

**Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen  
Abteilung Dermatologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken**

**Hochdosierte intravenöse Immunglobulintherapie bei  
Autoimmunerkrankungen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Malte Hinrich Kück  
aus  
Engen**

**2010**

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Fierlbeck
2. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Weber

Für meine geliebten Eltern, für meine geliebte Lisann

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Immunglobulinpräparationen und ihr Wirkmechanismus	5
1.2	Nebenwirkungen der Immunglobulintherapie	8
1.3	Der klinische Einsatz von intravenösen Immunglobulinen bei ausgewählten dermatologischen Autoimmunerkrankungen	8
1.4	Allgemeine Empfehlungen für den Einsatz von IVIG	14
1.5	Zielsetzung dieser Arbeit	16
2	Material und Methode	17
2.1	Analyse und Auswertung der Patientendaten	17
2.2	Scoreerstellung zur Beurteilung der Krankheitsaktivität	19
2.3	Literaturrecherche und -verarbeitung	21
3	Ergebnisse	22
3.1	Demographie und Therapie beim Patientenkollektiv	22
3.2	Erkrankungen	23
3.2.1	Dermatomyositis	23
3.2.2	Lupus erythematodes	29
3.2.3	Pemphigus vulgaris	35
3.2.4	Epidermolysis bullosa acquisita	39
3.2.5	Vernarbendes Schleimhautpemphigoid	43
3.3	Nebenwirkungen der Immunglobulintherapie	44
3.4	Begleiterkrankungen der Patienten	45
4	Diskussion	47
4.1	Erkrankungen	48
4.1.1	Dermatomyositis	48
4.1.2	Lupus erythematodes	51

4.1.3	Pemphigus vulgaris	56
4.1.4	Epidermolysis bullosa acquisita	60
4.1.5	Vernarbendes Schleimhautpemphigoid	63
4.2	Nebenwirkungen der IVIG-Therapie	66
4.3	Steroidsparender Effekt und ökonomische Aspekte der IVIG-Therapie	68
5	Zusammenfassung	70
6	Literaturverzeichnis	75

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
Ak	Antikörper
ANA	Anti-nukleäre Antikörper
ARA	American Rheumatology Association
Aza	Azathioprin
BP	bullöses Pemphigoid
CDLE	chronisch diskoider Lupus erythematoses
CK	Kreatinkinase
CLASI	Cutaneous Lupus Disease Area and Severity
CP	vernarbendes Pemphigoid
CSA	Ciclosporin
DM	Dermatomyositis
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBA	Epidermolysis bullosa acquisita
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
FDA	Food and Drug Administration
G	Geschlecht
HCQ	Hydroxychloroquin
Ig(G)	Immunglobulin (G)
IL	Interleukin
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
JDM	juvenile Dermatomyositis
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
LE	Lupus erythematoses
MMF	Mycophenolat mofetil
MRC	Medical Research Council

MSH	Mundschleimhaut
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
NW	Nebenwirkung
OCP	okulares vernarbendes Pemphigoid
OP	orales Pemphigoid
P	Prednisolon
Pat.	Patient
PF	Pemphigus foeliacus
PM	Polymyositis
PV	Pemphigus vulgaris
SCLE	subakut kutaner Lupus erythematoses
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLE	systemischer Lupus erythematoses
TIA	Transitorische ischämische Attacke
U	Units
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
UKT	Universitäts-Klinikum Tübingen
Z	Zyklus
ZNS	Zentrales Nervensystem

#### Einheiten

d	Tage
Wo	Woche(n)
Mo	Monat(e)
kg	Kilogramm
g	Gramm
mg	Milligramm
l	Liter

# 1 Einleitung

Neben den primären Immunmangelsyndromen sind intravenöse Immunglobuline von der US Food and Drug Administration (FDA) heute auch zur Therapie bei Autoimmunerkrankungen zugelassen. Hierzu zählen bspw. das Guillain-Barré-Syndrom [154], die chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie [71] und die Myasthenia gravis [64]. Weitere FDA-Zulassungen sind die autoimmunhämolytische Thrombozytopenie [79], das Kawasaki-Syndrom [113], die Prävention der „Graft-versus-host-disease“ nach Knochenmarkstransplantation und Prophylaxe schwerer bakterieller Infekte bei HIV-infizierten Kindern [152].

In der Dermatologie waren die Dermatomyositis und der systemische Lupus erythematodes [65,66,89] die ersten autoimmunen Hauterkrankungen, zu deren Behandlung Immunglobuline eingesetzt wurden. Es liegen aber bis heute keine FDA-Zulassungen für die IVIG-Behandlung dieser Erkrankungsformen vor, die Behandlung erfolgt daher „off-label“. Im Laufe der Zeit kamen weitere Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise der Pemphigus vulgaris [3], das bullöse Pemphigoid [2], die Epidermolysis bullosa acquisita [27,109], die toxische epidermale Nekrolyse [120,150,155], die Sklerodermie sowie das Pyoderma gangraenosum [69,70,107] hinzu. Ein Großteil der voran genannten Erkrankungen kann ohne adäquate Therapie zum Tode führen [101,150,161,162].

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen und die unerwünschten Nebenwirkungen der Immunglobulintherapie beschrieben.

## 1.1 Immunglobulinpräparationen und ihr Wirkmechanismus

Die hochdosierten **Immunglobulinpräparationen** werden aus menschlichem Blut (so genanntes gepooltes Plasma) mehrerer tausender Spender gewonnen. Sie enthalten das repräsentative Spektrum variabler, antigenbindender Regionen, das auch in normalem Plasma vorhanden ist [81]. Die IgG-Subklassenverteilung entspricht annähernd derjenigen in normalem Plasma

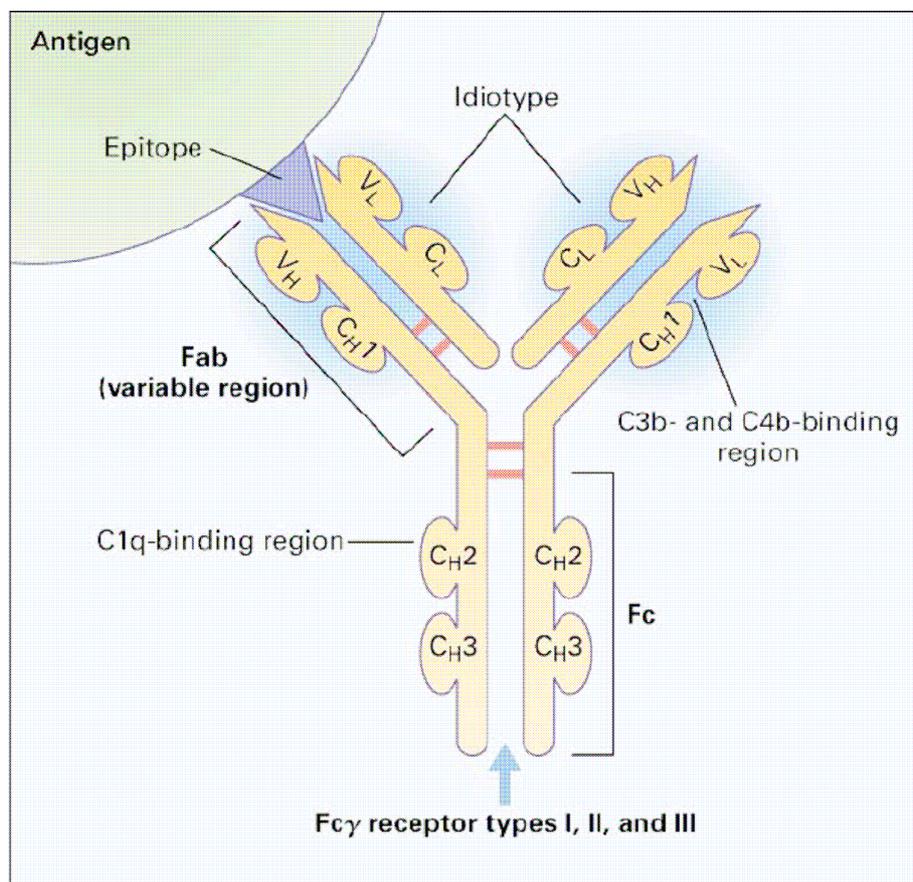
[85]. Die mit einer Durchschnittsinfusion von 400-500 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreichte Menge an IgG entspricht etwa der zehnfachen Menge, die zur gleichen Zeit vom Körper gebildet wird [84]. Die immunmodifizierende Wirkung der Immunglobulinpräparationen (Halbwertszeit) beträgt zumeist drei bis fünf Wochen [18,24,85].

Der **Wirkmechanismus** der intravenös verabreichten Immunglobuline ist hochkomplex und in vivo nicht vollständig entschlüsselt [85,156]. Die Effekte der Immunglobulintherapie werden durch das Zusammenspiel mehrerer Faktoren erklärt [157].

**Tabelle 1:** Wirkmechanismen von IVIG. Aus: Volc-Platzer, (2001) [157])

<p>Fc-vermittelte Immunmodulation (Blockade des RES, negative Feedbackmechanismen, Hemmung der Zytokinsekretion) Bindung von IgG1,2,3 via Fc an Fc<math>\gamma</math>RI-III (CD64, CD32, CD16), an C1q und an zellgebundenen Zellrezeptoren (CD11b, CD11c). Bindung antiidiotypischer Antikörper an Antigen- und Fc<math>\gamma</math>R von B-Lymphozyten. Bindung an FC<math>\gamma</math>RIII (CD16) von CD8+T-Lymphozyten. Auslösung intrazellulärer Signalinduktionskaskaden (Inhibition) und Veränderung der transkriptionellen Regulation.</p> <p>Anergisierung von B-Lymphozyten Hemmung der Differenzierung in Ig-produzierende Plasmazellen und Antikörpersynthese Modulation der Zytokinsynthese von Monozyten/Makrophagen (z.B. Hemmung der TNF-<math>\alpha</math>-Synthese) Modulation der „Suppressoraktivität“ CD8+T-Lymphozyten Blockade von FcR auf Zellen des retikuloendothelialen Systems Inhibition der Komplementaktivierung (klassischer und alternativer Weg) Reduktion von zirkulierenden Immunkomplexen</p> <p><i>Fab-vermittelt</i> Neutralisation von Antigen und Superantigenen Interaktion mit dem idiotypischen/antiidiotypischen Netzwerk</p> <p><i>Andere Mechanismen</i> Neutralisation entzündungshemmender mikrobieller Toxine Blockade von Zytokinrezeptoren durch lösliche Zytokinrezeptormoleküle Neutralisation von Zytokinen Immunmodulation durch Ig-assoziierten TGF-<math>\beta</math> Hemmung der Aktivität von Th1-Zellen und zytotoxischen T-Lymphozyten Blockade des Fas/FasL Apoptosemechanismus Induktion der Apoptose, z.B. über lösliches FasL im Plasma (?) Kompetitive Hemmung des FcRn Bindung an membranständige Glykolipide Reduktion der Stickoxid (NO)-Freisetzung</p>
---

Welcher Wirkmechanismus der entscheidende für die Behandlung einer spezifischen Erkrankung ist, bleibt bislang offen. Die Fc-Fragmente der IgG-Antikörper ermöglichen Signalübertragungen und Wechselwirkungen über die Fc- $\gamma$ -Rezeptoren zahlreicher Immunzellen. An welchen Stellen im Immunglobulin G-Molekül Teile der in Tabelle 1 genannten Mechanismen ansetzen, kann dem generellen Aufbau eines Immunglobulin G-Moleküls und seiner Antigen-Bindungsstellen in Abbildung 1 entnommen werden. Hierbei sind die Bindungsstellen zwischen dem Immunglobulin und dem Antigen ebenso wie die Bindungsstellen für die Komplementfaktoren (bspw. C1q in der konstanten Region, Fc) dargestellt (Abb. 1).



**Abbildung 1:** Der Aufbau eines Immunglobulin G - Moleküls und seine antigenbindenden Regionen. Aus: Kazatchkine et al. (2001), Fig.2 [85]. Dargestellt sind die Bindungsstellen zwischen IgG und dem Antigen (Epitope), weiterhin die Bindungsstellen für den Komplementfaktor C1q bzw. für die aktivierten Faktoren C3b und C4b mit den schweren (H)-Ketten der IgG und den Fc $\gamma$ -Rezeptoren (Typ I, II und III). V: variable Regionen; C: konstante Regionen; H: schwere Ketten; L: leichte Ketten.

## 1.2 Nebenwirkungen der Immunglobulintherapie

Im Allgemeinen sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Immunglobulintherapie in Art und Ausprägung als mild einzustufen [5,43,77,82,88,114,115,126,139,142,143]. Am häufigsten traten Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit und Kopfschmerzen auf. Es wurde jedoch auch über das Auftreten schwerer Nebenwirkungen wie thrombo-embolischer Komplikationen (Schlaganfall, Myokard-Infarkt und periphere arterielle Thrombosen) [11,48,95,103,116,160,164] oder einer aseptischen Meningitis [62] berichtet.

Die Immunglobulinpräparate sollen - insbesondere bei Patienten mit einer Vorschädigung der Nieren - aufgrund der Gefahr eines akuten Nierenversagens zuckerfrei sein [9,32,63,63,92,117,137]. Die Immunglobulintherapie ist bei IgA-Defizienzzuständen (Antikörper gegen IgA) wegen des Risikos einer anaphylaktoiden Reaktion durch IgA-anti-IgA-Komplexbildungen kontraindiziert [35,129,157].

## 1.3 Der klinische Einsatz von intravenösen Immunglobulinen bei ausgewählten dermatologischen Autoimmunerkrankungen

Die **Dermatomyositis** (DM) ist eine klinische Form der entzündlichen idiopathischen Myopathien. Sie ist eine chronische Multisystemerkrankung, hauptsächlich charakterisiert durch Hautbeteiligung, Myalgie und Muskelschwäche. Klassische Symptome sind Exantheme und Pigmentstörungen, Erosionen (Gottron-Zeichen) und raue Haut an Handflächen und Fingern. Auch Verkalkungen kommen vor. Andere Organe können befallen sein. Die Muskelsymptomatik entwickelt sich meist akut [28,42,87,119].

Die Diagnostik basiert auf der Bewertung der Hauterkrankung, Myositissymptomen, erhöhten Spiegeln der Kreatinkinase (CK), Myoglobin und Laktatdehydrogenase (LDH). Im Stadium aktiver Erkrankung steigen zirkulierende Immunkomplexe, Zytokine, aktiviertes Komplement und andere

proinflammatorische Mediatoren an. Für die Differentialdiagnostik sind die Bestimmung des Autoantikörperspektrums und Muskelbiopsien hilfreich. Histologisch fallen perivaskuläre und perifaszikuläre entzündliche Infiltrate in Muskelbiopsien auf [15,28,38,87].

Die Behandlung mit Kortikosteroiden gilt bislang als Standardtherapie bei DM [158]. Initial werden Dosen von 0,5-1,5 mg/kg Körpergewicht über vier bis sechs Wochen verabreicht. Sollte sich bei den Patienten keine Besserung einstellen, wird die Verabreichung von Methylprednisolon i.v. oder eine kombinierte Gabe mit zusätzlichen Immunsuppressiva empfohlen. Im negativen Fall zeigen einige Patienten keine hinreichende Antwort auf die Immunsuppression, teilweise entwickeln sie unter der Langzeittherapie schwere steroid- bzw. immunsuppressionsinduzierte Nebenwirkungen [28,40,104,118].

Die Verabreichung von IVIG kann bei fulminanten Krankheitsverläufen als First-Line-Therapie erfolgen. Bei therapierefraktärem Verlauf sollten die Immunglobuline als Second-Line-Behandlung zusätzlich zur Standardtherapie verabreicht werden. Bei der Dermatomyositis wird hinsichtlich der Wirksamkeit einer IVIG-Behandlung das höchste Evidenzniveau erreicht. Bei der Therapie mit IVIG belegen die Ergebnisse einer doppelblind placebokontrollierten Crossover-Studie [43] sowie nicht kontrollierter, offener Studien [33,44] die Wirksamkeit hinsichtlich des Anstieges der Muskelkraft, des Abfallens der Entzündungsaktivität und des Rückganges der Hautsymptomatik. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die auf konventionelle Therapien nicht mehr oder nur nachlassend ansprachen, durch IVIG erneut therapiefähig wurden [38,39,41].

Die Initialtherapie sollte sechs Behandlungszyklen umfassen, die in ca. vierwöchigem Abstand erfolgen sollten. Die empfohlene Dosis beträgt 2 g pro Kilogramm Körpergewicht pro Zyklus, die über zwei bis fünf Tage verabreicht werden sollte. Der Zeitabstand zwischen zwei Infusionen kann bei positivem Ansprechen ausgedehnt werden, soll aber nicht mehr als sechs Wochen betragen. Nach 12 Zyklen kann ein Therapieauslassversuch erfolgen, auch um die Wirkung der Immunglobulintherapie auf den Krankheitsverlauf zu

evaluieren. In Ausnahmefällen kann eine Langzeittherapie notwendig werden [52].

Unter **Lupus erythematoses** werden verschiedene Krankheitsbilder unbekannter Ätiologie zusammengefasst, die aber durch Symptomatik, Verlauf und Prognose klar voneinander zu trennen sind. Ihnen sind jedoch Ähnlichkeiten im klinischen Bild sowie bei immunologischen und histopathologischen Befunden gemein. Wesentliche Formen sind der chronisch-kutane oder diskoide Lupus erythematoses (CDLE), der subakut kutane Lupus erythematoses (SCLE) und der systemische Lupus erythematoses (SLE). Die Diagnose des systemischen Lupus erythematoses wird bspw. an Hand der 11 ARA- (American Rheumatology Association) bzw. ACR-Kriterien (American College of Rheumatology) [146] dann gestellt, wenn vier oder mehr der Kriterien erfüllt sind: Schmetterlingserythem, CDLE-typische Hautveränderungen, Photosensibilität, Schleimhautläsionen, Arthritis/ Arthralgien und Gelenkerguss, Serositis, Befall der Nieren, Befall des ZNS, hämatologische Symptome (hämolytische Anämie, Leuko-, Lympho-, Thrombozytopenie), immunologische Befunde (Autoantikörper u.a. gegen native DNA, Phospholipide) und antinukleäre Antikörper (ANA) [60].

Die konventionelle Behandlung erfolgt abhängig von der Erkrankungsform sowie Art und Schweregrad der Erkrankung. Als Standardtherapie werden Steroide in Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum (Azathioprin, Mycophenolat mofetil) verabreicht. In Einzelfällen kann eine zusätzliche Behandlung mit Methotrexat und Cyclophosphamid erfolgen [29,30,90,136]. Beim kutanen Lupus erythematoses hat sich vielfach eine Kombination aus Steroiden und einem Antimalariamittel bewährt [144].

Bei der Behandlung der verschiedenen Formen des Lupus erythematoses mit intravenösen Immunglobulinen konnte die Wirksamkeit in kleinen Serien und experimentellen Therapiestudien gezeigt werden [46,58,65,66,89,93,99,121,140]. Ein schnelles Abheilen der Hauterscheinungen und ein steroidsparender Effekt konnte beobachtet werden. Insgesamt konnte der Umfang der immunsuppressiven Therapie durch IVIG meist stark reduziert

werden. IVIG wird nicht als First-Line-Therapie empfohlen. Das schlechte klinische Ansprechen auf die Standardtherapie (Steroide in Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum) soll eine mögliche Indikation für IVIG darstellen. Die Empfehlungen zur Dosis, der Mindesttherapiedauer, den Zyklusintervallen etc. entsprechen den Empfehlungen, die bei der Behandlung der Dermatomyositis gegeben wurden. Nur in Ausnahmefällen kann eine Langzeittherapie empfohlen werden [52].

Bei den **blasenbildenden Autoimmunerkrankungen** kommt es zur Bildung von Antikörpern gegen Struktureiweiße in der dermo-epidermalen Region. Die Folge ist ein Verlust der mechanischen Stabilität der Haut und vermehrte Blasenbildung bei mechanischen Irritationen. Blasenbildende Autoimmunerkrankungen sind u.a. der Pemphigus vulgaris (PV), der Pemphigus foeliaceus (PF), das vernarbende Schleimhautpemphigoid (CP), das bullöse Pemphigoid (BP) und die Epidermolysis bullosa acquisita (EBA). Das bullöse Pemphigoid stellt die häufigste blasenbildende Autoimmunerkrankung der Haut dar [112,162].

Diese schweren und oft therapieresistenten Dermatosen sind klinisch charakterisiert durch das Auftreten von Blasen und Erosionen an Häuten und Schleimhäuten. Sie unterscheiden sich im klinischen Erscheinungsbild, in serologischen (bspw. Autoantikörpernachweis), histologischen, immunpathologischen und molekularbiologischen Parametern, dem Krankheitsverlauf sowie dem Ansprechen auf Therapien und die Prognose. Die Histologie und immunfluoreszenzoptische Untersuchungen sichern die Diagnose. Der chronische Charakter erfordert zumeist Langzeitbehandlungen [23]. Die Behandlung mit hohen Steroiddosen und einem weiteren Immunsuppressivum, in der Regel Azathioprin, gilt als Therapie der Wahl [6]. Aktuelle Leitlinien zur Anwendung hochdosierter intravenöser Immunglobuline liegen vor [52].

Nur in Einzelfällen wird empfohlen, IVIG zur First-Line-Behandlung von blasenbildenden Autoimmunerkrankungen zu verwenden. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn Kontraindikationen für eine immunsuppressive

Standardtherapie vorliegen (fallabhängig bei fortgeschrittener Osteoporose, aseptischer Knochennekrose, Katarakt, schlecht einzustellendem Diabetes mellitus). Die Initialtherapie sollte drei bis sechs Behandlungszyklen umfassen, die in ca. vierwöchigem Abstand erfolgen sollten. Die empfohlene Dosis beträgt 2 g pro Kilogramm Körpergewicht pro Zyklus, die über zwei bis fünf Tage verabreicht werden soll. Der Zeitabstand zwischen zwei Infusionen kann bei positivem Ansprechen ausgedehnt werden, soll aber nicht mehr als sechs Wochen betragen. Nach 12 Zyklen kann ein Therapieauslassversuch erfolgen [52]. Hierbei soll evaluiert werden, ob es ohne IVIG zu Rezidiven kommt. Bei rezidivierender Symptomatik kann die IVIG-Therapie fortgesetzt werden.

Der **Pemphigus vulgaris** ist die am häufigsten vorkommende Pemphigusform. Der Pemphigus vulgaris beginnt meist in der Mundhöhle. Ebenfalls können die Augen, der Pharynx, der Larynx, der Oesophagus sowie die Geschlechts- und Analregion betroffen sein [60,72,102,159]. Charakteristisch ist eine intraepidermale Blasenbildung und Akantholyse. Die Akantholyse ist durch die Spaltbildung durch einen Autoantikörper-vermittelten Adhäsionsverlust zwischen den Keratinozyten gekennzeichnet. Ätiopathogenetisch können Autoantikörper gegen Desmoglein 3 bei Schleimhautbefall nachgewiesen werden, bei Befall der Haut Antikörper gegen Desmoglein 1 [23].

Die Wirksamkeit von IVIG konnte in mehreren klinischen Studien und Fallberichten gezeigt werden. In der Mehrzahl der Fälle konnte das klinische Bild verbessert und die Schmerzen, die Rezidivrate und der Steroidbedarf konnten verringert werden. Die Lebensqualität der Patienten konnte oft signifikant verbessert werden [3,6,8,12,25,53,135].

Bei der **Epidermolysis bullosa acquisita** weist circa die Hälfte der Patienten zirkulierende Autoantikörper gegen Kollagen Typ VII auf. Die Autoantikörper befinden sich in den Ankerfibrillen unterhalb der Lamina densa der Basalmembranzone und können zur Lösung der Verbindung zwischen Epidermis und Dermis führen, mit oder ohne entzündliche Infiltrate. Es kommt zur subepidermalen Blasenbildung [4,49,60,124]. Das klinische Bild ist

vielgestaltig. Klassischerweise treten Hautsymptome (v.a. Blasen und Erosionen) an den Extremitäten und mechanisch belasteten Stellen auf.

Die Behandlung der EBA ist langwierig. Viele Patienten reagieren nicht oder nur unzureichend auf eine konventionelle immunsuppressive Therapie. In Einzelfällen konnte ein Ansprechen der Patienten durch zusätzliche Verabreichung von Dapson, Ciclosporin, Kolchizin, Methotrexat, Mycophenolat mofetil oder extrakorporale Photophorese bzw. Plasmapherese gezeigt werden. Kombinationstherapien sind meist notwendig. Langzeitremissionen sind eher unüblich [4,49,111,149].

Bis dato liegen zur Therapie mit intravenösen Immunglobulinen nur Fallbeschreibungen und keine klinischen Studien vor. Publierte Daten weisen darauf hin, dass die Therapie wirksam durch IVIG unterstützt werden kann [49,67,109].

Beim **vernarbenden Schleimhautpemphigoid** handelt es sich um eine chronische, zur Vernarbung führende, blasenbildende Schleimhauterkrankung. Alle Schleimhäute mit geschichtetem Plattenepithel können betroffen sein, am häufigsten sind die Mundschleimhaut und die Konjunktiven beteiligt. Die Erkrankung kann zu Vernarbungen und zur Erblindung führen [7]. Es ist eine heterogene Erkrankung in Bezug auf das klinische Bild, immunfluoreszenzoptische Befunde und Zielantigene. Autoantigene sind u.a. BP180, BP230, Laminin-5 und -6, LABD-Antigen, Kollagen Typ VII,  $\alpha 6$ - und  $\beta 4$ -Integrin [4,7,31,56,94,163].

Bei der konventionellen Therapie werden, abhängig von der Schwere der Erkrankung, Steroide (topisch oder systemisch), Dapson und ein Immunsuppressivum (Cyclophosphamid, Azathioprin, Mycophenolat mofetil) gegeben. In Einzelfällen wurden Minozyklin sowie Tacrolimus verabreicht [4,14,31].

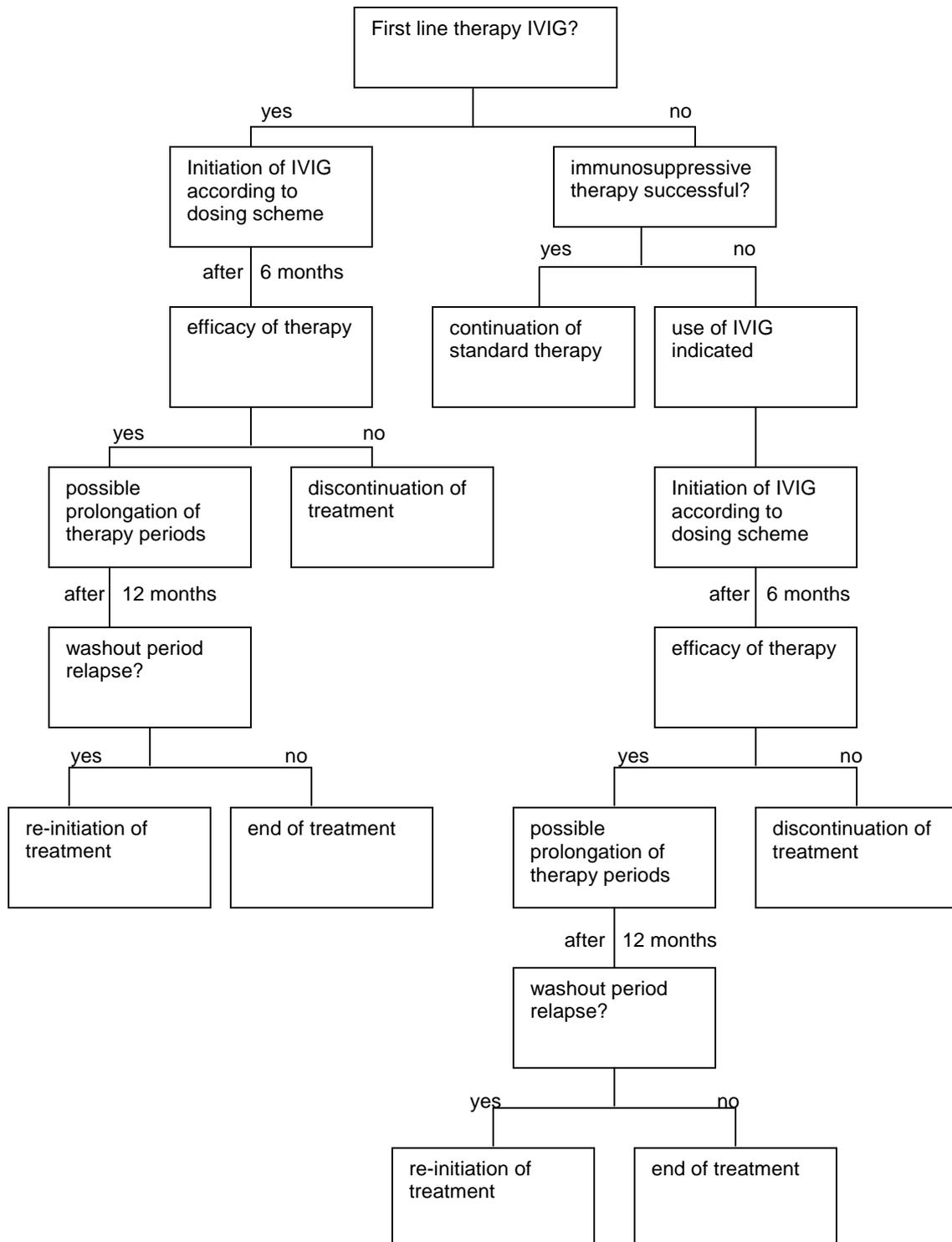
Das Ansprechen der Patienten auf die Therapie mit intravenösen Immunglobulinen konnte in mehreren Fallbeschreibungen gezeigt werden. In der Mehrzahl der Fälle konnte das klinische Bild deutlich verbessert und der Steroidbedarf verringert werden [5,97,132,153,163].

