

# Bullöses Pemphigoid: Doxycyclin und Prednisolon im Vergleich

BLISTER-Studie sieht Vorteile für initiale Tetrazyklintherapie

**Die Therapie des bullösen Pemphigoids erfolgt in erster Linie mit lokalen oder oralen Kortikosteroiden. Auch Antibiotika mit entzündungshemmenden Eigenschaften wie etwa Tetrazykline werden häufig eingesetzt, konnten in Studien aber bisher keine Vorteile gegenüber einer Kortikosteroidbehandlung erzielen. Eine aktuelle Vergleichsstudie bestätigt nun, dass eine initiale Doxycyclintherapie eine wirksame Alternative zu Prednisolon darstellt, die zudem mit weniger schweren Nebenwirkungen behaftet ist.**

## Health Technology Assessment

Das bullöse Pemphigoid (BP) ist die häufigste blasenbildende Autoimmunerkrankung. Antikörper gegen Proteine der Hemidesmosomen, welche die Epidermis mit der Basalmembran und mit der Dermis verbinden, führen zu einer allergischen Reaktion vom Typ II. Dadurch kommt es auf der Haut zu subepidermaler Blasenbildung, was häufig mit unspezifischem Juckreiz, Urtikaria oder einem ekzematösen Ausschlag einhergeht. Die typischen, oft mit Blut prall gefüllten Blasen treten teilweise erst nach einigen Monaten auf. Die Blasen besitzen ein stabiles Dach, weshalb sie nicht leicht platzen. Rupturieren sie dennoch, kommt es zu Hauterosionen,

welche infizieren können. Betroffen sind ältere Menschen um das 80. Lebensjahr, Männer häufiger als Frauen.

### Sind Tetrazykline wirksam?

Lokale Kortikosteroide sind die weitaus wirksamste und sicherste Therapie des BP. Meist ist jedoch wegen des ausgedehnten Befalls eine orale Steroidtherapie unumgänglich. Der Gebrauch von Antibiotika mit entzündungshemmenden Eigenschaften, wie sie Tetrazykline besitzen, ist ebenfalls weitverbreitet. Bisher fehlten jedoch Studien, welche die Wirksamkeit von Tetrazyklinen bestätigen konnten. Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten legen nahe, dass Tetrazykline wahrscheinlich nicht wirksamer sind als die Langzeitbehandlung mit oralen Kortikosteroiden. Antibiotika besitzen aber ein weitaus günstigeres Nebenwirkungsspektrum als Steroide, was in Anbetracht des Alters der betroffenen Patienten eine entscheidende Rolle spielen kann.

Die vorliegende Studie sollte zeigen, ob bei Ersttherapie mit entzündungshemmenden Tetrazyklinen im Vergleich zu Kortikosteroiden eine ähnliche, zumindest aber eine nicht unterlegene Wirksamkeit und hinsichtlich der Nebenwirkungen bei längerer Anwendung sogar eine Überlegenheit der Tetrazykline besteht. Weil einige Pemphigoidpatienten möglicherweise nicht auf Tetrazykline ansprechen, wurde zudem deren Wirksamkeit bei gleichzeitiger Verabreichung von lokalen und oralen Kortikosteroiden untersucht.

### Kurz- und Langzeitwirkung von Doxycyclin untersucht

Die Studie BLISTER (Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines) ist eine zweiarmige, randomisiert-kontrollierte, multizentrische Studie, welche zwischen 2009 und 2013 in England und Deutschland durchgeführt wurde. 253 Patienten mit neu diagnostiziertem BP wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie in der Lage waren, den Informed Consent zu unterschreiben und nicht bereits mit einem der Studienmedikamente behandelt worden waren. Trotz des krankheitsbedingten hohen Durchschnittsalters von 77,7 Jahren waren Komorbiditäten kein Ausschlusskriterium. 132 Patienten wurden mit Doxycyclin 200 mg einmal täglich und 121 Patienten mit Prednisolon 0,5 mg/kg/Tag behandelt. Die Studienteilnehmer wurden ein Jahr lang beobachtet. Klinische Kontrollen erfolgten in den Wochen 3, 6, 13, 26, 39 und 52 beziehungsweise zu jedem beliebigen Zeitpunkt, wenn eine Kontrolle gewünscht oder notwendig wurde, um Studienbedingungen möglichst nahe am klinischen Alltag zu gewährleisten. Das Studiendesign sah vor, in den ersten 6 Wochen wenn möglich nur das Medikament des jeweiligen Studienarms zu verabreichen. Danach waren die behandelnden Ärzte frei, bei Bedarf auf das Medikament des anderen Studienarms zu wechseln oder die Dosis zu modifizieren. Wenn die orale Therapie einen ungenügenden Effekt auf den Blasenschwund hatte, durften zu jedem Zeitpunkt der Studie zusätzlich lokale Kortikosteroide angewendet werden.

