

Silberstreif am Horizont

Neue Wirkstoffe in der Pipeline zur Behandlung der atopischen Dermatitis

Christine Bangert – Medizinische Universität Wien

Immunsuppressive systemische Medikamente zur Behandlung der schweren, therapierefraktären atopischen Dermatitis (AD) sind häufig aufgrund der teils stark ausgeprägten Nebenwirkungen in ihrer Anwendung limitiert. Eine gut verträgliche und wirksame Alternative für die Therapie von Patienten mit schwer ausgeprägter AD im Kindes- und Erwachsenenalter ist dringend notwendig. In diesem Artikel wird ein Überblick über die möglichen zukünftigen Therapiemodalitäten der atopischen Dermatitis gegeben und gleichzeitig ihre Wirksamkeit bei AD diskutiert.



Epidemiologie und Klinik

Das atopische Ekzem (AE) oder auch atopische Dermatitis (AD) ist eine häufige Hauterkrankung, die bis zu 25 % der Kinder und 1–3 % der Erwachsenen betrifft. Es ist oft mit anderen atopischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale oder allergischer Rhinokonjunktivitis vergesellschaftet [1]. Etwa 80 % der Patienten haben eine positive Eigen- oder Familienanamnese hinsichtlich Atopie, assoziiert mit einer Erhöhung des Serum Immunglobulin E (IgE) oder der Anzahl der eosinophilen Granulozyten. Diese Art der AD wird auch als ‚extrinsisch‘ bezeichnet, während Patienten ohne IgE-vermittelte Symptome unter einer ‚intrinsischen‘ AD-Form leiden [1, 2]. In den letzten vier Jahrzehnten hat sich die Prävalenz der AD in den westlichen Industrieländern verdreifacht. Die Krankheit beginnt zumeist zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat, wobei die Zahl der Patienten, die bereits im ersten Lebensjahr an Symptomen der AD leiden, bei etwa 60 % liegt. Bis zum 5. Lebensjahr kommt es bei 90 % der Patienten zum Krankheitsbeginn. Im Erwachsenenalter persistiert die AD nur noch in 10–30 % der Fälle. Die Erkrankung kann auch im Erwachsenenalter beginnen und zeigt dann bei einem hohen Prozentsatz keine IgE-vermittelte Allergensensibilisierung [2].

Quälender Juckreiz ist ein typisches Kennzeichen der AD. Darüber hinaus leiden die Betroffenen in unterschiedlichem Ausmaß an Xerosis cutis, Erythemen, Erosionen/Exkoriationen, Krustenbildung und Lichenifizierung (►Abb. 1). Hanifin und Rajka entwarfen bereits im Jahr 1980 Diagnosekriterien für die AD, welche bis heute angewendet werden können. Zur Diagnostik sollten drei von vier Hauptkriterien sowie drei von 23 Nebenkriterien zutreffen (►Tab. 1).

Pathogenese

Um neue Therapieansätze besser verstehen zu können, ist ein kurzer Einblick in die Pathogenese der Erkrankung von großer Bedeutung. Die AD stellt eine multifaktoriell bedingte Erkrankung dar. Genetische Prädisposition, Störungen der Hautbarriere und des Immunsystems sowie Provokationsfaktoren durch Umwelteinflüsse stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten und der Aktivität der Erkrankung (►Abb. 2). Jeder einzelne Aspekt kann eine AD verursachen, zumeist liegt jedoch eine Kombination der Störungen vor [3].