## 1.4 Allgemeine Empfehlungen für den Einsatz von IVIG

Die Therapie schwerer autoimmunbedingter Hauterkrankungen mit IVIG ist in der Dermatologie etabliert. Aufgrund der vorliegenden soliden Datenlage hat eine Expertengruppe Konsens-Empfehlungen im Sinne europäischer Richtlinien zur Anwendung von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen in der Dermatologie vorgestellt, die indikationsbezogen als Entscheidungshilfe für den Einsatz von IVIG dienen sollen [52]. Die Entscheidungskaskade zur Anwendung von IVIG bei schweren Autoimmunerkrankungen kann der nachfolgenden Abbildung entnommen werden (Abb. 2: *Decision tree IVIG severe autoimmune diseases*, S. 15).

Der Einsatz der Immunglobuline erfordert eine strenge Indikationsstellung. IVIG ist bei besonders schweren und therapieresistenten Autoimmunerkrankungen indiziert oder bei Kontraindikationen gegen die Standardtherapie. In der Regel erfolgt die Verabreichung zusätzlich zur Standardtherapie. IVIG wird nur in Ausnahmefällen als First-Line-Therapie verwendet. Als intravenös infundierte Gesamtdosis haben sich 2 Gramm IVIG pro Kilogramm Körpergewicht pro Behandlungszyklus als geeignet erwiesen und gelten aufgrund reproduzierbarer positiver Erfahrungen bei den untersuchten Erkrankungen als Standarddosierung [52]. Die Verabreichung der Gesamtdosis soll aufgrund besserer Verträglichkeit in Einzeldosen über einen Zeitraum von zwei bis fünf Tagen erfolgen. In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung wird die Behandlung zumeist nach drei bis vier Wochen erneut durchgeführt. Bei positivem klinischen Ansprechen ist es möglich, das Zeitintervall auf bis zu sechs Wochen zu verlängern. Längere Zeitabstände zwischen den Infusionen (>6 Wochen) sind im Hinblick auf die begrenzte Halbwertszeit der Immunglobulinpräparationen nicht empfehlenswert. Die Initialtherapie soll in der Regel nicht kürzer als sechs Monate sein. Therapieauslassversuche sollen eingeplant werden. Bei einem Rezidiv sollte IVIG, sofern indiziert, möglichst frühzeitig wieder verabreicht werden. Wenn Patienten aufgrund der Behandlung mit Immunsuppressiva und Kortikosteroiden schwere Nebenwirkungen aufweisen oder trotz dieser Medikamente der Krankheitsverlauf weiter

fortschreitet, kann in Ausnahmefällen eine Langzeittherapie mit IVIG sinnvoll sein [6,26,41,50,52,100,125].



**Abbildung 2:** Decision tree IVIG severe autoimmune diseases. Aus: Enk et. al, (2009)[51].

## **1.5 Zielsetzung dieser Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist eine retrospektive Datenanalyse von 24 Patienten, die in der Hautklinik des Universitäts-Klinikums Tübingen im Verlauf von elf Jahren mit IVIG behandelt wurden. Die Untersuchung und Analyse werden getrennt nach den Krankheitsbildern Dermatomyositis, Lupus erythematodes, Pemphigus vulgaris, Epidermolysis bullosa acquisita und vernarbendes Schleimhautpemphigoid durchgeführt.

Hierbei soll herausgearbeitet werden, welche Therapieerfolge mit IVIG bei den unterschiedlichen dermatologischen Krankheitsbildern erzielt wurden und welche Behandlungsintervalle und IVIG-Dosen sich bewährten. Des Weiteren wird untersucht, welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit der Therapie verbunden waren.

## **2 Material und Methode**

### **2.1 Analyse und Auswertung der Patientendaten**

Für diese Untersuchung wurden insgesamt 24 Patientenfälle analysiert. Alle 24 Patienten wurden in der Universitäts-Hautklinik Tübingen aufgrund ihrer Autoimmunerkrankung behandelt, nicht aber ausschließlich. Einschlusskriterium für die Untersuchung war, dass bei den Patienten eine der folgenden Diagnosen gestellt wurde: Dermatomyositis, Lupus erythematodes, Pemphigus vulgaris, Epidermolysis bullosa acquisita oder vernarbendes Schleimhautpemphigoid. Ein weiteres Kriterium war, dass die Patienten nicht oder nur unzureichend auf die Vortherapie ansprachen.

Bei allen Patienten wurde die Diagnose anhand des klinischen Erscheinungsbildes, apparativer Diagnostik und Laborparameter gestellt. Der untersuchte Behandlungszeitraum aus den Krankenakten dieser Patienten erstreckt sich insgesamt vom 01.01.1995 bis zum 01.12.2006. Der spezielle Datenerhebungszeitraum bei den jeweiligen Patienten umfasst die Zeit sechs Wochen vor der ersten IVIG-Gabe bis sechs Wochen nach der letzten Infusion. Die hierbei ermittelten Werte werden im Ergebnisteil nach folgendem Schema aufgeführt: Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung; Median).

Aus den Akten wurden verschiedene, nachfolgend genannte Daten erhoben. Dazu gehört die Krankheitsdauer ab Diagnosestellung, die Nebendiagnosen, die Therapie vor IVIG, die Dauer bis zum erstmaligen Einsatz von IVIG und die gesamte Therapiedauer mit IVIG (gerechnet vom ersten Tag des ersten IVIG-Zyklus bis zum letzten Tag der letzten Verabreichung). Weiterhin wurde die Anzahl der IVIG-Zyklen, die verabreichte Einzel- und Gesamtdosis, die Anzahl der Zyklen bis zum ersten Ansprechen auf IVIG, die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie die Prednisolon-Dosis erhoben. Einige Daten dienen dem besseren Verständnis der Patientensituation und sind nicht Gegenstand der eigentlichen Fragestellung bzw. Diskussion.

Die oben genannten demographischen Daten der Patienten sowie die Daten, die sich auf die Behandlung mit IVIG beziehen, sind in folgenden, exemplarisch dargestellten Tabellen aufgeführt.

**Tabelle:** Erkrankungsform - Demographie

Pat. Nr.	G	Alter	Krankheitsdauer ab Diagnosestellung (Mo)	Therapie vor IVIG	Dauer bis IVIG (Mo)	Nebendiagnosen
----------	---	-------	--	-------------------	---------------------	----------------

G: Geschlecht; Mo: Monat(e)

**Tabelle:** Erkrankungsform – IVIG-Behandlung

Pat. Nr.	IVIG-Zyklen	Therapiedauer (Mo)	IVIG-Dosis (g)/ kg KG/ Zyklus	Gesamtdosis IVIG (g)	unerwünschte Arzneimittelwirkung
----------	-------------	--------------------	-------------------------------	----------------------	----------------------------------

**Tabelle:** Erkrankungsform – Verlauf des klinischen Scores und der Prednisolon-Dosis unter IVIG-Therapie

Pat. Nr.	Klinischer Score vor IVIG-Therapie	Klinischer Score nach IVIG-Therapie	Zyklen bis zum 1. Ansprechen auf IVIG	Reduktion des P zur Initialdosis (%)	Dauer bis P $\leq$ Cushing (Wo)
----------	------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------

P: Prednisolon; Wo: Woche(n)

Die IVIG-Dosis (in g/kg) wird immer auf das Körpergewicht bezogen berechnet, also  $x$  g/kg Körpergewicht. Die Reduktion der Steroid-Dosis wird als Reduktion pro Woche angegeben. Die prozentuale Reduktion errechnet sich aus der Differenz des höchsten verabreichten Prednisolon-Wertes sechs Wochen vor dem ersten Einsatz von IVIG und dem Wert sechs Wochen nach erfolgter IVIG-Therapie, gerechnet auf die Verabreichungsdauer. Weiterhin wird die Zeitspanne in Wochen aufgeführt, die bis zur Reduktion der Prednisolon-Dosis auf bzw. unter die Cushing-Grenzdosis ( $\leq 7,5$  mg/d) benötigt wurde. Sofern die Prednisolon-Dosis bereits vor Beginn der IVIG-Therapie unter der Cushing-Dosis lag, wird dies entsprechend ausgewiesen.

Der Verlauf des klinischen Scores (2.2: Scoreerstellung zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, S. 19ff), die ermittelten Laborwerte und die Höhe der jeweils verabreichten Prednisolon-Dosis während der IVIG-Therapie werden für jeden Patienten grafisch dargestellt. Die Messzeitpunkte in den Schaubildern entsprechen mit Ausnahme des ersten und des letzten Wertes den patientenabhängig verabreichten IVIG-Zyklen. Diese Werte, der Anfangs- und Abschlusswert, dienen der Darstellung des gesamten Datenerhebungszeitraumes, es existiert kein korrelierender IVIG-Zyklus. Die Zeitintervalle der Schaubilder entsprechen Wochenschritten.

Bei einem Patienten (Pat. 24, PV) erfolgt eine ausführliche Einzelfalldarstellung mit gesonderter grafischer Darstellung einzelner Krankheitsscores und der Prednisolon-Dosis.

## 2.2 Scoreerstellung zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

Bei 23 der 24 Patienten wurde ein krankheitsspezifischer klinischer Score zur Bewertung und Beurteilung der Krankheitsaktivität erstellt. Anhand des klinischen Scores lassen sich Aussagen zum Verlauf der Krankheitsaktivität und zum Therapieerfolg treffen. Eine Ausnahme stellt Patient 12 (vernarbendes Schleimhautpemphigoid) dar. Bei diesem Patienten wurde die Bewertung des Therapieerfolges anhand klinischer und laborchemischer Befunde durchgeführt. Der klinische Gesamtscore setzt sich aus unterschiedlichen Einzelscores zusammen. Die Scoreerstellung für die jeweiligen Erkrankungsformen wird nachfolgend aufgeführt und erläutert.

Der klinische Score der **Dermatomyositis** setzt sich aus dem Score des Muskelbefundes (Muskelkraft) und dem Score des Hautbefundes zusammen. Muskel- und Hautbefund wurden jeweils getrennt mit null bis drei Zählern wie folgt gewertet:

0 = keine Beeinträchtigung

1 = moderate Beeinträchtigung

2 = starke Beeinträchtigung

3 = sehr starke Beeinträchtigung

Der klinische Gesamtscore errechnet sich aus der Addition dieser Einzelscores. Der CK- und der LDH-Wert (Kreatinkinase- bzw. Laktatdehydrogenase-Wert) hatten keinen Einfluss auf den Score. Die Werte wurden gesondert erhoben und grafisch dargestellt.

Zur Bewertung der Krankheitsaktivität des **systemischen Lupus erythematoses** wurde der ECLAM-Index (European Consensus Lupus Activity Measurement Index) verwendet [17]. Der ECLAM ist ein valides und einfaches Instrument, um die Krankheitsaktivität insbesondere retrospektiv zu bewerten

[110]. Neun klinische sowie drei Laborparameter - entsprechend den ACR-Kriterien - wurden hierfür verwendet. Die exakte Aufteilung der einzelnen Parameter ist der Arbeit von Mosca et al. [110] zu entnehmen. Die entsprechenden Einzelscores wurden zum klinischen Gesamtscore addiert.

Zur Therapieerfolgskontrolle des **subakut kutanen Lupus erythematodes** wurde der CLASI-Index (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) [10] verwendet. Dieser Index wurde eingeführt, um die häufiger und stärker betroffenen anatomischen Regionen der kutanen Läsionen höher zu gewichten. Im CLASI-Index erfolgt eine Unterteilung in einen Aktivitäts- und einen Schadens-Score. Weiterhin erfolgt jeweils eine Unterscheidung der kutanen von den systemischen Manifestationen. Die exakte Aufteilung und Gewichtung der einzelnen Parameter ist der Arbeit von Albrecht et al. [10] zu entnehmen. Der Aktivitäts-Score umfasst Erytheme, Verschuppung, Schleimhautbeteiligung und Haarausfall. Der Damage-Score umfasst Dyspigmentation, Vernarbung/Atrophie/Pannikulitis und Vernarbung der Kopfhaut.

Beim **Pemphigus vulgaris** erfolgte eine Einteilung in Blasen der Haut und der Mundschleimhaut. Das Auftreten bzw. das Ausbleiben neuer Erosionen und Blasen sowie deren Lokalisation waren entscheidend. Die Ausprägung der Befunde wurde jeweils wie folgt eingeteilt:

0 = keine

1 = gering

2 = moderat

3 = schwer

Diese Einteilung wurde der Arbeit von Harman et al. entnommen, die die Beziehung der Dsg1- und Dsg3-Antikörperlevel und der Krankheitsaktivität bei Pemphigus untersucht [74]. Die Anzahl der Läsionsstellen wurde in Anlehnung an den PAAS-Score (Pemphigus Area and Activity Score) von Agarwal et al. [1] mitgewichtet. Die Einzelscores für Haut und Mundschleimhaut wurden anschließend zum Gesamtscore addiert.

Zur Bewertung des Therapieerfolges bei der **Epidermolysis bullosa acquisita** existiert bis dato kein einheitlicher Score. Aus diesem Grund wurde derselbe

Score wie beim Pemphigus vulgaris verwendet. Der Grad der Krankheitsaktivität bei der EBA ist ebenfalls durch das Maß des Auftretens bzw. das Ausbleiben neuer Erosionen und Blasen an Haut und Mundschleimhaut bestimmt worden.

### **2.3 Literaturrecherche und -verarbeitung**

Die Literaturrecherche zur IVIG-Behandlung von Autoimmunerkrankungen erfolgte über die Medline-Datenbank und über die Universitätsbibliothek der Hautklinik Tübingen. Die Stichwortliste umfasst folgende Begriffe: IVIG, intravenous immunoglobulin, treatment, dermatomyositis, epidermolysis bullosa acquisita, lupus erythematoses, pemphigus, pemphigus vulgaris, cicatricial pemphigoid, mucous membrane pemphigoid, adverse effects. Die Literatur wurde mit dem Reference Manager® (Reference Manager® Professional Edition Version 10, ISI ResearchSoft.) verarbeitet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Demographie und Therapie beim Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 24 Patienten untersucht. Die Anzahl und Verteilung der Patienten pro Erkrankungsform gliedert sich in der vorliegenden Arbeit wie folgt: Dermatomyositis: elf Patienten, Lupus erythematodes: sieben Patienten, Pemphigus vulgaris: drei Patienten, Epidermolysis bullosa acquisita: zwei Patienten und vernarbendes Schleimhautpemphigoid: ein Patient.

Von den 24 untersuchten Patienten sind 19 weiblich (= 79,2%) und fünf männlich (= 20,8%). Dies entspricht einer ungefähren Geschlechterrelation von 4:1. Insgesamt lag der Altersdurchschnitt bei 53,9 Jahren ( $\pm 16,6$ ; 54,5). Die Altersspanne bei Diagnosestellung reichte von 23 bis 82 Jahren. Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten betrug 55,6 Jahre ( $\pm 17,7$ ; 55), das der männlichen 47,2 Jahre ( $\pm 10,5$ ; 47).

Die durchschnittliche Gesamterkrankungsdauer der Patienten betrug 83,8 Monate ( $\pm 81$ ; 53,5). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer vor der IVIG-Therapie betrug 44 Monate ( $\pm 63,5$ ; 10,5). Der Zeitraum bis zum Beginn der IVIG-Therapie reicht von einem bis zu 199 Monaten. Die durchschnittliche Dauer der IVIG-Therapie betrug 20,7 Monate ( $\pm 20,7$ ; 15) und reichte von einem bis zu 72 Monaten. Im Mittel wurden den Patienten 12,6 Zyklen IVIG ( $\pm 10,6$ ; 9,5) verabreicht; die Spannweite lag zwischen einem und 46 Zyklen. Pro Patient wurden durchschnittlich 1582,7 g IVIG ( $\pm 1485,3$ ; 1200) verabreicht. Die höchste kumulierte Dosis bei einem Patienten über den Therapiezeitraum lag bei 7000g, die niedrigste bei 115 g. Die IVIG-Dosis pro Zyklus lag bei allen Patienten bis auf einen bei 2 g pro Kilogramm Körpergewicht (KG), und wurde in Einzeldosen über 4-5 Tage verabreicht.

Bei 21 Patienten konnte die Prednisolon-Dosis unter der IVIG-Therapie reduziert werden bzw. sie befand sich auf oder unter der Cushing-Dosis; bei zwei Patienten wurde die Prednisolon-Dosis erhöht. Ein Patient erhielt unter IVIG kein Steroid.

Folgende IVIG-Präparationen sind zur Behandlung der Patienten verwendet worden:

1. Endobulin® S/D, Baxter Deutschland GmbH BioScience, Heidelberg, Deutschland.
2. Flebogamma® 5%, Grifols Deutschland GmbH, Langen, Deutschland.
3. Gamunex® 10%, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland.
4. Intratect®, Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Deutschland.
5. Kiovig® 10%, Baxter Deutschland GmbH BioScience, Heidelberg, Deutschland.
6. Octagam®, OCTAPHARMA GmbH, Langenfeld, Deutschland.
7. Polyglobin® N 10%, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland.

Im folgenden Kapitel werden die demographischen Daten und die Therapieergebnisse der Patienten bei den jeweiligen Erkrankungsformen aufgeführt.

## **3.2 Erkrankungen**

### **3.2.1 Dermatomyositis**

Elf Patienten mit Dermatomyositis wurden untersucht, davon sind neun weiblich (=82%) und zwei männlich (=18%). Das Durchschnittsalter betrug 63,5 Jahre ( $\pm 13,8$ ; 60). Die durchschnittliche Gesamterkrankungsdauer lag bei 42,3 Monaten ( $\pm 67,6$ ; 23). Alle elf Patienten wurden mit systemischen Steroiden vorbehandelt. Neun davon bekamen zusätzlich Azathioprin verabreicht. Weiterhin wurde Mycophenolat mofetil (MMF; Pat. 2), Ciclosporin (Pat. 4) und Hydroxychloroquin (HCQ; Pat. 1) verabreicht (Tab. 2). Diese vorausgegangenen Behandlungen waren nicht oder nur teilweise erfolgreich (u.a. verstärkte Muskelproblematik, keine Normalisierung der CK-Werte) oder wurden nicht vertragen.

**Tabelle 2:** Dermatomyositis - Demographie

Pat. Nr.	G	Alter	Krankheitsdauer ab Diagnosestellung (Monate)	Therapie vor IVIG	Dauer bis IVIG (Mo)	Nebendiagnosen
1	M	47	37	P, Aza, HCQ	9	Arzneimittlexanthem
2	W	82	5	P, MMF	6	Z.n. Lungenembolie, Z.n. Cholezystektomie, Diabetes Mellitus II, Glaukom, Hyperthyreose
3	W	56	59	P, Aza	38	-
4	W	60	240	P, Aza, CSA	133	Arterielle Hypertonie, steroidinduzierte Osteoporose, reaktive Depression
5	M	56	4	P, Aza	2	-
6	W	54	20	P	1	CVI, Steatosis hepatis
7	W	74	24	P, Aza	7	Schlaffe Tetraparese, Dysphagie, rez. Aspirationspneumonien, Hyperthyreose, CVI, Diabetes Mellitus II, Mitralklappenprolaps, Struma nodosa
8	W	81	15	P, Aza	4	Hypercholesterinämie
9	W	43	33	P, Aza	3	Z.n. Rhabdomyolyse, Dysphagie, Erytheme
10	W	79	5	P, Aza	1	Arterielle Hypertonie, Struma nodosa, Z.n. Mamma-Carcinom
11	W	66	23	P, Aza	3	Diabetes Mellitus II, Hypothyreose, Doxyzyklinunverträglichkeit, Steatosis hepatis

Aza: Azathioprin; CSA: Ciclosporin; CVI: chronisch venöse Insuffizienz; HCQ: Hydroxychloroquin; G: Geschlecht; MMF: Mycophenolat mofetil; P: Prednisolon

Die durchschnittliche Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der ersten IVIG-Gabe lag bei 18,8 Monaten ( $\pm 39,3$ ; 4). Die Patienten erhielten im Mittel 7,7 Zyklen IVIG ( $\pm 5,4$ ; 5) zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie über 13 Monate ( $\pm 13$ ; 7) verteilt. Insgesamt wurden im Mittel 1002,7 g IVIG ( $\pm 695,8$ ; 750) verabreicht. Folgende Präparate wurden verwandt: Polyglobin® (Pat. 4), Flebogamma® (Pat. 1, 3, 4, 6, 7, 9, 11), Octagam® (Pat. 4), Endobulin® S/D (Pat. 7, 8, 9), Gamunex® (Pat. 5, 6, 8, 9, 10), Intratect® (Pat. 2, 7, 8) und Kiovig® (Pat. 5). Die Infusionen wurden gut vertragen. Vier Patienten wiesen keine Nebenwirkungen auf. Nur ein Patient (Pat. 4) litt unter mehreren, jedoch jeweils milden Nebenwirkungen mit Kopfschmerzen, Schlaf- und Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Übelkeit und Erbrechen (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Dermatomyositis – IVIG-Behandlung

Pat. Nr.	IVIG-Zyklen	Therapiedauer (Monate)	IVIG-Dosis (g)/ kg KG/ Zyklus	Gesamtdosis IVIG (g)	unerwünschte Arzneimittelwirkung
1	10	23	2	1240	-
2	1	1	2	125	-
3	5	5	2	650	Gesichtsrötung
4	16	42	2	2400	Kopfschmerzen, Schlaf- und Appetitlosigkeit, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen
5	3	4	2	600	-
6	5	7	2	760	Blutdruck erhöht, Kopfschmerzen
7	16	16	2	1840	Müdigkeit
8	7	10	2	750	Kopfschmerzen, Schwindel
9	14	28	2	1660	Oberarmschwellung
10	5	4	2	600	-
11	3	3	2	405	Müdigkeit, Schweißausbrüche

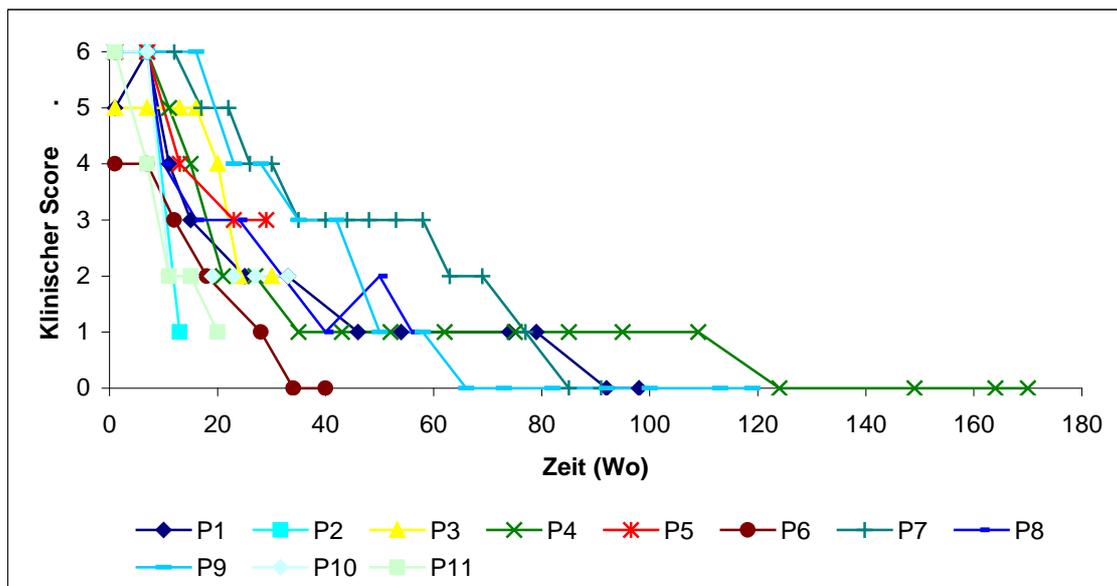
Bei zehn von elf Patienten zeigte sich unter der IVIG-Therapie eine deutliche Verbesserung des klinischen Scores. Im Mittel verbesserte sich der klinische Score über den Verabreichungszeitraum von 5,6 ( $\pm 0,7$ ; 6) auf 0,9 ( $\pm 1$ ; 1) Zähler (Abb. 3 und 7). Dies bedeutet eine Verbesserung um 4,7 Zähler. Bei fünf Patienten konnte der Score von 5,4 ( $\pm 0,9$ ; 6) auf 0 ( $\pm 0$ ; 0) reduziert werden; es kam zu einer vollständigen klinischen Remission (Abb. 3). Bei den anderen sechs Patienten konnte der Score von 5,8 ( $\pm 0,4$ ; 6) auf 1,7 ( $\pm 0,8$ ; 1,5) gesenkt werden (Tab. 4).

**Tabelle 4:** Dermatomyositis – Verlauf des klinischen Scores und der Prednisolon-Dosis unter IVIG-Therapie

Pat. Nr.	Klinischer Score vor IVIG-Therapie	Klinischer Score nach IVIG-Therapie	Zyklen bis zum 1. Ansprechen auf IVIG	Reduktion des P zur Initialdosis (%)	Dauer bis P $\leq$ Cushing (Wochen)
1	5	0	1	-87,5	46
2	6	1	1	-90	5
3	5	2	3	+166	$\neq$
4	6	0	1	-100	$\leq$
5	6	3	1	-97	$\neq$
6	4	0	1	-81	40
7	6	0	2	-25	51
8	6	1	1	-90	39
9	6	0	2	-95	15
10	6	2	1	-83	18
11	6	1	1	-70	$\neq$

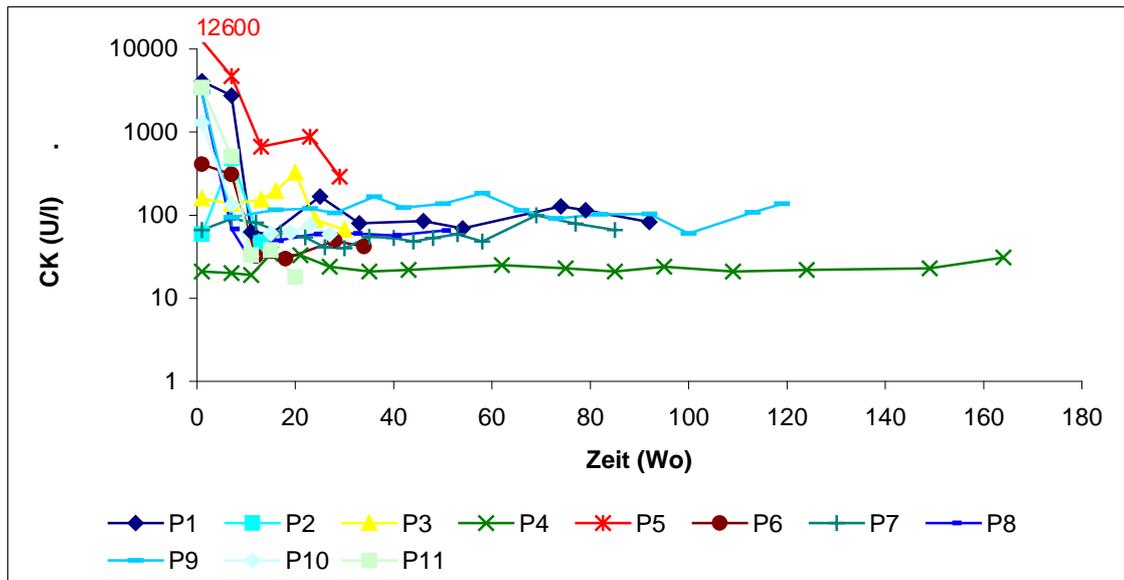
$\leq$ : Steroid-Dosis P bei Therapiebeginn von IVIG  $\leq$  Cushing-Dosis;  $\neq$ : Steroid-Dosis P nach Therapieende IVIG  $>$  Cushing-Dosis

Insgesamt sprachen die Patienten schnell auf die IVIG-Therapie an, im Mittel nach 1,4 Zyklen ( $\pm 0,7$ ; 1) (Abb. 3). Die Muskelkraft besserte sich bei sieben Patienten (=64%) schneller als die Hauterscheinungen. Bei vier Patienten (=36%) besserten sich Haut- und Muskelbefunde in gleichem Maße. Bei zehn von 11 Patienten traten unter IVIG keine Rezidive auf; es konnte eine kontinuierliche Verbesserung des Krankheitsbildes beobachtet werden. Patient 8 hatte nach sechs Zyklen IVIG ein Rezidiv, der Muskelbefund verschlechterte sich kurzfristig von null auf einen Zähler. Mit dem nächsten Zyklus konnte die Krankheit kontrolliert werden. Bei drei Patienten (Pat. 3, 5, 10) konnte keine Verbesserung des Hautbefundes beobachtet werden. Bei allen drei Patienten besserten sich jedoch die Muskelbeschwerden. Bei Patient 5 konnte der klinische Score nach drei Zyklen IVIG halbiert werden (Abb. 3).

