginn der Therapie und Veränderungen zur Baseline nach sechs Monaten; Kollektiv "Asthma+AD" = Asthmatiker mit Atopischer Dermatitis

Mit Hilfe des Fisher-Exact-Tests (auch "Exakter Test nach Fisher" genannt) sollte die dritte Hypothese (H₀₃) überprüft werden. Bei dieser Analyse ergab sich für die in Tabelle 29 aufgeführten Merkmale *Gesamt-IgE vor Beginn der Therapie* und *Veränderung des Scores der Domäne Gesamt des AQLQ(S) zur Baseline nach sechs Monaten* ein p von 0,417, weshalb H₀₃ nicht abgelehnt werden kann.

H₀₄: Eine erreichte Reduktion von oralen Corticoiden steht mit der Wirkung von Omalizumab auf die Lebensqualität der Patienten mit Asthma bronchiale zum Zeitpunkt nach sechs Monaten in Zusammenhang.

Zur Überprüfung der Hypothese H₀₄ wurde ebenfalls der Fisher-Exact-Test herangezogen. Der Test auf Unabhängigkeit der Merkmale „Reduktion oraler Corticoide“ und „Veränderung des Scores in der Domäne *Gesamt* des AQLQ(S) nach sechs Monaten“ ergab einen p-Wert, der mit 0,054 an der Grenze zum Ablehnungsbereich liegt.

4.7 Korrelationsanalysen

Für die Merkmale Alter zu Beginn der Therapie, Gesamt-IgE vor Therapiebeginn, nötige Dosis von Omalizumab und Körpergewicht der Patienten wurden Korrelationsanalysen nach Spearman mit den Merkmalen „Veränderungen des Scores der Domäne *Gesamt* des AQLQ(S) zur Baseline nach sechs Monaten“ und „Veränderungen des Scores der Domäne *Gesamt* des DLQI zur Baseline nach sechs Monaten“ als Wirkungsparameter von Omalizumab auf die Lebensqualität bezüglich der Erkrankungen Asthma bronchiale und Atopische Dermatitis durchgeführt. Der Zeitraum nach sechs Monaten wurde hier für die Korrelationen ausgewählt, da dieser repräsentativ für die Wirksamkeit ist. Der Beobachtungszeitraum zur Effektivitätsprüfung für Omalizumab liegt bei mindestens drei bis vier Monaten Therapie (siehe Abschnitt 6 der Einleitung).

Für das **Kollektiv „Asthma“** ergab sich für die Analyse von Alter und Wirkung auf die Lebensqualität bezüglich des *Asthmas* eine signifikante negative Korrelation ($p=0,03$) mit r_s von $-0,601$. Bezüglich Gesamt-IgE-Wert und Wirkung wurde eine nicht signifikante Korrelation mit $p=0,212$ und $r_s=0,371$ ermittelt. Die Merkmale Dosis und Wirkung korrelierten nicht signifikant ($p=0,463$) mit $r_s=0,223$. Die Merkmale Körpergewicht und Wirkung ergaben eine nichtsignifikante Korrelation ($p=0,335$) von $r_s=0,291$.

Die Analysen für das **Kollektiv „Asthma+AD“** zeigten abweichende Werte. Für die Korrelation zwischen Alter und Wirkung auf die Lebensqualität bezüglich des *Asthmas* ergab sich keine signifikante Korrelation mit $p=0,847$ und $r_s=-0,075$. Die Merkmale Gesamt-IgE und Wirkung auf die Lebensqualität bezüglich Asthma ergaben in der Analyse einen Korrelationskoeffizienten von $r_s=-0,343$, der Zusammenhang war nicht signifikant. Für die Merkmale Dosis und Wirkung wurde eine nichtsignifikante Korrelation mit $r_s=0,206$ berechnet. Bei der Analyse von Körpergewicht und Wirkung ergab sich ebenfalls eine nichtsignifikante Korrelation mit $r_s=0,360$.

Bezüglich ihrer *Atopischen Dermatitis* korrelierten die Merkmale Alter und Wirkung nicht signifikant mit $r_s=0,315$. Für die Merkmale Körpergewicht und Wirkung wurden hier eine nicht signifikante negative Korrelation ($p=0,233$) mit $r_s=-0,443$ berechnet. Die Analyse von Gesamt-IgE zu Beginn der Therapie und Wirkung auf die Lebensqualität bezüglich der Atopischen Dermatitis zeigte einen nicht signifikanten Zusammenhang ($p=0,186$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r_s=0,485$. Die Merkmale Dosis und Wirkung ergaben in der Analyse eine nicht signifikante ($p=0,082$) positive Korrelation von $r_s=-0,609$. Die Signifikanz ist aufgrund des Bereichs zwischen $0,05$ und $0,1$ zu diskutieren.

5 Diskussion

5.1 Einführung

Der monoklonale Anti-Immunglobulin(Ig)E-Antikörper Omalizumab wurde bezüglich seiner Wirkung auf allergische respiratorische Erkrankungen bereits in zahlreichen Studien untersucht. Bei Patienten mit allergischem Asthma reduziert Omalizumab signifikant die Rate an Exazerbationen und Hospitalisierungen, das Auftreten von Symptomen sowie den Einsatz inhalativer Corticosteroide (Ayres et al., 2004; Busse et al., 2001; Corren et al., 2003; Holgate et al., 2004; Milgrom et al., 1999). Außerdem wurde gezeigt, dass Patienten mit Asthma bronchiale und konkomitanter perennialer allergischer Rhinitis von einer Therapie mit Omalizumab profitieren (Ädelroth et al., 2000; Casale et al., 2001; Vignola et al., 2004).

Der Einfluss von Omalizumab auf die Lebensqualität von Patienten wurde in größeren Studien bisher nur für die atopischen Krankheitsbilder Asthma bronchiale und allergische Rhinitis gezeigt. Unsere Studie beschäftigt sich neben der Evaluation der Lebensqualität bezogen auf Asthma zudem mit dem Effekt von Omalizumab auf die Atopische Dermatitis im Hinblick auf die darauf bezogene Lebensqualität der Patienten mit Asthma und konkomitanter AD.

Bisherige Publikationen zum Einfluss von Omalizumab auf die LQ von Asthmatikern

Wie bereits erwähnt, wurden seit der Zulassung im Jahr 2003 bis heute viele umfangreiche Studien zu Auswirkungen einer Therapie mit Omalizumab auf die Lebensqualität von Patienten mit allergischem Asthma bronchiale publiziert. Einige wichtige Veröffentlichungen werden als Grundlage für die Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit herausgestellt.

Neben der Zulassungsstudie INNOVATE (Humbert et al., 2004) untersuchten fünf randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studien die Effektivität von Omalizumab in Hinblick auf eine ICS-Reduktion, auf Exazerbationen und auf die Asthma-bezogene Lebensqualität (Busse et al., 2001; Buhl et al., 2001a; Finn et al., 2003; Holgate et al., 2004; Lemanske et al., 2002; Solèr et al., 2001; Vignola et al., 2004). Trotz individueller Unterschiede lag diesen Studien ein insgesamt ähnliches Studiendesign bei der Untersuchung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma bronchiale zugrunde. Der Beobachtungszeitraum unter Therapie mit Omalizumab begrenzte sich auf insgesamt maximal 52 Wochen. Übereinstimmend war außerdem in allen Studien eine Einteilung des Zeitraumes in verschiedene auf die Einnahme von ICS bezogene Phasen. So wurde neben anderen zu untersuchenden Parametern die Lebensqualität unter Einsatz des AQLQ bzw. des

PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) (Lemanske et al., 2002) nach einer Startphase ohne Omalizumab von vier bis zwölf Wochen (definiert als Zeitpunkt 0), nach einer Zeitspanne von zwölf Wochen, in der durchgehend neben Omalizumab eine optimierte ICS-Dosis verabreicht wurde, und nach weiteren zwölf Wochen (Woche 28), in denen die ICS-Dosis kontinuierlich, so weit wie möglich, unter bestehender Asthmakontrolle reduziert wurde. An diese 28 Wochen Therapie mit Omalizumab unter Ausschluss anderer Asthmamedikation außer ICS wurde in einigen Studien noch eine 24-wöchige Nachbeobachtungsphase angeschlossen (Buhl et al., 2002a; Busse et al., 2001; Finn et al., 2003; Solèr et al., 2001). In dieser durften nach Absetzen von Omalizumab sowohl die niedrigste für die Kontrolle des Asthmas noch effektive ICS-Dosis als auch andere Notfallmedikamente zusätzlich zu Omalizumab eingesetzt werden. In allen diesen publizierten Studien wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität über alle Domänen hinweg konstatiert, die Veränderungen der Scores waren dabei zudem signifikant höher als die der mit Placebo behandelten Patienten.

Aufgrund der unterschiedlichen Studienstruktur dieser Studien zu unserem Aufbau, ist die direkte Vergleichbarkeit der Daten nur begrenzt gegeben. Die einzelnen Intervalle unserer Untersuchung decken sich am ehesten in der Erhebung der Daten nach sechs Monaten mit denen anderer Studien, da bis zu diesem Zeitpunkt orale Corticoide und andere Dauermedikation des schweren Asthma bronchiale (LABA, ICS etc.) noch kontinuierlich parallel zur Therapie mit Omalizumab unverändert eingenommen wurden. In der Regel wurden orale Corticosteroide in unserer Studie erst nach Ablauf von sechs Monaten reduziert. Somit werden die Veränderungen zur Baseline in unserer Studie im Folgenden mit denen anderer Studien am Ende der stabilen Corticoidphase verglichen, welche meist nach 16 Wochen (also ca. vier Monaten) erhoben wurden. Nach diesem Zeitraum wurden in unserer Studie keine Werte erhoben. Es ist also grundsätzlich – folgt man der Annahme eines kontinuierlich steigenden Effektes des Medikamentes über die Therapiedauer hinweg – von eher höheren Werten in unserer Studie im Vergleich zu anderen Studien auszugehen, zumal unserer Patienten sich bewusst für eine Therapie mit Omalizumab entschieden hatten, wohingegen andere Vergleichsstudien verblindet waren.

Der psychologische Aspekt bezogen auf das Wissen der Patienten, eine neue Therapieoption in ihrer schwer zu kontrollierenden Erkrankung erhalten zu können, im Einfluss auf ihr Befinden, ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Dennoch könnte die Tendenz der Werte

in ihrer Entwicklung über die Zeit Hinweise auf die Wirksamkeit von Omalizumab geben, da Ausgangswerte vor Therapiebeginn erhoben wurden.