Die häufigste genetisch bedingte Barrierestörung, die zur AD führen kann, ist eine Funktionsverlust-Mutation im Filaggrin-Gen (bei 18–47% der Europäer mit AD). Durch den Verlust dieses wichtigen Strukturproteins kommt es zum Eindringen auch großer Moleküle (Mikroorganismen, Allergene) in die Haut, die eine allergische Entzündungskaskade hervorrufen, die wiederum durch dendritische Zellen initiiert wird (►Abb.3). Auch Umweltfaktoren wie häufiges Waschen ohne folgende Hautpflege, irritierende Kleidung/Substanzen oder Kratzen begünstigen das Eindringen von Antigenen und somit die Entstehung der AD. Die Immunantwort in der akuten Phase der

T1 Diagnosekriterien für atopische Dermatitis nach Hanifin und Rajka (1980)

Hauptkriterien (mindestens 3 von 4 Kriterien müssen erfüllt sein)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Pruritus ▶ Ekzematöse Hautläsionen in typischer altersabhängiger Verteilung und Morphologie ▶ Chronischer oder chronisch-rezidivierender Verlauf ▶ Positive Eigen- oder Familienanamnese hinsichtlich Atopie (Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis)
Nebenkriterien (zusätzlich mindestens 3 Kriterien sollten zutreffen)	Xerosis cutis, Ichthyosis/palmare Hyperlinearität, positive Hauttests vom Soforttyp, erhöhtes Serum IgE, früher Krankheitsbeginn, Neigung zu Hautinfektionen (<i>S. aureus</i> , <i>H. simplex</i>), Neigung zu unspezifischen Hand- oder Fußekzemen, Mamillenekzem, Cheilitis, rezidivierende Konjunktivitis, infraorbitale Lidfalte (Dennie-Morgan), Keratokonus, anteriorer subkapsulärer Katarakt, orbitale Pigmentierung, Gesichtsblässe, Pityriasis alba, Juckreiz durch Schwitzen, Wollunverträglichkeit, Nahrungsmittelintoleranzen, weißer Dermographismus, Ausdünnung der lateralen Augenbrauen (Hertoghe-Zeichen)

AD wird von T-Helfer-Lymphozyten (Th-Zellen), die T2-Zytokine produzieren (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31), dominiert (►Abb.3) [3, 4]. Diese Th2-Zellen können eine IgE-Produktion bei B-Zellen im Lymphknoten bewirken, was sich klinisch dann z. B. als allergische Konjunktivitis oder Asthma äußern kann. Auch das Eindringen von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen wird begünstigt (►Abb.3). Th2-Zytokine regen außerdem Keratinozyten zur TSLP („thymic stromal lymphopoetin“)-Produktion an, hemmen die Bildung antimikrobieller Peptide und verstärken die epidermale Differenzierungsstörung. Dadurch kann es zum Eindringen von Keimen wie *Staphylococcus aureus* oder Herpes simplex und zur Superinfektion des Ekzems kommen (►Abb.3). In der chronischen Phase der AD finden sich zuneh-

mend T-Zellen, die IL-22 (Th22-Zellen) oder IFN- γ (Th1-Zellen) ausschütten [4]. IL-22 hemmt die Differenzierung der Keratinozyten und es kommt zur epidermalen Akanthose (►Abb.3).

Therapie

Das Hauptziel der Therapie besteht in der Besserung des Juckreiz und der entzündlichen Hautveränderungen. Um therapeutisch besser auf verschiedene Schweregrade, unterschiedliche Phasen und individuelle Krankheitsverläufe eingehen zu können, wurde ein Stufenplan zur Behandlung der AD entwickelt und dessen Anwendung in den S2-Leitlinien zur AD empfohlen (►Abb.4) [5]. Die tragende Säule des Stufenplans ist die Basistherapie, bei der durch regelmäßige Anwendung von Emollienzien die Barrierestörung der Haut günstig beeinflusst sowie Trockenheit und Juckreiz vermindert werden und es dadurch zur Einsparung von topischen Kortisonprodukten kommt [6]. Auch sollten in dieser Stufe mögliche Triggerfaktoren identifiziert und ausgeschaltet werden. Bei leichten und moderaten Ekzemen kommen zusätzlich topische Glukokortikosteroide/topische Kalzineurininhibitoren, antiseptische und juckreizstillende Produkte sowie die Phototherapie zum Einsatz (Stufen 2 und 3; ►Abb.4). Bei persistierenden, sehr schwer ausgeprägten Ekzemen, die nicht oder nur ungenügend auf die vorherigen Lokalthérapeutika angesprochen haben, bleibt schließlich nur die Verordnung systemischer Immunsuppressiva wie z. B. Ciclosporin A, Azathioprin, Methotrexat oder Glukokortikosteroide. Die Anwendung dieser Medikamente ist jedoch häufig aufgrund der teilweise stark ausgeprägten Nebenwirkungen zeitlich limitiert [7, 8]. Eine gut verträgliche und wirksame Alternative für die Behandlung von Patienten mit schwerer und therapierefraktärer atopischer Dermatitis im Kindes- und Erwachsenenalter ist dringend notwendig.

