



Therapeutische strategie bij bulleus pemfigoïd*

A. Lamberts¹, B. Horváth², J.M. Meijer³

Behandeling van patiënten met bulleus pemfigoïd blijft een uitdaging, ook in 2024 dankzij 1) een toenemende incidentie door de vergrijzing van de maatschappij en nieuwe medicijnen, 2) de multi-morbiditeit en polyfarmacie van patiënten 3) en door het gebrek aan prospectieve gerandomiseerde studies.

1. BULLEUS PEMFIGOÏD

Bulleus pemfigoïd (BP) is de meest voorkomende auto-immun blaarziekte van de huid, die vooral bij ouderen voorkomt. De typische kliniek van BP is ernstige jeuk met pralge-spannen blaren en urticariële plaques. Vaak gaat aan de bulleuze fase een prodromale fase van jeuk en ontsteking vooraf, zonder blaren. Bij minder dan 10% zijn ook de slijmvliezen aangedaan. Door veroudering van het immuunsysteem en het verlies van tolerantie ontstaat een auto-immunreactie waarbij antistoffen aangemaakt worden tegen eiwitten van het hemidesmosoom (BP180 en BP230). Dit leidt tot subepidermale blaarvorming. De diagnose van BP is gebaseerd op vier criteria: 1) het typische klinische beeld met urticariële plaques en blaren, 2) de histologie met subepidermale blaarvorming en eosinofiele granulocyten in het infiltraat, 3) de positieve directe immunofluorescentie met lineaire aankleuring van IgG en/of complement (C3) langs de basaalembraanzone (BMZ) in een n-serratiepatroon en 4) positieve serologie met aankleuring van IgG in het dak (epidermaal) van indirect immunofluorescentie op zoutgespleten huidsubstraat (IIF SSS). [1]

De gemiddelde leeftijd van BP-patiënten ligt in Europa rond de 80 jaar. [2] De vergrijzing van de maatschappij en het gebruik van nieuwe medicijnen die BP kunnen veroorzaken, dragen bij aan een stijging van de incidentie van deze ziekte. Helaas zijn er geen recente en exacte epidemiologische gegevens beschikbaar uit Nederland. Wereldwijd wordt geschat dat de prevalentie van BP varieert tussen de 6 en 43 nieuwe gevallen per miljoen personen per jaar. [3] Naarmate men ouder wordt, neemt de incidentie exponentieel toe tot 190-312 gevallen per miljoen personen per jaar bij mensen boven 80 jaar. [4]

De mortaliteit van BP is hoog, met een sterftcijfer binnen 1 jaar van ongeveer 20-25% en een geschat sterftcijfer binnen 5

jaar van ongeveer 50%. [5] Er wordt steeds meer bekend over de uitlokkende factoren van BP. Naast de reeds bekende medicijnen zoals diuretica (spironolacton, furosemide) en antihypertensiva (ACE-inhibitoren), zijn ook recentelijk antidiabetica (dipeptidyl peptidase 4-remmers (DPP4i) zoals vildagliptine, linagliptine) en immune checkpoint inhibitors (ICIs) (PD-1, PD-L1) geïdentificeerd als mogelijke triggers van de ziekte. [6]

Patiënten met BP kunnen relevante comorbiditeiten hebben die de keuze voor een behandeling van de ziekte kunnen beïnvloeden. De meest sterke associaties zijn aangetroffen tussen BP en neurodegeneratieve aandoeningen, zoals diverse vormen van dementie, de ziekte van Parkinson, cerebrovasculaire accidenten (CVA), epilepsie en multiple sclerose. Bovendien komen psychiatrische aandoeningen (waaronder schizofrenie en bipolaire stoornissen), cardiovasculaire ziekten en andere auto-immuunziekten vaker voor in BP. [4]

Verskillende risicofactoren dragen bij aan een slechtere prognose, waaronder hogere leeftijd, neurologische aandoeningen, slechte algemene conditie en langdurig gebruik van hoge doseringen corticosteroiden. [3]

2. BEHANDELSTRATEGIE IN BP (FIGUUR 1)

BP is een chronisch recidiverende ziekte met een potentieel langdurig beloop. De behandeling hangt af van de ernst van de ziekte, andere comorbiditeiten en eventuele risico's voor de patiënten. Het doel van behandeling is om snel de blaarvorming en jeuk te verminderen, recidieven te voorkomen en bijwerkingen en neveneffecten van de behandeling te beperken.

De work-up van patiënten met BP omvat: [3]

- Beoordelen van de ernst van de ziekte.
- Identificeren van comorbiditeiten, risicofactoren en potentieel betrokken medicijnen die bekende triggers kunnen zijn.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
² Dermatoloog en hoogleraar, afdeling Dermatologie, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
* Het artikel is gebaseerd op de concept Leidraad auto-immun blaarziekten pemphigus en pemfigoïd van de Werkgroep Blaarziekten van de NVDV.