Bisherige Publikationen zum Einfluss von Omalizumab auf die Lebensqualität von Patienten mit AD

Bezogen auf die Atopische Dermatitis wurde bisher noch keine Studie zum Einfluss von Omalizumab auf die Lebensqualität von Patienten mit Atopischer Dermatitis publiziert. Es stehen somit keine Vergleichswerte für unsere Studienergebnisse zur Verfügung, dennoch können andere Aussagen bezüglich der Wirkung von Omalizumab auf die Hauterkrankung für die Diskussion unserer Ergebnisse herangezogen werden.

5.2 Einfluss von Omalizumab auf die LQ von Patienten mit Asthma

In der hier vorgestellten prospektiven Studie zeigte sich in allen Domänen, die Domäne *Gesamt* eingeschlossen, ein ähnlicher Verlauf im Kollektiv „Asthma“. Die niedrigsten Scores für die Lebensqualität fanden sich in allen Bereichen des AQLQ(S) vor Beginn der Therapie. Die mittleren Ausgangswerte der Patienten waren dabei 3,40 Punkte für *Symptome*, 3,18 Punkte für *Beeinträchtigung bei Tätigkeiten*, 3,36 Punkte für *Gefühle*, 3,07 Punkte für den Bereich *Umwelt* und 3,28 Punkte als *Gesamtscore*. Im Bereich *Umwelt* hatten die Patienten mit Asthma bronchiale somit im Mittel die niedrigsten bzw. schlechtesten Ausgangswerte, im Bereich *Symptome* die höchsten bzw. besten.

Für den Gesamtpunktwert lieferte die INNOVATE-Studie ein ähnliches, aber dennoch etwas höheres Ergebnis. Bei 209 mit Omalizumab behandelten Patienten ergab sich dort ein Mittelwert von 3,9 Punkten (Humbert et al., 2004). Im Gesamtscore wie in allen Einzeldomänen lieferten auch die bereits aufgeführten fünf doppelt-verblindeten Studien insgesamt höhere mittlere Ausgangswerte mit 4,0 Punkten (Busse et al., 2001; Finn et al., 2003), 4,43 Punkten (Buhl et al., 2001a; Solèr et al., 2001), 5,5 Punkten im PAQLQ (Lemanske et al., 2002), 4,9 Punkten bei Holgate und Mitarbeitern mit 126 behandelten Patienten (Niebauer et al., 2006) und 4,0 Punkten in der SOLAR-Studie von Vignola et al. (2004). Der höchste Score im Vergleich zu den anderen Einzeldomänen ergab sich auch bei Finn et al. (2003) im Bereich *Symptome*, in den Studien von Buhl und Mitarbeitern sowie Holgate und Mitarbeitern waren hingegen die höchsten Scores der Baseline in der Domäne *Gefühle* (4,2 Punkte) bzw. *Beeinträchtigung bei Tätigkeiten* (activities)

(4,76 Punkte) zu finden (Buhl et al., 2001a; Niebauer et al., 2006). Zwei Studien zeigten unserer Studie entsprechend ebenfalls in der Domäne *Umwelt* die geringsten Ausgangswerte (Finn et al., 2003; Niebauer et al., 2006), eine andere hingegen wies den geringsten Wert im Bereich *Beeinträchtigung bei Tätigkeiten* (dort „activities“ genannt) auf (Buhl et al., 2001a). Die Auswertung des AQLQ(S) im Kollektiv „Asthma+AD“ zeigte in unserer Studie eher diesen Studien ähnliche Ausgangswerte. Wir ermittelten mittlere Werte zwischen 4,28 (Symptome) und 4,62 (Gefühle) Punkten. Die insgesamt besseren Scores dieses Patientenkollektivs lässt sich zum Teil damit erklären, dass bei diesen Patienten zwar wie auch im Kollektiv „Asthma“ ein mittelschweres bis schweres Asthma bronchiale vorlag, hierunter jedoch mittels Maximaltherapie bei einigen Patienten eine bessere Asthmakontrolle erreicht werden konnte. In diesem Kollektiv kam Omalizumab insbesondere wegen einer erhofften Corticoidreduktion zur Minimierung der damit verbundenen Nebenwirkungen zum Einsatz.

Über den Verlauf von sechs Monaten zeigte sich nach ein, zwei und drei Monaten bis hin zu sechs Monaten eine kontinuierliche Zunahme des Scores über alle Domänen des AQLQ(S), den Gesamtscore eingeschlossen, hinweg. Nach zwölf Monaten ging in allen Domänen der Score im Vergleich zu sechs Monaten wieder leicht zurück, jedoch erreichten die Patienten auch zum Ende der Beobachtungsphase im Mittel nicht ihre Ausgangswerte. Eine mögliche Erklärung für den Rückgang des Scores könnte die bei acht Patienten (53,3 %) des Kollektivs „Asthma“ dokumentierte Reduktion der Einnahme oraler Corticosteroide in diesem Zeitraum zwischen sechs und zwölf Monaten nach Beginn der Therapie mit Omalizumab geben.

Die Differenz der Mittelwerte der Scores bei Abschluss der Beobachtung nach einem Jahr zu den mittleren Ausgangswerten in den einzelnen Domänen lag für die Bereiche *Symptome*, *Beeinträchtigung bei Aktivitäten* und *Gefühle* bei immer noch ca. 1,2 Punkten, für den Bereich *Umwelt* bei 0,5 Punkten und für den Gesamtscore ebenfalls bei 1,2 Punkten, so dass nach der Definition von Juniper et al. (1994) im Mittel in allen Bereichen eine klinisch signifikante Veränderung des Lebensqualitätsscores ($\geq 0,5$ Punkte) erreicht wurde.

Die höchsten Mittelwerte waren in unserer Studie übereinstimmend in allen Domänen des AQLQ(S) nach Ablauf von sechs Monaten zu beobachten. In diesem Zeitraum, in dem die Patienten ihre ursprüngliche Maximaltherapie mit ICS und LABA neben der Therapie mit Omalizumab konstant fortführten, erreichten die Patienten im Mittel die stärksten Veränderungen ihres Scores zur Baseline.

Die mittleren Veränderungen zur Baseline wurden in unserer Studie für das Kollektiv „Asthma“ mit 1,6 Punkten für den Gesamtscore, mit der größten Steigerung um 1,5 Punkte in der Domäne *Symptome*, mit 1,2 Punkte in der Domäne *Beeinträchtigung bei Tätigkeiten*, 0,5 Punkten in der Domäne *Gefühle* und 1,2 Punkten in der Domäne *Umwelt* berechnet. Sie liegen damit insgesamt etwas höher als in der INNOVATE Studie, in der nach konstanter Begleitmedikation unter Omalizumab-Therapie der AQLQ nach 28 Wochen, evaluiert wurde. Hier ergaben sich mittlere Veränderungen zur Baseline zwischen 0,89 (Umwelt) und 0,95 (Gefühle) Punkten (Humbert et al., 2004). Die angegebenen Domänen mit der höchsten Veränderung decken sich in zwei Studien mit unseren Ergebnissen. Auch bei Buhl et al. (2001a) und Finn et al. (2003) mit 0,97 Punkten weist die Domäne *Symptome* am Ende der Steroid-stabilen Phase (nach 16 Wochen) die stärkste Verbesserung des Scores bei insgesamt niedrigeren Veränderungen im Vergleich zu unseren Studienergebnissen auf.

Die Verteilung der Veränderungen des Gesamtscores der Lebensqualität zum Ausgangswert (Veränderungen der Gesamtpunktzahlen im AQLQ(S) nach sechs Monaten) lieferte in unseren Kollektiven „Asthma“ und „Asthma+AD“ verschiedene Ergebnisse. Unter den reinen Asthmatikern erreichten insgesamt 86,9 % der Patienten eine mindestens minimale klinisch signifikante Veränderung ($\geq 0,5$ Punkte), 69,2 % eine moderate ($\geq 1,0$ Punkte) und 53,8 % sogar eine große Veränderung ($\geq 1,5$ Punkte) der Asthma-bezogenen Lebensqualität. Von den Patienten mit konkomitanter AD erwirkte die Therapie mit Omalizumab bezogen auf das Asthma bronchiale bei 66,6 % eine mindestens minimale signifikante Veränderung, bei 44,4 % eine moderate und bei 22,2 % eine große Veränderung der Lebensqualität nach sechs Monaten. Hier ist nach zwölf Monaten jedoch aufgrund der weiteren Steigerung des Scores bis nach einem Jahr Therapie von entsprechend höheren Anteilen profitierender Patienten zum Abschluss unserer Beobachtungen auszugehen. Dies wurde jedoch nicht im Einzelnen untersucht. Die Publikationen anderer Autoren ähneln auch in dieser Auswertung eher den Werten des Kollektivs „Asthma+AD“. Humbert et al. (2004) berichtete von 60,8 %, welche eine mindestens minimale signifikante Veränderung zeigten. 45,1 % wiesen eine moderate und 27,5 % eine große Veränderung der über den AQLQ erhobenen Lebensqualität auf.

Auch Buhl und Mitarbeiter zeigten in ihrer Studie anhand einer Graphik Veränderungen von $\geq 0,5$ Punkten bei mehr als 60 % der Patienten und eine große Veränderung bei mehr als 20 % der Patienten, welche mit Omalizumab therapiert wurden. Unter den 268 Patienten einer anderen

Studie wurde bei insgesamt 64,1 % eine mindestens minimale signifikante klinische Veränderung beobachtet, 28,3 % zeigten eine Veränderung um $\geq 1,5$ Punkte (Finn et al., 2003).

In den Untersuchungen von Vignola und Mitarbeitern wurden mit dem Erhebungszeitpunkt nach 28 Wochen eher mit unserem Patientenkollektiv „Asthma“ korrelierende Ergebnisse vorgestellt. Nach insgesamt sieben Monaten Therapie mit Omalizumab und konstanter Fortführung der Einnahme von Controllern wurden 78,8 % mit einer minimalen, 67,3 % mit einer moderaten und 48,1 % mit einer großen Veränderung der Lebensqualität im AQLQ vorgestellt (Vignola et al., 2004).

Anhand des Vergleichs dieser Ergebnisse könnte vermutet werden, dass eine Verlängerung der stabilen Corticoidphase in den Plazebo-kontrollierten Studien möglicherweise eine Erhöhung der von einer Therapie mit Omalizumab gering bis stark profitierenden Anteile der Patienten hätte erwirken können. Dennoch kann auch mittels der Ergebnisse unserer Studie keine Aussage darüber gemacht werden, ob der Langzeitverlauf über ein Jahr unter stabiler Corticoidgabe bessere Erfolge geliefert hätte.

In unserer Studie korrelierte keines der Merkmale Gesamt-IgE vor Beginn der Therapie, Körpergewicht und Dosis signifikant mit der Wirkung von Omalizumab auf die Lebensqualität bezüglich des Asthma bronchiale. Lediglich im Kollektiv „Asthma“ ergab sich eine schwach signifikante ($p=0,03$) negative Korrelation mit $r_s=-0,601$. Somit sind diese Merkmale in unserer Studie auch keine Prädiktoren dafür, welche Patienten von einer Therapie mit Omalizumab profitieren.