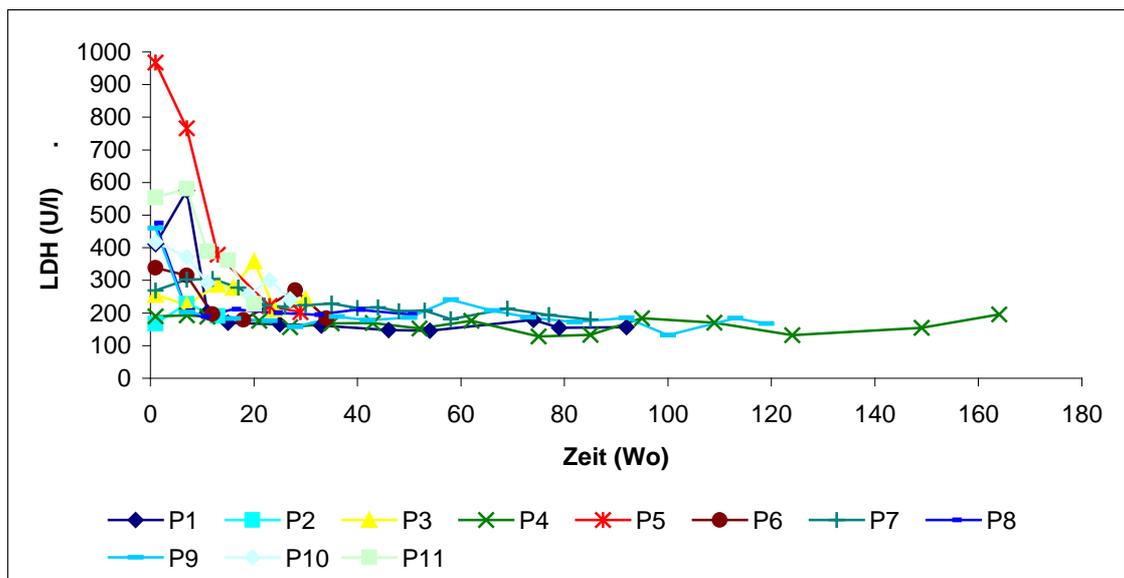


**Abbildung 3:** Verlauf des klinischen Scores unter IVIG-Therapie bei Dermatomyositis, Patient P1-P11. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.

Der CK-Wert aller elf Patienten sank im Mittel von anfänglich 2561,2 Units/Liter (U/l) ( $\pm 3677,4$ ; 1300) auf 79,6 U/l ( $\pm 74,3$ ; 65) nach Abschluss der IVIG-Therapie; dies bedeutet eine Reduktion um 2481,6 Zähler (Abb. 4). Der LDH-Wert verringerte sich von 409,7 U/l ( $\pm 222,6$ ; 411) auf 198,8 U/l ( $\pm 28,5$ ; 196) und damit um 210,9 Zähler (Abb. 5).



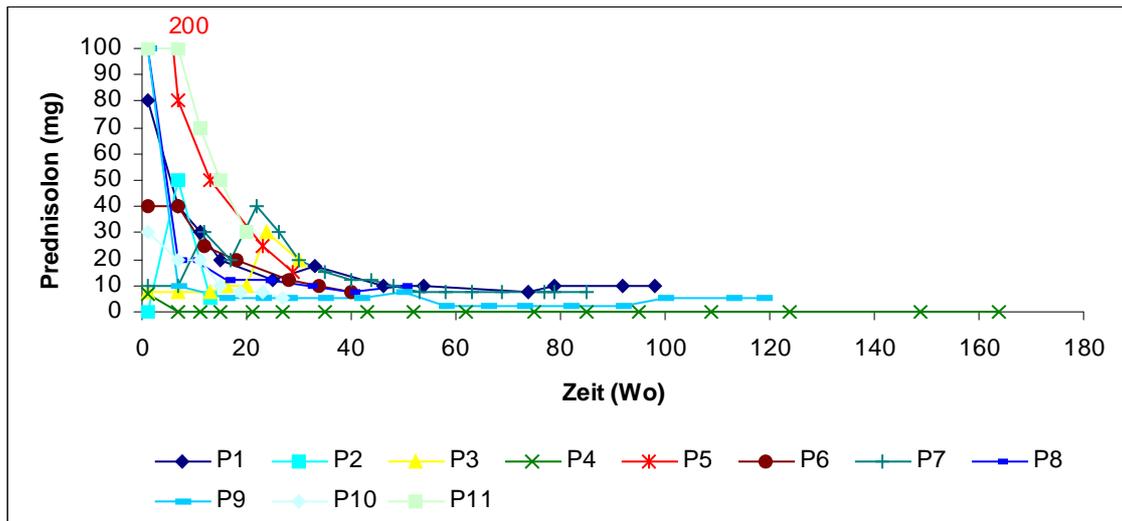
**Abbildung 4:** Verlauf des CK-Wertes (Units/Liter, pro Woche) unter IVIG-Therapie bei Dermatomyositis, Patient P1-P11. Der CK-Wert wird logarithmisch dargestellt. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.



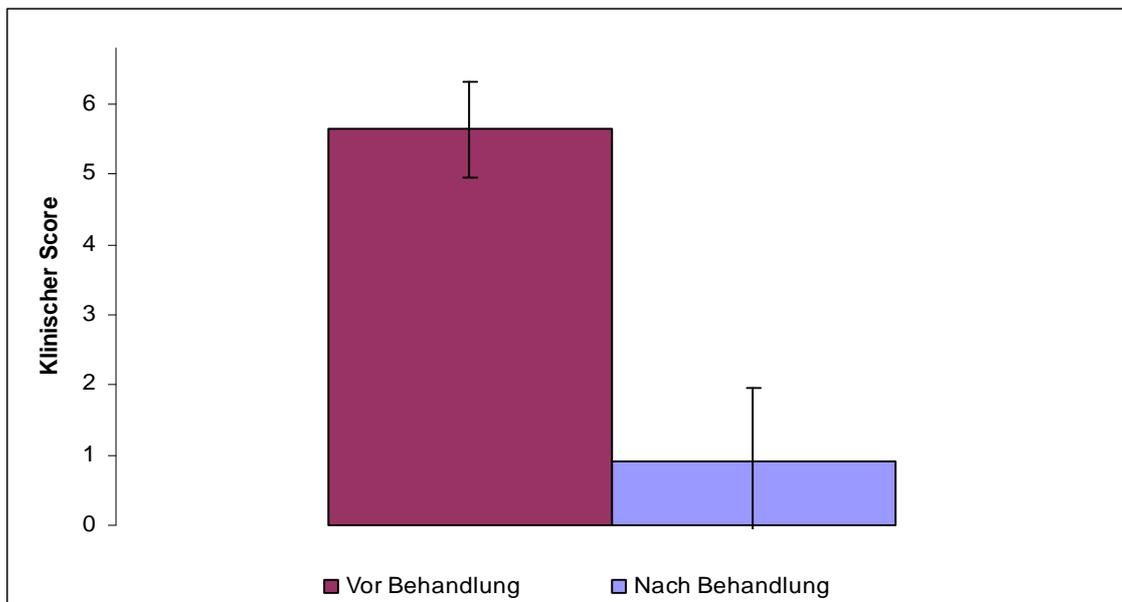
**Abbildung 5:** Verlauf des LDH-Wertes (Units/Liter) unter IVIG-Therapie bei Dermatomyositis, Patient P1-P11. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.

Bei zehn der elf Patienten (=91%) wurde das Steroid reduziert, bei einem Patienten (Pat. 3) erhöht. Der Steroidverbrauch aller Patienten wurde im Mittel um 59,3% ( $\pm 77,5$ ; 87,5) über den gesamten Therapiezeitraum reduziert (Abb. 6). Bei Patient 5 konnte die Steroid-Dosis insgesamt um 97% reduziert werden. Bei drei Patienten konnte die Prednisolon-Dosis nach der IVIG-Therapie nicht

unter die Cushing-Schwelle gesenkt werden (Pat. 3, 5, 11). Bei einem Patienten wurde das Steroid zeitgleich mit der ersten Gabe IVIG abgesetzt (Pat. 4). Sieben Patienten erreichten bzw. unterschritten die Cushing-Dosis, im Mittel vergingen 30,6 Monate ( $\pm 17,7$ ; 39), bis die angestrebte Grenzdosis erreicht wurde (Abb. 6).



**Abbildung 6:** Verlauf der Prednisolon-Dosis (mg/Woche) unter IVIG-Therapie bei Dermatomyositis, Patient P1-P11. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.



**Abbildung 7:** Mittelwerte der klinischen Scores aller Dermatomyositis-Patienten P1-P11, mit Standardabweichung. Die Darstellung umfasst die Mittelwerte vor sowie nach der IVIG-Therapie. Die Höhe der Balken veranschaulicht die Verringerung des klinischen Scores von 5,6 ( $\pm 0,7$ ) vor der IVIG-Therapie auf 0,9 ( $\pm 1$ ) Zähler nach der IVIG-Therapie.

### 3.2.2 Lupus erythematoses

Die untersuchten Patienten werden nach den Erkrankungsformen systemischer Lupus erythematoses und subakut kutaner Lupus erythematoses unterschieden und getrennt behandelt.

Alle vier Patienten mit **systemischem Lupus erythematoses** sind weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 44,8 Jahre ( $\pm 22,5$ ; 40). Die durchschnittliche Gesamterkrankungsdauer lag bei 107 Monaten ( $\pm 16$ ; 104,5). Alle Patienten wurden vor der IVIG-Therapie mit Steroiden sowie teilweise mit Immunsuppressiva und Antimalaria-Präparaten behandelt (Tab. 5). Hierunter traten mehrere Rezidive und Krankheitsschübe auf, die Vortherapie muss als nicht erfolgreich angesehen werden.

**Tabelle 5:** Systemischer Lupus erythematoses – Demographie

Pat. Nr.	G	Alter	Krankheitsdauer ab Diagnosestellung (Monate)	Therapie vor IVIG	Dauer bis IVIG (Monate)	Nebendiagnosen
18	W	37	128	P, Aza, MMF, Endoxan	93	Z.n. Lupus-Pannikulitis, intermittierender AV-Block I-II°
19	W	76	110	P, Aza, MMF	32	PNP, Morbus Sjögren, rezidivierende Polyarthrit, Thrombozytopenie, Z.n. TIA, Tachexie
20	W	23	91	P, MMF	79	Photosensibilität
21	W	43	99	P, HCQ	32	Arterielle Hypertonie, steroidinduzierter Diabetes Mellitus, rezidivierende Angioödeme

Aza: Azathioprin; HCQ: Hydroxychloroquin; MMF: Mycophenolat mofetil; PNP: Polyneuropathie; TIA: Transitorische ischämische Attacke

Die durchschnittliche Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der ersten IVIG-Gabe lag bei 59 Monaten ( $\pm 31,7$ ; 55,5). Die Patienten erhielten im Mittel 16,3 Zyklen IVIG ( $\pm 7$ ; 17,5) zusätzlich zur Standard-Therapie über 24,8 Monate ( $\pm 11,9$ ; 28) verteilt. Eingesetzte Präparate waren Flebogamma® (Pat. 18-21), Gamunex® (Pat. 18) und Endobulin® S/D (Pat. 18, 20). Im Mittel erhielten die Patienten 1982,5 g IVIG ( $\pm 866,2$ ; 2222,5). Die Nebenwirkungen der IVIG-Therapie waren jeweils in Art und Ausprägung mild. Patient 21 zeigte keine Nebenwirkungen (Tab. 6).

**Tabelle 6:** Systemischer Lupus erythematodes – IVIG-Behandlung

Pat. Nr.	IVIG-Zyklen	Therapiedauer (Monate)	IVIG-Dosis (g)/ kg KG/ Zyklus	Gesamtdosis IVIG (g)	unerwünschte Arzneimittelwirkung
18	23	31	2	2680	Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Schüttelfrost
19	20	35	2	1860	Hypertonie
20	7	8	2	805	Müdigkeit
21	15	25	2	2585	-

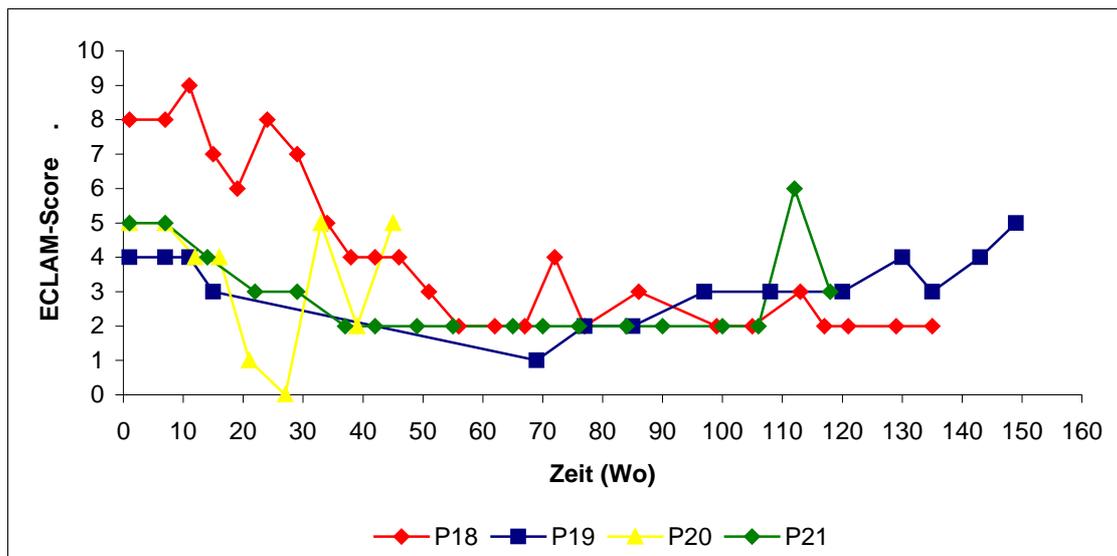
Die Patienten sprachen nach durchschnittlich 1,5 Zyklen ( $\pm 0,6$ ; 1,5) auf die IVIG-Therapie an. Bei zwei Patienten verbesserte sich der ECLAM-Score von acht auf zwei bzw. von fünf auf drei Zähler (Pat. 18, 20). Bei Patient 19 verschlechterte sich der Score von vier auf fünf Zähler. Bei Patient 21 konnte abschließend keine Veränderung diagnostiziert werden. Im Mittel sank der Score von 5,5 ( $\pm 1,7$ ; 5) auf 3,8 ( $\pm 1,5$ ; 4). Dies entspricht einer Verbesserung um 1,7 Zähler (Tab. 7).

**Tabelle 7:** Systemischer Lupus erythematodes – Verlauf des klinischen Scores und der Prednisolon-Dosis unter IVIG-Therapie

Pat. Nr.	ECLAM-Score vor IVIG-Therapie	ECLAM-Score nach IVIG-Therapie	Zyklen bis zum 1. Ansprechen auf IVIG	Reduktion des P zur Initialdosis (%)	Dauer bis $P \leq$ Cushing (Wochen)
18	8	2	2	-80	$\neq$
19	4	5	2	0	6
20	5	5	1	+60	$\neq$
21	5	3	1	-33	26

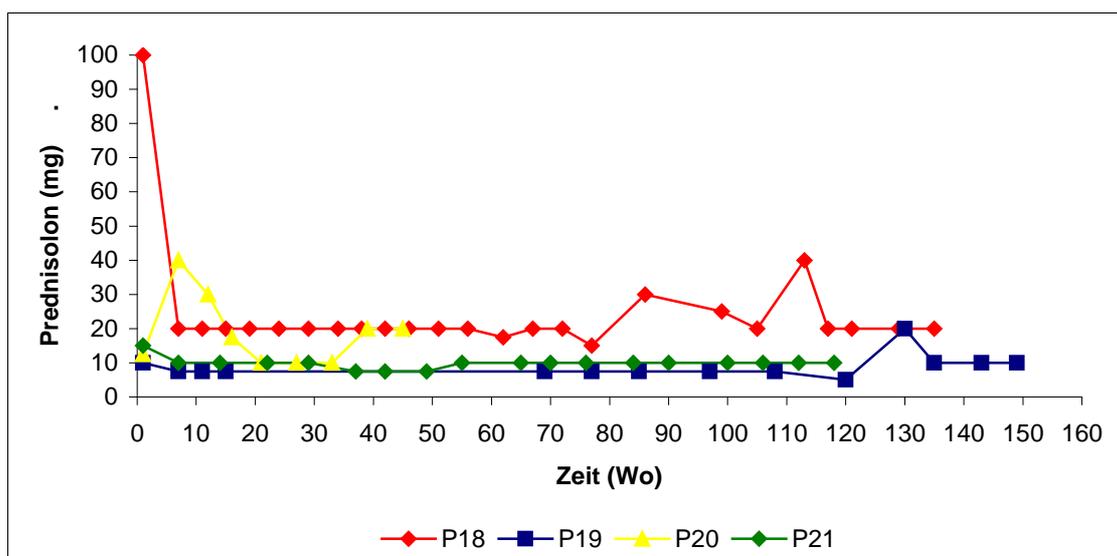
ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measurement;  $\neq$ : Steroid-Dosis P nach Therapieende IVIG > Cushing-Dosis

Im Mittel hatten die Patienten 2,5 Rezidive ( $\pm 1,3$ ; 2,5) während des Therapiezeitraumes. Patient 20 hatte nach fünf Zyklen ein ausgeprägtes Rezidiv (Abb. 8). Patient 21 hatte nach über 25 Monaten und 15 Zyklen IVIG ein schweres Rezidiv. Bei Patient 19 verschlechterte sich die klinische Situation kontinuierlich unter IVIG, daraufhin wurde die IVIG-Therapie beendet.



**Abbildung 8:** Verlauf des ECLAM-Scores unter IVIG-Therapie bei systemischem Lupus erythematodes, Patient P18-P21. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.

Die Prednisolon-Dosis konnte bei zwei Patienten während der IVIG-Therapie reduziert werden (Pat. 18, 21). Bei Patient 19 änderte sich die Höhe der Steroid-Dosis während der IVIG-Behandlungszeit nur marginal, Anfangs- und Endwert waren identisch (Abb. 9). Bei Patient 20 wurde die Steroid-Dosis um insgesamt 60% erhöht. Bei zwei Patienten konnte die Steroid-Dosis nach der IVIG-Therapie nicht unter die Cushingschwelle reduziert werden (Pat. 18, 20).



**Abbildung 9:** Verlauf der Prednisolon-Dosis (mg/Woche) unter IVIG-Therapie bei systemischem Lupus erythematodes, Patient P18-P21. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.

Es wurden drei Patienten mit **subakut kutanem Lupus erythematodes** untersucht. Das Durchschnittsalter der weiblichen SCLE-Patienten betrug 51 Jahre ( $\pm 13,5$ ; 55). Die durchschnittliche Gesamterkrankungsdauer lag bei 188 Monaten ( $\pm 79,9$ ; 228). Alle Patienten wurden jeweils mit Steroiden sowie mit Antimalaria-Präparaten vorbehandelt (Tab. 8). Diese Therapie führte nicht zu einer Stabilisierung der Krankheitsaktivität, es traten weiterhin neue Läsionen der Haut auf.

**Tabelle 8:** Subakut kutaner Lupus erythematodes – Demographie

Pat. Nr.	G	Alter	Krankheitsdauer ab Diagnosestellung (Monate)	Therapie vor IVIG	Dauer bis IVIG (Mo)	Nebendiagnosen
15	W	62	96	P, Aza, MMF, HCQ	22	Exazerbierte Psoriasis vulgaris, Z.n. Erythrodermie, Asthma bronchiale
16	W	55	240	P, Aza, Chloroquin	181	Ausgeprägte Kortikoid-Nebenwirkung, PNP, Arterielle Hypertonie, rezidivierende Magenulzera
17	W	36	228	P, MMF, HCQ, Chloroquin	172	-

Aza: Azathioprin; HCQ: Hydroxychloroquin; MMF: Mycophenolat mofetil; PNP: Polyneuropathie

Die gemittelte Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der ersten IVIG-Gabe lag bei 125 Monaten ( $\pm 89,3$ ; 172). Die Patienten erhielten im Schnitt 21 Zyklen IVIG ( $\pm 12$ ; 21) zusätzlich zur Standard-Therapie über 40 Monate ( $\pm 24,4$ ; 51) verteilt. Eingesetzte Präparate waren Flebogamma® (Pat. 15, 16, 17), Gamunex® (Pat. 16), Intratect® (Pat. 16) und Endobulin® S/D (Pat. 16). Die Patienten erhielten im Mittel 2273,3 g IVIG ( $\pm 1389,1$ ; 1830). Ein erstes Ansprechen auf die IVIG-Therapie erfolgte nach 1,7 Monaten ( $\pm 1,2$ ; 1) (Tab. 9).

**Tabelle 9:** Subakut kutaner Lupus erythematodes – IVIG-Therapie

Pat. Nr.	IVIG-Zyklen	Therapiedauer (Monate)	IVIG-Dosis (g)/ kg KG/ Zyklus	Gesamtdosis IVIG (g)	unerwünschte Arzneimittelwirkung
15	21	51	2	1830	Schwindel, Abgeschlagenheit, Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen
16	33	57	2	3830	Müdigkeit, Abgeschlagenheit, V.a. Infarktpneumonie
17	9	12	2	1160	-

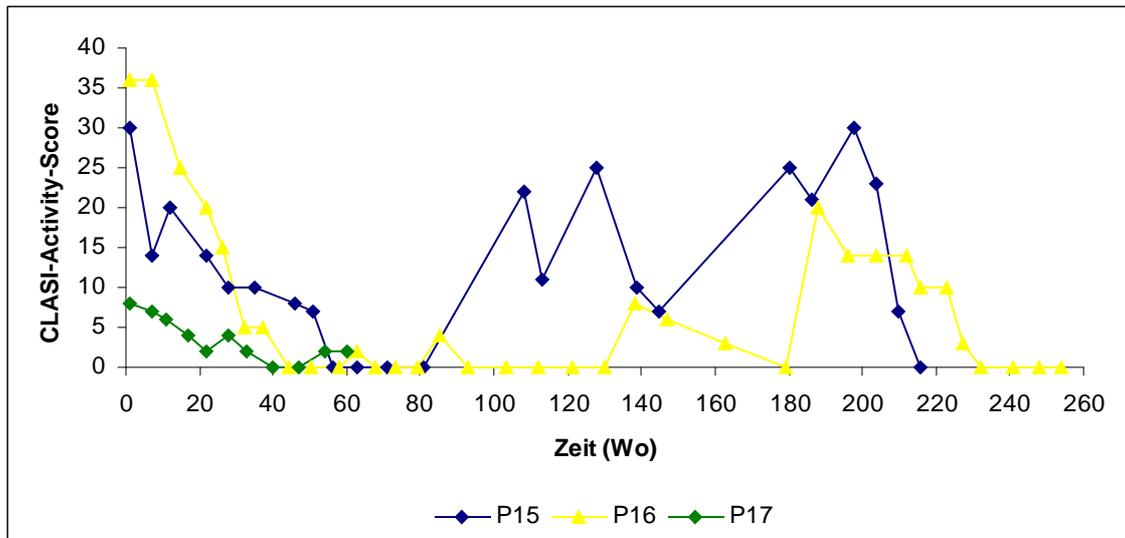
Bei Patient 16 musste die IVIG-Therapie ca. 60 Monate nach der ersten IVIG-Infusion wegen des Verdachtes auf Lungenembolie mit nachfolgender Infarktpneumonie abgebrochen werden. Patient 15 wies mehrere Nebenwirkungen während der IVIG-Therapie auf, die jedoch jeweils als mild einzustufen sind. Patient 17 wies keine Nebenwirkungen auf.

Der durchschnittliche CLASI-Activity-Score vor der IVIG-Therapie lag bei 24,7 ( $\pm 14,7$ ; 30) Zählern, der Damage-Score bei 6,7 ( $\pm 4,7$ ; 5). Nach der IVIG-Therapie befand sich der Activity-Score im Mittel bei 0,7 ( $\pm 1,2$ ; 0), dies bedeutet eine Verbesserung um 24 Zähler (Tab. 10, Abb. 9). Der Damage-Score blieb unverändert bei 6,5 ( $\pm 3,9$ ; 5,5) (Abb. 11).