Zwei primäre Endpunkte wurden definiert:

- ❖ Anteil der Patienten mit drei oder weniger flüssigkeitsgefüllten und im Durchmesser mindestens 5 mm grossen Blasen nach den ersten 6 Wochen (Erfolg der Kurzzeittherapie, Nichtunterlegenheitsnachweis)
- ❖ Anteil der Patienten, welche während der 52-wöchigen Beobachtungsperiode an Nebenwirkungen Grad 3 bis 5 (ernsthaft, lebensgefährlich oder tödlich, gemäss Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) litten (Erfolg der Langzeittherapie, Überlegenheitsnachweis).

Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Effektivität der Blasen-

## MERKSÄTZE

- ❖ Doxycyclin zeigte in der Vergleichsstudie eine positive Wirkung auf die Reduktion und die Stabilisierung der Blasen Neubildung.
- ❖ Eine initiale Therapie mit Doxycyclin führte im Vergleich mit Prednisolon zu weniger lebensgefährlichen Nebenwirkungen. Störende Begleiterscheinungen wie Übelkeit in den ersten 6 Wochen traten unter Doxycyclin häufiger auf.
- ❖ Ein Behandlungsbeginn mit Doxycyclin stellt demnach eine wirksame und sichere Alternative zu oralen Kortikosteroiden dar.

kontrolle nach 6 Wochen, die Rezidivrate, die Gesamtzahl der Nebenwirkungen (inkl. schwacher und moderater), die Lebensqualität und die Kosteneffektivität der beiden Studienmedikamente.

### Doxycyclin ist sicherer als Prednisolon

Von den 253 Studienpatienten wiesen 29 Prozent eine schwere (> 30 Blasen), 39 Prozent eine moderate (10–30 Blasen) und 32 Prozent eine milde Verlaufsform (3–9 Blasen) des BP auf. In der modifizierten Intention-to-treat-Analyse (mITT) zeigten nach 6 Wochen Behandlungsdauer 91,1 Prozent der Patienten des Prednisolonarms einen Therapieerfolg gegenüber 74,1 Prozent im Doxycyclinarm (adjustierte Differenz: 18,6%; 90%-Konfidenzintervall [KI]: 11,1–26,1). Die Per-protocol-Analyse (PP) kam zu einem ähnlichen Ergebnis, nämlich 92,3 Prozent im Prednisolon- beziehungsweise 74,4 Prozent im Doxycyclin-Arm (adjustierte Differenz: 18,7%; 90%-KI: 9,8–27,6). Nach 52 Wochen konnte bei 51,1 Prozent der Prednisolon- und bei 41,0 Prozent der Doxycyclin-Gruppe noch ein Therapieerfolg festgestellt werden (Differenz: 10%; 90%-KI: –2,3 bis 22,2). Die Rezidivrate lag bei beiden Studienmedikamenten mit 35,8 Prozent beziehungsweise 32,5 Prozent etwa gleich hoch. Nebenwirkungen vom Grad 3 bis 5 hatten in der mITT-Analyse 36,6 Prozent der Prednisolon- und 18,2 Prozent der Doxycyclinpatienten (adjustierte Differenz: 19,0%; 95%-KI: 7,9–30,1;  $p = 0,001$ ). Bei Einschluss der schwachen und moderaten Nebenwirkungen waren die Resultate beider Medikamente ähnlich (95,7% bzw.

86,2%). Unter Prednisolon kam es während der Studie zu 11 behandlungsbedingten Todesfällen, unter Doxycyclin zu deren drei.