5.3 Einfluss von Omalizumab auf die LQ von Patienten mit AD

Die Auswertung des DLQI der Patienten mit Asthma bronchiale und Atopischer Dermatitis im Verlauf eines Therapiejahres zeigte bezüglich der zeitlichen Entwicklung der Gesamtscores keine mit den Ergebnissen des AQLQ(S) übereinstimmenden Ergebnisse.

Über nahezu alle Domänen des Fragebogens hinweg, den Gesamtscore eingeschlossen, kam es bezogen auf die Mittelwerte der Scores zu einem kontinuierlichen Rückgang bis einschließlich nach einem Jahr. Lediglich in der Domäne *Arbeit&Schule* zeigte sich eine minimale Verschlechterung am Endpunkt von 0,05 Punkten im Vergleich zum Mittelwert nach sechs Monaten. Zudem zeigten alle Einzeldomänen insgesamt die größte Verbesserung des Scores pro Zeitraum (innerhalb eines Monats) bereits einen Monat nach Therapiebeginn. Im Bereich *Persönliche Beziehungen* kam es zudem noch zu einer starken Verbesserung in den letzten sechs Monaten des Beo-

bachtungszeitraums. Auch zwischen dem ersten und zweiten Behandlungsmonat waren die Scores in den meisten Domänen noch ähnlich stark rückläufig wie in den ersten vier Wochen. Im Gesamtscore kam es zu einer mittleren Veränderung von insgesamt 5,44 Punkten bereits nach einem Monat, was der Definition nach schon einer geringen Veränderung der Lebensqualität entspricht (Finlay und Kahn, 1994).

Die Auswertungen von Anteilen der profitierenden Patienten über die Zeit lieferten dem geschilderten Verlauf der Einzeldomänen entsprechende Ergebnisse. Nach einem Monat konnte bei sechs von neun Patienten (66,7 %) bereits ein verbesserter Gesamtscore nachgewiesen werden. Davon lag ein Drittel der Patientenwerte in der Kategorie „geringer Effekt“, ein Drittel zeigte bereits nach einem Monat einen moderaten und eine Patientin sogar einen großen Effekt von der Therapie mit Omalizumab auf die Lebensqualität bezogen auf die dermatologische Erkrankung im Alltag. Von den drei Patienten, die zu diesem Zeitpunkt keine Verbesserung der Lebensqualität angaben, ergab sich bei einem Patienten ein schlechterer und bei zwei Patienten ein unveränderter Score im Vergleich zu ihren Ausgangswerten. Für den Patienten mit einem erhöhten Score nach einem Monat wurde jedoch nach zwei Monaten ein um 4 Punkte erniedrigter Score zur Baseline berechnet. Die anderen beiden Patienten gaben eine positive Wirkung auf die Lebensqualität anhand des DLQI nach zwei bzw. nach drei Monaten an.

Neben einem Patienten, welcher die Therapie aufgrund mangelnden Effekts von Omalizumab auf das Asthma bronchiale nach sechs Monaten abbrach, wiesen die Werte einer Patientin nach zwölf Monaten eine Verschlechterung zum Ausgangswert auf. Hingegen wurden bei den sieben anderen Patienten übereinstimmend deutlich verbesserte Werte zum Ausgangswert festgestellt. Hierunter konnte sogar bei sechs Patienten eine Verbesserung im Vergleich zu ihren Werten nach einem Monat beobachtet werden. Beispielsweise lagen die Differenzen eines Patienten nach einem Monat noch bei +1 Punkt, nach zwölf Monaten jedoch bei -20 Punkten, eine Patientin hatte schon nach einem Monat eine Differenz von -27 Punkten zur Baseline im Gesamtscore, welche auch nach einem Jahr Therapie mit -26 Punkten noch nahezu konstant blieb. Analysiert man die Werte der Patientin mit dem verschlechterten Score nach zwölf Monaten genauer, so sieht man, dass diese schon mit nur einem sehr geringen Gesamtscore des DLQI von 2 Punkten in die Therapie mit Omalizumab einstieg. Die Ausgangswerte der anderen Patienten lagen zwischen 9 und 30 Punkten. Insgesamt schwankten ihre Werte im Verlauf der Beobachtungen nur zwischen 1 und 4 Punkten, sodass hier insgesamt von keinem bedeutenden negativen oder positiven Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität gesprochen werden kann. Zudem kann anhand des DLQI gezeigt

werden, dass sich die Patientin in ihrem Alltag kaum durch die Hauterkrankung beeinträchtigt fühlte. Die Ausdehnung der Atopischen Dermatitis war zur Zeit unserer Studie bei ihr lediglich auf einen kleinen Bereich der Kopfhaut begrenzt. Sie erhielt ermittelt aus Körpergewicht und Gesamt-IgE (mit 700 IU/ml innerhalb der Dosierungstabelle) eine Dosis von 300 mg alle zwei Wochen. Die lokale Begrenzung der Atopischen Dermatitis könnte bei dieser Patientin somit den im Vergleich zu anderen Patienten aus dem Kollektiv „Asthma+AD“ niedrigen Gesamt-IgE-Wert vor Beginn der Therapie und die geringe Veränderung des DLQI-Scores erklären.

Die Zusammenschau der mittleren Veränderungen zur Baseline im gesamten Zeitverlauf unter Therapie mit Omalizumab liefert Differenzen von gerundet -5 Punkten nach einem, -9 Punkten nach zwei, -11 Punkten nach drei, -12 Punkten nach 6 und -15 Punkten nach zwölf Monaten. Eingeordnet in die Kategorien nach Finlay und Kahn (1994) entspricht dies geringen bis hin zu großen durchschnittlichen Veränderungen bzw. Effekte auf die Lebensqualität von Patienten mit Asthma und AD bezogen auf ihre dermatologische Erkrankung.

Analysiert man die Gesamt-IgE-Werte vor Beginn der Therapie mit Omalizumab im Kollektiv „Asthma+AD“, so zeigt sich, dass 80 % der Patientenwerte oberhalb von 700 IU/ml liegen. Mit einem Mittelwert von 3527,7 IU/ml bei maximal 8030 und minimal 170 IU/ml in dieser Gruppe zeigen sich hier insgesamt deutlich höhere Werte als in der Gruppe „Asthma“. Den zwei Patienten mit einer eher leicht ausgeprägten AD sind auch die niedrigsten Gesamt-IgE Werte von 170 bzw. 469 IU/ml zuzuordnen. Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit denen anderer aktueller Publikationen, welche Gesamt-IgE Werte von Patienten mit AD veröffentlichten (Krathen et al., 2005; Lane et al., 2006; Sheinkopf et al., 2008).

Bisher liegt noch keine kontrollierte klinische Studie zur Behandlung der Atopischen Dermatitis mit Omalizumab vor. Dennoch können an dieser Stelle fünf bis einschließlich 2010 durchgeführte Fallstudien vorgestellt werden, welche auf mögliche Effekten einer Anti-IgE-Therapie bei Patienten mit Atopischer Dermatitis singularär oder begleitend zu einem Asthma bronchiale bereits hinweisen. Eine Untersuchung des Einflusses auf die Lebensqualität bezüglich der dermatologischen Erkrankung wurde jedoch bisher noch nicht publiziert.

Eine Fallserie von Krathen und Mitarbeitern (Krathen et al., 2005) beschrieb drei Patienten (zwei Männer und eine Frau) im Alter zwischen 34 und 48 Jahren mit einer schweren lichenifizierten Atopischen Dermatitis, welche jedoch nicht mit objektivem Maß bestimmt wurde. Es wurde ein

Aufflammen der Hautläsionen in aktivierter Form ca. alle vier Wochen angegeben. Bei den Patienten wurden Gesamt-IgE-Werte von 5440 IU/ml bis 24400 IU/ml gemessen, womit diese wie die Mehrzahl unserer Patienten außerhalb der Einschlusskriterien (≥ 30 und ≤ 700 IU/ml) der Studien zum Einsatz von Omalizumab bei Asthma lagen (Humbert et al., 2002). Die Patienten wurden über den *Off-Label*-Einsatz von Omalizumab aufgeklärt. Durch die hohen Gesamt-IgE-Werte konnten nicht die für die Therapie des allergischen Asthma bronchiale empfohlenen Dosen erreicht werden. So wurden die Patienten über einen Zeitraum von vier Monaten mit 450 mg Omalizumab alle zwei Wochen behandelt. In dieser Studie konnte weder eine subjektive noch eine objektive Verbesserung unter Therapie mit Omalizumab festgestellt werden.

In einer größeren Fallserie konnten Vigo und Mitarbeiter (Vigo et al., 2006) dagegen bereits über positive Effekte von Omalizumab bei Atopischer Dermatitis berichten. In einem Zeitraum von ebenfalls vier Monaten bekamen sieben Patienten im Alter zwischen sieben und 58 Jahren eine Dosis-adaptierte Therapie mit Omalizumab. Sie hatten alle eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen, ein Asthma bronchiale, eine allergische Rhinitis und eine Atopische Dermatitis seit früher Kindheit (< 3 Jahre) und erhielten Omalizumab aufgrund ihrer asthmatischen Erkrankung. Da ihre Gesamt-IgE-Spiegel mit 226-2020 IU/ml geringer waren als in der oben beschriebenen Studie, konnten hier entsprechend der Empfehlungen Dosen von 300 bzw. 375 mg zwei-wöchentlich gegeben werden. Kontrollkriterium waren hier IGA-Scores (Ekzemscores) zur Beurteilung eines Effekts auf die Atopische Dermatitis, welche vor Behandlung sowie nach drei und sieben Monaten Behandlungsdauer bestimmt wurden. Nach diesen Scores wiesen zwei Patienten eine schwere und vier Patienten eine moderate Form der Atopischen Dermatitis auf. Ein Patient hatte eine milde Ausprägung. Anders als bei Krathen et al. (2005) wurde hier schon nach acht bis zwölf Wochen eine klinische Verbesserung sichtbar. Nach drei Monaten Behandlung wurde bei fünf Patienten anhand der Ekzemscores nur noch eine milde Ausprägung festgestellt. Bis zum Ende der Therapie nach sieben Monaten verbesserten sich die Score-Werte weiter. Diese Beobachtungen decken sich mit unseren Ergebnissen bezogen auf die Entwicklung der Lebensqualität. Da keiner der Patienten eine Verschlechterung der Symptomatik zeigte und zwei Patienten sogar ihre bisherige Ekzembehandlung reduzieren konnten, sahen die Autoren eine zufällige Verbesserung der AD als unwahrscheinlich an. Vigo und Mitarbeiter gingen aufgrund ihres Nachweises eines positiven Effekts auf die AD in Kontrast zur vorausgehende Studie von Krathen und Mitarbeitern von einem Zusammenhang zwischen niedrigem Gesamt-IgE-Spiegel und einer positiven Wirkung bei AD aus (Vigo et al., 2006).