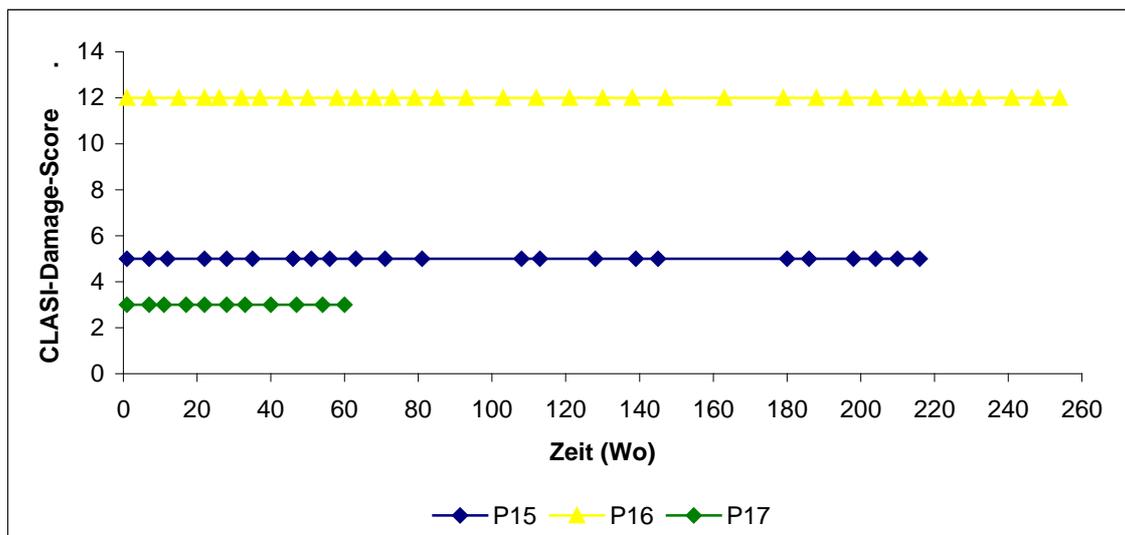
**Tabelle 10:** Subakut kutaner Lupus erythematodes – Verlauf des klinischen Scores und der Prednisolon-Dosis unter IVIG-Therapie

Pat. Nr.	CLASI-A-/D-Score vor IVIG-Therapie	CLASI-A-/D-Score nach IVIG-Therapie	Zyklen bis zum 1. Ansprechen auf IVIG	Reduktion des P zur Initialdosis (%)	Dauer bis P $\leq$ Cushing (Wochen)
15	30 / 5	0 / 5	3	$\pm 0$	21
16	36 / 12	0 / 12	1	-33	6
17	8 / 3	2 / 3	1	-100	$\leq$

A: Activity; CLASI: Cutaneous Lupus Disease Area and Severity; D: Damage;  $\leq$ : Steroid-Dosis P bei Therapiebeginn von IVIG  $\leq$  Cushing-Dosis

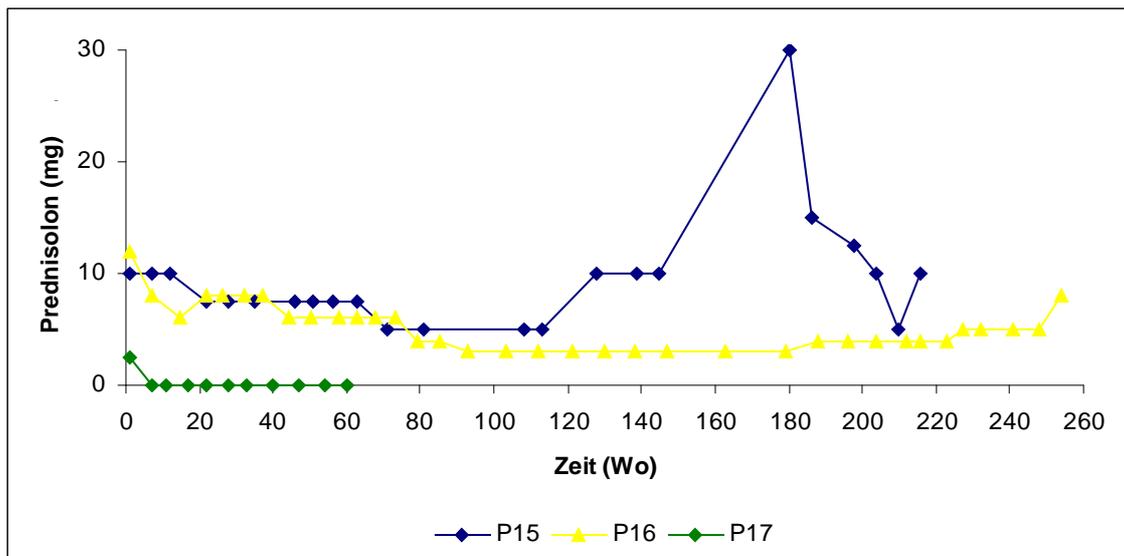


**Abbildung 10:** Verlauf des CLASI-Activity-Scores unter IVIG-Therapie bei subakut kutanem Lupus erythematodes, Patient P15-P17. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.



**Abbildung 11:** Verlauf des CLASI-Damage-Scores unter IVIG-Therapie bei subakut kutanem Lupus erythematodes, Patient P15-P17. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.

Bei zwei Patienten konnte die Prednisolon-Dosis unter die Cushingschwelle von 7,5 mg/d gesenkt werden, bei einem Patienten befand sie sich bei Therapiebeginn bereits darunter (Abb. 12).



**Abbildung 12:** Verlauf der Prednisolon-Dosis (mg/Woche) unter IVIG-Therapie bei subakut kutanem Lupus erythematodes, Patient P15-P17. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.

### 3.2.3 Pemphigus vulgaris

Es wurden drei Patienten aufgrund eines Pemphigus vulgaris behandelt, zwei männliche und ein weiblicher. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 44,3 Jahre ( $\pm 13$ ; 45). Die durchschnittliche Gesamterkrankungsdauer lag bei 30,7 Monaten ( $\pm 16,6$ ; 29). Die Therapie der Patienten vor IVIG (u.a. Steroide, Azathioprin, Mycophenolat mofetil) erzielte keine nachhaltige Besserung des klinischen Zustandes (Tab. 11).

**Tabelle 11:** Pemphigus vulgaris – Demographie

Pat. Nr.	G	Alter	Krankheitsdauer ab Diagnosestellung (Monate)	Therapie vor IVIG	Dauer bis IVIG (Mo)	Nebendiagnosen
22	M	57	48	P, Aza	12	Cephalosporin- und Imurek-Unverträglichkeit, Panzytopenie durch Azathioprin
23	W	31	15	P, Aza	2	Hypothyreose, innere Unruhe
24	M	45	29	P, Aza, MMF	6	Hypokaliämie, Autismus

Aza: Azathioprin; MMF: Mycophenolat mofetil

Die durchschnittliche Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der ersten IVIG-Gabe lag bei 6,7 Monaten ( $\pm 5$ ; 6). Die Patienten erhielten im Mittel 9,3 Zyklen IVIG ( $\pm 6,1$ ; 8) zusätzlich zur Standard-Therapie über 16,7 Monate ( $\pm 6,4$ ; 14) verteilt. Ein erstes Ansprechen auf die Therapie erfolgte nach durchschnittlich 1,3 Zyklen ( $\pm 0,6$ ; 1) IVIG. Eingesetzte Präparate waren Flebogamma® (Pat. 22, 24), Gamunex® (Pat. 22, 23) und Endobulin® S/D (Pat. 24). Im Mittel erhielten die Patienten 1201,7 g IVIG ( $\pm 1120$ ; 870). Die Infusionen wurden sehr gut vertragen, bei keinem der Patienten traten Nebenwirkungen auf (Tab. 12).

**Tabelle 12:** Pemphigus vulgaris – IVIG-Behandlung

Pat. Nr.	IVIG-Zyklen	Therapiedauer (Monate)	IVIG-Dosis (g)/ kg KG/ Zyklus (Anzahl x)	Gesamtdosis IVIG (g)	unerwünschte Arzneimittelwirkung
22	16	24	2	2450	-
23	8	12	2	870	-
24	4	14	2 (1x); 0,5 (3x)	285	-

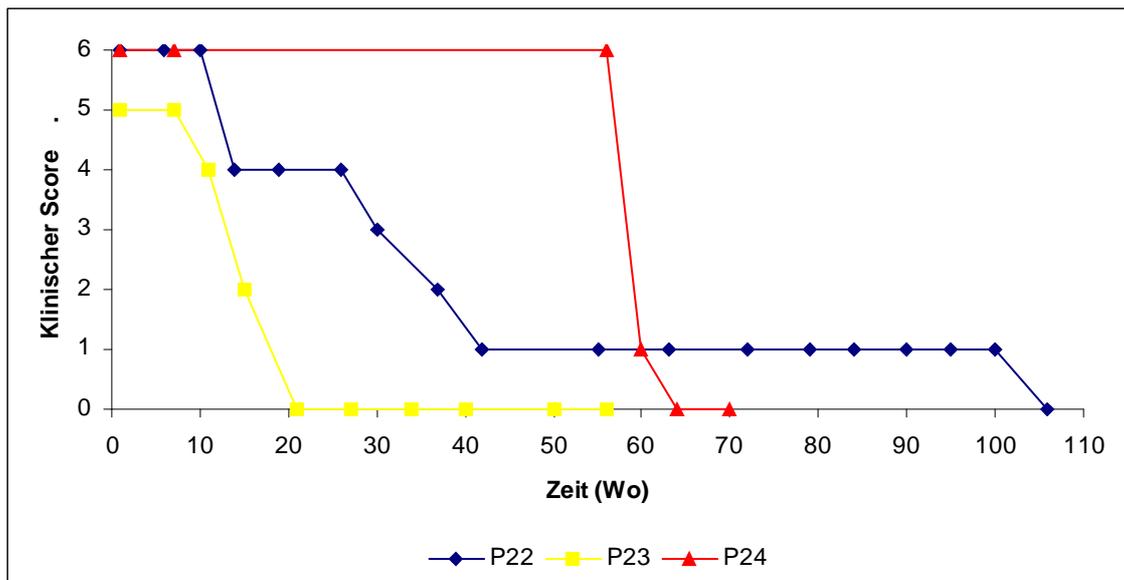
Der klinische Score konnte bei allen drei Patienten unter der IVIG-Therapie auf Null reduziert werden. Vor Behandlungsbeginn lag er im Mittel bei 5,7 ( $\pm 0,6$ ; 6). Der klinische Score konnte bei Patient 23 nach 3 Zyklen IVIG von 6 auf Null reduziert werden, bei Patient 22 nach 16 Zyklen (Tab. 13 und Abb. 12).

**Tabelle 13:** Pemphigus vulgaris – Verlauf des klinischen Scores und der Prednisolon-Dosis unter IVIG-Therapie

Pat. Nr.	Klinischer Score vor IVIG-Therapie	Klinischer Score nach IVIG-Therapie	Zyklen bis zum 1. Ansprechen auf IVIG	Reduktion des P zur Initialdosis (%)	Dauer bis P $\leq$ Cushing (Wochen)
22	6	0	2	-85	$\neq$
23	5	0	1	-96,3	39
24	6	0	1	-97,5	69

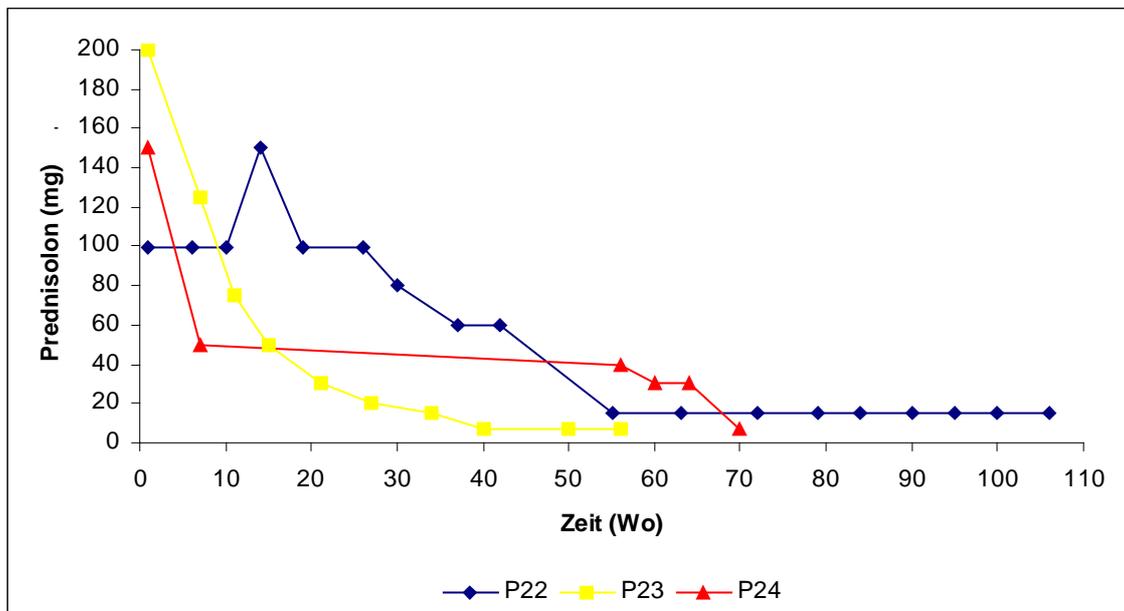
PAAS: Pemphigus Area and Activity Score;  $\neq$ : Steroid-Dosis P nach Therapieende IVIG > Cushing-Dosis

Nur bei einem Patienten kam es zu einem sehr schweren, zeitlich begrenzten Rezidiv (Pat. 24). Auf diesen Patienten wird nachfolgend gesondert eingegangen.



**Abbildung 13:** Verlauf des klinischen Scores unter IVIG-Therapie bei Pemphigus vulgaris, Patient P22-P24. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.

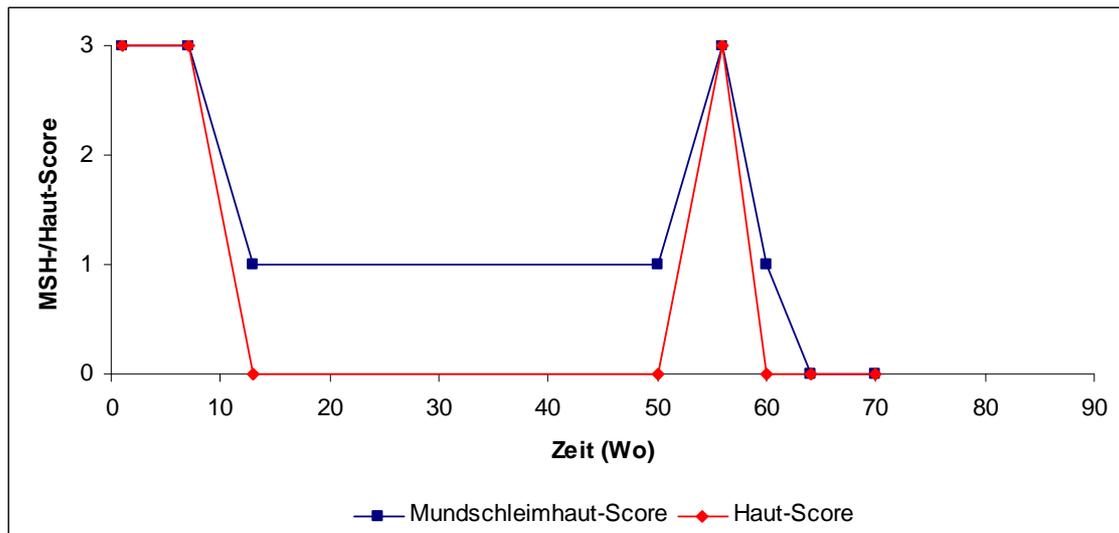
Bei allen Patienten konnte die Steroid-Dosis unter der IVIG-Therapie um 85-97,5% reduziert werden. Bei zwei Patienten konnte die Steroid-Dosis im Kontrollzeitraum unter die Cushing-Dosis gesenkt werden (Pat. 23, 24); bei Patient 22 gelang dies nicht (Abb. 14).



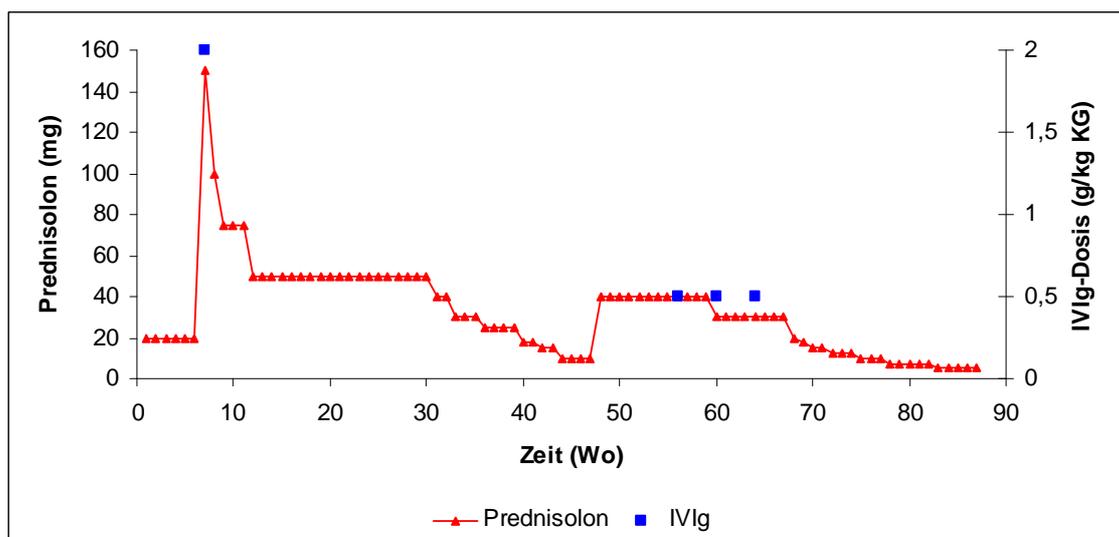
**Abbildung 14:** Verlauf der Prednisolon-Dosis (mg/Woche) unter IVIG-Therapie bei Pemphigus vulgaris, Patient P22-P24. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.

Es folgt die **Einzelfalldarstellung von Patient 24**. Patient 24 wurde über einen Zeitraum von 23 Monaten mit hochdosierten Steroiden, Azathioprin und Mycophenolat mofetil behandelt, ohne dass die Krankheit kontrolliert werden konnte. Daraufhin wurde der Patient nach der genannten Vortherapie zusätzlich mit IVIG behandelt. Nach einmaliger IVIG-Gabe (2 g/kg KG) traten keine neuen Blasen auf, vorhandene Läsionen heilten ab. Daraufhin wurde ein Therapieauslassversuch durchgeführt. Auf die erste IVIG-Gabe folgte ein knapp einjähriges rezidivfreies Intervall unter fortlaufender Steroidgabe. Circa fünf Monate nach der ersten IVIG-Gabe konnte die Steroid-Dosis kontinuierlich über einen Zeitraum von vier Monaten verringert werden. Bei Erreichen der Tagesdosis von 10 mg kam es zu einem schweren, ausgeprägten Rezidiv mit Wiederanstieg des klinischen Scores auf sechs Zähler. Initial erhielt der Patient höher dosiertes Prednisolon (40 mg/d) (Abb. 15). Da die Krankheitsaktivität hierunter nicht kontrolliert werden konnte, wurde erneut IVIG verabreicht, nunmehr aber mit einem Viertel (0,5 g/kg) der erstmals verwendeten Dosis.

Der Patient zeigte einen sofortigen Response. Bereits der erste IVIG-Zyklus konnte die Krankheitsaktivität vollständig kontrollieren. Ein Abheilen der Haut- als auch der Schleimhautläsionen konnte innerhalb kurzer Zeit beobachtet werden. Insgesamt wurden drei Zyklen mit reduzierter IVIG-Dosis verabreicht. Der Patient blieb daraufhin anhaltend erscheinungsfrei. Es gelang, die Steroid-Dosis 69 Wochen nach IVIG-Therapiebeginn erstmalig unter die Cushing-Schwelle zu senken (Abb. 16). Die benötigte Steroid-Dosis konnte über den IVIG-Therapiezeitraum um 97,5% reduziert werden. Es konnten keine Nebenwirkungen der IVIG-Therapie beobachtet werden.



**Abbildung 15:** Einzelfalldarstellung Patient 24. Verlauf des Mundschleimhaut- und Haut-Scores unter IVIG-Therapie bei Pemphigus vulgaris. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes. Die jeweils 3. und 4. Markierung stellt ebenfalls keinen IVIG-Zyklus dar, sondern den im sechswöchigen Abstand zum vorhergehenden bzw. nachfolgenden Zyklus erhobenen Haut- bzw. Mundschleimhautbefund.



**Abbildung 16:** Einzelfalldarstellung Patient 24. Verlauf der Prednisolon-Dosis (mg/Woche) unter IVIG-Therapie bei Pemphigus vulgaris. Die Darstellung der Prednisolon-Dosis erfolgt repräsentativ in Wochenschritten sowie über den Datenerhebungszeitraum der IVIG-Therapie hinaus. Die blauen Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen. Die letzten drei IVIG-Zyklen wurden mit einer reduzierten Dosis von 0,5 g/kg Körpergewicht verabreicht.

### 3.2.4 Epidermolysis bullosa acquisita

Es wurden zwei Patienten mit Epidermolysis bullosa acquisita untersucht, ein männlicher und ein weiblicher. Das Alter der Patienten betrug 31 und 45 Jahre. Die Gesamterkrankungsdauer lag bei 73 (Pat. 14) bzw. 240 Monaten (Pat. 13).

Patient 13 litt seit dem 15. Lebensjahr unter wiederkehrenden Krankheitsschüben, in der Folge mit teils entstellenden Narben. Sowohl die Haut als auch die Mundschleimhaut waren von schmerzhaften Blasen und Erosionen überzogen. Die Therapie vor der IVIG-Therapie, die unter anderem aus Immunglobulinen bestand, vermochte die Krankheitsaktivität nicht zu kontrollieren. Patient 14 wurde im Vorfeld erfolglos mit Azathioprin, Dapson und Mycophenolat mofetil behandelt (Tab. 14). Beide Patienten wurden vor der IVIG-Therapie mit Steroiden behandelt.

**Tabelle 14:** Epidermolysis bullosa acquisita – Demographie

Pat. Nr.	G	Alter	Krankheitsdauer ab Diagnosestellung (Monate)	Therapie vor IVIG	Dauer bis IVIG (Mo)	Nebendiagnosen
13	M	31	240	P, IVIG seit 15. Lebensjahr	199	Atopische Diathese
14	W	45	73	P, Aza, Dapson, MMF, Protopic	7	Dapson-Unverträglichkeit, primäre Amenorrhoe, Arterielle Hypertonie

Aza: Azathioprin; MMF: Mycophenolat mofetil

Die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der ersten IVIG-Gabe lag bei sieben Monaten (Pat. 14) bzw. bei 199 Monaten (Pat. 13). Patient 13 erhielt drei Zyklen IVIG zusätzlich zur Standard-Therapie über einen Zeitraum von drei Monaten verteilt, Patient 14 erhielt 46 Zyklen IVIG zusätzlich zur Standard-Therapie über 62 Monate verteilt. Die verabreichte Gesamtmenge IVIG betrug 300 g (Pat. 13) bzw. 7000g (Pat. 14). Eingesetzte Präparate waren Polyglobin® (Pat. 13, 14), Flebogamma® und Endobulin® S/D (jeweils Pat. 14) (Tab. 15).

Ein positives Ansprechen auf die IVIG-Therapie konnte bei beiden Patienten nach drei Monaten beobachtet werden (Abb. 24). Patient 14 hatte mehrere unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall, Gewichtszunahme und Depression (Tab. 15). Patient 13 hingegen wies keine Nebenwirkungen auf.

**Tabelle 15:** Epidermolysis bullosa acquisita – IVIG-Behandlung

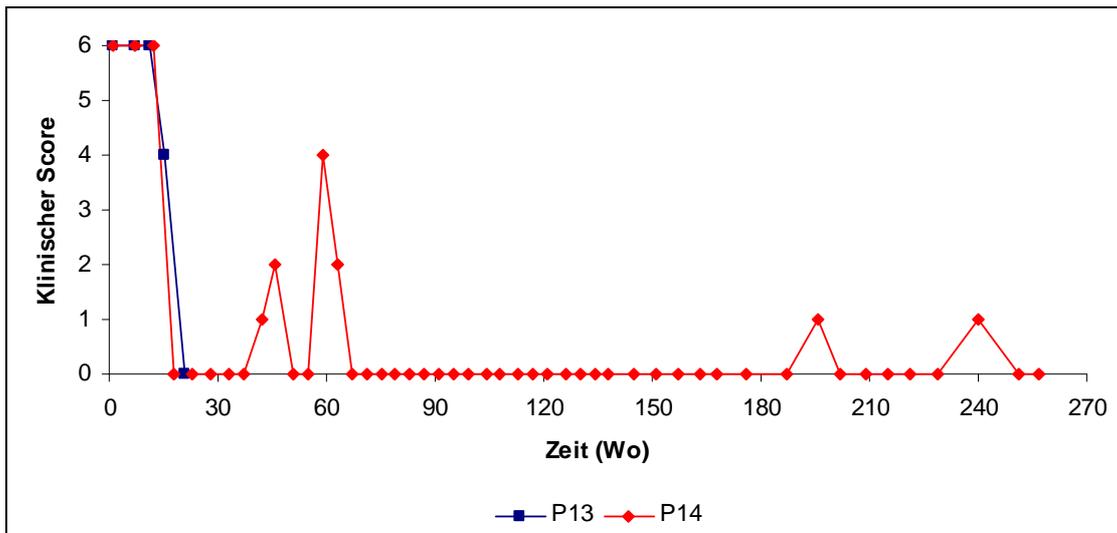
Pat. Nr.	IVIG-Zyklen	Therapiedauer (Monate)	IVIG-Dosis (g)/ kg KG/ Zyklus	Gesamtdosis IVIG (g)	unerwünschte Arzneimittelwirkung
13	3	3	2	1830	-
14	46	62	2	3830	Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall, Gewichtszunahme, Depression

Bei beiden Patienten konnte der klinische Score während der IVIG-Therapie von sechs auf null Zähler reduziert werden. Nach dem zweiten (Pat. 14) bzw. dritten Zyklus (Pat. 13) IVIG traten keine neuen Blasen auf, weder an der Haut noch der Mundschleimhaut (MSH). Patient 14 hatte insgesamt 4 Rezidive während der IVIG-Therapie, jeweils nach 8 (Haut), 12 (Haut, MSH), 39 (MSH) und nach 44 (MSH) Zyklen (Tab. 16 und Abb. 17). Das zuerst aufgetretene Rezidiv war durch eine ausgeprägte Hautbeteiligung gekennzeichnet. Das zweite Rezidiv, das die Haut und vornehmlich die Mundschleimhaut ausgeprägt und fulminant betraf, konnte durch IVIG rasch kontrolliert werden. Die weiteren Rückfälle verliefen klinisch weitgehend moderat, sie waren durch das kurzfristige Auftreten neuer Blasen im Bereich der MSH gekennzeichnet.

**Tabelle 16:** Epidermolysis bullosa acquisita – Verlauf des klinischen Scores und der Prednisolon-Dosis unter IVIG-Therapie

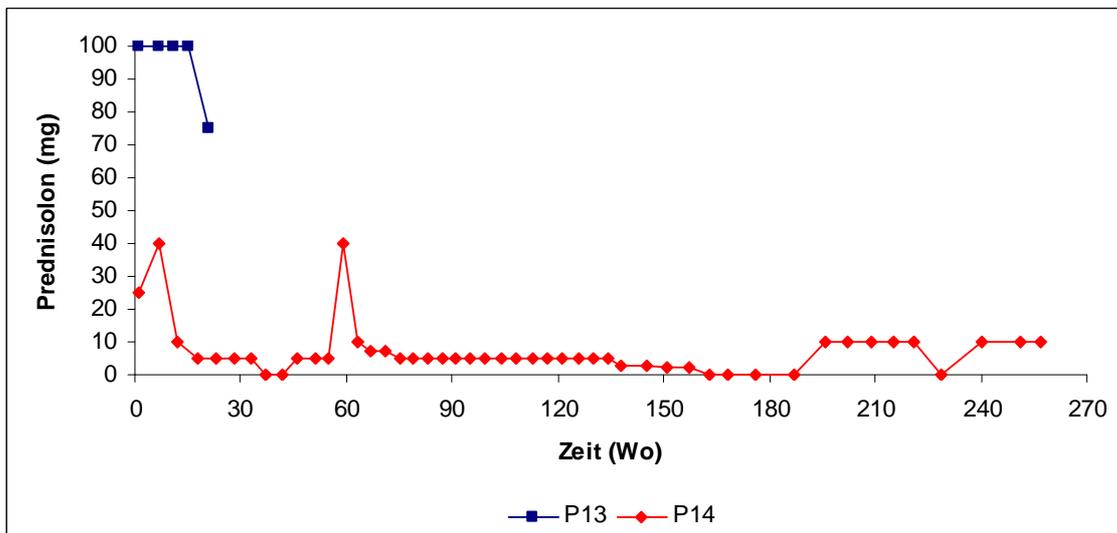
Pat. Nr.	Klinischer Score vor IVIG-Therapie	Klinischer Score nach IVIG-Therapie	Zyklen bis zum 1. Ansprechen auf IVIG	Reduktion des P zur Initialdosis (%)	Dauer bis P $\leq$ Cushing (Wochen)
13	6	0	3	-25	≠
14	6	0	3	-75	13

≠: Steroid-Dosis P nach Therapieende IVIG > Cushing-Dosis



**Abbildung 17:** Verlauf des klinischen Scores unter IVIG-Therapie bei Epidermolysis bullosa acquisita, Patient P13-P14. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.

Bei Patient 13 konnte die Steroid-Dosis während der IVIG-Therapie reduziert werden, verblieb aber nach Therapieende bei 75 mg/d. Die benötigte Steroid-Dosis von Patient 14 konnte während der IVIG-Therapie um 60% reduziert werden. 13 Wochen nach Therapiebeginn mit IVIG wurde hier die Cushing-Dosis erreicht (Abb. 18).



**Abbildung 18:** Verlauf der Prednisolon-Dosis (mg/Woche) unter IVIG-Therapie bei Epidermolysis bullosa acquisita, Patient P13-P14. Die Messzeitpunkte entsprechen jeweiligen IVIG-Zyklen, mit Ausnahme des Anfangs- und des Abschlusswertes.