Im Folgenden werden neue Therapieansätze vorgestellt, die bereits in klinischen Studien zur Behandlung der AD eingesetzt werden.

Allergenspezifische Immuntherapie

Patienten mit ausgeprägter AD leiden häufig auch unter IgE-mediierten Allergien wie einer allergischen Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale. Der Einfluss einer spezifischen Immuntherapie (SIT) auf die klinische Ausprägung der AD ist noch umstritten. Randomisierte klinische Studien haben gezeigt, dass es durch eine SIT gegen Typ-I-Allergene wie Hausstaubmilben oder Birkenpollen, insbesondere bei hohen Dosierungen, innerhalb einiger Monate zu einer deutlichen Verbesserung der Hautsymptome kommen kann [9, 10]. Andere Untersuchungen konnten nachweisen, dass vor allem Patienten mit schwer ausgeprägten Ekzemen von einer SIT profitieren können [11]. Durch die spezifische Immuntherapie soll langfristig die Aktivierung von Th2-Zellen sowie basophiler Granulozyten unterdrückt und regulatorische T-Zellen gebildet werden. Es gilt allerdings noch zu klären, ob schwer oder leicht betroffene Ekzempatienten von der SIT am meisten profitieren und welche Dosierung am sinnvollsten eingesetzt werden soll.

Gezielte Immunmodulation durch Biologika

Mittlerweile gibt es zunehmend Berichte über die Anwendung von Biologika in der Behandlung der AD, die gezielt einen für die Krankheitsentstehung relevanten Botenstoff blockieren und somit zu einer Verbesserung der Erkrankung führen können.

In der Dermatologie wurden solche Medikamente bisher vor allem in der Therapie der Psoriasis eingesetzt. Die Zukunft ist jedoch vielversprechend: Mehrere solcher Medikamente sind mittlerweile auch für die Therapie der AD in Entwicklung und werden in kleinen Fallstudien oder großen placebokontrollierten Studien getestet und sollen im Folgenden vorgestellt werden. Die Anwendung der meisten Produkte ist derzeit auf Erwachsene mit schwerer, therapierefraktärer AD beschränkt.

Produkte zur Juckreizbekämpfung

IL-31-Antagonisten

Juckreiz ist das wichtigste Symptom bei Patienten mit AD, das zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann [12]. Systemische Antihistaminika bringen oft nicht den gewünschten juckreizstillenden Effekt, sodass die Rolle von Histamin bei der Juckreizentstehung fraglich ist. Neben Neuropeptiden wie Substanz P, Proteasen und Kininen können Zytokine wie Interleukin (IL)-31 den Juckreiz induzieren [13]. IL-31 wird von Th2-Zellen produziert und zusammen mit seinen Rezeptoren vermehrt in der Haut der AD gefunden [14]. Zusätzlich können Staphylokokken-Exotoxine, die im Rahmen einer bei der AD häufigen bakteriellen Superinfektion zu finden sind, diesen pruritogenen Botenstoff hochregulieren. Es gibt neue Therapieansätze, die gezielt den Juckreiz bei der AD durch Blockade des IL-31 hemmen sollen, um damit den Juckreiz-Kratz-Zirkel zu durchbrechen und in Folge zu einer Besserung des Ekzems zu führen. Die Verträglichkeit eines

Antikörpers gegen IL-31 (BMS-981164) wird derzeit in einer Phase-1-Studie bei Patienten mit AD geprüft.