Unsere Korrelationsanalysen lieferten jedoch keinerlei signifikanten Zusammenhang zwischen Gesamt-IgE-Ausgangswerten und Wirkung auf die AD. Auch die angepassten Dosen von Omalizumab, das Körpergewicht der Patienten oder das Alter korrelierten weder positiv noch negativ signifikant mit einer positiven Wirkung auf die AD.

Dr. Joshua E. Lane und Mitarbeiter (Lane et al., 2006) stellten eine neuere Fallserie von drei Patienten (zwei Jungen und ein Mädchen) zwischen zehn und 13 Jahren mit schwerer Atopischer Dermatitis vor, bei denen zum Teil 80 % der Körperoberfläche betroffen waren. Hier fanden sich Gesamt-IgE-Werte zwischen 1990 und 6120 IU/ml, ebenfalls weit außerhalb der 700 IU/ml-Grenze wie im Kollektiv „Asthma+AD“ unserer Studie. Bei allen Patienten war der RAST positiv für mindestens sieben Allergene. Auch hier zeigte sich bei allen Patienten, welche mit einer Dosis zwischen 150 und 450 mg Omalizumab alle zwei Wochen über vier Monate behandelt wurden, eine deutlich Besserung der AD. Es wurde initial mit einer Dosis von 150 mg alle zwei Wochen begonnen, welche bis maximal 450 mg (drei Injektionen) im Verlauf erhöht wurde bis ein positiver Effekt eintrat. Schon während der ersten Injektionen zeigte sich eine Verbesserung des Hautzustandes, welche über die gesamte Behandlungszeit stabil blieb. Dies entspricht ebenfalls unseren Beobachtungen der Entwicklung der Lebensqualität, in der bereits nach zwei Injektionen (entsprechend einem Monat nach Beginn) eine deutliche, bzw. die deutlichste Veränderung zum vorigen Wert auftrat. Eine Patientin berichtete auch in unserer Studie von einem sichtbaren Rückgang des Hautbefalls insbesondere des Gesichts innerhalb der ersten Stunden bis Tage nach der ersten Injektion von 300 mg Omalizumab.

In Form eines Abstracts wurde die Fallstudie von Maqbool und Mitarbeitern (Maqbool et al., 2005) publiziert. Hier wurden sechs Patienten im Alter von acht bis 64 Jahren (drei Frauen, drei Männer) mit begleitender AD wegen ihres moderaten bis schweren allergischen Asthma bronchiale mit Omalizumab behandelt. Ihre Gesamt-IgE-Spiegel lagen zwischen 263 und 42617 IU/ml. Es wurde eine Dosis zwischen 225 und 450 mg Omalizumab alle zwei Wochen über drei bis elf Monate eingesetzt. Retrospektiv konnten bei zwei Patienten nach zwölf Wochen ein moderater bis guter Effekt, bei zwei Patienten ein milder Effekt, jedoch auch bei zwei Patienten gar kein Effekt auf den Zustand der AD festgestellt werden. Niemand gab Nebenwirkungen unter der Therapie mit Omalizumab an. Bezogen auf ihr Asthma konnte jedoch die Hälfte der Patienten den Einsatz von Relievern verringern.

In einer 2008 publizierten Pilotstudie teilten Sheinkopf und Mitarbeiter (Sheinkopf et al., 2008) 21 Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma bronchiale und AD nach ihrem Gesamt-IgE-

Spiegel in drei Gruppen ein („sehr hohes IgE“ < 700 IU/ml, „hohes IgE“ 186-700 IU/ml, „normales IgE“ 0-185 IU/ml), um eine Korrelation zwischen Wirkung und IgE-Spiegel nachweisen zu können. Alle Patienten im Alter zwischen 14 und 64 Jahren, deren mittlerer IgE-Wert bei 1521 IU/ml (Minimum 18,2, Maximum 8389 IU/ml) lag, zeigten anhand einer Beobachtung der Schwere der AD mittels einem „Investigator Global Assessment Index“ nach einem, drei, sechs und neun Monaten eine klinische und statistisch signifikante Verbesserung ihrer AD ($p < 0.00052$).

Ebenfalls 2008 wurde eine Fallbeschreibung einer 39-jährigen Patientin mit trotz Maximaltherapie unzureichend kontrolliertem Asthma bronchiale und AD, welche Resistenzen gegen jegliche pharmakologische Therapie aufwies, veröffentlicht. Bei einem Gesamt-IgE von 1304 IU/ml zeigte die Patientin unter Therapie mit 375 mg Omalizumab alle zwei Wochen starke Effekte auf Asthma und AD. Drei Monate nach Beginn der Therapie waren keine Asthmasymptome mehr vorhanden und anhand einer progressiven Minderung des SCORAD konnte ein signifikanter Rückgang der AD diagnostiziert werden. Nach weiteren fünf Monaten waren die klinischen Zeichen einer AD vollständig verschwunden (Incorvaia et al., 2008).

Zusammenfassend kann man also konstatieren, dass – obgleich die aktuelle Datenlage noch keine Bereiche für IgE-Spiegel festlegen, welche einen positiven Effekt auf die AD versprechen – eine Effektivität des Einsatzes von Omalizumab bei Patienten mit AD bzw. mit moderatem bis schwerem allergischem Asthma und begleitender AD auch in anderen Veröffentlichungen nachgewiesen werden konnte. In der Zusammenschau weisen unsere wie auch die Daten anderer Autoren darauf hin, dass sich Auswirkungen auf die Haut bei AD schon während der ersten Injektionen (Lane et al., 2008) und spätestens im Verlauf der ersten drei Monate nach Therapiebeginn zeigen (Vigo et al., 2006; Incorvaia et al., 2008). Ein möglicher Placeboeffekt ist dabei jedoch zu diskutieren (siehe Abschnitt 5.7, Methodische Limitationen).

5.4 Prüfung der Hypothesen

H₀₁: Für die Therapie der AD bei Patienten mit AD und Asthma bronchiale wird eine andere Omalizumab-Dosis benötigt als für die Therapie des Asthma bronchiale bei Asthmatikern ohne AD.

Da kein signifikanter Unterschied der Rangverteilung der für die Behandlung erforderlichen Dosen in den beiden Gruppen „Asthma“ und „Asthma+AD“ beobachtet wurde, wird die Nullhypothese angenommen. Man kann also davon ausgehen, dass Patienten zur Behandlung der AD mit

einer ähnlichen Dosis von Omalizumab effektiv behandelt werden könnten, wie sie für die Therapie des Asthma bronchiale vorgegeben wird.

H₀₂: Die Gesamt-IgE-Werte vor Therapiebeginn unterscheiden sich nicht in den beiden Gruppen „Asthma“ und „Asthma+AD“.

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,003$ im Mann-Whitney-U-Test kann die oben formulierte Nullhypothese abgelehnt werden. Man kann also annehmen, dass sich die beiden Kollektive bezüglich der Höhe ihrer Gesamt-IgE-Werte unterscheiden.

H₀₃: Die Merkmale „Veränderung zur Baseline in der Domäne *Gesamt* des DLQI nach sechs Monaten“ als Wirkung auf die auf die AD-bezogene Lebensqualität und „Gesamt-IgE zu Beginn der Therapie“ größer oder kleiner als 700 IU/ml sind voneinander abhängig.

Die Frage nach der Unabhängigkeit von Gesamt-IgE zu Beginn der Therapie und nachheriger Lebensqualität bei Patienten mit Asthma und AD ergab keine Signifikanz. Wir nehmen daher die Nullhypothese an. Somit scheint der Ausgangswert des Gesamt-IgE keinen prognostischen Hinweis zu geben, ob eine Therapie mit Omalizumab bei einem Patienten mit schwerem Asthma bronchiale effektiv ist oder nicht.

H₀₄: Eine erreichte Reduktion von oralen Corticoiden steht mit der Wirkung von Omalizumab auf die Lebensqualität der Patienten mit Asthma bronchiale zum Zeitpunkt nach sechs Monaten in Zusammenhang.

Der Fisher-Exact-Test ergab für die Merkmale Corticoidreduktion und Wirkung von Omalizumab auf die Lebensqualität von Patienten mit Asthma bronchiale einen möglichen Zusammenhang, da bei einem p zwischen 0,05 und 0,1 eine Signifikanz zu diskutieren ist. Dies würde bestätigen, dass eine Reduktion der Corticoiddosis dann vorgenommen wurde, wenn sich das Allgemeinbefinden wie auch die Asthmasymptomatik unter Therapie mit Omalizumab nach sechs Monaten deutlich verbessert hatte. Eine positive Entwicklung der Lebensqualität steht also mit einer möglichen Reduktion der Behandlung mit Corticoiden in einem zu diskutierenden Zusammenhang.

5.5 Beantwortung der Forschungsfragen

Welche Bereiche der Lebensqualität sind bei der Erkrankung Asthma bronchiale am stärksten betroffen, und auf welche Bereichen bzw. Domänen der Lebensqualität hat die Therapie mit Omalizumab den stärksten Einfluss?

In unserer Studie fanden sich die niedrigsten mittleren Ausgangswerte der Lebensqualität im AQLQ(S) in den Bereichen *Beeinträchtigung bei Tätigkeiten* und *Umwelt*. Demnach scheint das Asthma bronchiale die Patienten insbesondere bei der Konfrontation mit Reizen der Umwelt wie Zigarettenrauch und Staub und in der Ausführung alltäglicher Aktivitäten im Beruf und Zuhause subjektiv zu beeinträchtigen. Anhand der Übersicht der Differenzen zur Baseline in den einzelnen Domänen des AQLQ(S) nach sechs Monaten (siehe Tabelle 14) wird deutlich, dass die Therapie mit Omalizumab insgesamt den stärksten Einfluss auf die Symptome zeigt. Interessant ist, dass bei unseren Patienten Sorgen und Ängste bezogen auf ihre Erkrankung (Domäne *Gefühle*) nach einem Monat im Mittel bereits zurückgingen, diese jedoch – beurteilt man dies anhand der Scores des AQLQ(S) – nach zwei Monaten kurzfristig wieder stärker wurden. Dies könnte mit dem psychischen Effekt einer neuen Therapieoption auf das subjektive Befinden der Patienten erklärt werden. Mit den Hoffnungen der Patienten auf eine verbesserte Lebensqualität in der Zukunft könnte zu Beginn der Therapie dieser Alltagsbereich subjektiv positiver empfunden worden sein, während er nach zwei Monaten durch die eventuell wider den Erwartungen der Patienten noch nicht eingetretene merkliche Verbesserung der Symptomatik unter Omalizumab durch aufkommende Zweifel an der Effektivität der Therapie limitiert wurde.