### **3.2.5 Vernarbendes Schleimhautpemphigoid**

Ein Patient litt an einem vernarbenden Schleimhautpemphigoid (Pat. 12). Der Patient war 54 Jahre alt und ist weiblich. Die Gesamterkrankungsdauer betrug 150 Monate. Als Nebendiagnosen wurden Eisenmangelanämie und Nahrungsmittelunverträglichkeiten diagnostiziert. Der Patient erhielt im Vorfeld der IVIG-Therapie systemische Steroide, Dapson sowie Ciclosporin (topisch). Da sich hierunter das Krankheitsbild nicht besserte, wurden ihm 13 Zyklen IVIG (Polyglobin®) über einen Zeitraum von 72 Monaten in einer Dosierung von 2 g/kg zusätzlich verabreicht. Der Therapiebeginn mit IVIG erfolgte ca. 12 Monate nach der Diagnosestellung. Insgesamt wurde eine Menge von 1300 g IVIG verabreicht. Als Nebenwirkung der IVIG-Therapie wurden eine ausgeprägte Müdigkeit und Abgeschlagenheit diagnostiziert. Die 13 Zyklen IVIG wurden diskontinuierlich, wie folgt, verabreicht: zwei Zyklen, fünf Monate Pause, zwei Zyklen, 28 Monate Pause, neun Zyklen. Die Zeitabstände zwischen zwei aufeinander folgenden Zyklen betragen vier bis sechs Wochen.

Bereits durch die ersten zwei Zyklen konnte ein positiver Einfluss auf die Krankheitsaktivität gezeigt werden. Nach neun Wochen traten keine neuen Blasen und Erosionen auf, vorhandene Läsionen begannen abzuheilen. Daraufhin wurde die IVIG-Therapie beendet, es erfolgte eine Weiterbehandlung mit Azathioprin und Mycophenolat mofetil zusätzlich zur Steroidtherapie. In den darauf folgenden 20 Wochen nahm die Krankheitsaktivität wieder zu, es traten neue Blasen und Erosionen auf. Dieses Rezidiv wurde erneut erfolgreich mit zwei Zyklen IVIG behandelt. Sechs Wochen nach dem zweiten Zyklus wurde die IVIG-Therapie beendet, es erfolgte erneut eine Weiterbehandlung des Patienten mit Azathioprin und Mycophenolat mofetil zusätzlich zur Steroidtherapie. Bereits wenige Monate nach der letzten IVIG-Infusion traten vereinzelt Blasen und Erosionen auf. Durch die Steroidtherapie in Kombination mit mindestens einem zusätzlichen Immunsuppressivum konnte in den folgenden 30 Monaten keine vollständige Krankheitskontrolle erzielt werden. Circa 2,5 Jahre nach der letzten Infusion traten vermehrt Blasen und schmerzhaft Erosionen auf. Der Patient erhielt daraufhin neun weitere Zyklen IVIG zusätzlich zur fortlaufenden Therapie (s.o.) verabreicht. Diesmal wirkte

sich IVIG nicht mehr so deutlich auf den klinischen Krankheitsverlauf aus, der Patient blieb trotz IVIG nicht erscheinungsfrei. Sechs Wochen nach der letzten Infusion wurde die Immunglobulintherapie abgesetzt. Nach Beendigung der IVIG-Therapie erhielt der Patient eine Endoxanstoßtherapie, ohne dass hierdurch eine Kontrolle der Krankheit erzielt werden konnte, es traten weiterhin Blasen und Erosionen auf.

Dem Patienten wurden über den ganzen Zeitraum der Immunglobulintherapie sowie in den Therapieauslassphasen Steroide in Kombination mit mindestens einem zusätzlichen Immunsuppressivum verabreicht, zumeist in einer Dosierung von 12-16 mg/d. Durch die IVIG-Therapie konnte keine Dosis-Reduktion des Steroids beobachtet werden.

### 3.3 Nebenwirkungen der Immunglobulintherapie

Die Behandlung mit IVIG verlief zumeist nebenwirkungsarm, die Infusionen wurden generell von den Patienten gut vertragen. Bei neun der in der Hautklinik des UKT behandelten Patienten (37,5%) traten keine Nebenwirkungen auf. Die häufigsten - in Ausprägung jeweils als mild einzustufenden Nebenwirkungen - waren eine teilweise ausgeprägte Müdigkeit (29,2%), Kopfschmerzen (20,8%) sowie Übelkeit, Schwindel und Abgeschlagenheit (je 12,5%). Schwere thromboembolische Komplikationen traten bei einem Patienten mit SCLE auf. Hierbei handelte es sich um den Verdacht auf Lungenembolie mit nachfolgender Infarktpneumonie, die ca. 60 Monate nach Beginn der Infusionen auftrat (Pat. 16). Die aufgetretenen Nebenwirkungen und deren Häufigkeit können der nachfolgenden Tabelle entnommen werden (Tab. 17).

**Tabelle 17:** Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen unter der IVIG-Therapie, P1-P24.

Art der Nebenwirkung	Anzahl der Patienten
Müdigkeit	7
Kopfschmerzen	5
Schwindel	3
Übelkeit, Unwohlsein	3
Abgeschlagenheit	3
Hypertonie	2
Erbrechen	2
Schüttelfrost	2

Depressive Verstimmungen	1
Durchfall	1
Gesichtsrötung	1
Gewichtszunahme	1
Hypotonie	1
Kraftlosigkeit	1
Mundtrockenheit	1
Oberarmschwellung	1
Schlaf- und Appetitlosigkeit	1
Schweißausbruch	1
V.a. Lungenembolie mit nachfolgender Infarktpneumonie	1

### 3.4 Begleiterkrankungen der Patienten

In der vorliegenden Arbeit wird der mögliche Einfluss der Begleiterkrankungen auf den Krankheitsverlauf oder das Ansprechen auf die unterschiedlichen Medikamente nicht weiter untersucht. Die häufigsten Begleiterkrankungen der Patienten waren arterielle Hypertonie (20,8%) und Diabetes Mellitus (16,6%). Bei drei Patienten (12,5%) wurden keine Begleiterkrankungen diagnostiziert. Eine vollständige Auflistung der Begleiterkrankungen sowie die Häufigkeit deren Auftretens kann der nachfolgenden Tabelle entnommen werden (Tab. 18).

**Tabelle 18:** Art und Häufigkeit der Begleiterkrankungen, P1-P24.

Art der Begleiterkrankung	Anzahl der Patienten
Arterielle Hypertonie	5
Diabetes Mellitus II	4
CVI	2
Dysphagie	2
Hyperthyreose	2
Hypothyreose	2
Osteoporose, steroidinduziert	2
Polyneuropathie	2
Steatosis hepatis	2
Struma nodosa	2
Arzneimittlexanthem	1
Aspirationspneumonien, rez.	1
Asthma bronchiale	1
Atopische Diathese	1
Autismus	1
Candida-Infektionen, rezidivierend	1

Cephalosporin-/ Imurek-Unverträglichkeit	1
Dapson-Unverträglichkeit	1
Depression	1
Doxyzyklin-Unverträglichkeit	1
Eisenmangelanämie	1
Erythrodermie	1
HBV-Infektion	1
Hypercholesterinämie	1
Hypokaliämie	1
Intermittierender AV-Block I-II°	1
KHK	1
M. Sjögren	1
Mitralklappenprolaps	1
Nahrungsmittelunverträglichkeiten, diverse	1
Photosensibilität	1
Polyarthritis, rezidivierend	1
Psoriasis vulgaris	1
Schlaffe Tetraparese	1
Tachexie	1
Thrombozytopenie	1
Z.n. Cholezystektomie	1
Z.n. Lungenembolie	1
Z.n. Lupus-Pannikulitis	1
Z.n. Mamma-Ca	1
Z.n. Rhabdomyolyse	1
Z.n. TIA	1

## 4 Diskussion

Die intravenöse Immunglobulinbehandlung schwerer autoimmunbedingter Hauterkrankungen stellt mittlerweile eine bewährte Therapie in der Dermatologie dar [52] und wurde bereits in einer Vielzahl von Publikationen beschrieben. Der Einsatz von IVIG erfolgt bei allen beschriebenen Erkrankungen off-label und bedarf daher einer strengen Indikationsstellung. Bei allen in der Hautklinik der Universität Tübingen untersuchten Patienten war die Verabreichung von IVIG aufgrund des schweren Krankheitsverlaufes oder Therapieresistenz indiziert. Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten waren mit knapp 80% deutlich mehr weibliche als männliche Patienten von einer der Autoimmunerkrankungen betroffen. Eine derart ausgeprägte Geschlechtsprädisposition wurde nicht generell in der Literatur beobachtet [59]. In Untersuchungen konnte beispielsweise bei Lupus erythematoses und Dermatomyositis eine häufigere Involvierung des weiblichen Geschlechtes beobachtet werden, nicht jedoch bei Pemphigus vulgaris oder der EBA [22]. Die Altersverteilung unserer Patienten entspricht derjenigen, die in Publikationen wiederholt angegeben ist. Durchschnittlich sind eher Patienten der vierten bis sechsten Lebensdekade betroffen, es können jedoch ebenso „junge“ wie auch „alte“ Patienten betroffen sein. Bei der Dermatomyositis spricht man in diesem Zusammenhang sogar von juveniler Dermatomyositis als eigenständiger Erkrankung [28].

In unserer Arbeit wurden verschiedene Parameter zur Erfolgskontrolle gewählt, durch die eine bessere Vergleichbarkeit der Therapieergebnisse ermöglicht wird. Bislang existieren bei den untersuchten Autoimmunerkrankungen wenige laborchemische Parameter, die mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Sie wurden in dieser Arbeit nicht als Analysemedium in Betracht gezogen. Ein Grund, warum es durch die IVIG-Therapie in einigen Fällen unserer untersuchten Patienten sowie in anderen Untersuchungen zu einer Langzeitremission kommt, in anderen hingegen nur zu einem vorübergehenden Ansprechen, lässt sich am ehesten mit der jeweils vorliegenden Krankheitsaktivität erklären. Fischer et al. stützen diese Vermutung [55].

## 4.1 Erkrankungen

### 4.1.1 Dermatomyositis

Die Dermatomyositis stellt bei den Kollagenosen die eindeutigste Indikation für den Einsatz hochdosierter Immunglobuline dar. Die Dermatomyositis spricht erwiesenermaßen sehr gut auf die Therapie an, wie Ergebnisse kontrollierter Studien zeigen konnten [33,38,104,157]. Da bei unseren elf untersuchten Patienten die Krankheitsaktivität vor der IVIG-Therapie durch konventionelle immunsuppressive Therapie und zum Teil hohe Steroid-Dosen nicht kontrolliert werden konnte, wurden sie mit intravenösen Immunglobulinen behandelt. IVIG führte bei zehn von elf Patienten zu einer schnellen Verbesserung der Muskelkraft, zum Rückgang der Hautbeteiligung und der Normalisierung der Laborwerte. Publierte Daten bestätigen die Beobachtungen an den in der Hautklinik untersuchten Patienten. Ein schneller Response von Dermatomyositis-Patienten auf eine Immunglobulintherapie ist mehrfach beschrieben worden [44,127,159]. Bei den dort untersuchten Patienten besserte sich ebenfalls die Muskelsymptomatik am schnellsten, dies entspricht unseren Ergebnissen.

Wetter et al. konnten bei einem Patienten mit nur einem Zyklus IVIG (2g/kg) eine sofortige Krankheitskontrolle beobachten, der Patient war daraufhin über 28 Monate erscheinungsfrei [159]. Beim zweiten von Wetter et al. untersuchten Patienten gelang hingegen keine vollständige Krankheitsaktivitätskontrolle. In den Publikationen wurde zur Therapie eine IVIG-Dosis von 2 g pro Kilogramm Körpergewicht pro Behandlungszyklus angegeben. Diese Dosis erhielten auch alle unsere Patienten. In der einzigen doppelblind placebokontrollierten Studie zur IVIG-Behandlung der Dermatomyositis erhielten je acht Patienten für drei Monate IVIG (2 g/kg KG/Zyklus), acht weitere Patienten erhielten Placebo [43]. Die Muskelkraft, gemessen mittels MRC-Score (Medical Research Council), verbesserte sich bei fünf der IVIG-Patienten signifikant, bei drei Patienten leicht. In der Placebogruppe kam es bei zwei Patienten zu einer leichten Verbesserung der Muskelkraft, bei drei Patienten verschlechterte sie sich sogar. In der IVIG-Gruppe gab es einen klaren Anstieg in der muskulären

Funktionstüchtigkeit (Neuromuskulärer Symptomscore) bei drei, einen leichten Anstieg hingegen bei vier Patienten. Nach drei Monaten erhielt die Placebo-Gruppe IVIG, die IVIG-Gruppe hingegen Placebo. Es kam bei den Patienten, die jetzt IVIG erhielten, zu einem deutlichen Anstieg der Muskelkraft. Bei sechs Patienten, die kein IVIG erhielten, verschlechterte sich die Muskelkraft [43].

Bei unseren Patienten normalisierten sich als erstes die CK- sowie die LDH-Konzentrationen im Blut. Auch bei Saadeh et al. normalisierten sich unter IVIG die klinischen und laborchemischen Befunde bereits nach dem ersten Zyklus (2g/kg) [127]. Cherin et al. konnten bei fünf von sechs Patienten einen Anstieg der Muskelkraft (MRC-Anstieg zwischen 18 und 36) sowie eine Besserung der CK-Konzentration im Blut durch IVIG beobachten [33]. Die Patienten erhielten vier IVIG-Zyklen mit jeweils 2 g/kg IVIG.

Da sich die klinischen Befunde unserer Patienten unter IVIG verbesserten, konnten die Infusionsintervalle schrittweise ausgedehnt werden. Bei über 90% der Patienten traten keine Rezidive auf. Lang anhaltende Krankheitskontrolle durch IVIG beschreiben auch mehrere Autoren [44,127,159]. Der positive Einfluss von IVIG auf die Krankheitsaktivität zeigte sich auch in der Menge der benötigten Steroid-Dosen. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Steroid-Dosis unter der IVIG-Therapie bei über 90% der untersuchten Patienten reduziert werden konnte. Bei sieben Patienten konnte die tägliche Prednisolon-Dosis auf bzw. unter die Cushing-Schwelle von 7,5 mg/Tag gesenkt, bei einem Patienten sogar ganz abgesetzt werden. Dies ist, insbesondere im Hinblick auf die potenziellen Nebenwirkungen einer hochdosierten Steroidtherapie, als Therapieerfolg zu werten. Ein steroidsparender Effekt durch IVIG wird auch in der Literatur beschrieben. Sabroe et al. konnten bei einem Patienten durch fünf zusätzlich verabreichte Zyklen IVIG einen steroidsparenden Effekt beobachten und die begleitenden Immunsuppressiva reduzieren [128]. Cherin et al. konnten eine über 50%-ige Steroid-Reduktion bei einer Studie mit 35 Polymyositis-Patienten zeigen [34].

Auch Wetter et al. konnten die Steroid-Dosis und die Immunsuppressiva unter IVIG reduzieren [159].

Die bei unseren Patienten aufgetretenen Nebenwirkungen waren nicht schwerwiegend und führten bei keinem Patienten zum Abbruch der Therapie. Sabroe et al. beobachteten keine Nebenwirkungen der IVIG-Therapie [128], ebenso stellten Wetter et al. keine UAW bei zwei der Patienten mit DM fest [159]. Ein Fall ist in der Literatur beschrieben, bei dem die Therapie aufgrund einer aseptischen Meningitis abgebrochen werden musste [62].

Die Verabreichung von IVIG ist mit durchschnittlich 18,8 Monaten nach Erkrankungsbeginn – entsprechend aktuellen Empfehlungen [52] – frühzeitig erfolgt. Der frühzeitige Einsatz von IVIG dient unter anderem dazu, sicherzustellen, dass eine ausreichende Knochenmarkreserve für eine zeitgleiche immunsuppressive Behandlung zur Verfügung steht [52]. Dass in der vorliegenden Untersuchung mehr weibliche als männliche Personen von der Erkrankung betroffen waren, entspricht den statistischen Beobachtungen in der Literatur [87].

Nach den Erfahrungen in der Literatur und den eigenen hat IVIG einen positiven Einfluss auf die Krankheit. IVIG sollte additiv zu Steroiden und/oder in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva in einer Dosis von 2 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Zyklus verabreicht werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Besserung der Symptome (Rückgang der Hauterscheinungen, wiederkehrende Muskelkraft) initial teilweise nur für vier bis sechs Wochen anhielt. Die IVIG-Therapie sollte daher in vierwöchigem Abstand bis zur Krankheitsaktivitätskontrolle fortgesetzt werden. Dann können die zeitlichen Abstände zwischen den IVIG-Zyklen, dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst, schrittweise ausgedehnt werden.

#### 4.1.2 Lupus erythematoses

Alle vier Patienten mit **systemischem Lupus erythematoses** erhielten in der Hautklinik des Universitätsklinikums Tübingen durchschnittlich über 59 Monate vor der IVIG-Therapie Steroide in Kombination mit mindestens einem additiven Immunsuppressivum. Da die Krankheitsaktivität nicht kontrolliert werden konnte, wurden sie zusätzlich mit intravenösen Immunglobulinen behandelt. Positive Auswirkungen der hochdosierten intravenösen Immunglobuline auf die Krankheit konnten in der Literatur beobachtet werden [54,77,99,138]. Zur Therapie wurde mehrheitlich eine IVIG-Dosis von 2 g pro Kilogramm Körpergewicht pro Behandlungszyklus angegeben. Bei Enk und Knop wurde die Dosis in ml/kg [54], bei Schroeder et al. als Gesamtdosis [138] ausgewiesen. Alle von uns untersuchten Patienten erhielten ebenfalls eine Dosierung von 2 g/kg Körpergewicht.

Die publizierten Daten zeigen, dass IVIG zu einer raschen Abnahme der Krankheitsaktivität und einer klinischen und laborchemischen Normalisierung der pathologischen Werte führen kann. Enk und Knop berichten von zwei Patienten, bei denen selbst hohe Dosen von Steroiden und Cyclophosphamid/Azathioprin die Krankheit nicht kontrollieren konnten. Beide Patienten wurden daraufhin mit IVIG (10 ml/kg Körpergewicht, Pentaglobin®) zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie behandelt. Nach zwei Monaten normalisierten sich die Entzündungsparameter. Sowohl die Immunsuppressiva als auch das Steroid konnten stark reduziert werden. Nach Ende der IVIG-Therapie nach neun Zyklen konnten unter einer minimalen immunsuppressiven Erhaltungstherapie über ein Jahr andauernde Remissionen erzielt werden [54]. Auch Levy et al. stellten positive Effekte der IVIG-Therapie fest. In einer unkontrollierten Studie aus dem Jahre 1999, der größten bislang durchgeführten IVIG-Studie bei Patienten mit SLE, behandelten Levy et al. 20 Patienten mit intravenösen Immunglobulinen [99]. Die Krankheitsdauer der Patienten vor IVIG dauerte bis zu 18 Jahre. 17 der 20 Patienten sprachen nach einem bis acht Zyklen IVIG positiv auf die Behandlung an. Die Fieber- und Arthritisschübe blieben aus und die Blutwerte normalisierten sich. Der SLAM-

Score<sup>1</sup> konnte von 19,3±4,7 auf 4±2,9 gesenkt werden. Drei Patienten zeigten keinen Response.

Im Rahmen der von uns durchgeführten Untersuchung konnte beobachtet werden, dass alle unsere Patienten kurze Zeit nach Beginn der IVIG-Therapie einen Response gezeigt haben. Der weitere Therapieverlauf kann jedoch als sehr heterogen beschrieben werden. In der Literatur wurde ebenso wiederholt ein stark unterschiedliches Ansprechen der Patienten auf IVIG, eine diskontinuierliche Krankheitskontrolle und eine erhöhte Rezidivneigung beobachtet [46,54,77,99,138]. Publierte Daten zeigen, dass die ersten positiven Auswirkungen der IVIG-Therapie auf die Krankheit innerhalb von zwei bis acht Wochen nach Therapiebeginn beobachtet wurden. Schroeder et al. konnten in einer Pilot-Studie bei 12 Patienten nach zwei zusätzlich zur Steroidtherapie verabreichten Zyklen IVIG (jeweils 30 g IVIG) einen Rückgang u.a. der Erytheme und der Arthritis, eine Abnahme des SLAM-Scores von im Mittel 7,33 auf 5,25 Zähler sowie eine Reduktion der ds-DNA-Antikörper beobachten [138]. Die Therapie wurde daraufhin beendet. Ein bis zwei Monate nach der letzten Infusion konnte keine weitere Besserung der Krankheit beobachtet werden. Hundt et al. konnten in einer Arbeit mit 13 weiblichen Patienten nach nur einem Zyklus eine deutliche Abnahme des ECLAM-Scores<sup>2</sup> beobachten, im Mittel um sieben Zähler (Spannweite 4-11) [77]. Vier Wochen nach dem Absetzen von IVIG lag die von den Autoren angegebene Erfolgsquote bei 92%. Das Follow-up dauerte aber nur drei Monate.

Sowohl bei unseren Patienten als auch in der Literatur konnte wiederholt das Auftreten von Rezidiven während der IVIG-Therapie beobachtet werden. Die Zeitspanne bis zum Auftreten der in der Literatur beschriebenen Rezidive umfasste Wochen bis teilweise Jahre [77,138]. Schroeder et al. beobachteten bei mehreren Patienten Rezidive, die bereits wenige Wochen nach Beendigung der IVIG-Therapie auftraten [138]. Hundt et al. beobachteten bei sechs

---

<sup>1</sup> Systemic Lupus Activity Measure, ein Index zur Messung der Krankheitsaktivität bei SLE [13]

<sup>2</sup> European Consensus Lupus Activity Measurement, ein Index zur Messung der Krankheitsaktivität bei SLE [17]

Patienten im dreimonatigen Follow-up Rezidive [77]. Toubi et al. vermuten, dass ein verfrühtes Beenden der IVIG-Therapie das Auftreten von Rezidiven beim SLE begünstigen kann [148]. Unsere Patienten erhielten IVIG mit durchschnittlich 16,3 Zyklen über einen längeren Zeitraum verabreicht.

Die bei unseren Patienten aufgetretenen Nebenwirkungen durch die Infusionstherapie waren in ihrer Art und Ausprägung gering. Milde Nebenwirkungen beobachteten auch Hundt et al. [77], sie sind in der Literatur in der Form vielfach registriert worden [82]. Die beiden Patienten, die von Enk und Knop präsentiert wurden, wiesen keine Nebenwirkungen durch IVIG auf, im Gegenteil heilten die durch die Vortherapie induzierten Nebenwirkungen unter IVIG vollständig ab [54]. Auch Fischer et al. konnten keine Nebenwirkungen beobachten [55].

Im Zuge unserer Untersuchung konnte beobachtet werden, dass die benötigte Steroid-Dosis durch die IVIG-Therapie bei den Patienten teilweise signifikant, teilweise gar nicht reduziert werden konnte. Diese Erfahrungen wurden auch in der Literatur beschrieben. Levy et al. registrierten bei einer Mehrzahl der Patienten eine signifikant verringerte Steroid-Dosis durch die Immunglobulintherapie [99]. Schroeder et al. beobachteten auch eine Steroid-Reduktion durch IVIG [138], ebenso Enk und Knop, die darüber hinaus die begleitende immunsuppressive Therapie (Azathioprin) unter IVIG vollständig absetzen konnten [54].

Nach den Erfahrungen in der Literatur und den eigenen konnte ein positives klinisches Ansprechen der Patienten durch die IVIG-Therapie beobachtet werden. Im Verlauf der Therapie konnte jedoch ein eher heterogenes Ansprechen der Patienten registriert werden. IVIG sollte additiv zu Steroiden in Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum in einer Dosis von 2 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Zyklus verabreicht werden. Die IVIG-Therapie sollte primär in vierwöchigem Abstand bis zur Krankheitsaktivitätskontrolle durchgeführt werden, wobei die Infusionszyklen

dann – dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst – ausgedehnt werden können. Es konnte gezeigt werden, dass eine zu kurze Initialtherapie sowie die Ausdehnung der IVIG-Intervalle deutlich über sechs Wochen nicht empfohlen werden kann, da hier mögliche Ursachen für ein schlechteres Ansprechen bzw. eine nachteilige Krankheitsaktivitätskontrolle zu sehen sind.

Bei den drei in der Hautklinik untersuchten Patienten mit **subakut kutanem Lupus erythematodes** wurde IVIG nach durchschnittlich 125 Monaten Vortherapie, die aus Steroiden in Kombination mit Immunsuppressiva bestand [61], zusätzlich verabreicht. Die Patienten zeigten mit durchschnittlich 1,7 Monaten einen schnellen Response auf IVIG. Die klinischen Befunde besserten sich kontinuierlich innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der IVIG-Therapie. Die Beobachtungen, die in der Literatur gemacht wurden, zeigen ebenfalls einen positiven Einfluss von IVIG auf die Krankheitsaktivität. Kreuter et al. präsentieren einen Patienten mit langer Krankengeschichte, dessen Vortherapie teils nicht vertragen wurde oder wirkungslos blieb [89]. Sie bestand u.a. aus Prednisolon, Chloroquin, Azathioprin, MTX, MMF, Cyclophosphamid und Dapson. Unter IVIG, das zusätzlich zum Steroid in einer Dosierung von 3 g/kg KG verabreicht wurde, heilten die vormals extrem ausgeprägten Läsionen fast vollständig ab, es traten keine neuen Erosionen auf. Die IVIG-Dosis wurde daraufhin halbiert (1,5 g/kg). Unter IVIG konnte das Steroid deutlich reduziert werden. Lampropoulos et al. registrierten bei drei Patienten, die auf die bisherige Therapie nur unzureichend ansprachen, ebenfalls positive Ergebnisse durch die IVIG-Therapie [93]. IVIG wurde in einer Dosierung von 2 g/kg verabreicht. Bei einem Patienten begannen die Läsionen innerhalb kurzer Zeit nach Verabreichung der Immunglobuline abzuheilen. Innerhalb eines Jahres wurden keine neuen Läsionen beobachtet. Der Patient erhielt nach IVIG als Erhaltungstherapie MMF und HCQ. An anderer Stelle wurden ebenfalls sehr positive Auswirkungen von MMF auf die Krankheit beobachtet [136]. Bei dem zweiten Patienten verheilten die Läsionen nach vier Zyklen IVIG fast vollständig (ca. 80%). Ein dann aufgetretenes Rezidiv konnte mit einer Einmaldosis von 20

g IVIG kontrolliert werden. Der dritte Patient brach die IVIG-Therapie, trotz deutlicher Therapieerfolge, ohne ersichtlichen Grund ab [93].

Goodfield et al. präsentieren 12 Lupus-Patienten, darunter fünf Patienten mit SCLE [66]. Sie beobachteten bei den Patienten während der IVIG-Behandlung, hauptsächlich aber nach Beendigung der IVIG-Therapie und bei fortlaufender Reduktion der Steroid-Dosen, ausgeprägte Rebound-Phänomene und Rezidive. Bei drei Patienten mit SCLE konnten langfristig anhaltende Erfolge beobachtet werden, ein Patient verweigerte nach anfänglichen Erfolgen die Fortführung der Therapie. Ein Patient, der nach drei Monaten ein Rezidiv aufwies, sprach danach nicht mehr auf IVIG an [66]. Interessant ist, dass in der Literatur von zwei Autoren Patienten beschrieben werden, die die IVIG-Behandlung trotz einer Verbesserung der Krankheitsaktivität abbrachen [66,93]. Die Hintergründe können nur vermutet werden, möglicherweise war der Leidensdruck der Patienten durch die verbesserte Situation nicht mehr hoch genug.

Bei unseren Patienten konnte bei zwei ein steroidsparender Effekt durch IVIG beobachtet werden, bei Patient 17 konnte es sogar ganz abgesetzt werden. Bei Patient 15 musste die Steroid-Dosis zur Krankheitskontrolle hingegen immer wieder erhöht werden. Das erste Rezidiv wurde hier nach ca. 25 Wochen, nachdem die Steroid-Dosis auf 5 mg/d reduziert wurde, beobachtet. Auch Goodfield et al. registrierten eine erhöhte Rezidivneigung bei Ihren Patienten, die möglicherweise durch die kontinuierliche Steroid-Reduktion unter IVIG begünstigt wurde [66]. Kreuter et al. beobachteten während der kontinuierlichen Reduktion des Steroids ebenfalls eine Verschlechterung der Krankheit bei ihrem Patienten [89]. Nach sechs Zyklen IVIG und Reduktion der Steroid-Dosis auf zehn mg/d traten wieder neue Läsionen auf. Fünf Monate nach Therapieende kam es zu einem Übergang in einen SLE mit Lungenbeteiligung, der Patient verstarb daraufhin an akuter Lungenentzündung. Es bleibt zu vermuten, dass die allgemein verschlechterte Krankheitssituation des Patienten das Rezidiv begünstigt hat.