NK-1R-Antagonisten

Eine weitere Strategie der Juckreizblockade umfasst den Einsatz von Neurokinin-1-Rezeptor- (NK-1R-)Antagonisten, die eine Interaktion des Neuropeptids Substanz P und seinem Rezeptor NK-1R verhindern. In mehreren Studien konnte die wesentliche Rolle der Substanz P bei der Juckreizenstehung gezeigt werden [15]. Ein bereits zugelassener NK-1R-Antagonist ist Aprepitant, der bislang allerdings nur in der Therapie der Chemotherapeutika-induzierten Übelkeit Verwendung findet. Ein weiterer NK-1R-Antagonist mit dem Studiennamen VLY-686 wird derzeit gegen Placebo in einer Phase-2-Studie zur Juckreiztherapie bei der AD getestet.

Blockade AD-spezifischer T-Zell-Antworten

Anti-IL-4R: Dupilumab

Dieser neue monoklonale Antikörper blockiert die gemeinsame Rezeptoruntereinheit der Th2-Zytokine IL-4 und IL-13 (►Abb.5)

und stellt die derzeit verheißungsvollste zukünftige Therapieoption der AD dar. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD erhielten in einer placebokontrollierten Phase-1-Studie für 3 Monate im wöchentlichen Abstand Dupilumab 300 mg s.c. oder Placebo. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Juli 2014 veröffentlicht und sind vielversprechend: Bei 85 % der Patienten verbessert sich das Ekzem innerhalb von 12 Wochen um 50 %, während in der Placebogruppe nur 35 % der Patienten diesen Effekt aufweisen [16]. Überdies wird in der Patientengruppe mit Dupilumab auch eine wesentliche Reduktion des Juckreizes erreicht und die Notwendigkeit einer topischen Glukokortikosteroidtherapie sinkt [16]. Das Medikament scheint sehr gut verträglich zu sein, lediglich Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Nasopharyngitis werden beschrieben. Mittlerweile befindet sich das Medikament in der dritten Studienphase.

Anti-IL-12/23: Ustekinumab

Ustekinumab (Stelara®) wird bereits seit einigen Jahren in der Therapie der Psoriasis sehr erfolgreich und mit guter Verträglichkeit eingesetzt. Seit letztem Jahr mehren sich Fallberichte von der Anwendung dieses Antikörpers auch bei Patienten mit schwerer AD,

teilweise mit sehr gutem Erfolg [17]. Das Dosierungsschema erfolgt analog zu dem, welches in der Psoriasis angewendet wird. Ustekinumab wird nun auch in einer größeren placebokontrollierten Phase-2-Studie bei der AD auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft und steht vielleicht in der Zukunft als Therapeutikum bei diesem Patientenkollektiv zur Verfügung.

Anti-TSLP/Anti-TSLPR

Das von dendritischen Immunzellen produzierte TSLP ist in der Haut von Patienten mit AD im Vergleich zu gesunder Haut verstärkt zu finden und aktiviert T-Zellen zur Ausschüttung von Th2-Zytokinen [18]. Medikamente, die diesen Signalweg unterbrechen, sind derzeit in Entwicklung bzw. werden in ersten Studien bei AD oder Asthma getestet.

Anti-IL-22: Fezakinumab

IL-22 wird in der Haut der AD-Patienten verstärkt von Th22-Zellen produziert und scheint vor allem in der chronischen Phase der AD von Wichtigkeit zu sein [19]. Um zu testen, ob eine Blockade von IL-22 zu klinischer Besserung führen kann, wird momentan in den USA eine placebokontrollierte Phase-2-Studie mit Fezakinumab bei schweren Atopikern im Erwachsenenalter durchgeführt.