Ab wann zeigt sich eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität von Asthmapatienten?

Die Ergebnisse unserer Studie deuten an, dass erst ab einem Zeitraum von zwölf Wochen die Mehrzahl der Patienten eine mindestens minimale klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität zeigte. Jedoch war auch bereits bei einem Drittel der Patienten mit Asthma bronchiale ohne AD eine solche Verbesserung bereits nach einem Monat Therapie nachzuweisen. Andere Studien zeigten jedoch ebenfalls ein Plateau von Symptomatik und Lungenfunktionswerten unter Therapie nach zwölf bis 16 Wochen (Bousquet et al., 2004; Humbert et al., 2002). Eine bereits frühere Veränderung der Lebensqualität bei einigen Patienten in unserer Studie könnte, wenn nicht wissenschaftlich anhand eines Nachweises einer möglichen Wirkung durch vermindertes freies Anti-IgE im Organismus, nicht nur durch einen möglichen Placeboeffekt, sondern auch über ein subjektiv verbessertes Allgemeinbefinden durch die neue Therapieoption und den se-

kundären Krankheitsgewinn (regelmäßige Kontrolle der Lungenfunktion und Zuwendung durch den Arzt bei den Injektionsterminen in Krankenhaus oder Praxis) begründet sein.

Beginnt die Wirkung auf die AD früher (< zwölf Wochen) als die Wirkung auf das Asthma?

Aufgrund der Feststellung, dass sich in nahezu allen Domänen des DLQI einschließlich der gesamten Lebensqualität die stärkste mittlere, auf die Zeit bezogene Veränderung im positiven Sinne bereits nach einem Monat zeigte, kann für unser untersuchtes Patientenkollektiv gefolgert werden, dass eine Verbesserung der AD hier schon bei einem größeren Anteil der Patienten früher als zwölf Wochen nach Beginn der Therapie und damit früher als die Verbesserung des Asthmas zu spüren waren. Das Ausmaß der Veränderung kann jedoch zwischen den beiden Erkrankungen aufgrund der unterschiedlichen Fragebögen nicht direkt miteinander verglichen werden.

Wie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikamentes Omalizumab von den Patienten bewertet?

In unserer Studie bewerteten insgesamt 62,5 % der befragten 24 Patienten die Wirksamkeit von Omalizumab als gut oder exzellent, 20,8 % als mittelmäßig und 16,7 % als schlecht. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch einige andere Autoren. In der INNOVATE-Studie wurde die Wirksamkeit der Therapie von 64,4 % der mit Omalizumab behandelten Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma bronchiale mit gut bis exzellent beurteilt, 24,5 % empfanden den Effekt moderat und 11,2 % schlecht bzw. die Symptomatik verschlechternd (Humbert et al., 2004). In der Relation lagen auch die Angaben der Studie um Buhl und Mitarbeiter (Buhl et al., 2002a). Unsere Umfrage lieferte nahezu identische Ergebnisse mit einer anderen Studie zur Lebensqualität unter Therapie mit Omalizumab: „Exzellent/good“ wurde von 60,6 % der Probanden angegeben, eine moderate Wirksamkeit von 21,9 % und ein schlechter bzw. verschlechternder Effekt von 17,6 % der mit Omalizumab behandelten Patienten (Finn et al., 2003).

Die Verträglichkeit wurde bei der Befragung der in die Studie integrierten Patienten von 87,5 % als gut oder exzellent, von 8,3 % als mittelmäßig und von 4,2 % als schlecht beurteilt.

Treten Nebenwirkungen unter Therapie mit Omalizumab auf und wenn ja, welche?

Bezieht man alle Angaben der Patienten zu neu aufgetretenen Symptomen unter Therapie mit Omalizumab ein, so muss man die Frage mit „Ja“ beantworten. Insgesamt zeigten 32 % der Patienten Symptome wie Blähungen, Übelkeit, Schwindel, Muskelkrämpfe oder leichte Irritationen an der Einstichstelle, welche zu den häufigsten Erscheinungen unter Therapie mit Omalizumab

auch in anderen Studien zählen. In diesen unterschieden sich jedoch die Raten der Nebenwirkungen von mit Omalizumab behandelten Patienten nicht vom Plazebo-Kollektiv (Lanier et al., 2003; Humbert et al., 2004; Buhl et al., 2002a; Vignola et al., 2004). Von einer bei uns aufgetretenen gynäkologischen Erkrankung in Form einer entzündlichen Veränderung des äußeren Genitals oder von einem Herpes Zoster wurde in bisherigen Studien nicht berichtet.

Es konnte nicht geklärt werden, ob die unter der Therapie neu aufgetretenen Symptome (außer der lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle) in unserer Studie auf die Wirkungen oder die Verabreichungsmethode des Medikaments zurückzuführen waren. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch möglich.

Allgemeine Schlussfolgerungen:

Verbessert Omalizumab die Lebensqualität von Patienten mit Asthma bronchiale?

Auch wenn die Ergebnisse unserer Studie aufgrund der kleinen Probandenzahl keinen Schluss auf die Allgemeinheit zulassen, kann dennoch konstatiert werden, dass sich bei der Mehrheit unserer Patienten mit allergischem Asthma bronchiale zumindest im Therapiezeitraum von sechs Monaten eine deutlich verbesserte Lebensqualität bezogen auf die Einschränkungen des Alltags durch die Erkrankung zeigte.

Hat Omalizumab als Add-On Therapie bei Patienten mit Asthma bronchiale und begleitender Atopischer Dermatitis Einfluss auf die Ausprägung der dermatologischen Erkrankung im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität?

Wie bereits angemerkt, lassen die Ergebnisse aufgrund der geringen Stichprobenzahl keine Rückschlüsse auf die Allgemeinheit zu, jedoch können wir bezüglich des in Bonn untersuchten Kollektivs von Patienten mit Asthma und AD konstatieren, dass sich insbesondere bei einer stark ausgeprägten AD geringe bis große, in einigen Fällen sogar extrem große Effekte einer Therapie mit Omalizumab auf die Lebensqualität bezüglich ihrer dermatologischen Erkrankung zeigten. Dies wurde unabhängig von der Höhe des Gesamt-IgE-Ausgangswerts, welcher bei den meisten Patienten oberhalb einer für die Therapie als optimal angesehenen Intervalls lag, beobachtet.

5.6 Einfluss von Omalizumab auf andere allergische Beschwerden

Wie in bereits erwähnten anderen Studien zur Symptomatik und Lebensqualität bezogen auf eine allergische Rhinitis (Casale et al., 2001; Ädelroth et al., 2000; Vignola et al., 2004) kam es auch bei 66,7 % der Patienten unserer Studie mit Allergischer Rhinoconjunctivitis zu einem subjektiven Rückgang der allergischen Beschwerden.

5.7 Methodische Limitationen

Bei der Einordnung der präsentierten Studienergebnisse sind einige methodische Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Besonders relevant ist dabei die Tatsache, dass die in den Analysen verwendeten Variablen der Scores zur Lebensqualität auf Selbsteinschätzung der Patienten beruhen. Zur Evaluation der Lebensqualität wurden die standardisierten Fragebögen AQLQ(S) und DLQI verwendet, welche der subjektiven Einschätzung von Alltagssituationen bezogen auf die Erkrankungen dienen. Trotz der darüber eingeschränkten Generalisierbarkeit auf eventuelle andere Effekte des Medikamentes auf objektiv messbare Aspekte der Erkrankungen wie SCORAD bei der AD oder Lungenfunktionsparameter bei Asthma bronchiale, hat bei einer Untersuchung der Effektivität einer durchgeführten Therapie die subjektive Beurteilung durch den Patienten selbst eine wesentliche Bedeutung, da das Wohlbefinden des Patienten bei therapeutischen Maßnahmen im Vordergrund stehen sollte. Insbesondere bei psychisch beeinflussbaren Erkrankungen wie die AD und das Asthma bronchiale (beispielsweise Verstärkung der Symptomatik durch Distress) spielt die Verbesserung des subjektiven Allgemeinzustandes der Patienten eine entscheidende Rolle in der Krankheitsentwicklung. Somit stellt die Erhebung der Lebensqualität von Patienten zwar keinen objektiv vergleichbaren, aber dennoch sehr interessanten Parameter in der Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab dar. Zur Objektivierung wäre das Heranziehen eines Kontrollkollektives zur Berücksichtigung eines Plazeboeffektes für beide Gruppen „Asthma“ und „Asthma+AD“ auch bei der Evaluation der Lebensqualität sinnvoll, um die erhobenen Werte der Patienten besser einordnen und in ihren Aussagen, auch im Vergleich mit anderen Studien, exakter gewichten zu können.

Zudem kamen in dieser Studie, wie bereits im Kapitel 3, MATERIAL UND METHODEN, erläutert, nur standardisierte Fragebögen zum Einsatz, deren Validität und Beantwortbarkeit wissenschaftlich belegt sind (Finlay und Kahn, 1994; Juniper, 2010). Die Vergleichbarkeit unserer Studienergebnisse, welche sich aus der Auswertung des AQLQ(S) ergeben, mit denen anderer Studi-

en zur Asthma-bezogenen Lebensqualität ist trotz eines wenig differenten Aufbaus des darin verwendeten originalen AQLQ gegeben. Im AQLQ mussten sich die Probanden selbst für die Domäne *Beeinträchtigung bei Tätigkeiten* in ihrem Alltag häufig vorkommende Aktivitäten überlegen, auf die sie in jedem Fragebogen während des Untersuchungszeitraums ihre Antworten beziehen sollten. In dem von uns eingesetzten AQLQ(S) sind die Bereiche der Aktivitäten bereits vorgegeben, welche sich aus den häufigsten gewählten Tätigkeiten von Probanden bei der Beantwortung des AQLQ in großen Studien ergaben. Die beiden Bögen sind dennoch vergleichbar, da der AQLQ(S) als standardisierte Form bezüglich der Test-Retest-Reliabilität und Validität in den Aussagen über die Lebensqualität dem AQLQ nahezu identisch ist (Juniper, 2010).