Bei einem unserer SCLE-Patienten traten ebenfalls schwere Nebenwirkungen auf. Die IVIG-Therapie musste nach 33 Zyklen wegen des Verdachtes auf Lungenembolie mit nachfolgender Infarktpneumonie abgebrochen werden. Dass IVIG schwere thrombo-embolische Nebenwirkungen hervorrufen kann, ist als Risikofaktor bekannt [103]. Verschiedene Autoren merken an, dass IVIG nicht den Übergang eines SCLE in einen SLE mit den daraus resultierenden Risiken verhindern könne [89,147]. Unsere anderen Patienten vertrugen die Infusionen besser, nur ein Patient wies leichte UAW durch IVIG auf, die in der Art auch bereits mehrfach in der Literatur beschrieben worden sind [82].

Nach den Erfahrungen der vorliegenden Untersuchung und den in der Literatur beschriebenen hat sich die verabreichte IVIG-Dosis mit 2 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Zyklus als therapeutisch wirksam erwiesen. IVIG sollte additiv zu Steroiden und Immunsuppressiva bis zur Aktivitätskontrolle vier- bis sechswöchentlich verabreicht werden. Eine Ausdehnung der Therapieintervalle auf über zehn Wochen führte teilweise zu Rezidiven und kann daher, auch im Hinblick auf die begrenzte Halbwertszeit der Immunglobuline, nicht empfohlen werden. Ein steroidsparender Effekt durch IVIG wurde beobachtet, zu geringe Dosen scheinen aber das Auftreten von Rezidiven zu begünstigen.

#### **4.1.3 Pemphigus vulgaris**

Bei den untersuchten Patienten der Hautklinik Tübingen wurde aufgrund der Schwere der Erkrankung zeitnah nach der Vortherapie mit der Immunglobulin-Gabe begonnen. Da die Vorbehandlung mit teils hochdosierten Steroid-Dosen und zusätzlichen Immunsuppressiva (u.a. Azathioprin, Mycophenolat mofetil) keine Krankheitskontrolle bewirken konnte, erhielten die Patienten monatlich zusätzlich 2 Gramm IVIG pro kg Körpergewicht. Die Behandlung des Pemphigus vulgaris mit IVIG wurde bereits in einer Vielzahl von Publikationen beschrieben [3,8,16,19,20,25,53,73,106,108], ebenso die des Pemphigus foeliacus [130,134]. Die hierbei verwendete IVIG-Dosis wurde mit 1-2 Gramm

pro kg Körpergewicht pro Behandlungszyklus angegeben, meist mit 2 Gramm. In den publizierten Fällen wurde IVIG ebenfalls maßgeblich vierwöchentlich verabreicht. Bei Kontrolle der Krankheitsaktivität konnten die Abstände teilweise auf bis zu 16 Wochen ausgedehnt werden [3].

Bei unseren drei Patienten konnte ebenfalls ein positiver Einfluss von IVIG auf die Krankheitsaktivität beobachtet werden. Alle Patienten zeigten innerhalb von vier bis acht Wochen einen Response auf IVIG. Dieses schnelle Ansprechen wird auch in der Literatur beschrieben. Bystryn et al. beobachteten bei sechs Patienten einen schnellen Response auf IVIG, das in Kombination mit Steroiden und Cyclophosphamid verabreicht wurde [25]. Bei drei Patienten konnte ein Abheilen von bis zu 80% der Hautläsionen innerhalb einer Woche nach der ersten IVIG-Gabe beobachtet werden. Bereits zwei Wochen nach Therapiebeginn traten bei keinem der sechs Patienten neue Läsionen mehr auf. Drei Wochen nach der ersten IVIG-Gabe konnte die Steroid-Dosis der Patienten um durchschnittlich 41% reduziert werden. Auch Beckers et al. konnten durch IVIG einen Stopp der Blasenbildung sowie ein schnelles Abheilen vorhandener Läsionen beobachten [16]. Das Follow-up ist allerdings sehr kurz.

Der Frage nach der idealerweise verwendeten IVIG-Dosis gingen Ahmed et al. nach, die 2001 eine große offene Studie publizierten [3]. Im Vorfeld der Immunglobulintherapie erfolgte eine Dosisfindungsstudie, bei der sieben Patienten monatliche und unterschiedlich dosierte IVIG-Infusionen erhielten. Bewertet wurden dann das Neuauftreten von Blasen, die Ausheilung vorhandener Läsionen sowie die Reduktion additiver Steroide und Immunsuppressiva. Diese Untersuchung ergab, dass die monatliche Gabe von 2 g/kg IVIG optimal zur Krankheitskontrolle ist. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde 21 weiteren Patienten mit monatlich 2 g/kg IVIG bis zur Läsionsfreiheit verabreicht. Danach erfolgte eine schrittweise Ausdehnung der Infusionsintervalle, bis die Patienten bei einem Infusionsintervall von 16 Wochen erscheinungsfrei blieben. Dies stellte den Endpunkt der Studie dar. Die

Patienten erhielten im Mittel 18 IVIG-Zyklen über 23 bis 34 Monate. Alle 21 Patienten zeigten einen positiven Response auf die IVIG-Therapie. Neue Läsionen blieben aus, bereits vorhandene begannen zu verheilen. Der Zeitraum bis zum Response auf IVIG lag zwischen 2,6 und 6,5 Monaten (MW: 4,5 Monate). Das Prednison konnte unter IVIG auf null reduziert werden. Der Autor befürwortet eine Verlängerung der Infusionsintervalle auf bis zu 16 Wochen, um eine anhaltende klinische Remission zu erzielen [3].

Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen von Wetter et al., die keinen positiven Einfluss der IVIG-Therapie bei mehreren Patienten beobachten konnten [159]. Sechs von sieben Patienten zeigten keinen Response auf die monatlichen IVIG-Gaben, ein Patient nur teilweise. Nach einem bis elf Monaten (Median: 6,9 Monate) IVIG-Therapie mit 2 g/kg konnte keine Krankheitskontrolle erreicht werden. Teilweise wurde eine Verschlechterung der Befunde durch eine kontinuierliche Steroid-Reduktion beobachtet. Die IVIG-Therapie wurde daher beendet. Eine spätere individuell angepasste Immunsuppressions- und Steroidtherapie (u.a. mit Mycophenolat mofetil, Azathioprin, Ciclosporin, Methotrexat, Cyclophosphamid) führte zu einer besseren Krankheitsaktivitätskontrolle. Nur bei einem Patienten verbesserte sich der Befund unter IVIG bereits nach einer Woche deutlich (80% Besserung), er verstarb aber kurz darauf an unklarer Pneumonitis.

Bei keinem unserer Patienten wurden Nebenwirkungen durch die IVIG-Therapie beobachtet. Dies ist als positives Ergebnis zu werten, da die IVIG-Therapie mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen einhergehen kann [83,142,160]. Während der Immunglobulintherapie konnte bei unseren Patienten nur in einem Fall ein Rezidiv beobachtet werden. Bemerkenswert hierbei ist, dass das aufgetretene Rezidiv mit einem Viertel der üblicherweise verwendeten IVIG-Dosis erfolgreich behandelt werden konnte. Dies ist auch unter betriebswirtschaftlichen Aspekten eine interessante Feststellung. Aus Gründen der besseren Darstellung und Übersichtlichkeit erfolgte bei diesem Patienten zusätzlich eine textuelle und grafische Einzelfallbeschreibung. Möglicherweise kam es hier aufgrund der

kontinuierlichen Steroid-Reduktion zum Rezidiv. Es gibt bislang keine weitere Publikation zur erfolgreichen IVIG-Behandlung des Pemphigus vulgaris mit solch einer geringen Dosis. Ahmed et al. beobachteten, dass unter der Immunglobulintherapie weniger Rezidive auftraten als unter Steroiden und Immunsuppressiva allein [3]. Auch nach Ende der IVIG-Therapie konnten teils lang anhaltende rezidivfreie Phasen beobachtet werden [53,135]. Bewley und Keefe konnten bei einem Patienten eine anhaltende Krankheitskontrolle durch monatliche Erhaltungsdosen IVIG erzielen. Die initiale Kontrolle konnten sie mit 39g Sandoglobulin, über fünf Tage verabreicht, erreichen. Die Erhaltungsdosis beträgt ebenfalls 39g, über drei Tage infundiert [19].

Bei unseren drei Patienten konnte ein steroidsparender Effekt durch die Immunglobulintherapie beobachtet werden. Die initial benötigten hohen Steroid-Dosen konnten bei den Patienten kontinuierlich und signifikant reduziert werden. Ein steroidsparender Effekt der IVIG-Therapie beim PV wurde auch in der Literatur beschrieben [3,16,19,25,135]. Mehrere Autoren konnten zeigen, dass die Dsg-Autoantikörperspiegel mit der Schwere der Krankheit korrelieren können, insbesondere Dsg1 mit Hautbeteiligungen sowie Dsg3 mit MSH-Beteiligungen [68,72,74,76,91,130].

Nach den in der Literatur beschriebenen Erfahrungen und den eigenen sollte der Einsatz von IVIG zeitnah nach der Vortherapie, die mindestens sechs Monate dauern sollte, begonnen werden. IVIG sollte additiv zu Steroiden und/oder in Kombination mit zusätzlichen Immunsuppressiva in einer Dosis von 2 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Zyklus über zwei bis fünf Tage verabreicht werden. Die IVIG-Therapie sollte primär in vierwöchigem Abstand bis zur Krankheitsaktivitätskontrolle durchgeführt werden, wobei die Infusionszyklen dann – dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst – auf bis zu sechs Wochen ausgedehnt werden können. Es konnte gezeigt werden, dass eine Ausdehnung darüber hinaus möglich ist, sie wird aber aufgrund der begrenzten Halbwertszeit der Immunglobulinpräparationen nicht empfohlen. IVIG sollte nicht verfrüht abgesetzt werden, da das Risiko für Rezidive zu

steigen scheint. Es konnte gezeigt werden, dass durch IVIG die benötigte Steroid-Dosis reduziert werden kann. Ob eine Primärtherapie oder eine Erhaltungstherapie mit reduzierten IVIG-Gaben zu einer anhaltenden Krankheitskontrolle führen kann, wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen in der Zukunft sein.

#### **4.1.4 Epidermolysis bullosa acquisita**

Die an der Hautklinik Tübingen untersuchten Patienten litten unter einem hohen Leidensdruck. Die EBA gilt als „eine der physisch und emotionell den Patienten am meisten beeinträchtigenden Hautkrankheiten“ [60]. Die im Vorfeld erfolgten teils umfangreichen medikamentösen Behandlungen konnten bei beiden Patienten keinen anhaltenden Therapieerfolg induzieren. Auch Kofler et al. beschreiben einen Patienten, dessen umfangreiche Therapie (u.a. Prednisolon, Azathioprin, Dapson, Plasmapherese, Cyclophosphamid, Ciclosporin und Colchicin) die Erkrankung nicht kontrollieren konnte [86].

Bei beiden untersuchten Patienten konnte durch die IVIG-Behandlung an der Hautklinik des UKT ein Response beobachtet werden. IVIG wurde jeweils in einer Dosis von 2 g pro kg Körpergewicht pro Zyklus verabreicht. Die publizierten Einzelfallbeschreibungen weisen darauf hin, dass konventionelle Therapien durch Immunglobulinbehandlungen wirksam unterstützt werden können. IVIG wurde in Dosierungen von 0,2 g/kg [86] bzw. 1,2-2 g/kg [27,51,67,73,75,80,105,109] über drei bis fünf Tage verabreicht.

Engineer et al. beschreiben einen Patienten, dessen Haut- und Mukosaläsionen – nach erfolgloser Therapie mit Steroiden, Dapson und Ciclosporin und bei stark reduziertem Allgemeinzustand – sich bereits nach dem ersten Zyklus IVIG (1,5 g/kg) besserten. Zusätzlich wurde eine Plasmapherese zur Reduktion der freien Globuline im Serum mit jeweils sich an die Behandlung anschließender IVIG-Gabe durchgeführt. Nach sechs dieser Kombi-Zyklen konnte eine deutliche Verbesserung der klinischen Befunde an Haut und Schleimhaut erzielt werden, bestehende Läsionen heilten ab [51]. Mohr et al. konnten bei einem

Patienten, der auf verschiedenste Therapien nur unzureichend ansprach, nach drei IVIG-Infusionen mit 2 g/kg KG einen deutlichen Rückgang der Blasenbildung und die Abheilung von bestehenden Läsionen beobachten [109]. IVIG wurde zusätzlich zu Steroiden, Azathioprin, Dapson und Colchizin verabreicht. Das Infusionsintervall betrug vier Wochen. Dapson konnte durch die Immunglobuline auf ein Minimum reduziert und nach acht Zyklen IVIG abgesetzt werden. Es gibt kein Follow-up.

Der rasche Wirkungseintritt bei unseren Patienten mit Sistieren der Blasenbildung an Haut und Schleimhaut und Abheilen vorhandener Läsionen nach zwei bis drei Zyklen entspricht den Ergebnissen und Untersuchungsergebnissen der oben genannten Literatur zur EBA. Beide Patienten erhielten IVIG in vier- bis sechswöchigen Abständen verabreicht. Längere Abstände müssen jedoch nicht zu Rezidiven führen. So konnten Harman et al. bei einem Patienten, der unzureichend auf die immunsuppressive Therapie und Plasmapherese ansprach, die Infusionsintervalle aufgrund des sich unter IVIG verbessernden klinischen Erscheinungsbildes bis auf drei Monate verlängern, ohne dass neue Blasen auftraten oder sich die klinische Situation verschlechterte [75]. Heutzutage wird jedoch empfohlen, dass Infusionsabstände von sechs Wochen aufgrund der eingeschränkten Halbwertszeit der Immunglobulinpräparationen nicht überschritten werden [52].

In einer publizierten Fallbeschreibung konnten Kofler et al. beobachten, dass eine Krankheitskontrolle auch mit einer verringerten IVIG-Dosis möglich war [86]. Entgegen den allgemeinen Empfehlungen zur IVIG-Behandlung blasenbildender Autoimmunerkrankungen wurde der Patient mit nur 0,2 g/kg IVIG monatlich zusätzlich zur Steroid-Therapie behandelt. Dies entspricht einem Zehntel der üblicherweise verabreichten Dosis. Insgesamt wurden sieben Zyklen IVIG verabreicht. Nach vier Zyklen traten keine neuen Blasen und Erosionen mehr auf, vorhandene begannen abzuheilen. Das Infusionsintervall wurde auf sechs Wochen verlängert und als Erhaltungsdosis beibehalten. Insgesamt war der Patient über zehn Monate erkrankungsfrei.

Dass eine Krankheitskontrolle mit dieser verringerten Dosis erzielt werden konnte, ist eine auch unter wirtschaftlichen Aspekten interessante Beobachtung.

Im Rahmen der von uns durchgeführten Untersuchung ist weiterhin als positives Behandlungsergebnis bei unseren Patienten anzusehen, dass bei beiden die Steroid-Dosis durch die IVIG-Therapie gesenkt werden konnte. Hierdurch sinkt das Risiko steroidinduzierter Nebenwirkungen. Auch Kofler et al. konnten bei dem oben genannten Patienten eine Steroid-Reduktion bis zum völligen Absetzen durch die Immunglobulintherapie erzielen [86]. Unsere Patienten konnten teilweise bereits während der IVIG-Therapie wieder Alltagsarbeiten durchführen. Dies ist als eine klare Verbesserung der Lebensqualität zu werten.

Während Patient 13 die IVIG-Infusionen nebenwirkungsfrei vertragen hatte, wies Patient 14 mehrere unerwünschte Arzneimittelwirkungen während der Langzeittherapie mit IVIG (46 Zyklen) auf. Es waren zu keiner Zeit lebensbedrohliche Nebenwirkungen, die Patienten wurden dadurch aber zusätzlich beeinträchtigt. Das Auftreten dieser oder ähnlicher Nebenwirkungen durch die Immunglobulintherapie wurde mehrfach in der Literatur beschrieben [5,82,114,143]. Möglicherweise wurden Menge und Häufigkeit der Nebenwirkungen zusätzlich durch die Anzahl an Infusionszyklen beeinflusst. Diese Vermutung wird gestützt durch die Aussage von Ahmed et al. in einem Konsensuspapier aus dem Jahr 2003 zur Immunglobulinbehandlung blasenbildender Autoimmunerkrankungen [6].

Nach den Erfahrungen in der Literatur und den eigenen sollte IVIG additiv zu Steroiden in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva verabreicht werden. Die IVIG-Dosis sollte 2 g pro kg Körpergewicht pro Zyklus betragen, die über zwei bis fünf Tage verabreicht wird. Die Infusionsabstände sollten vier bis sechs Wochen nicht überschreiten. Die Therapie der EBA kann sich über Jahre

erstrecken. Ein steroidsparender Effekt durch IVIG konnte gezeigt werden. Erhaltungsdosen können möglicherweise den langfristigen Erfolg verbessern.

#### **4.1.5 Vernarbendes Schleimhautpemphigoid**

Durch die Kombination von Immunglobulinen mit Steroiden sowie zusätzlichen Immunsuppressiva konnte bei unserem Patienten ein schneller Response beobachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Progredienz der Erkrankung unter IVIG gestoppt werden konnte. Nach neun Wochen traten keinen neuen Erosionen und Blasen auf. Ein positiver Einfluss der zusätzlich verabreichten hochdosierten Immunglobuline auf die Krankheitsaktivität wurde bereits in mehreren Publikationen beschrieben [5,98,132,153,163]. Bei unserem Patienten wurde IVIG, wie auch in den meisten publizierten Fällen, in einer Dosis von 2 g pro kg Körpergewicht pro Zyklus verabreicht. Urcelay et al. beschrieben erstmals zwei Patienten mit vernarbendem Schleimhautpemphigoid (OCP), die zusätzlich zu Steroiden und Ciclosporin auch mit 2 g/kg KG IVIG behandelt wurden [153]. Beide Patienten zeigten einen schnellen Response und waren nach vier bzw. sechs Zyklen läsionsfrei. Bei einem Patienten kam es drei Monate nach der letzten Infusion zu einem Rezidiv, beim anderen Patienten trat ein Rezidiv während der IVIG-Therapie mit neuen Blasen und Läsionen auf. Die Rezidive konnten durch erneute IVIG-Erhaltungsinfusionen im Drei-Monats-Rhythmus kontrolliert werden. Über die Dauer wurde keine Angabe gemacht. Durch IVIG konnte die Steroid-Dosis reduziert werden.

Foster et al. beschrieben zehn therapierefraktäre Patienten mit OCP, bei denen durch den Einsatz von IVIG (2-3 g/kg) die Progression der Erkrankung gestoppt und eine Ausheilung der Konjunktivitis erzielt werden konnte [57]. Die Infusionsintervalle wurden bei anhaltender Besserung schrittweise auf sechs Wochen ausgedehnt. Als die Infusionsserie aufgrund fehlender IVIG-Präparate unterbrochen wurde, traten Rezidive der Konjunktivitis auf. Diese konnten durch die später fortgesetzte IVIG-Therapie erfolgreich behandelt werden. Die

immunsuppressive Begleitmedikation konnte durch IVIG abgesetzt werden [57]. Durch weitere Untersuchungen von acht der von Foster et al. beschriebenen Patienten konnten Letko et al. zeigen, dass der Titer der anti- $\beta$ 4-Integrin-Autoantikörper unter der IVIG-Therapie gegen Null gesenkt werden konnte [96]. Ein Zusammenhang zwischen der Abnahme der Anti- $\beta$ 4-Ak und der Krankheitsaktivität wird vermutet. Diese Beobachtung wird von Yeh et al. bestätigt [163]. Leverkus et al. beobachteten ein Absinken der BP180-Antikörperlevel unter der IVIG-Therapie, Sami et al. der humanen  $\alpha$ 6-integrin [131]. Diese Parameter wurden in unserer Untersuchung nicht als Analysemedium in Betracht gezogen, da sie durch IVIG zwar verändert wurden, aber keine verlässlichen Parameter für die Krankheitsaktivität beim vernarbenden Schleimhautpemphigoid darstellen [163].

Bei unserem Patienten wurde die IVIG-Therapie durch den schnellen Response nach zwei Zyklen beendet. Diese „Pause“ ist bei der meist als langwierig beschriebenen IVIG-Behandlung des vernarbenden Schleimhautpemphigoids zu einem solch frühen Zeitpunkt eher untypisch [97,133]. Die Krankheitskontrolle des circa 20 Wochen nach der letzten Infusion auftretenden Rezidivs konnte erneut mit zwei zusätzlichen IVIG-Infusionen erzielt werden. Hierauf wurde die IVIG-Therapie erneut beendet. Die Therapie von IVIG zusätzlich zu Steroiden in Kombination mit Mycophenolat mofetil und Azathioprin wurde auch von Leverkus et al. als erfolgreich beschrieben [98].

In der vorliegenden Untersuchung konnte beobachtet werden, dass der ca. 2,5 Jahre nach der letzten IVIG-Infusion folgende Krankheitsschub mit neun Zyklen IVIG, die zusätzlich zur Therapie mit Steroiden und Immunsuppressiva verabreicht wurden, behandelt wurde, ohne eine anhaltende Kontrolle der Krankheitsaktivität erzielen zu können. Möglicherweise wurde das Behandlungsergebnis von Patient 12 sowohl durch eine jeweils zu kurze Verabreichungsdauer als auch durch die diskontinuierlichen IVIG-Gaben nachteilig beeinflusst. Letko et al. und Sami et al. geben eine deutlich höhere Anzahl zur vollständigen Krankheitskontrolle benötigten Infusionszyklen an. Die

Anzahl der IVIG-Zyklen in Fallbeschreibungen lag hier mit bis zu 22 Zyklen (Median: 16,5) [97], 35 Zyklen [133] bis hin zu 50 Zyklen (Median: 25) [132] deutlich über der Anzahl der Zyklen, die Patient 12 erhielt. Auch Enk et al. empfehlen eine Mindesttherapiedauer von sechs Monaten [52]. Leverkus et al. beschrieben einen Patienten mit vernarbendem Schleimhautpemphigoid, bei dem nach sechs IVIG-Zyklen eine drastische und lang anhaltende Verbesserung der pathologischen Befunde an Gingiva und den Konjunktiven beobachtet werden konnte. Der Patient erhielt fortlaufend achtwöchentliche Erhaltungsdosen IVIG in Kombination mit Steroiden und MMF und blieb darunter erscheinungsfrei [98]. Das Follow-up beträgt 12 Monate. Bohn et al. hingegen konnten bei einem Patienten, den sie mit zwei Zyklen IVIG und Steroiden behandelten, einen sofortigen Response und über 14 Monate Symptomfreiheit beobachten [21].

Das verfrühte Beenden der IVIG-Therapie scheint das Rezidivrisiko zu erhöhen, wie Sami et al. bei zwei Patienten zeigen konnten, die die IVIG-Infusionsserie auf eigenen Wunsch abbrachen. Beide litten daraufhin unter schwersten Rezidiven [133]. Iaccheri et al. konnten ebenfalls zeigen, dass die schlechte Compliance u.a. hinsichtlich der Einhaltung der Infusionsabstände eines Patienten zu therapeutischem Misserfolg führen kann [78]. Ein Nichtansprechen auf die Immunglobulintherapie wird auch in der Literatur beschrieben. Wetter et al. beschrieben einen therapierefraktären Patienten mit OP und OCP, bei dem nach sechs Zyklen IVIG keine Befundbesserung beobachtet werden konnte [159]. Auch die Kombination von IVIG mit weiteren Medikamenten (Steroide, MMF, Cyclophosphamid) konnte die Krankheitsaktivität nicht kontrollieren. Möglicherweise sprach unser Patient nicht mehr auf die Immunglobulintherapie an. Auch solche Fälle sind in der Literatur ebenfalls beschrieben worden. Die benötigte Steroid-Dosis konnte in unserem Fall durch IVIG nicht signifikant gesenkt werden, sie blieb aber mit 12 bis 16 mg/d auf einem konstanten Level, wenngleich über der Cushing-Dosis. In der Literatur wurde mehrfach ein steroidsparender Effekt der IVIG-Therapie beobachtet [21,78,132,153].

Nach den Erfahrungen in der Literatur und den eigenen sollte IVIG additiv zu Steroiden in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva verabreicht werden. Die IVIG-Dosis sollte 2 g pro kg Körpergewicht pro Zyklus betragen, die über zwei bis fünf Tage verabreicht wird. Die Infusionsabstände sollten vier bis sechs Wochen nicht überschreiten. Eine kurze oder mehrfach unterbrochene Verabreichungsdauer scheint die Kontrolle der Krankheit negativ zu beeinflussen. Teilweise konnte durch Erhaltungsdosen eine langfristige Remission erzielt werden.

## **4.2 Nebenwirkungen der IVIG-Therapie**

Nahezu jede medikamentöse Therapie geht mit dem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen einher. Auch bei der intravenösen Verabreichung der Immunglobuline können verschiedenste unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Die in der Literatur am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen [5,43,77,82,88,114,115,126,139,142,143]. Diese Erfahrungen decken sich exakt mit den eigenen Untersuchungsergebnissen. Auch in der vorliegenden Arbeit waren dies die häufigsten Nebenwirkungen. Bei neun unserer Patienten traten indes keine Nebenwirkungen auf. Nur bei einem Patienten traten schwere thrombo-embolische Nebenwirkungen auf, die zu einem sofortigen Absetzen der IVIG-Therapie führten. Die UAW traten nach dem 33. Zyklus der IVIG-Therapie zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt auf. Thrombo-embolische Komplikationen, wie der Schlaganfall, der Myokard-Infarkt und periphere arterielle Thrombosen wurden ebenfalls in der Literatur beschrieben [11,48,95,103,116,160,164].

In einer französischen Studie wurde bei neun von 46 Patienten das Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet, sechs davon wiesen thrombo-embolische Komplikationen auf [103]. Die Nebenwirkungen traten nach zwei bis 18 Zyklen auf. Bei zwei der sechs Patienten wurde nach sechs bis acht Wochen Pause die IVIG-Therapie trotz der UAW fortgesetzt. Die Infusionsdauer wurde von

zwei auf fünf Tage verlängert. Es kam zu keinen erneuten Komplikationen [103]. Diese Arbeit wirft die Frage auf, ob das Auftreten von Nebenwirkungen mit der Verabreichungsgeschwindigkeit von IVIG zusammenhängen kann. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass schwere Nebenwirkungen nicht mit der Anzahl der verabreichten Zyklen korrelieren. Diese Annahme wird durch die Beobachtung von Gabor et al. bestätigt, bei denen ein Patient mit aseptischer Meningitis nach nur einem Zyklus beschrieben wird [62]. Ahmed et al. konstatieren, dass das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen mit zunehmender Infusionsmenge zu wachsen scheint [6]. Alexandrescu et al. berichten in diesem Zusammenhang von einer Patientin mit chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie, bei der nach 86 IVIG-Zyklen thrombo-embolische Nebenwirkungen auftraten [11].

Mehrere Autoren vermuten, dass zwei Faktoren das Entstehen der Komplikationen möglicherweise begünstigen können. Zum Einen erhöhen die IVIG-Infusionen das Plasmavolumen. Der erhöhte Sauerstoffbedarf wird dann durch eine hypertensive Reaktion kompensiert [142]. Zum Anderen kann die Blutviskosität durch IVIG stark erhöht werden [37,123]. Nach Stangel et al. und Marie et al. können lokale Nebenwirkungen durch eine Reduktion der Infusions- bzw. Tropfgeschwindigkeit minimiert werden [103,141]. Sami et al. empfehlen eine Prämedikation, beispielsweise mit Diphenhydramine und Acetaminophen, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu verhindern [132]. Aus eigener Erfahrung hat sich das Trinken größerer Mengen Wasser (z.B. drei Liter) während den IVIG-Infusionen sehr bewährt, um Nebenwirkungen vorzubeugen. Marie et al. empfehlen, dass insbesondere ältere und prädisponierte Patienten (v.a. bei Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes Mellitus, beeinträchtigte Herzkranzgefäße u.a.) intensiv vor der IVIG-Therapie untersucht werden müssen, um die Risiken für UAW zu verringern [103].