Overzicht therapie bulleus pemfigoid				
	Mild	Matig	Ernstig	
Gedeelde 1e keus therapie. Thuiszorg vaak nodig	clobetasol creme 20g-30g/dag in afbouwschema 4 maanden		< 10 blaren: 20 gr/dag > 10 blaren: 30 gr/dag	
Gedeelde 1e keus therapie. Frequent bijwerkingen, DM 2	prednison startdosis 0,5 mg/kg/dag in afbouwschema		Dosis 0,3-0,75 mg/kg/dag	
Bij jongere patient, let op cardiovasculaire risico	dapson		Dosis 50-200 mg/dag	
Bij contra-indicatie prednison. Matige evidence	doxycycline		Dosis 200 mg/dag	
Lage dosering vanwege oudere populatie	methotrexaat		Dosis 5-15 mg/wk	
Weinig evidence.		mycofenolaat mofetil	Dosis 500-2000 mg/dag	
Weinig evidence. Frequent bijwerkingen		azathioprine	Dosis 50-150 mg/dag	
Intraveneuze toediening met behandelcyclus			rituximab	M0-M1/2 1000 mg i.v. M6-M12 500 mg i.v.
Kostbare behandeling, frequent bijwerkingen			HIVIG	Dosis 2 g/kg 3-5 dagen/mnd
Strikte controle nodig, verhoogd risico blaascarcinoom			cyclofosfamide	Dosis 50-150 mg/dag
	1e keus	2e keus	3e keus	

Figuur 1. Therapeutische adviezen bulleus pemfigoid

- Evaluatie van prognostische factoren waaronder leeftijd, en neurologische aandoeningen zoals dementie, CVA's of de ziekte van Parkinson.
- Overwegen om andere zorgprofessionals in te schakelen wanneer nodig, waaronder huisarts, thuiszorgverleners, geriater, diëtist, psychiater of psycholoog, en internist.

LOKALE EN SYSTEMISCHE CORTICOSTEROÏDEN

De hoekstenen van de behandeling van BP zijn nog altijd zowel lokale als systemische corticosteroiden vanwege hun snelle werking tegen jeuk en blaarvorming. [7]

1. Transcutaan clobetasol schema

Bij matig tot ernstige BP lokaal clobetasol 0,05% crème dagelijks 20-30 gram aangebracht op het gehele lichaam behalve in het gelaat (kaak tot teen) en met een afbouwschema in 4 maanden (zie tabel 1).

2. Orale corticosteroiden: prednison in een startdosering van 0,5mg/kg/dag bij mild tot matige BP tot 0,75mg/kg/dag bij ernstige BP (figuur 1). [3] Doseringen van orale corticosteroiden onder 0,3 mg/kg/dag en boven 0,75mg/kg/dag zijn niet bewezen effectief. Het advies is om met 0,5mg/kg prednison te starten en pas na 3 weken bij het uitblijven van ziektecontrole

ophogen naar 0,75mg/kg in verband met veiligheid. [3]

3. Corticosteroiden als adjuvans

De toepassing van clobetasolcrème van kaak-teen kan ook gebruikt worden als adjuvante therapie naast orale corticosteroiden. In gevallen van milde tot matige BP, waarbij orale corticosteroiden niet geschikt zijn, kan een behandeling met lokale corticosteroiden en doxycycline 200mg per dag als een goede optie worden beschouwd.

CONVENTIONELE IMMUNOSUPPRESSIVA

Er is beperkte evidence van hoge kwaliteit beschikbaar over adjuvante corticosteroid-sparende immunosuppressiva voor BP. De keuze van behandeling wordt ook beïnvloed door factoren zoals de leeftijd van de patiënt, aanwezigheid van comorbiditeiten zoals diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, en contra-indicaties. [3] Verschillende therapeutische opties kunnen worden overwogen:

- 1) Dapson - in een dosis van 50-150 mg per dag.
 - 2) Methotrexaat - in een dosis van 7,5-15 mg per dag.
 - 3) Azathioprine - in een dosis van 50-200 mg per dag.
 - 4) Mycofenolaat mofetil - in een dosis tot 2 g per dag.
- Deze behandelingsopties kunnen helpen bij het verminderen

Tabel 1. Transcutaan clobetasol schema

Afbouwschema clobetasol 0,05% crème kaak-teen applicatie voor bulleus pemfigoid.

Behandelingscategorie	Maand 1	Maand 2	Maand 3	Maand 4
Geen blaren of < 10 blaren*	20g 1x per dag	20g om de dag	20g 2x per week	20g 1x per week
> 10 blaren*	30g 1x per dag	30g om de dag	30g 2x per week	30g 1x per week

*Aantal blaren in voorgaande 3 dagen. Afbouwschema na 4 maanden te staken.

van corticosteroiden en het beheersen van BP. Het is echter belangrijk om de behandeling af te stemmen op de individuele behoeften en kenmerken van de patiënt.

In figuur 1 zijn de therapeutische opties en afwegingen weergegeven, op basis van de huidige Europese richtlijn en expert opinion.

Factoren zoals osteoporoseprofylaxe bij langdurig gebruik van corticosteroiden, verstoorde glucoseregulatie of iatrogene diabetes, een verhoogd risico op infecties en mogelijke bijwerkingen van systemische immuunsuppressie dienen in overweging te worden genomen.