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den zur *Atopischen Trias* gehörenden Erkrankungen allergisches Asthma bronchiale und Atopische Dermatitis, welchen in der Entstehung unter anderem eine IgE-vermittelte allergische Reaktion zugrunde liegt. Außerdem wird das seit 2005 zur Therapie des mittelschweren bis schweren allergischen Asthma bronchiale in Deutschland zugelassene Medikament Omalizumab thematisiert. Dieses ist ein rekombinanter, monoklonaler Antikörper gegen den im menschlichen Organismus vorhandenen Antikörper IgE, welcher den betroffenen Patienten mittels subcutaner Injektionen alle zwei oder alle vier Wochen verabreicht werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Bonner Patientenkollektiv (insgesamt 25 Patienten) bezüglich des Einflusses einer Therapie mit Omalizumab auf die Lebensqualität von Patienten mit Asthma bronchiale bzw. mit Asthma bronchiale und Atopischer Dermatitis in Hinblick auf beide Erkrankungen zu untersuchen.

Zu Beginn der prospektiven Beobachtungsstudie wurden aus dem Gesamtkollektiv zwei Einzelkollektive gebildet: das Kollektiv „Asthma“ mit 15 Patienten mit allergischem Asthma bronchiale ohne AD und das Kollektiv „Asthma+AD“ mit zehn Patienten, die ein allergisches Asthma und eine konkomitante Atopische Dermatitis aufwiesen. Daraufhin wurden in beiden Einzelkollektiven Merkmale wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Gesamt-IgE-Werte im Serum vor Beginn der Therapie mit Omalizumab untersucht. Die standardisierten Fragebögen AQLQ(S) und DLQI wurden vor Einleitung der Therapie in der Pneumologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Bonn sowie nach Ablauf von einem, zwei, drei, sechs und zwölf Monaten nach Therapiebeginn von den Patienten ausgefüllt. Insgesamt führten wir unsere Beobachtungen in Zeitraum von März 2006 bis April 2009 durch. Anhand dieser Daten wurden anschließend Punktwerte für die Einzeldomänen und für die gesamten Fragebögen ermittelt. Zudem wurden wichtige Fragen zu Nebenwirkungen, Verträglichkeit, Wirksamkeit, Effekten auf allergische Beschwerden sowie Reduktion der Einnahme oraler Corticosteroide durch Patientenbefragungen geklärt. Desweiteren wurden die für eine effektive Therapie nötigen Dosen von Omalizumab für die Patienten dokumentiert.

Die Kollektive unterschieden sich bezüglich ihrer untersuchten Merkmale lediglich im Altersdurchschnitt und in den Gesamt-IgE-Ausgangswerten: das Kollektiv „Asthma+AD“ zeigte ein um zehn Jahre geringeres mittleres Alter als das Kollektiv „Asthma“. Die Gesamt-IgE-

Ausgangswerte waren signifikant ($p=0,003$) verschieden in den beiden Patientenkollektiven, die Patienten mit Asthma bronchiale und Atopischer Dermatitis zeigten im Durchschnitt wesentlich höhere IgE-Werte als die Patienten ohne Atopische Dermatitis (3527,7 IU/ml gegenüber 649,0 IU/ml). Keines der oben genannten Merkmale korrelierte mit dem Einfluss auf die Lebensqualität signifikant. Dadurch konnten keine eindeutigen positiven oder negativen Prädiktoren für die Effektivität der Therapie mit Omalizumab definiert werden. Auch ergab sich in unseren Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Dosierung des Medikamentes zwischen den beiden Kollektiven. Unsere Untersuchungen des Einzelkollektivs „Asthma“ bestätigen die Ergebnisse anderer großer publizierter Plazebo-kontrollierter Phase-III-Studien, da auch wir bei der Mehrzahl der Patienten eine mindestens minimale positive klinisch relevante Veränderung der Lebensqualität unter Therapie mit Omalizumab zeigen konnten.

In unserem Gesamtkollektiv gingen bei den meisten Patienten auch die mit einer Rhinoconjunctivitis einhergehenden allergischen Beschwerden unter der Therapie zurück. Außerdem konnte ein großer Anteil der Patienten die Einnahme oraler Corticoide nach einem Intervall von sechs Monaten reduzieren.

Hinsichtlich der Wirkungen auf eine zusätzlich vorhandene Atopische Dermatitis ergab unsere Studie, dass insbesondere Patienten mit einer schweren Ausprägung der Erkrankung und schlechten Ausgangswerten für die AD-bezogene Lebensqualität von einer Therapie mit Omalizumab hinsichtlich der Einschränkung im Alltag durch die dermatologische Erkrankung profitierten. Zudem weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass die subjektive Wahrnehmung einer Veränderung des Gesundheitszustandes bezogen auf die Haut schon nach weniger als zwölf Wochen – in unserer Stichprobe von neun Patienten zum Teil sogar bereits nach den ersten beiden Injektionen – einzusetzen scheint.

Aus diesen Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass das Bonner Patientenkollektiv insgesamt die Bedeutung einer Therapie mit Omalizumab für die Behandlung des Asthma bronchiale im Sinne einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigen und auf den möglichen Einsatz als Zusatztherapie bei Atopischer Dermatitis erweitern konnte. Der aus der vorliegenden Arbeit hervorgehende additive Effekt einer Anti-IgE-Therapie auf die Behandlung der Atopischen Dermatitis sollte jedoch in größeren, Plazebo-kontrollierten und verblindeten Studien weitergehend untersucht werden, um allgemeinere Aussagen über die darauf bezogene Wirksamkeit machen und Plazeboeffekte ausschließen zu können.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosierung von Xolair® (Milligramm pro Dosis) bei subcutaner Injektion alle zwei Wochen für Jugendliche und Erwachsene (Quelle: Novartis Pharma, 2009)	35
Tabelle 2: Charakteristik des Gesamtkollektivs	43
Tabelle 3: Übersicht zu Fragen und Punkten im AQLQ(S)	49
Tabelle 4: Übersicht zu Fragen und Punkten im DLQI.....	54
Tabelle 5: Geschlechterverteilung in den Einzelkollektiven	60
Tabelle 6: Deskriptive Statistik des Kollektivs "Asthma"	60
Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Kollektivs "Asthma+AD"	61
Tabelle 8: Auswertung der Domäne <i>Symptome</i> im AQLQ(S); Kollektiv „Asthma“	63
Tabelle 9: Auswertung der Domäne <i>Beeinträchtigung bei Tätigkeiten</i> im AQLQ(S); Kollektiv „Asthma“	64
Tabelle 10: Auswertung der Domäne <i>Gefühle</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma"	65
Tabelle 11: Auswertung der Domäne <i>Umwelt</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma"	66
Tabelle 12: Auswertung der Domäne <i>Gesamt</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma"	67
Tabelle 13: Auswertung der Domäne <i>Gesamt</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma+AD"	68
Tabelle 14: Übersicht der Veränderungen zum Ausgangswert (Baseline) nach sechs Monaten im Asthmafragebogen AQLQ(S) für die Einzelkollektive, Teil 1.....	74
Tabelle 15: Übersicht der Veränderungen zum Ausgangswert (Baseline) nach sechs Monaten im Asthmafragebogen AQLQ(S) für die Einzelkollektive, Teil 2.....	75
Tabelle 16: Übersicht der Veränderungen zum Ausgangswert (Baseline) nach sechs Monaten im Asthmafragebogen AQLQ(S) für die Einzelkollektive, Teil 3.....	76
Tabelle 17: Klassifikation der Veränderungen zur Baseline der Domäne <i>Gesamt</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma"	80
Tabelle 18: Klassifikation der Veränderungen zur Baseline der Domäne <i>Gesamt</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma+AD"	82
Tabelle 19: Übersicht der Veränderungen zum Ausgangswert (Baseline) im DLQI zum Zeitpunkt nach sechs Monaten in den Einzeldomänen des Fragebogens.....	83
Tabelle 20: Auswertung der Domäne <i>Symptome&Gefühle</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	84
Tabelle 21: Auswertung der Domäne <i>Tägliche Aktivitäten</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	85
Tabelle 22: Auswertung der Domäne <i>Freizeit</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	86
Tabelle 23: Auswertung der Domäne <i>Arbeit&Schule</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	88
Tabelle 24: Auswertung der Domäne <i>Persönliche Beziehungen</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	89
Tabelle 25: Auswertung der Domäne <i>Behandlungsaufwand</i> im DLQI; Kollektiv „Asthma+AD“	90
Tabelle 26: Auswertung der Domäne <i>Gesamt</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	91
Tabelle 27: Übersicht der Veränderungen zum Ausgangswert der Domäne <i>Gesamt</i> im DLQI über die Zeit	93
Tabelle 28: Klassifikation der Veränderungen zur Baseline in der Domäne <i>Gesamt</i> des DLQI über die Zeit	95
Tabelle 29: Auswertung zur Frage des Rückgangs allergischer Beschwerden	96
Tabelle 30: Auswertung der Frage zur Reduktion von oralen Corticoiden.....	97
Tabelle 31: Auswertung der Beurteilung der Wirksamkeit durch die Patienten	98
Tabelle 32: Auswertung der Beurteilung der Verträglichkeit durch die Patienten.....	99
Tabelle 33: Auswertung der Angaben zu Nebenwirkungen.....	100
Tabelle 34: Übersicht über Gesamt-IgE-Werte zu Beginn der Therapie und Veränderungen zur Baseline nach sechs Monaten; Kollektiv "Asthma+AD"	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stufenplan zur medikamentösen Langzeittherapie von Asthma bronchiale; (Quelle: Programm für Nationale Versorgungsleitlinien, 2010)	20
Abbildung 2 : Bindungsmechanismus von Omalizumab	33
Abbildung 3: Fünfseitiger, originaler Fragebogen (AQLQ(S) = Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire) zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit einer asthmatischen Erkrankung	48
Abbildung 4: Zweiseitiger, originaler DLQI (=Dermatology Life Quality Index)- Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit einer dermatologischen Erkrankung	52
Abbildung 5: Boxplot zur Domäne <i>Symptome</i> im AQLQ(S); Kollektiv „Asthma“	63
Abbildung 6: Boxplot zur Domäne <i>Beeinträchtigung bei Tätigkeiten</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma"	64
Abbildung 7: Boxplot zur Domäne <i>Gefühle</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma"	65
Abbildung 8: Boxplot zur Domäne <i>Umwelt</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma"	66
Abbildung 9: Gruppierte Boxplots der Domäne <i>Gesamt</i> ; Kollektive "Asthma" und "Asthma+AD"	68
Abbildung 10: Boxplots zur Domäne <i>Symptome</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma+AD"	70
Abbildung 11: Boxplot zur Domäne <i>Beinträchtigung bei Tätigkeiten</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma+AD"	70
Abbildung 12: Boxplot zur Domäne <i>Gefühle</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma+AD"	71
Abbildung 13: Boxplot zur Domäne <i>Umwelt</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma+AD"	71
Abbildung 14: Punktdiagramm Einzelwerte der Veränderung zum Ausgangswert im AQLQ(S) nach sechs Monaten für das Kollektiv "Asthma"	72
Abbildung 15: Balkendiagramm zur Darstellung der Veränderungen im AQLQ(S); Zeitpunkt nach sechs Monaten; Kollektiv "Asthma"	77
Abbildung 16: Punktdiagramm der Veränderungen zum Ausgangswert im AQLQ(S) nach sechs Monaten; Kollektiv "Asthma+AD"	78
Abbildung 17: Balkendiagramm zur Darstellung der Veränderungen im AQLQ(S); Zeitpunkt nach sechs Monaten; Kollektiv "Asthma+AD"	79
Abbildung 18: Punktdiagramm Einzelwerte der Veränderung zur Baseline der Domäne <i>Gesamt</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma"	80
Abbildung 19: Punktdiagramm Einzelwerte der Veränderung zur Baseline der Domäne <i>Gesamt</i> im AQLQ(S); Kollektiv "Asthma+AD"	81
Abbildung 20: Boxplots der Domäne <i>Symptome&Gefühle</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	84
Abbildung 21: Boxplots der Domäne <i>Tägliche Aktivitäten</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	85
Abbildung 22: Boxplots der Domäne <i>Freizeit</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	87
Abbildung 23: Boxplots der Domäne <i>Arbeit&Schule</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	88
Abbildung 24: Boxplots der Domäne <i>Persönliche Beziehungen</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	89
Abbildung 25: Boxplots der Domäne <i>Behandlungsaufwand</i> im DLQI; Kollektiv „Asthma+AD“	91
Abbildung 26: Boxplots der Domäne <i>Gesamt</i> im DLQI; Kollektiv "Asthma+AD"	92
Abbildung 27: Punktdiagramm der Veränderungen zur Baseline in der Domäne <i>Gesamt</i> des DLQI	94