Das Auftreten schwerer, lebensbedrohlicher Fälle verdeutlicht, dass eine ausführliche Aufklärung der Patienten, eine stringente Überwachung der IVIG-Therapie und eine aufmerksame Dokumentation etwaiger Nebenwirkungen notwendig sind. Eine systematische Dokumentation von Nebenwirkungen zu

bestimmten Zeitpunkten der IVIG-Gabe wurde daher in der Hautklinik der Universität Tübingen durchgeführt.

### **4.3 Steroidsparender Effekt und ökonomische Aspekte der IVIG-Therapie**

Die Primärtherapie der untersuchten Erkrankungen basiert auf der systemischen und oftmals hochdosierten Verabreichung von Steroiden, häufig in Kombination mit Immunsuppressiva. Diese Behandlung ist sehr nebenwirkungsreich und hat häufig hohe Nach- und Weiterbehandlungskosten zur Folge [45,161]. Mitunter treten behandlungsbedürftige psychologische Faktoren auf [135]. Als Nebenwirkungen der Steroidtherapie sind das so genannte Cushing-Syndrom, die Stammfettsucht, die Akne oder Zyklusstörungen zu nennen. Schwerwiegender sind die Osteoporose, eine Linsentrübung am Auge (Grauer Star), ein Glaukom, ein pathologisch erhöhter Blutdruck und eventuell auftretende neuropsychiatrische Symptome [145,151,161]. Diese Nebenwirkungen können sowohl temporären als auch irreversiblen Charakter haben [2,3,135,161]. Generell soll daher bei der Therapie versucht werden, die verabreichte Steroidmenge so gering wie möglich zu halten. Eine Reduktion der Steroid-Dosis verringert das Risiko der steroidinduzierten Nebenwirkungen [145]. Pongratz et al. empfehlen, dass bei kontinuierlicher Verabreichung spätestens nach einem halben Jahr eine maximale Steroid-Dosis von 7,5 mg pro Tag (Cushing-Dosis) erreicht werden sollte [119].

Publikationen zur IVIG-Behandlung von Autoimmunerkrankungen konnten zeigen, dass die Steroid-Dosis durch IVIG reduziert werden kann [2,3,16,47,54,70,76,99,128,132,134,135,148]. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte bei 21 der 24 untersuchten Patienten eine Steroid-Reduktion durch die IVIG-Therapie beobachtet werden. Die Reduktion erfolgte bei unseren Patienten zumeist kontinuierlich und war von der Krankheitsaktivität und dem

Krankheitsverlauf abhängig. Daher wurde ein Erreichen bzw. Unterschreiten der Cushing-Dosis auch als Teil des Therapieerfolges gewertet.

Aus den Erfahrungen in der Literatur und den eigenen lassen sich u.a. folgende positive Faktoren der IVIG-Therapie festhalten: der verbesserte Krankheitsverlauf, die höhere Lebensqualität der Patienten, die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit sowie generell weniger klinische Untersuchungen und verminderte Arbeitszeitausfälle [5,53,82,119,131].

Die Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen ist sehr kostenintensiv [5,36,66,82,122]. Sollte sich in Zukunft zeigen, dass geringere IVIG-Dosen zur Therapie oder als Erhaltungsdosis einer Krankheit ausreichend sind, könnte IVIG – sofern indiziert – öfter und schneller eingesetzt werden. In der Literatur konnte gezeigt werden, dass eine Krankheitskontrolle auch mit einer geringeren Dosierung von 0,2-1 g/kg KG erzielt werden kann [86,88]. Eine interessante zukünftige Möglichkeit stellt Volc-Platzer in Aussicht: Sollte es gelingen, positive Ergebnisse durch den Einsatz nur von Teilen der IVIG-Präparationen zu erzielen, wäre dies eine weitere Option, anfallende Kosten zu reduzieren [157].

## 5 Zusammenfassung

Intravenöse Immunglobuline (IVIg) werden seit knapp 30 Jahren bei primären und sekundären Immundefizienzen wie auch bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen mit großem Erfolg eingesetzt. In der Dermatologie werden sie hauptsächlich zur Therapie von Autoimmunerkrankungen und der toxischen epidermalen Nekrolyse eingesetzt. Bei dermatologischen Autoimmunerkrankungen liegt keine FDA-Zulassung für die IVIg-Therapie vor, die Behandlung erfolgt „off-label“ und in der Regel als second-line-Therapie.

Der therapeutische Einsatz der Immunglobuline erfordert eine strenge Indikationsstellung. IVIg ist bei besonders schweren Krankheitsverläufen, therapieresistenten Fällen und Kontraindikationen gegen die bisherige Therapie indiziert und wird nur in Ausnahmefällen als first-line-Therapie eingesetzt. Die Immunglobuline werden meist additiv zur Standardtherapie aus Steroiden in Kombination mit mindestens einem weiteren Immunsuppressivum verabreicht. Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen in der Dermatologie erleichtern die Entscheidungsfindung für die Therapie.

Die Wirkmechanismen von IVIg sind vielgestaltig und werden durch das Zusammenspiel einer Vielzahl von Faktoren erklärt. Welcher Wirkmechanismus der entscheidende für die Behandlung einer spezifischen Erkrankung ist, bleibt dabei bislang offen. Die immunmodifizierende Wirkung der Immunglobulinpräparationen beträgt in vivo ca. drei bis fünf Wochen. Die Nebenwirkungen der IVIg-Therapie sind in der Regel nicht lebensbedrohlich, das Auftreten schwerer Nebenwirkungen (z.B. thrombo-embolische Komplikationen, aseptische Meningitis) wurde aber beobachtet.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit folgenden ausgewählten Autoimmunerkrankungen untersucht: Dermatomyositis, Lupus erythematoses, Pemphigus vulgaris, Epidermolysis bullosa acquisita und vernarbendes Schleimhautpemphigoid. Diese Erkrankungen und deren Krankheitsverläufe beeinträchtigen Patienten mitunter schwer und können ohne adäquate Therapie

letal enden. In unserer Untersuchung sollte herausgearbeitet werden, welche Therapieerfolge mit welchen IVIG-Dosen und in welchen Behandlungsintervallen bei Patienten der Hautklinik Tübingen erzielt wurden. Des Weiteren sollte untersucht werden, welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der Therapie auftraten.

Die retrospektive Datenanalyse der vorliegenden Arbeit umfasst 24 Patienten, die in einem Zeitraum von elf Jahren in der Universitäts-Hautklinik Tübingen mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen behandelt wurden. Die Analyse wurde getrennt nach den Krankheitsbildern durchgeführt. Die Anzahl der untersuchten Patienten beträgt bei Dermatomyositis elf Patienten, systemischer Lupus erythematodes vier Patienten, subakut kutaner Lupus erythematodes drei Patienten, Pemphigus vulgaris drei Patienten, Epidermolysis bullosa acquisita zwei Patienten und vernarbendes Schleimhautpemphigoid ein Patient. Der IVIG-bezogene Datenerhebungszeitraum bei den jeweiligen Patienten umfasst die Zeitspanne von sechs Wochen vor der ersten IVIG-Gabe bis sechs Wochen nach der letzten Infusion. Verschiedene Parameter der Vortherapie, der IVIG-Behandlung und klinischer sowie laborchemischer Befunde der Patienten wurden erfasst. Zur Bewertung und Beurteilung der Krankheitsaktivität wurde für diese Arbeit jeweils ein krankheitsspezifischer Score erhoben. Diese Scores wurden tabellarisch sowie grafisch dargestellt und statistisch ausgewertet.

Im Rahmen der von uns durchgeführten Untersuchung konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden: Bei den elf untersuchten Patienten mit **Dermatomyositis** zeigten zehn Patienten auf die IVIG-Therapie einen schnellen Response. Die IVIG-Behandlung führte zu einer Verbesserung der Muskelkraft, zum Rückgang der Hautbeteiligung und der Normalisierung der Laborwerte. Eine Reduktion der Steroide und Immunsuppressiva konnte erzielt werden.

Bei den vier Patienten mit **systemischem Lupus erythematodes** zeigten alle Patienten einen schnellen Response. Bei zwei Patienten konnte die

Krankheitsaktivität unter der Langzeitbehandlung mit IVIG größtenteils kontrolliert und die Steroid-Dosis reduziert werden. Bei zwei Patienten war die IVIG-Therapie nicht erfolgreich, die Steroid-Dosis konnte nicht verringert werden.

Die drei Patienten mit **subakut kutanem Lupus erythematodes** zeigten einen schnellen Response auf IVIG. Durch die IVIG-Therapie konnte eine nahezu vollständige Krankheitsaktivitätskontrolle erzielt werden. Unter IVIG traten Rezidive auf, als die Infusionszyklen auf über zehn Wochen ausgedehnt wurden. Bei einem Patienten musste die Therapie aufgrund des Verdachtes auf Lungenembolie mit nachfolgender Infarktpneumonie abgebrochen werden. IVIG führte zu einer Reduktion der Steroid-Dosis.

Alle drei Patienten mit **Pemphigus vulgaris** zeigten innerhalb von vier bis acht Wochen einen Response auf die Therapie. IVIG führte bei allen Patienten zu einer Kontrolle der Krankheitsaktivität und zu einem Rückgang der Haut- und Mundschleimhautläsionen sowie einem Abheilen vorhandener Läsionen. Bei einem Patienten konnte ein Rezidiv mit einer IVIG-Dosis von 0,5 g/kg erfolgreich behandelt werden. Unter IVIG traten bei keinem Patienten Nebenwirkungen auf, die Steroid-Dosis konnte bei allen unter die Cushing-Dosis reduziert werden.

Auch bei der **Epidermolysis bullosa acquisita** zeigten beide Patienten nach zwei bis drei Zyklen einen Response. Unter IVIG traten keine neuen Blasen an Haut und Mundschleimhaut auf, es kam zum Abheilen der vorhandenen Läsionen. Nur bei einem Patienten traten unter der Langzeittherapie mit IVIG Nebenwirkungen auf. Die Steroid-Dosis konnte unter IVIG bei beiden Patienten reduziert werden.

Der Patient mit **vernarbendem Schleimhautpemphigoid** erhielt IVIG nicht kontinuierlich verabreicht. Während der Langzeittherapie mit IVIG zeigte der Patient initial einen Response, litt aber später unter mehreren Rezidiven. Diese konnten anfänglich erfolgreich mit IVIG behandelt werden, spätere IVIG-Gaben konnten die Krankheitsaktivität jedoch nicht kontrollieren. Die Steroid-Dosis konnte über den Therapiezeitraum nicht reduziert werden.

Die Ergebnisse unserer Patientenuntersuchung stimmen mehrheitlich mit den Untersuchungsergebnissen der publizierten Daten überein. Durch die IVIG-Therapie konnten in mehreren Fällen eine Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie vollständige Remissionen erreicht werden. Die Kontrolle der Krankheit und das schnelle Ansprechen der Patienten auf IVIG wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben ebenso wie das vereinzelt auch bei unseren Patienten beobachtete Nichtansprechen auf IVIG. Es konnte gezeigt werden, dass die verwendete IVIG-Dosis von 2 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Behandlungszyklus ausreichend war. Hier finden sich weitestgehende Übereinstimmungen mit publizierten Daten. In der Literatur wird die Dosis von zwei Gramm pro Zyklus vielfach als „Standarddosis“ bezeichnet. Bei einem unserer Patienten mit Pemphigus vulgaris konnte eine Krankheitskontrolle mit 0,2 g/kg Körpergewicht erreicht werden. Es gibt bislang keine weitere Publikation zur erfolgreichen IVIG-Behandlung des Pemphigus vulgaris mit solch einer geringen Dosis. Sollte sich zeigen, dass die Behandlung mit verringerten IVIG-Dosen möglich ist, würden dadurch zusätzlich Kosten gespart werden können. Solange wissenschaftliche Beweise hierfür fehlen, sollen die aktuellen Empfehlungen der führenden Arbeitsgruppen zur Immunglobulinbehandlung in der Dermatologie im Sinne europäischer Richtlinien gelten.

Aus den Erfahrungen in der Literatur und den eigenen hat sich ein Infusionsabstand von vier bis sechs Wochen als ausreichend erwiesen, auch im Hinblick auf die beschränkte Halbwertszeit der Immunglobulinpräparationen. Die Aufteilung der IVIG-Gesamtdosis auf vier bis fünf Einzeldosen je Behandlungszyklus führte zu einer allgemein guten Verträglichkeit der Infusionen. Diese Beobachtung wurde auch in der Literatur beschrieben. Die Zyklen wurden bei unseren Patienten nach Kontrolle der Krankheitsaktivität dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst und teilweise auf über zehn Wochen ausgedehnt. Hierzu wird in aktuellen Richtlinien empfohlen, die Ausdehnung aufgrund der limitierten Halbwertszeit der Immunglobulinpräparationen auf sechs Wochen zu beschränken.

Als positiver Einfluss von IVIG wurde eine Reduktion der benötigten Menge an Steroiden und Immunsuppressiva bewertet. Bei 88 % der Patienten der vorliegenden Arbeit konnte ein steroidsparender Effekt durch IVIG gezeigt werden. Die publizierten Daten bestätigen diese Beobachtung. Die unter der Langzeittherapie aufgetretenen Nebenwirkungen waren bei unseren Patienten in Art und Ausprägung zumeist mild und aus der Literatur bekannt. Am häufigsten traten Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel auf. Aus eigener Erfahrung hat sich das Trinken größerer Mengen Wasser (z.B. drei Liter) während der IVIG-Infusionen sehr bewährt, um Nebenwirkungen vorzubeugen. Bei unseren Patienten musste die Immunglobulinbehandlung nur in einem Fall aufgrund schwerer thrombo-embolischer Nebenwirkungen vorzeitig beendet werden. Neun der 24 Patienten wiesen keinerlei unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf.

Ob und in welchen Fällen die Therapie erfolgreich ist, kann im Vorfeld nicht vorhergesagt werden, da viele Einflussfaktoren die Krankheit und den Therapieverlauf bestimmen. Weiteres grundlegendes Wissen um die vielschichtige Funktionsweise der Immunglobuline in vivo ist notwendig, um die Wirkungsweise von IVIG noch besser zu verstehen. Dem hohen Kostenaufwand einer IVIG-Therapie stehen die längerfristigen positiven Wirkungen gegenüber, wie der verbesserte Krankheitsverlauf, die höhere Lebensqualität der Patienten, die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit sowie generell weniger klinische Untersuchungen und verminderte Arbeitszeitausfälle. Um in Zukunft gesicherte Erkenntnisse über die Immunglobulinbehandlung mit höherem Evidenzgrad zu gewinnen und entsprechend die Therapie zu optimieren, sind idealerweise kontrollierte und doppelverblindete Studien vonnöten.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Agarwal, M., Walia, R., Kochhar, A. M., and Chander, R. Pemphigus Area and Activity Score (PAAS) - a Novel Clinical Scoring Method for Monitoring of Pemphigus Vulgaris Patients. *Int.J.Dermatol.* 1998;37(2):158-60.
2. Ahmed, A. R. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Patients With Bullous Pemphigoid Unresponsive to Conventional Immunosuppressive Treatment. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2001;45(6):825-35.
3. Ahmed, A. R. Intravenous Immunoglobulin Therapy in the Treatment of Patients With Pemphigus Vulgaris Unresponsive to Conventional Immunosuppressive Treatment. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2001;45(5):679-90.
4. Ahmed, A. R. Treatment of Autoimmune Mucocutaneous Blistering Diseases With Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Expert.Opin.Investig.Drugs* 2004;13(8):1019-32.
5. Ahmed, A. R. and Colon, J. E. Comparison Between Intravenous Immunoglobulin and Conventional Immunosuppressive Therapy Regimens in Patients With Severe Oral Pemphigoid: Effects on Disease Progression in Patients Nonresponsive to Dapsone Therapy. *Arch.Dermatol.* 2001;137(9):1181-9.
6. Ahmed, A. R. and Dahl, M. V. Consensus Statement on the Use of Intravenous Immunoglobulin Therapy in the Treatment of Autoimmune Mucocutaneous Blistering Diseases. *Arch.Dermatol.* 2003;139(8):1051-9.
7. Ahmed, A. R., Kurgis, B. S., and Rogers, R. S., III. Cicatricial Pemphigoid. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1991;24(6 Pt 1):987-1001.
8. Ahmed, A. R., Spigelman, Z., Cavacini, L. A., and Posner, M. R. Treatment of Pemphigus Vulgaris With Rituximab and Intravenous Immune Globulin. *N.Engl.J.Med.* 26-10-2006;355(17):1772-9.
9. Ahsan, N., Palmer, B. F., Wheeler, D., Greenlee, R. G., Jr., and Toto, R. D. Intravenous Immunoglobulin-Induced Osmotic Nephrosis. *Arch.Intern.Med.* 12-9-1994;154(17):1985-7.
10. Albrecht, J., Taylor, L., Berlin, J. A., Dulay, S., Ang, G., Fakharzadeh, S., Kantor, J., Kim, E., Militello, G., McGinnis, K., Richardson, S., Treat, J., Vittorio, C., Van Voorhees, A., and Werth, V. P. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. *J.Invest Dermatol.* 2005;125(5):889-94.
11. Alexandrescu, D. T., Dutcher, J. P., Hughes, J. T., Kaplan, J., and Wiernik, P. H. Strokes After Intravenous Gamma Globulin: Thrombotic Phenomenon in Patients With Risk Factors or Just Coincidence? *Am.J.Hematol.* 2005;78(3):216-20.

12. Amagai, M., Ikeda, S., Shimizu, H., Iizuka, H., Hanada, K., Aiba, S., Kaneko, F., Izaki, S., Tamaki, K., Ikezawa, Z., Takigawa, M., Seishima, M., Tanaka, T., Miyachi, Y., Katayama, I., Horiguchi, Y., Miyagawa, S., Furukawa, F., Iwatsuki, K., Hide, M., Tokura, Y., Furue, M., Hashimoto, T., Ihn, H., Fujiwara, S., Nishikawa, T., Ogawa, H., Kitajima, Y., and Hashimoto, K. A Randomized Double-Blind Trial of Intravenous Immunoglobulin for Pemphigus. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2009;60(4):595-603.
13. Bae, S. C., Koh, H. K., Chang, D. K., Kim, M. H., Park, J. K., and Kim, S. Y. Reliability and Validity of Systemic Lupus Activity Measure-Revised (SLAM-R) for Measuring Clinical Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2001;10(6):405-9.
14. Bagan, J., Lo, Muzio L., and Scully, C. Mucosal Disease Series. Number III. Mucous Membrane Pemphigoid. *Oral Dis.* 2005;11(4):197-218.
15. Basta, M. and Dalakas, M. C. High-Dose Intravenous Immunoglobulin Exerts Its Beneficial Effect in Patients With Dermatomyositis by Blocking Endomysial Deposition of Activated Complement Fragments. *J.Clin.Invest* 1994;94(5):1729-35.
16. Beckers, R. C., Brand, A., Vermeer, B. J., and Boom, B. W. Adjuvant High-Dose Intravenous Gammaglobulin in the Treatment of Pemphigus and Bullous Pemphigoid: Experience in Six Patients. *Br.J.Dermatol.* 1995;133(2):289-93.
17. Bencivelli, W., Vitali, C., Isenberg, D. A., Smolen, J. S., Snaith, M. L., Sciuto, M., and Bombardieri, S. Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus: Report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a Computerised Clinical Chart and Its Application to the Comparison of Different Indices of Disease Activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin.Exp.Rheumatol.* 1992;10(5):549-54.
18. Berger, M. and Pinciaro, P. J. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Flebogamma 5% [Immune Globulin Intravenous (Human)] for Replacement Therapy in Primary Immunodeficiency Diseases. *J.Clin.Immunol.* 2004;24(4):389-96.
19. Bewley, A. P. and Keefe, M. Successful Treatment of Pemphigus Vulgaris by Pulsed Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Br.J.Dermatol.* 1996;135(1):128-9.
20. Blazek, C., Rieker, J., and Megahed, M. Behandlungserfolg Mit Intravenösen Immunglobulinen Bei Therapieresistentem Pemphigus Vulgaris. *Der Hautarzt* 5-4-2006;57(5):442-4.
21. Bohn, J., Benfeldt, E., Dabelsteen, E., and Menne, T. Treatment of Ocular Cicatricial Pemphigoid With Intravenous Gammaglobulin. *Acta Derm.Venereol.* 1998;78(4):316-7.
22. Braun-Falco, O.; Plewig, G.; Wolff, H. H.; Burgdorf, W. H. C.; Landthaler, M. *Dermatologie und Venerologie.* 5 ed. Heidelberg: Springer; 2005. p.684.

23. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H. H., Burgdorf, W. H. C., and Landthaler, M., *Dermatologie und Venerologie*. 5 ed. Heidelberg: Springer; 2005.
24. Braun-Moscovici, Y. and Furst, D. E. Immunoglobulin for Rheumatic Diseases in the Twenty-First Century: Take It or Leave It? *Curr.Opin.Rheumatol.* 2003;15(3):237-45.
25. Bystryn, J. C., Jiao, D., and Natow, S. Treatment of Pemphigus With Intravenous Immunoglobulin. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2002;47(3):358-63.
26. Bystryn, J. C. and Rudolph, J. L. IVI g TREATMENT OF PEMPHIGUS: How It Works and How to Use It. *J.Invest Dermatol.* 2005;125(6):1093-8.
27. Caldwell, J. B., Yancey, K. B., Engler, R. J., and James, W. D. Epidermolysis Bullosa Acquisita: Efficacy of High-Dose Intravenous Immunoglobulins. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1994;31(5 Pt 1):827-8.
28. Callen, J. P. Dermatomyositis. *Lancet* 1-1-2000;355(9197):53-7.
29. Callen, J. P. Therapy of Cutaneous Lupus Erythematoses. *Dermatol.Ther.* 2001;14:61-9.
30. Callen, J. P. Update on the Management of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Br.J.Dermatol.* 2004;151(4):731-6.
31. Chan, L. S., Ahmed, A. R., Anhalt, G. J., Bernauer, W., Cooper, K. D., Elder, M. J., Fine, J. D., Foster, C. S., Ghohestani, R., Hashimoto, T., Hoang-Xuan, T., Kirtschig, G., Korman, N. J., Lightman, S., Lozada-Nur, F., Marinkovich, M. P., Mondino, B. J., Prost-Squarcioni, C., Rogers, R. S., III, Setterfield, J. F., West, D. P., Wojnarowska, F., Woodley, D. T., Yancey, K. B., Zillikens, D., and Zone, J. J. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid: Definition, Diagnostic Criteria, Pathogenic Factors, Medical Treatment, and Prognostic Indicators. *Arch.Dermatol.* 2002;138(3):370-9.
32. Chapman, S. A., Gilkerson, K. L., Davin, T. D., and Pritzker, M. R. Acute Renal Failure and Intravenous Immune Globulin: Occurs With Sucrose-Stabilized, but Not With D-Sorbitol-Stabilized, Formulation. *Ann.Pharmacother.* 2004;38(12):2059-67.
33. Cherin, P., Herson, S., Wechsler, B., Piette, J. C., Bletry, O., Coutellier, A., Ziza, J. M., and Godeau, P. Efficacy of Intravenous Gammaglobulin Therapy in Chronic Refractory Polymyositis and Dermatomyositis: an Open Study With 20 Adult Patients. *Am.J.Med.* 1991;91(2):162-8.
34. Cherin, P., Pelletier, S., Teixeira, A., Laforet, P., Genereau, T., Simon, A., Maisonobe, T., Eymard, B., and Herson, S. Results and Long-Term Followup of Intravenous Immunoglobulin Infusions in Chronic, Refractory Polymyositis: an Open Study With Thirty-Five Adult Patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(2):467-74.
35. Cunningham-Rundles, C., Zhou, Z., Mankarious, S., and Courter, S. Long-Term Use of IgA-Depleted Intravenous Immunoglobulin in

- Immunodeficient Subjects With Anti-IgA Antibodies.  
*J.Clin.Immunol.* 1993;13(4):272-8.
36. Dahl, M. V. and Bridges, A. G. Intravenous Immune Globulin: Fighting Antibodies With Antibodies. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2001;45(5):775-83.
  37. Dalakas, M. C. High-Dose Intravenous Immunoglobulin and Serum Viscosity: Risk of Precipitating Thromboembolic Events. *Neurology* 1994;44(2):223-6.
  38. Dalakas, M. C. Controlled Studies With High-Dose Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Dermatomyositis, Inclusion Body Myositis, and Polymyositis. *Neurology* 1998;51(6 Suppl 5):S37-S45.
  39. Dalakas, M. C. Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Autoimmune Neuromuscular Diseases: Present Status and Practical Therapeutic Guidelines. *Muscle Nerve* 1999;22(11):1479-97.
  40. Dalakas, M. C. Therapeutic Approaches in Patients With Inflammatory Myopathies. *Semin.Neurol.* 2003;23(2):199-206.
  41. Dalakas, M. C. The Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Autoimmune Neuromuscular Diseases: Evidence-Based Indications and Safety Profile. *Pharmacol.Ther.* 2004;102(3):177-93.
  42. Dalakas, M. C. and Hohlfeld, R. Polymyositis and Dermatomyositis. *Lancet* 20-9-2003;362(9388):971-82.
  43. Dalakas, M. C., Illa, I., Dambrosia, J. M., Soueidan, S. A., Stein, D. P., Otero, C., Dinsmore, S. T., and McCrosky, S. A Controlled Trial of High-Dose Intravenous Immune Globulin Infusions As Treatment for Dermatomyositis. *N.Engl.J.Med.* 30-12-1993;329(27):1993-2000.
  44. Danieli, M. G., Malcangi, G., Palmieri, C., Logullo, F., Salvi, A., Piani, M., and Danieli, G. Cyclosporin A and Intravenous Immunoglobulin Treatment in Polymyositis/Dermatomyositis. *Ann.Rheum.Dis.* 2002;61(1):37-41.
  45. Daoud, Y. J. and Amin, K. G. Comparison of Cost of Immune Globulin Intravenous Therapy to Conventional Immunosuppressive Therapy in Treating Patients With Autoimmune Mucocutaneous Blistering Diseases. *Int.Immunopharmacol.* 2006;6(4):600-6.
  46. De Pita, O., Bellucci, A. M., Ruffelli, M., Girardelli, C. R., and Puddu, P. Intravenous Immunoglobulin Therapy Is Not Able to Efficiently Control Cutaneous Manifestations in Patients With Lupus Erythematosus. *Lupus* 1997;6(4):415-7.
  47. Dobson, C. M., Parslew, R. A., and Evans, S. Superficial Granulomatous Pyoderma Treated With Intravenous Immunoglobulin. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2003;48(3):456-60.
  48. Elkayam, O., Paran, D., Milo, R., Davidovitz, Y., Almoznino-Sarafian, D., Zeltser, D., Yaron, M., and Caspi, D. Acute Myocardial Infarction Associated With High Dose Intravenous Immunoglobulin Infusion

- for Autoimmune Disorders. A Study of Four Cases. *Ann.Rheum.Dis.* 2000;59(1):77-80.
49. Engineer, L. and Ahmed, A. R. Emerging Treatment for Epidermolysis Bullosa Acquisita. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2001;44(5):818-28.
  50. Engineer, L., Bhol, K. C., and Ahmed, A. R. Analysis of Current Data on the Use of Intravenous Immunoglobulins in Management of Pemphigus Vulgaris. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2000;43(6):1049-57.
  51. Engineer, L., Dow, E. C., Braverman, I. M., and Ahmed, A. R. Epidermolysis Bullosa Acquisita and Multiple Myeloma. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2002;47(6):943-6.
  52. Enk, A., Fierlbeck, G., French, L., Hertl, M., Messer, G., Meurer, M., Steinbrink, K., Stingl, G., Volc-Platzer, B., and Zillikens, D. Use of High-Dose Immunoglobulins in Dermatology. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2009;7(9):806-12.
  53. Enk, A. H. and Knop, J. [Adjuvant Therapy of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus With Intravenous Immunoglobulins]. *Hautarzt* 1998;49(10):774-6.
  54. Enk, A. H. and Knop, J. [Successful Management of Systemic Lupus Erythematosus With IgM Enriched Immunoglobulins]. *Hautarzt* 2000;51(6):416-8.
  55. Fischer, R., Perniok, A., Specker, Ch., and Schneider, M. Einsatz von 7S-Immunglobulinen in der Behandlung des systemischen Lupus erythematoses. pmi Verlagsgruppe, Frankfurt; 1997.
  56. Fleming, T. E. and Korman, N. J. Cicatricial Pemphigoid. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2000;43(4):571-91.
  57. Foster, C. S. and Ahmed, A. R. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Ocular Cicatricial Pemphigoid: a Preliminary Study. *Ophthalmology* 1999;106(11):2136-43.
  58. Francioni, C., Galeazzi, M., Fioravanti, A., Gelli, R., Megale, F., and Marcolongo, R. Long-Term I.v. Ig Treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin.Exp.Rheumatol.* 1994;12(2):163-8.
  59. Fritsch, P. Autoimmunkrankheiten der Haut. *Dermatologie Venerologie.* 2 ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2004. pp.501-11.
  60. Fritsch, P., *Dermatologie Venerologie.* 2 ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2004.
  61. Furner, B. B. Treatment of Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *Int.J.Dermatol.* 1990;29(8):542-7.
  62. Gabor, E. P. Intravenous Immune Globulin. *West J.Med.* 1995;162(3):277-8.
  63. Gaines, A., Varricchio, F., Kapit, R., Pierce, L. R., Scott, D., and Finlayson, J. Renal Insufficiency and Failure Associated With Immune Globulin Intravenous Therapy - United States, 1985-1998. *Mor* 25-6-1999;48(24):518-21.
  64. Gajdos, P., Chevret, S., Clair, B., Tranchant, C., and Chastang, C. Clinical Trial of Plasma Exchange and High-Dose Intravenous Immunoglobulin in Myasthenia Gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann.Neurol.* 1997;41(6):789-96.