Modulation der B-Zellantwort

Anti-CD20: Rituximab

Die Behandlung der AD mit Rituximab (MabThera*), einem monoklonalen Antikörper gegen das CD20-Antigen der B-Zellen, der erfolgreich in der Therapie autoimmun-bullöser Dermatosen angewendet wird, erzielt unterschiedliche Wirkungen bei Ekzem-Patienten. In der größten bisher beschriebenen Studie, in der 6 Patienten mit schwerer, therapierefraktärer AD behandelt wurden, konnte der Schweregrad des Ekzems nach 2 Gaben Rituximab 1.000 mg i. v. im zweiwöchigen Abstand deutlich gesenkt werden [20]. Dieser positive Therapieeffekt konnte allerdings in weiteren Studien von anderen Gruppen nicht bestätigt werden [21].

Anti-IgE: Omalizumab

Omalizumab (Xolair®) ist ein für die Therapie schweren Asthmas und chronisch-spontaner Urtikaria zugelassener monoklonaler, humanisierter Antikörper gegen IgE. Während der Wirkstoff in der Therapie dieser beiden Erkrankungen äußerst effektiv ist, verlaufen Behandlungsversuche bei der AD eher enttäuschend. Zwar wird durch Blockade des IgE der hochaffine IgE-Rezeptor auf dendritischen Immunzellen der Haut hinunterreguliert, es wird aber keine klinisch signifikante Verbesserung der Hautläsionen im Vergleich zu einem Placebopräparat erreicht [22]. Diese relative Wirkungslosigkeit könnte mit den deutlich höheren IgE-Spiegeln bei AD-Patienten (bis 5.000 IU/ml) im Vergleich zu Patienten mit Asthma oder Urtikaria zusammenhängen.

Diese Theorie wird von kleineren Fallberichten von AD-Patienten mit etwas niedrigeren IgE-Spiegeln gestützt, bei denen das Medikament Omalizumab zu einer Verbesserung des Ekzems führte [23].

Intravenöse Immunglobuline

Intravenöse Immunglobuline (IVIg) können als einzige Biologika sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit atopischer Dermatitis verabreicht werden. IVIg werden in einer Dosierung von 0,5 g/kg bis 2 g/kgKG angewendet und einmal monatlich verabreicht. Bisher durchgeführte Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Wirksamkeit des Medikaments [24, 25]. In einer placebokontrollierten Studie mit 40 Kindern kam es zu einer deutlichen klinischen Verbesserung der Ekzeme in der IVIg-Gruppe nach 3 Monaten.

Allerdings kam es nach 6 Monaten Therapie teilweise erneut zur Verschlechterung des Hautbilds [26]. IVIG hatten in dieser Studie keinen Einfluss auf den IgE-Spiegel oder die Anzahl der eosinophilen Granulozyten. In einer anderen Studie mit 10 Kindern mit schwerer AD, die über 24 Monate IVIG erhielten, konnte die klinische Besserung auch nach Beendigung der IVIG-Therapie aufrechterhalten werden [24]. Zusätzliche größere Studien werden dringend benötigt, um die Wirkung von IVIG besser beurteilen zu können. Zusammenfassend kommen IVIG als eine letzte Therapiemodalität bei Kindern mit schwerer, therapierefraktärer AD durchaus in Betracht.

Blockade proinflammatorischer Botenstoffe

Anti-IL-6R: Tocilizumab

Tocilizumab (RoActemra®) ist seit 2008 in den USA und seit 2014 in Deutschland und Österreich für die Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Der Botenstoff IL-6 wird von dendritischen Zellen in der AD produziert, aber auch von aktivierten T-Zellen. Bei der kutanen allergischen Immunantwort wird es vermehrt freigesetzt. In einer 2011 veröffentlichten Studie wurde der IL-6R-Inhibitor Tocilizumab bei Patienten mit schwerer AD verabreicht, die bereits einige erfolglose Vortherapien hatten. Es kam zu einer 50%igen Besserung der AD innerhalb von 3 Monaten. Bei 2 von 3 Patienten führte die Therapie allerdings zu teils schweren bakteriellen Infektionen, weswegen Tocilizumab in dieser Form in der Therapie der AD nicht zur Anwendung kommen wird [27].