Literaturverzeichnis

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

Akdis CA, Blaser K. Regulation of specific immune responses by chemical and structural modifications of allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 261-269

Akdis M, Simon H-U, Weigl L, Kreyden O, Blaser K, Akdis CA. Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8+ T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1999; 163: 466-475

American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. In: Buhl R, Berdel D, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie* 2006; 60: 139-183

AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2008: S2-Leitlinie Atopische Dermatitis. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-027.htm> (03.02.2010)

Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59: 701-708

Bang LM, Plosker GL. Spotlight on omalizumab in allergic asthma. *BioDrugs* 2004; 18: 415-418

Barnetson RS, Wright AL, Benton EC. IgE-mediated allergy in adults with severe atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 321-325

Belloni B, Andres C, Ollert M, Ring J, Mempel M. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 423-427

Boulay ME, Boulet LP. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3: 51-55

Boulet LP, Chapman KR, Cote J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, Laviolette M, Cleland LD, Deschesnes F, Su JQ, DeVault A, Fick BB, Cockcroft DW. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1835-1840

Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, Fox H, Hedgecock S, Blogg M, Della Cioppa G. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302-308

- Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004; 125: 1378-1386
- Brand PLP, Duiverman EJ, Postma DS, Waalkens HJ, Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EEM, Dutch CNSL Study Group. Peak flow variation in childhood asthma: relationship to symptoms, atopy, airways obstruction and hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1997; 10: 1242-1247
- Bruynzeel-Koomen C, van Wichen DF, Toonstra J, Berrens L, Bruynzeel PLB. The presence of IgE molecules on epidermal langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1986; 278: 199-205
- Buhl R, Berdel D, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie* 2006; 60: 139-183
- Buhl R, Hanf G, Solèr M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, Champain K, Fox H, Thirlwell J. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002a; 20: 1088–1094
- Buhl R, Solèr M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O, Champain K, Fox H, Thirlwell J, Della Cioppa G. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002b; 20: 73-78
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Della 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* 2001; 108: 184–190
- Capron M, Capron A, Dessaint J, Johansson S, Prin L. Fc-receptors for IgE on human and rat eosinophils. *J Immunol* 1981; 126: 2087-2092
- Carlstrom L, Castro M. Severe asthma: what makes it so hard to manage? *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 393-400
- Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, Dockhorn RJ, Reimann J, Du JQ, Fick RB, Adelman DC. Use of anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 110-121
- Casale TB, Condemy J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, McAlary M, Fowler-Taylor A, Racine A, Gupta N, Fick R, Della Cioppa G. Effect of Omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 2956-2967
- Chervinsky O, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, Shen H, Fox H. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 160-167
- Chippes B, Corren J, Finn A, Hedgecock S, Fox H, Blogg M. Omalizumab significantly improves quality of life in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 5-19

- Conner ER, Saini SS. The immunoglobulin E receptor: expression and regulation (Abstract). *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 191-196
- Connolly CK, Alcock SM, Prescott RJ. Mortality in asthmatics over 15yrs: a dynamic cohort study from 1983-1989. *Eur Resp J* 2002; 19: 593-598
- Corne JM, Marchall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, Johnston SL. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359: 831-834
- Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 87-90
- Cremer H. Children with “sensitive skin”. The role of skin irritation in the development of “atopic eczema”. *Eur J Pediat Dermatol* 1993; 3: 13-20
- Czarnobilska E, Obtulowicz K, Wsolek K. Type IV of hypersensitivity and its subtypes (Abstract). *Przegl Lek* 2007; 64: 606-508
- DermIS, 2010. Prävalenz. Wie viele Menschen sind von Neurodermitis betroffen? neurodermitis.dermis.net/content/e296/e990/index_ger.html (02.02.2010)
- Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs’s classification: is it still valid? *Toxicology* 2001; 158: 43-49
- Diepgen T. Die atopische Hautdiathese. Stuttgart: Gentner, 1991
- Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse W, 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* 2004; 170: 583-593
- Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Methews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1351-1358
- Eder W, Ege M, Mutius E. The Asthma Epidemic. *N Eng J Med* 2006; 355: 2226-2235
- Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, Fick RB, Boushey HA. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatics subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1828-1834
- Fernández C, Busse W, Reisner C, Gupta N. Clinical data do not suggest a causal relationship between omalizumab therapy and cancer. In: 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. *Resp Med* 2009; 103: 1098-1113
- Finlay AY, Kahn GK, 2010: Dermatology Life Quality Index. Clinical use of the DLQI. <http://www.dermatology.org.uk/quality/quality-dlqi.html> (01.02.2010)

- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology* 1994; 19: 210-116
- Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 278-284
- Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *BMJ* 1992; 302: 1074-1077
- Frew AJ, Kay AB. The relationship between infiltrating CD4+ lymphocytes, activated eosinophils, and the magnitude of the allergen-induced late phase cutaneous reactions in man. *J Immunol* 1988, 141: 4158-4164
- Genuneit J, Weinmayr G, Radon K, Dressel H, Windstetter D, Rzehak P, Vorgelberg C, Leupold W, Nowak D, von Mutius E, Weiland SK. Smoking and the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany. *Thorax* 2006; 61: 572-578
- GINA, 2009: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2009. <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&intId=1561> (03.04.2010)
- Gosset P, Tillie-Leblond I, Oudin S, Parmentier O, Wallaert B, Joseph M, Tonnel AB. Production of chemokines and proinflammatory and anti-inflammatory cytokines by human alveolar macrophages activated by IgE receptors. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 289-297
- Gould HJ, Sutton BJ, Bevil AJ, Bevil RL. The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Ann Rev Immunol* 2003; 21: 579-628
- Gounni AS, Lamkhioued B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A, Kinet JP, Capron M. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature* 1994; 367: 183-186
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomizer controller trial. *Lancet* 2002; 369: 1715-1721
- Hamid, Q, Boguniewicz M, Leung, DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94: 870-876
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. In: AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2008: S2-Leitlinie Atopische Dermatitis. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-027.htm> (03.02.2010)
- Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001; 10: 11-18
- Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 211-222

Herd RM, Tidman MJ, Ruta DA, Hunter JAA. Measurement of quality of life in atopic dermatitis: correlation and validation of two different methods. *British Journal of Dermatology* 1997; 136: 502-507

Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 233-240

Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Della Cioppa GD. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-638

Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with Omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 408-416

Howarth PH, Durham SR, Kay AB, Holgate ST. The relationship between mast cell-mediator release and bronchial reactivity in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 703-711

Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 306-316

Incorvaia C, Pravettoni C, Mauro M, Yacoub MR, Tarantini F, Riario-Sforza GG. Effectiveness of omalizumab in a patient with severe asthma and atopic dermatitis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69: 78-80

Jacobsen EA, Ochkur SI, Lee NA, Lee JJ. Eosinophils and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007; 7: 18-26

Johnson EE, Irons JS, Patterson R, Roberts M. Serum IgE concentration in atopic dermatitis. Relationship to severity of disease and presence of atopic respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 94-99

Joseph M, Auriault C, Capron A, Vorng H, Viens P. A new function for platelets: IgE-dependent killing of schistosomes. *Nature* 1983; 303: 810-812

Juhlin L, Johansson SGO, Bennich H, Högman C, Thyresson N. Immunoglobulin E in Dermatoses. Levels in Atopic Dermatitis and Urticaria (Abstract). *Ach Dermatol.* 1969; 100: 12-16

Juniper E, 2010: Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control. Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ(S)). http://www.qoltech.co.uk/aqlq_s.html (01.02.2010)

Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76-83

- Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal change in a disease-specific quality of life questionnaire. *Quality of Life Research* 1994; 3: 43
- Juniper EF. Assessing asthma control. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007; 7: 390-394
- Kabesch M. Asthma und Allergie: Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 94–105
- Kay J, Gawkrödger D, Mortimer M, Jaron A. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 35-39
- Kjellmann NIM. Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relations to family history. *Acta Pædiatrica* 1977; 66: 465
- Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, Beischer D, Ihorst G, Kamin W, Zielen S, Bez C, Friedrichs F, Von Berg A, Gerhold K, Hamelmann E, Hultsch T, Kuehr J. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 728-735
- Krathen RA, Hsu S. Failure of Omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 35: 338-340
- Kroegel C, Förster M. Pathogenetische Grundlagen des Asthma bronchiale. In: Kroegel C, Hrsg. *Asthma bronchiale. Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik, Therapie.* Stuttgart-New York: Georg Thieme, 2002: 33-73
- Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with Omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 68-72
- Langevelt-Wildschut EG, Thepen T, Bihari D, van Reijssen FC, de Vries JM, Bruinzeel PLB, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Evaluation of the atopy patch test and the cutaneous late-phase reaction as relevant models for the study of allergic inflammation in patients with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1019-1027
- Langevelt-Wildschut EG, van Marion AMW, Thepen T, Mudde GC, Bruinzeel PLB, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Evaluation of variables influencing the outcome of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 66-73
- Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 154-159
- Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 154-159
- Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JM. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren (Abstract). *J Am Acad Dermatol* 2000; 34: 649-655
- Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002; 110: 55