65. Genereau, T., Chosidow, O., Danel, C., Cherin, P., and Herson, S. High-Dose Intravenous Immunoglobulin in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch.Dermatol.* 1999;135(9):1124-5.
66. Goodfield, M., Davison, K., and Bowden, K. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) for Therapy-Resistant Cutaneous Lupus Erythematosus (LE). *J.Dermatolog.Treat.* 2004;15(1):46-50.
67. Gourgiotou, K., Exadaktylou, D., Aroni, K., Rallis, E., Nicolaidou, E., Paraskevakou, H., and Katsambas, A. D. Epidermolysis Bullosa Acquisita: Treatment With Intravenous Immunoglobulins. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 2002;16(1):77-80.
68. Green, M. G. and Bystry, J. C. Effect of Intravenous Immunoglobulin Therapy on Serum Levels of IgG1 and IgG4 Antidesmoglein 1 and Antidesmoglein 3 Antibodies in Pemphigus Vulgaris. *Arch.Dermatol.* 2008;144(12):1621-4.
69. Gupta, A. K., Shear, N. H., and Sauder, D. N. Efficacy of Human Intravenous Immune Globulin in Pyoderma Gangrenosum. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1995;32(1):140-2.
70. Hagman, J. H., Carozzo, A. M., Campione, E., Romanelli, P., and Chimenti, S. The Use of High-Dose Immunoglobulin in the Treatment of Pyoderma Gangrenosum. *J.Dermatolog.Treat.* 2001;12(1):19-22.
71. Hahn, A. F., Bolton, C. F., Zochodne, D., and Feasby, T. E. Intravenous Immunoglobulin Treatment in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study. *Brain* 1996;119 ( Pt 4):1067-77.
72. Hahn, K., Kippes, W., Amagai, M., Rzany, B., Brocker, E. B., and Zillikens, D. [Clinical Aspects and Immunopathology in 48 Patients With Pemphigus]. *Hautarzt* 2000;51(9):670-7.
73. Harman, K. E. and Black, M. M. High-Dose Intravenous Immune Globulin for the Treatment of Autoimmune Blistering Diseases: an Evaluation of Its Use in 14 Cases. *Br.J.Dermatol.* 1999;140(5):865-74.
74. Harman, K. E., Seed, P. T., Gratian, M. J., Bhogal, B. S., Challacombe, S. J., and Black, M. M. The Severity of Cutaneous and Oral Pemphigus Is Related to Desmoglein 1 and 3 Antibody Levels. *Br.J.Dermatol.* 2001;144(4):775-80.
75. Harman, K. E., Whittam, L. R., Wakelin, S. H., and Black, M. M. Severe, Refractory Epidermolysis Bullosa Acquisita Complicated by an Oesophageal Stricture Responding to Intravenous Immune Globulin. *Br.J.Dermatol.* 1998;139(6):1126-7.
76. Herzog, S., Schmidt, E., Goebeler, M., Brocker, E. B., and Zillikens, D. Serum Levels of Autoantibodies to Desmoglein 3 in Patients With Therapy-Resistant Pemphigus Vulgaris Successfully Treated With Adjuvant Intravenous Immunoglobulins. *Acta Derm.Venereol.* 2004;84(1):48-52.
77. Hundt, M., Manger, K., Dorner, T., Gimbacher, B., Kalden, P., Rascu, A., Weber, D., Burmester, G. R., Peter, H. H., Kalden, J. R., and Schmidt, R. E. Treatment of Acute Exacerbation of Systemic

- Lupus Erythematosus With High-Dose Intravenous Immunoglobulin. *Rheumatology.(Oxford)* 2000;39(11):1301-2.
78. Iaccheri, B., Roque, M., Fiore, T., Papadaki, T., Mathew, B., Baltatzis, S., Emara, B., Tokarewicz, A. C., and Foster, C. S. Ocular Cicatricial Pemphigoid, Keratomycosis, and Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Cornea* 2004;23(8):819-22.
  79. Imbach, P., Barandun, S., Baumgartner, C., Hirt, A., Hofer, F., and Wagner, H. P. High-Dose Intravenous Gammaglobulin Therapy of Refractory, in Particular Idiopathic Thrombocytopenia in Childhood. *Helv.Paediatr.Acta* 1981;36(1):81-6.
  80. Jappe, U., Zillikens, D., Bonnekoh, B., and Gollnick, H. Epidermolysis Bullosa Acquisita With Ultraviolet Radiationsensitivity. *Br.J.Dermatol.* 2000;142(3):517-20.
  81. Jolles, S. High-Dose Intravenous Immunoglobulin (HdIVIg) in the Treatment of Autoimmune Blistering Disorders. *Clin.Exp.Immunol.* 2002;129(3):385-9.
  82. Jolles, S., Hughes, J., and Whittaker, S. Dermatological Uses of High-Dose Intravenous Immunoglobulin. *Arch.Dermatol.* 1998;134(1):80-6.
  83. Jolles, S., Sewell, W. A., and Misbah, S. A. Clinical Uses of Intravenous Immunoglobulin. *Clin.Exp.Immunol.* 2005;142(1):1-11.
  84. Jordan, S. C. and Toyoda, M. Treatment of Autoimmune Diseases and Systemic Vasculitis With Pooled Human Intravenous Immune Globulin. *Clin.Exp.Immunol.* 1994;97 Suppl 1:31-8.
  85. Kazatchkine, M. D. and Kaveri, S. V. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases With Intravenous Immune Globulin. *N.Engl.J.Med.* 6-9-2001;345(10):747-55.
  86. Kofler, H., Wambacher-Gasser, B., Topar, G., Weinlich, G., Schuler, G., Hintner, H., Romani, N., and Fritsch, P. Intravenous Immunoglobulin Treatment in Therapy-Resistant Epidermolysis Bullosa Acquisita. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1997;36(2 Pt 2):331-5.
  87. Kovacs, S. O. and Kovacs, S. C. Dermatomyositis. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1998;39(6):899-920.
  88. Kreuter, A., Gambichler, T., Breuckmann, F., Bechara, F. G., Rotterdam, S., Stucker, M., and Altmeyer, P. Pulsed Intravenous Immunoglobulin Therapy in Livedoid Vasculitis: an Open Trial Evaluating 9 Consecutive Patients. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2004;51(4):574-9.
  89. Kreuter, A., Hyun, J., Altmeyer, P., and Gambichler, T. Intravenous Immunoglobulin for Recalcitrant Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus. *Acta Derm.Venereol.* 2005;85(6):545-7.
  90. Kuhn, A., Gensch, K., Stander, S., and Bonsmann, G. [Cutaneous Lupus Erythematosus : Part 2: Diagnostics and Therapy.]. *Hautarzt* 2006;57(4):345-60.
  91. Kumar, B., Arora, S., Kumaran, M. S., Jain, R., and Dogra, S. Study of Desmoglein 1 and 3 Antibody Levels in Relation to Disease Severity in Indian Patients With Pemphigus. *Indian J.Dermatol.Venereol.Leprol.* 2006;72(3):203-6.

92. Laidlaw, S., Bainton, R., Wilkie, M., and Makris, M. Acute Renal Failure in Acquired Haemophilia Following the Use of High Dose Intravenous Immunoglobulin. *Haemophilia*. 1999;5(4):270-2.
93. Lampropoulos, C. E., Hughes, G. R., and Cruz, D. P. Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Resistant Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus: a Possible Alternative. *Clin.Rheumatol*. 3-5-2006.
94. Lazarova, Z. and Yancey, K. Cicatricial Pemphigoid: Immunopathogenesis and Treatment. *Dermatologic Therapy* 2002;15(4):382-8.
95. Lee, Y. J., Shin, J. U., Lee, J., Kim, K., Kim, W. S., Ahn, J. S., Jung, C. W., and Kang, W. K. A Case of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism After Intravenous Immunoglobulin Therapy. *J.Korean Med Sci*. 2007;22(4):758-61.
96. Letko, E., Bhol, K., Foster, S. C., and Ahmed, R. A. Influence of Intravenous Immunoglobulin Therapy on Serum Levels of Anti-Beta 4 Antibodies in Ocular Cicatricial Pemphigoid. A Correlation With Disease Activity. A Preliminary Study. *Curr.Eye Res*. 2000;21(2):646-54.
97. Letko, E., Miserocchi, E., Daoud, Y. J., Christen, W., Foster, C. S., and Ahmed, A. R. A Nonrandomized Comparison of the Clinical Outcome of Ocular Involvement in Patients With Mucous Membrane (Cicatricial) Pemphigoid Between Conventional Immunosuppressive and Intravenous Immunoglobulin Therapies. *Clin.Immunol*. 2004;111(3):303-10.
98. Leverkus, M., Georgi, M., Nie, Z., Hashimoto, T., Brocker, E. B., and Zillikens, D. Cicatricial Pemphigoid With Circulating IgA and IgG Autoantibodies to the Central Portion of the BP180 Ectodomain: Beneficial Effect of Adjuvant Therapy With High-Dose Intravenous Immunoglobulin. *J.Am.Acad.Dermatol*. 2002;46(1):116-22.
99. Levy, Y., Sherer, Y., Ahmed, A., Langevitz, P., George, J., Fabbrizzi, F., Terryberry, J., Meissner, M., Lorber, M., Peter, J. B., and Shoenfeld, Y. A Study of 20 SLE Patients With Intravenous Immunoglobulin--Clinical and Serologic Response. *Lupus* 1999;8(9):705-12.
100. Looney, R. J. and Huggins, J. Use of Intravenous Immunoglobulin G (IVIg). *Best.Pract.Res.Clin.Haematol*. 2006;19(1):3-25.
101. Lories, R. J., Casteels-Van Daele, M., Ceuppens, J. L., and Van Gool, S. W. Polyclonal Immunoglobulins for Intravenous Use Induce Interleukin 10 Release in Vivo and in Vitro. *Ann.Rheum.Dis*. 2004;63(6):747-8.
102. Mahajan, V. K., Sharma, N. L., Sharma, R. C., and Garg, G. Twelve-Year Clinico-Therapeutic Experience in Pemphigus: a Retrospective Study of 54 Cases. *Int.J.Dermatol*. 2005;44(10):821-7.
103. Marie, I., Maurey, G., Herve, F., Hellot, M. F., and Levesque, H. Intravenous Immunoglobulin-Associated Arterial and Venous Thrombosis; Report of a Series and Review of the Literature. *Br.J.Dermatol*. 2006;155(4):714-21.

104. Mastaglia, F. L., Phillips, B. A., and Zilko, P. J. Immunoglobulin Therapy in Inflammatory Myopathies. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1998;65(1):107-10.
105. Meier, F., Sonnichsen, K., Schaumburg-Lever, G., Dopfer, R., and Rassner, G. Epidermolysis Bullosa Acquisita: Efficacy of High-Dose Intravenous Immunoglobulins. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1993;29(2 Pt 2):334-7.
106. Messer, G., Sizmann, N., Feucht, H., and Meurer, M. High-Dose Intravenous Immunoglobulins for Immediate Control of Severe Pemphigus Vulgaris. *Br.J.Dermatol.* 1995;133(6):1014-6.
107. Meyer, N., Ferraro, V., Mignard, M. H., Adamski, H., and Chevrant-Breton, J. Pyoderma Gangrenosum Treated With High-Dose Intravenous Immunoglobulins: Two Cases and Review of the Literature. *Clin.Drug Investig.* 2006;26(9):541-6.
108. Mignogna, M. D., Leuci, S., Fedele, S., Ruoppo, E., Adamo, D., Russo, G., and Pagliuca, R. Adjuvant High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy Can Be Easily and Safely Introduced As an Alternative Treatment in Patients With Severe Pemphigus Vulgaris: a Retrospective Preliminary Study. *Am.J.Clin.Dermatol.* 2008;9(5):323-31.
109. Mohr, C., Sunderkotter, C., Hildebrand, A., Biel, K., Rutter, A., Rutter, G. H., Luger, T. A., and Kolde, G. Successful Treatment of Epidermolysis Bullosa Acquisita Using Intravenous Immunoglobulins. *Br.J.Dermatol.* 1995;132(5):824-6.
110. Mosca, M., Bencivelli, W., Vitali, C., Carrai, P., Neri, R., and Bombardieri, S. The Validity of the ECLAM Index for the Retrospective Evaluation of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 2000;9(6):445-50.
111. Mutasim, D. F. Management of Autoimmune Bullous Diseases: Pharmacology and Therapeutics. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2004;51(6):859-77.
112. Mutasim, D. F., Bilic, M., Hawayek, L. H., Pipitone, M. A., and Sluzevich, J. C. Immunobullous Diseases. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2005;52(6):1029-43.
113. Newburger, J. W., Takahashi, M., Burns, J. C., Beiser, A. S., Chung, K. J., Duffy, C. E., Glode, M. P., Mason, W. H., Reddy, V., Sanders, S. P., and . The Treatment of Kawasaki Syndrome With Intravenous Gamma Globulin. *N.Engl.J.Med.* 7-8-1986;315(6):341-7.
114. Nydegger, U. E. and Sturzenegger, M. Adverse Effects of Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Drug Saf* 1999;21(3):171-85.
115. Omwandho, C. O., Gruessner, S. E., Roberts, T. K., and Tinneberg, H. R. Intravenous Immunoglobulin (IVIg): Modes of Action in the Clinical Management of Recurrent Pregnancy Loss (RPL) and Selected Autoimmune Disorders. *Clin.Chem.Lab Med.* 2004;42(4):359-70.
116. Paran, D., Herishanu, Y., Elkayam, O., Shopin, L., and Ben Ami, R. Venous and Arterial Thrombosis Following Administration of

- Intravenous Immunoglobulins. *Blood Coagul.Fibrinolysis* 2005;16(5):313-8.
117. Pasatiempo, A. M., Kroser, J. A., Rudnick, M., and Hoffman, B. I. Acute Renal Failure After Intravenous Immunoglobulin Therapy. *J.Rheumatol.* 1994;21(2):347-9.
  118. Phillips, B. A., Zilko, P., Garlepp, M. J., and Mastaglia, F. L. Frequency of Relapses in Patients With Polymyositis and Dermatomyositis. *Muscle Nerve* 1998;21(12):1668-72.
  119. Pongratz, D.; Walter, M. C. IVIG bei Myositiden: Dermatomyositis/Polymyositis - Diagnosekriterien und Therapie. Kiehl, M. G., Naß, W. P., and Volk, H.-D. Immunmodulation mit Immunglobulinen bei Autoimmunerkrankungen und Infektionen. Stuttgart: Thieme; 2000. pp.88-94.
  120. Prins, C., Kerdel, F. A., Padilla, R. S., Hunziker, T., Chimenti, S., Viard, I., Mauri, D. N., Flynn, K., Trent, J., Margolis, D. J., Saurat, J. H., and French, L. E. Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis With High-Dose Intravenous Immunoglobulins: Multicenter Retrospective Analysis of 48 Consecutive Cases. *Arch.Dermatol.* 2003;139(1):26-32.
  121. Rauova, L., Rovensky, J., and Shoenfeld, Y. High Dose Intravenous Immunoglobulins: a New Step in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Isr.Med.Assoc.J.* 2000;2(5):388-92.
  122. Ravat, F. E., Evans, A. V., and Russell-Jones, R. Response of Livedoid Vasculitis to Intravenous Immunoglobulin. *Br.J.Dermatol.* 2002;147(1):166-9.
  123. Reinhart, W. H. and Berchtold, P. E. Effect of High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy on Blood Rheology. *Lancet* 14-3-1992;339(8794):662-4.
  124. Richter, B. J. and McNutt, N. S. The Spectrum of Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Arch.Dermatol.* 1979;115(11):1325-8.
  125. Ruetter, A. and Luger, T. A. Efficacy and Safety of Intravenous Immunoglobulin for Immune-Mediated Skin Disease: Current View. *Am.J.Clin.Dermatol.* 2004;5(3):153-60.
  126. Ryan, M. E., Webster, M. L., and Statler, J. D. Adverse Effects of Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Clin.Pediatr.(Phila)* 1996;35(1):23-31.
  127. Saadeh, C., Bridges, W., and Burwick, F. Dermatomyositis: Remission Induced With Combined Oral Cyclosporine and High-Dose Intravenous Immune Globulin. *South.Med.J.* 1995;88(8):866-70.
  128. Sabroe, R. A., Wallington, T. B., and Kennedy, C. T. Dermatomyositis Treated With High-Dose Intravenous Immunoglobulins and Associated With Panniculitis. *Clin.Exp.Dermatol.* 1995;20(2):164-7.
  129. Salama, A., Temmesfeld, B., Hippenstiel, S., Kalus, U., Suttorp, N., and Kiesewetter, H. A New Strategy for the Prevention of IgA Anaphylactic Transfusion Reactions. *Transfusion* 2004;44(4):509-11.

130. Sami, N., Bhol, K. C., and Ahmed, A. R. Influence of IVIg Therapy on Autoantibody Titers to Desmoglein 1 in Patients With Pemphigus Foliaceus. *Clin.Immunol.* 2002;105(2):192-8.
131. Sami, N., Bhol, K. C., and Ahmed, A. R. Treatment of Oral Pemphigoid With Intravenous Immunoglobulin As Monotherapy. Long-Term Follow-Up: Influence of Treatment on Antibody Titres to Human Alpha6 Integrin. *Clin.Exp.Immunol.* 2002;129(3):533-40.
132. Sami, N., Bhol, K. C., and Razzaque, Ahmed A. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Multiple Mucosal Involvement in Mucous Membrane Pemphigoid. *Clin.Immunol.* 2002;102(1):59-67.
133. Sami, N., Letko, E., Androudi, S., Daoud, Y., Foster, C. S., and Ahmed, A. R. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Ocular-Cicatricial Pemphigoid: a Long-Term Follow-Up. *Ophthalmology* 2004;111(7):1380-2.
134. Sami, N., Qureshi, A., and Ahmed, A. R. Steroid Sparing Effect of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Pemphigus Foliaceus. *Eur.J.Dermatol.* 2002;12(2):174-8.
135. Sami, N., Qureshi, A., Ruocco, E., and Ahmed, A. R. Corticosteroid-Sparing Effect of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Pemphigus Vulgaris. *Arch.Dermatol.* 2002;138(9):1158-62.
136. Schanz, S., Ulmer, A., Rassner, G., and Fierlbeck, G. Successful Treatment of Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus With Mycophenolate Mofetil. *Br.J.Dermatol.* 2002;147(1):174-8.
137. Schifferli, J., Leski, M., Favre, H., Imbach, P., Nydegger, U., and Davies, K. High-Dose Intravenous IgG Treatment and Renal Function. *Lancet* 23-2-1991;337(8739):457-8.
138. Schroeder, J. O., Zeuner, R. A., Euler, H. H., and Loffler, H. High Dose Intravenous Immunoglobulins in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Serological Results of a Pilot Study. *J.Rheumatol.* 1996;23(1):71-5.
139. Sherer, Y., Levy, Y., and Shoenfeld, Y. IVIG in Autoimmunity and Cancer--Efficacy Versus Safety. *Expert.Opin.Drug Saf* 2002;1(2):153-8.
140. Shoenfeld, Y. and Katz, U. IVIg Therapy in Autoimmunity and Related Disorders: Our Experience With a Large Cohort of Patients. *Autoimmunity* 2005;38(2):123-37.
141. Stangel, M. and Gold, R. Einsatz Von I. V. Immunglobulinen in Der Neurologie - Evidenzbasierter Konsens. *Der Nervenarzt* 26-6-2004;75(8):801-15.
142. Stangel, M., Hartung, H. P., Marx, P., and Gold, R. Side Effects of High-Dose Intravenous Immunoglobulins. *Clin.Neuropharmacol.* 1997;20(5):385-93.
143. Stangel, M., Kiefer, R., Pette, M., Smolka, M. N., Marx, P., and Gold, R. Side Effects of Intravenous Immunoglobulins in Neurological Autoimmune Disorders--a Prospective Study. *J.Neurol.* 2003;250(7):818-21.

144. Sticherling, M., Bonsmann, G., and Kuhn, A. Diagnostic Approach and Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus. *J.Dtsch.Dermatol.Ges.* 2008;6(1):48-59.
145. Swartz, S. L. and Dluhy, R. G. Corticosteroids: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *Drugs* 1978;16(3):238-55.
146. Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., McShane, D. J., Rothfield, N. F., Schaller, J. G., Talal, N., and Winchester, R. J. The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
147. Tebbe, B., Mansmann, U., Wollina, U., Auer-Grumbach, P., Licht-Mbalyohere, A., Arensmeier, M., and Orfanos, C. E. Markers in Cutaneous Lupus Erythematosus Indicating Systemic Involvement. A Multicenter Study on 296 Patients. *Acta Derm.Venereol.* 1997;77(4):305-8.
148. Toubi, E., Kessel, A., and Shoenfeld, Y. High-Dose Intravenous Immunoglobulins: an Option in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Hum.Immunol.* 2005;66(4):395-402.
149. Trebing, D. and Ziemer, A. [Acquired Epidermolysis Bullosa With a Highly Varied Clinical Picture and Successful Treatment With Mycophenolate Mofetil]. *Hautarzt* 2001;52(8):717-21.
150. Trent, J., Halem, M., French, L. E., and Kerdel, F. Toxic Epidermal Necrolysis and Intravenous Immunoglobulin: a Review. *Semin.Cutan.Med.Surg.* 2006;25(2):91-3.
151. Truhan, A. P. and Ahmed, A. R. Corticosteroids: a Review With Emphasis on Complications of Prolonged Systemic Therapy. *Ann.Allergy* 1989;62(5):375-91.
152. U.S.Food and Drug Administration., *Immune Globulin Intravenous (IGIV) Indications.* <http://www.fda.gov/cber/products/igivlist.htm> . 22-4-2009.  
Ref Type: Electronic Citation
153. Urcelay, M. L., McQueen, A., and Douglas, W. S. Cicatricial Pemphigoid Treated With Intravenous Immunoglobulin. *Br.J.Dermatol.* 1997;137(3):477-8.
154. van der Meche, F. G. and Schmitz, P. I. A Randomized Trial Comparing Intravenous Immune Globulin and Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group. *N.Engl.J.Med.* 23-4-1992;326(17):1123-9.
155. Viard, I., Wehrli, P., Bullani, R., Schneider, P., Holler, N., Salomon, D., Hunziker, T., Saurat, J. H., Tschopp, J., and French, L. E. Inhibition of Toxic Epidermal Necrolysis by Blockade of CD95 With Human Intravenous Immunoglobulin. *Science* 16-10-1998;282(5388):490-3.
156. Volc-Platzer, B. Blockade von Apoptosemechanismen durch IVIG. Kiehl, M. G., Naß, W. P., and Volk, H.-D. Immunmodulation mit Immunglobulinen bei Autoimmunerkrankungen und Infektionen. Stuttgart: 2000. pp.11-4.
157. Volc-Platzer, B. [Immunoglobulin Treatment in Dermatology]. *Hautarzt* 2001;52(3):264-77.

158. Volc-Platzer, B. [Update: Dermatomyositis]. *Hautarzt* 2010;61(1):69-78.
159. Wetter, D. A., Davis, M. D., Yiannias, J. A., Gibson, L. E., Dahl, M. V., el Azhary, R. A., Bruce, A. J., Lookingbill, D. P., Ahmed, I., Schroeter, A. L., and Pittelkow, M. R. Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Skin Disease Other Than Toxic Epidermal Necrolysis: a Retrospective Review of Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin.Proc.* 2005;80(1):41-7.
160. White, D. A. and Leonard, M. C. Acute Stroke With High-Dose Intravenous Immune Globulin. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 1-8-2007;64(15):1611-4.
161. Williams, L. C. and Nesbitt, L. T., Jr. Update on Systemic Glucocorticosteroids in Dermatology. *Dermatol.Clin.* 2001;19(1):63-77.
162. Yeh, S. W., Ahmed, B., Sami, N., and Razzaque, Ahmed A. Blistering Disorders: Diagnosis and Treatment. *Dermatol.Ther.* 2003;16(3):214-23.
163. Yeh, S. W., Usman, A. Q., and Ahmed, A. R. Profile of Autoantibody to Basement Membrane Zone Proteins in Patients With Mucous Membrane Pemphigoid: Long-Term Follow Up and Influence of Therapy. *Clin.Immunol.* 2004;112(3):268-72.
164. Zaidan, R., Al Moallem, M., Wani, B. A., Shameena, A. R., Al Tahan, A. R., Daif, A. K., and Al Rajeh, S. Thrombosis Complicating High Dose Intravenous Immunoglobulin: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Eur.J.Neurol.* 2003;10(4):367-72.

## Danksagung

Ich möchte mich herzlich bedanken bei meinem Doktorvater Professor Gerhard Fierlbeck für die Überlassung des Themas und sämtliche Korrekturen sowie meinem Betreuer aus der Hautklinik Dr. Stefan Schanz für die aufgewendete Zeit und alle Hilfestellungen.

Ganz besonders und endlos dankbar bin ich meinen Eltern, die mich fortwährend unterstützten, motivierten, an mich glaubten, meine Arbeit korrigierten und ohne die ich vieles so nie geschafft hätte. Ihr habt mir seit jeher ein fantastisches Leben ermöglicht, das vergesse ich nie!

Obiges und noch vieles mehr gilt für meine geliebte Lisann – Du bist die Erfüllung meiner Wünsche, Du bist IMMER für mich da, holst mich aus jedem Tief und begleitest mich auf jedem Hoch!! Danke! Dich liebe ich!!

Es gäbe noch viele, denen ich zu Dank verpflichtet bin. Insbesondere meinen Freunden, die für mich da sind, die loyal sind, die mit mir Tolles durchleben und die mit mir soviel zusammen lachen – ich freue mich jeden Tag, dass es Euch gibt!

Nina – Danke, dass Du immer an mich glaubst!

# Lebenslauf

## ZUR PERSON

Name Malte Hinrich Kück  
Geburtsdatum 03. Dezember 1978 in Engen  
Familienstand Verheiratet, keine Kinder

## SCHULBILDUNG

1985 – 1989 Konzenberg-Grundschule Wurmlingen  
1989 – 1998 Otto-Hahn-Gymnasium Tuttlingen

## ERSATZDIENST

1998 – 1999 Ersatzdienst am Kreisklinikum Tuttlingen, Abt.  
Innere Medizin, Onkologie und Altenpflege

## HOCHSCHULSTUDIUM

Oktober 1999 – Juni 2005 Studium der Zahnmedizin  
an der Eberhard Karls Universität Tübingen  
Oktober 2000 Naturwissenschaftliche Vorprüfung  
Oktober 2002 Zahnärztliche Vorprüfung  
31. Mai 2005 Zahnärztliche Prüfung und Approbation

## BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Oktober 2005 – Dezember 2007 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für  
Zahnerhaltung am Zentrum für Zahn-, Mund  
und Kieferheilkunde, Universität Tübingen  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. C. Löst)  
Januar 2008 – März 2010 Ausbildungs- und Entlastungsassistent in der  
Praxis Dr. Jens Konzelmann, *Die Zahnprofis*,  
Schwaikheim  
Ab März 2010 Angestellter Zahnarzt in der Praxis Dr. Jens  
Konzelmann, *Die Zahnprofis*, Schwaikheim