TNF- α -Inhibitoren: Infliximab, Etanercept, Adalimumab
Infliximab (Remicade[®], Inflectra[™]), Etanercept (Enbrel[®]) und Adalimumab (Humira[®]) antagonisieren TNF- α . Die Medikamente werden seit einigen Jahren erfolgreich in der Therapie der Psoriasis eingesetzt. Eine Pilotstudie, die mit Infliximab i. v. bei Patienten mit schwerer, refraktärer AD durchgeführt wurde, zeigte vorübergehend eine Besserung der AD. Dies konnte jedoch während der weiteren Erhaltungstherapie nicht aufrechterhalten werden [28]. TNF- α scheint in der entzündlichen Immunantwort der AD nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Literatur im Internet unter
www.springermedizin.de/aesthetische-dermatologie

Korrespondenzadresse
Dr. Christine Bangert

Abteilung für Immundermatologie und Infektiöse Hautkrankheiten
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20
1090 Wien
christine.bangert@meduniwien.ac.at

Literatur

1. Bieber T (2008) Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 358(14):1483–1494
2. Eichenfield LF et al (2014) Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 70(2):338–351
3. Eyerich K, Novak N (2013) Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy* 68(8):974–982
4. Gittler JK et al (2012) Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 130(6):1344–1354
5. Werfel T et al (2009) Atopic dermatitis: S 2 guidelines. *J Dtsch Dermatol Ges* 7(Suppl 1):1–46
6. Eichenfield LF et al (2014) Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 71(1):116–132
7. Sidbury R et al (2014) Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 71(2):327–349
8. Guttman-Yassky E, Dhingra N, Leung DY (2013) New era of biologic therapeutics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther* 13(4):549–561
9. Novak N et al (2011) Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymerized birch pollen extract – a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 155(3):252–256
10. Werfel T et al (2006) Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 61(2):202–205
11. Novak N et al (2012) Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 130(4):925–931e4
12. Buddenkotte J, Steinhoff M (2010) Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 65(7):805–821
13. Thomsen JS et al (2002) Experimental itch in sodium lauryl sulphate-inflamed and normal skin in humans: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of histamine and other inducers of itch. *Br J Dermatol* 146(5):792–800
14. Sonkoly E et al (2006) IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 117(2):411–417
15. Roosterman D et al (2006) Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev* 86(4):1309–1379
16. Beck LA et al (2014) Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 371(2):130–139
17. Fernandez-Anton Martinez MC et al (2014) Ustekinumab in the treatment of severe atopic dermatitis: a preliminary report of our experience with 4 patients. *Actas Dermosifiliogr* 105(3):312–313
18. Soumelis V et al (2002) Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 3(7):673–680
19. Nograles KE et al (2009) IL-22-producing „T22“ T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 123(6):1244–1252e2
20. Simon D et al (2008) Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 121(1):122–128
21. Sediva A et al (2008) Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 121(6):1515–1516; author reply 1516–1517
22. Heil PM et al (2010) Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 8(12):990–998
23. Vigo PG et al (2006) Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 55(1):168–170
24. Turner PJ et al (2012) Intravenous immunoglobulin to treat severe atopic dermatitis in children: a case series. *Pediatr Dermatol* 29(2):177–181
25. Paul C et al (2002) A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 147(3):518–522
26. Jee SJ et al (2011) Long-term efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for moderate to severe childhood atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 3(2):89–95
27. Navarini AA, French LE, Hofbauer GF (2011) Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol* 128(5):1128–1130
28. Jacobi A et al (2005) Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 52(3 Pt 1):522–526