- Leung DYM, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW, Schneider LC, Wortel CH, Davis FM, Hyun JD, Shanahan WR. A longitudinal study of parents and children study team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348: 986-993
- Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 1-12
- Leung DYM. Atopic dermatitis: The skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 302-319
- Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 99-108
- Levy RM, Gelfand JM, Yan AC. The Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2003; 21: 109-115
- Leyden JE, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525
- Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I, Guyomarch-Cocco L, Trunet P. Effect of Omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 360-361
- Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, Townley R, Casale TB. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 297-302
- Louis R, Lau LCK, Bron AO, Roldaan AD, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between Airways Inflammation and Asthma Severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 9-16
- Macdowell AL, Peters SP. Neutrophils in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007; 7: 464-468
- MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Trogias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438-1445
- Mansfeld HJ, Schupp P. Das atopische Kind. Vom Säuglings-Ekzem zum chronisch-obstruktiven Atemwegsleiden. *Notfall&Hausarztmedizin* 2005; 31: 87-91
- Maqbool S, Hsieh F, McDonnell J, Vasas D, Lang D. Safety and Efficacy of Omalizumab in Atopic Dermatitis – a Preliminary Report (Abstract). *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 106
- Melewicz F, Spiegelberg H. Fc_ε-receptors for IgE on a subpopulation of human peripheral blood monocytes. *J Immunol* 1980; 125: 1026-1031
- Michel J, Tonnel A, Torpier G, Capron A, Arnoux B, Benveniste J. Involvement of immunoglobulin E in the secretory processes of alveolar macrophages from asthma patients. *J Clin Invest* 1983; 71: 211-230

- Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: 36
- Milgrom H, Fick RB, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, Metzger WJ. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966-1973
- Molimard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med*. 2008. 102: 71-76
- Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jenden C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The odense adolescence cohort study on atopic diseases and dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 523-532
- Mudde GC, Van Reijsen FS, Boland GJ, DeGast GC, Bruijnzeel PLB, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990; 69: 335-341
- Murata Y, Ogata J, Higaki Y, Kawashima M, Yada Y, Higuchi K, Tsuchiya T, Kawaminami S, Imokawa G. Abnormal expression of sphingomyelin acylase in atopic dermatitis: an etiologic factor for ceramide deficiency? *J Invest Dermatol* 1996; 106: 1242-1249
- National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007. <http://www.ginaasthma.com> (29.01.2010)
- Nickoloff BJ, Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 535-546
- Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 46-52
- Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. *Allergy* 2007; 62: 1175-1181
- Novak N, Bieber T, Kraft S. Immunoglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004; 4: 263-269
- Novak N, Bieber T. The skin as a target for allergic diseases. *Allergy* 2000; 55: 103-107
- Novak N, Kraft S, Bieber T. Unraveling the mission of FcepsilonRI on antigen-presenting cells. *J. Allergy Clin. Immunol* 2003; 111: 38-44
- Nowak D, Suppli Ulrik C, von Mutius E. Asthma and atopy: has peak prevalence been reached? *Eur Respir J* 2004; 23: 359-360
- Open drug database, 2006: Fachinformation zu Xolair. <http://ch.oddb.org/de/gcc/resolve/pointer/!fachinfo,1062174> (02.02.2010)

Pamphilon DH, Scott ML. Robin Coombs: his life and contribution to haematology and transfusion medicine. *Br J Haematol* 2007; 137: 401-408

Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ. House dust mite allergens. A Major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 141-146

Platt-Mills TA. The role of allergens in the induction of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002; 2: 175-180

Poole JA, Rosenwasser LJ. The role of immunoglobulin E and immune inflammation: implications in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005; 5: 252-258

Programm für Nationale Versorgungsleitlinien (Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2008: Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. Kurzfassung Version 1.5 April 2008. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_kurz.pdf (01.12.2009)

Programm für Nationale Versorgungsleitlinien (Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2010: Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. Langfassung 2. Auflage Version 1.1 März 2010. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf (03.03.2010)

Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1147-1154

Pucci N, Novembre E, Cammarata MG, Bernardini R, Monaco MG, Calogero C, Vierucci A. Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of the SCORAD index. *Allergy* 2005; 60: 113-116

Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subject at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720-725

Sager N, Feldmann A, Schilling G, Kreitsch P, Neumann C. House-dust mite-specific T cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: Frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 810-810

Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-33

Sampson HA, McCaskill CC. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985; 107: 669-675

Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 473

Schadewaldt H. Idiosynkrasie, Anaphylaxie Allergie, Atopie - Ein Beitrag zur Geschichte der Überempfindlichkeitsreaktionen. Opladen: Westdeutscher Verlag, 1981

Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2007; 50: 701-710

Schmitt DA, Bieber T, Cazenave JP, Hanau D. Fc-receptors of human langerhans cells. J Invest Dermatol 1990; 94: 15-21

Schmitt J, Schäkel K. Omalizumab as therapeutic option in atopic eczema. Current evidence and potential benefit. Hautarzt 2007; 58: 128: 130-132

Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson Å. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: An international questionnaire study (Abstract). J Am Acad Dermatol 1996; 34: 760-764

Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LAT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of Omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: A pilot study (Abstract). Allergy and Asthma Proceedings 2008; 29: 530-537

Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the primary prevention of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4: 45-51

Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa G. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001; 18: 254-261

Solley GO, Gleich GJ, Jordan RE, Schroeter AL. Late phase of the immediate wheal and flare skin reaction: its dependence on IgE antibodies. J Clin Invest 1976; 58: 408

Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 118-127

Statistisches Bundesamt, 2009: Statistisches Jahrbuch 2009.

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/SharedContent/Oeffentlich/AI/IC/Publicationen/Jahrbuch/Gesundheit,property=file.pdf> (06.02.2010)

Stone AP, Muller SA, Gleich GJ. IgE Levels in Atopic Dermatitis (Abstract). Arch Dermatol. 1973; 108: 806-811

Stringl G. Atopische Dermatitis (syn. Atopisches Ekzem, endogenes Ekzem, Neurodermitis constitutionalis). In: Fritsch P, Hrsg. Dermatologie und Venerologie. Berlin – Heidelberg: Springer, 2004: 190-196

Suissa P, Ernst S, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-Dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma. N Engl J Med 2000; 343: 332-336

Testa MA, Simonson D. Assessment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med 1996; 334: 835-850

Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, van Wichen DF, van Reijssen FA, Mudde GC, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a

- switch from an initial T_{H2} response to a T_{H1} response in situ: An immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 828-837
- Van Reijssen FC, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Kalthoff FS, Maggi E, Romagnani S, Westland JKT, Mudde GC. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones oh Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 184-192
- Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis - and eventually nasal polyps? *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148: 87-98
- Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, Fox H, Surrey K. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 56: 709-717
- Vigo PG, Girgis BL, Pfuetze BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 5: 168-170
- Von Mutius E, Weiland SK, Fritzsich C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351: 862-866
- Voorhorst R. *Basic Facts of Allergy*. Leiden: Kroese-Verlag, 1962
- Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 657-674
- Walker SR. Quality of life measurement – an overview. *J Roy Soc Health* 1992; 112: 265
- Wallander JL, Schmitt M. Quality of Life Measurement in Children and Adolescents: Issues, Instruments, an Applications. *J Clin Psychol* 2001; 57: 571-585
- Werner S, Buser K, Kapp A, Werfel T. The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factors in Hannover, Germany. *Br J Dermatol* 2002; 147: 95-104
- World Health Organization. *Prevention of Allergy and Allergic Asthma*. Based on the WHO/WAO Meeting on the Prevention of Allergy and Allergic Asthma Geneva, 8-9 January 2002. WHO 2003: 1-14
- Wise F, Sulzberger MB: in *Year Book of Dermatology and Syphilology*. Chicago, 1933. Year Book Medical Publisher Inc. p 59 (editorial remarks). In : Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 211-222
- Withers NJ, Low L, Holgate ST, Clough JB. The Natural History of Respiratory Symptoms in a Cohort of Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 352-357
- Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 446-453

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* 2006; 86: 119-122

Yodoi J, Isikawa K. Lymphocytes bearing F_c -receptors for IgE. 1. Presence of human and rat lymphocytes with $F_{c\epsilon}$ -receptors. In: Bruynzeel-Koomen C, van Wichen DF, Toonstra J, Berrens L, Bruynzeel PLB. The presence of IgE molecules on epidermal langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1986; 278: 199-205

Zollner TM. Atopie und Atopische Dermatitis-Begriffsbestimmungen. In: Zollner TM, Boehncke WM, Kaufmann R, Hrsg. *Atopische Dermatitis*. Berlin - Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2003: 1-4

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die an der Erstellung dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Mein erster Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Skowasch für die Überlassung des Themas sowie für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung.

Besonderer Dank gilt Frau Maja Walier vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn für die freundliche und umfangreiche statistische Beratung.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. med. Peter Velling und allen Mitarbeitern der Gemeinschaftspraxis Dres. med. Velling/Schmitz-Lohmann in Bonn sowie der Pneumologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung danken.

Insbesondere Herrn Dr. med. Stefan Pabst und Frau Dr. med. Izabela Tuleta von der Medizinischen Klinik und Poliklinik II danke ich für ihre Unterstützung bei organisatorischen Abläufen sowie für ihre positiven Ratschläge und Anregungen während der Durchführung der Studie.

Danken möchte ich zudem Herrn Prof. Dr. med. C. Grohé in Berlin für die Diskussionen und zahlreichen Ratschläge bei der Studienkonzeptionierung und Herrn Prof. Dr. med. G. Nickenig, Direktor der Medizinischen Klinik II in Bonn, für die Teilnahme am akademischen und klinischen Leben der Klinik.

Zuletzt geht ein besonders herzlicher Dank an meine Familie, die mir während meines gesamten Medizinstudiums, während meiner Examenszeit und bei der Erstellung dieser Arbeit stets mit stärkenden Worten, hilfreichen Ratschlägen, Kritik und Optimismus zur Seite stand.

Publikationen

Velling P, Skowasch D, Pabst S, Jansen E, Tuleta I, Nickenig G, Grohé C. Efficacy of omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and neurodermatitis: A pilot study. *Int Arch All Imm* 2010: submitted

Abstracts

Velling P, Skowasch D, Pabst S, Tuleta I, Jansen E, Grohé C. Efficacy of omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: A pilot study. *Allergy* 2009; 64: 308-309

Velling P, Skowasch D, Pabst S, Jansen E, Grohé C. Efficacy of omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: A pilot study. *Eur Resp J* 2009; 34: 443

Velling P, Skowasch D, Pabst S, Tuleta I, Jansen E, Grohé C. Quality of Life bei 22 Patienten mit schwerem allergischem Asthma und atopischem Ekzem unter Omalizumab-Therapie. *Pneumologie* 2010; 64: 174