Die Studie konnte zeigen, dass Tetrazykline wie beispielsweise Doxycyclin tatsächlich eine positive Wirkung auf die Reduktion und Stabilisierung der Blasenneubildung haben. Dabei ist der genaue Wirkmechanismus der Tetrazykline beim BP noch immer unklar. Angenommen wird ein entzündungshemmender Effekt, welcher durch die Hemmung der Chemotaxis der neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie durch die Blockierung von gewissen Metalloproteasen zustande kommt. Alle Aspekte der Medikamentensicherheit, welche von der Studie geprüft wurden, weisen darauf hin, dass eine initiale Therapie mit Doxycyclin zu weniger lebensgefährlichen Nebenwirkungen führt als mit Prednisolon. Bei schwerem Blasenbefall sind die Nebenwirkungen bei beiden Medikamenten jedoch gleich häufig (> 80%). Störende Begleiterscheinungen wie Übelkeit in den ersten 6 Wochen traten unter Doxycyclin häufiger auf, was möglicherweise dazu geführt hat, dass entweder das Therapieschema modifiziert oder auf Prednisolon umgestellt wurde. Trotz Medikamentenwechseln kam es während der 1-jährigen Studiendauer zu weniger Nebenwirkungen, wenn die Therapie mit Doxycyclin begonnen wurde. Die initiale Behandlung des BP mit Doxycyclin führt zu einer Verringerung der Gesamtdosis des zusätzlich benötigten Prednisolons und ist damit eine sicherere Therapie, als wenn 1 Jahr lang nur mit Prednisolon per os therapiert werden muss. Eine Verbesserung

der Lebensqualität konnte in beiden Therapiearmen ohne signifikanten Unterschied festgestellt werden. Bei milden und moderaten Verlaufsformen ist die Therapie mit Doxycyclin kosteneffektiver, bei schweren Verlaufsformen hingegen ist die Therapie mit Prednisolon aus Kostensicht vorzuziehen.

### Doxycyclin ist eine gute Alternative zu Prednisolon

Die Ganzkörperapplikation von topischen Kortikosteroiden ist nach wie vor eine sehr gute und zuverlässige Therapiemethode zur Behandlung des BP. Aufgrund des hohen Alters und der damit verbundenen Komorbiditäten der betroffenen Patienten ist diese Therapie im Alltag jedoch nicht immer praktikabel. Die Behandlung mit Doxycyclin zu beginnen, ist in diesem Fall eine wirksame und sichere Alternative zu den oralen Kortikosteroiden. Unter Therapie mit Doxycyclin dauert die Abheilung der Blasen zwar länger, und milde Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden treten häufiger auf. Aber ernsthafte und lebensgefährliche Komplikationen sind sehr viel seltener, sogar dann, wenn im Lauf der Behandlung von Doxycyclin auf Prednisolon umgestellt werden muss. ❖

#### Marianne I. Knecht

Quelle: Chalmers JR et al.: A randomised controlled trial to compare the safety, effectiveness and cost-effectiveness of doxycycline (200 mg/day) with that of oral prednisolone (0.5 mg/kg/day) for initial treatment of bullous pemphigoid: the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) trial. *Health Technol Assess* 2017; 21(10): 1–90.

Interessenlage: Die referierte Studie wurde durch das Health Technology Assessment des National Institute for Health Research (NIHR) in England finanziert.

### Warnung vor jeglicher Anwendung

#### Bio Octane Plus

Ophthalmologisches Produkt, hergestellt durch BioTech Ophthalmics Pvt. Ltd in Indien

**Zusammensetzung:** 90% Perfluoro-n-Octan und 10% Perfluorohexyloctan

**Indikationen:** abgelöste Netzhaut, Riesenrisse, Traumata, Laserkoagulation, Kryotherapie, Heben luxierter Linsen, kurzzeitige Tamponade

**Swissmedic empfiehlt, das Produkt Bio Octane Plus nicht zu verwenden.**

In Spanien wurden 4 Fälle mit vollständigem und irreversiblen Verlust des Sehvermögens gemeldet. In diesen 4 Fällen wurden Einheiten des Lots 1605148 des Produktes Bio Octane Plus verwendet. Proben aus diesem Lot haben sich in Labortests als hoch zytotoxisch erwiesen.

### Zulassung neuer Wirkstoffe

#### Rydapt® Kapseln 25 mg (Midostaurin)

**Indikation:** Akute myeloische Leukämie (AML), in Kombination mit einer Standardchemotherapie zur Induktion und Konsolidierung, dann als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) indiziert, die eine FLT3-Mutation aufweisen.

**Fortgeschrittene systemische Mastozytose (fortgeschrittene SM).** Rydapt ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (fortgeschrittener SM) indiziert.

#### Tecentriq® 120 mg/20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Atezolizumab)

**Indikation:** Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorausgegangener Chemotherapie.