BIOLOGICS IN DE BEHANDELING VAN BP (FIGUUR 2)

Gezien de grote behoefte aan meer veilige en sneller werkende behandelingen voor BP-patiënten, zijn er diverse ontwikkelingen op het gebied van therapie. Momenteel worden er meerdere fase II en III studies uitgevoerd, voornamelijk gericht op biologische middelen. Met name rituximab, omalizumab en dupilumab, bekende biologics, zijn onderzocht.

Rituximab in BP

Rituximab blijkt minder effectief te zijn in de behandeling van BP in vergelijking met pemfigus vulgaris. Volgens de Europese S2k richtlijn wordt rituximab beschouwd als 3de lijn therapie in BP, vooral geadviseerd in therapieresistente gevallen. [3] Het is belangrijk om op de hoogte te zijn van de mogelijke risico's die kunnen optreden bij het gebruik van rituximab bij deze kwetsbare patiënten, zoals ernstige infecties (waaronder PJP-pneumonie) en een verhoogd risico op ernstige COVID-19-infecties.

Omalizumab

Omalizumab, een anti-IgE monoklonaal antilichaam, wordt beschouwd als een rationele farmacotherapie vanwege de bekende rol die IgE antilichamen spelen in de pathogenese van BP. Meerdere case series hebben het positieve effect van omalizumab beschreven, echter zijn er nog prospectieve gecontroleerde studies nodig om de plaats van dit medicijn te bepalen (als monotherapie of adjuvante behandeling). [8] Bovendien is er een dringende behoefte aan een biomarker die het effect van omalizumab op BP kan voorspellen. [9]

Dupilumab

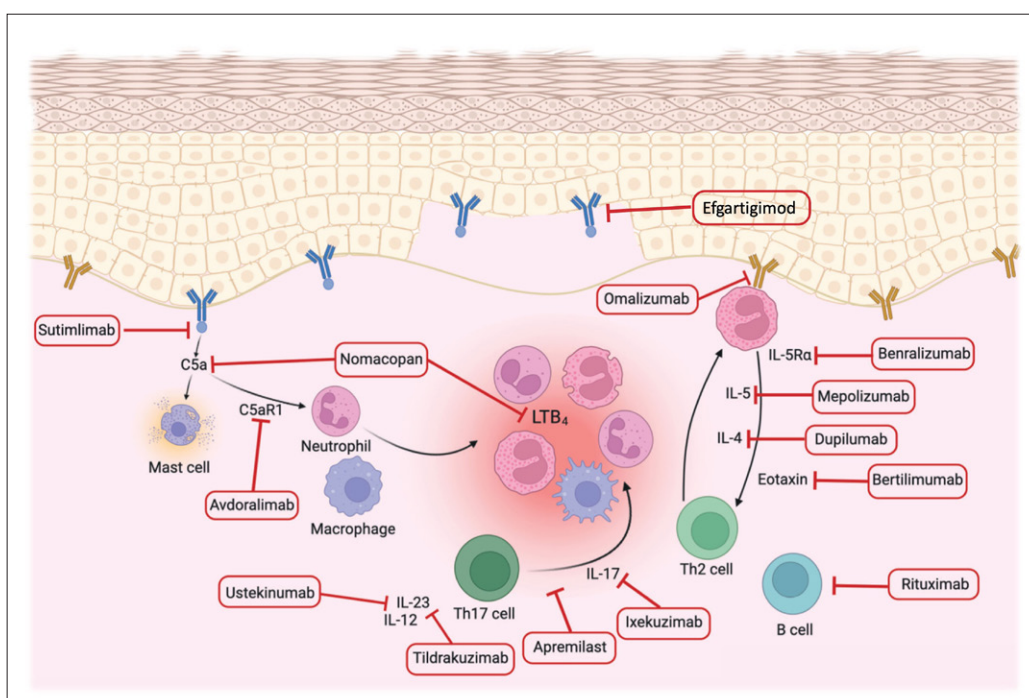
De behandeling van BP met dupilumab, een interleukin-4 receptor antagonist, is een veelbelovende strategie, waarbij is gebleken dat dupilumab snel werkt en veilig lijkt te zijn. [10] Op dit moment is er een lopende fase III gerandomiseerde, dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie met dupilumab voor de behandeling van BP (Clinical trial gov: NCT: 04206553).

Andere biologics

Er zijn momenteel diverse behandlungsstrategieën in ontwikkeling die mogelijk een belangrijke rol kunnen spelen in de toekomst in de behandeling van BP. Deze omvatten het specifiek richten op 1) moleculen die gerelateerd zijn aan eosinofiele granulocyten (bertilimumab en mepolizumab) en 2) het complement systeem. Daarnaast worden ook de interleukine (IL)-17 en IL-23 antagonisten onderzocht, evenals het recyclen van serum IgG (zie tabel 2). De toekomst zal moeten uitwijzen of deze medicijnen daadwerkelijk een cruciale rol kunnen spelen binnen het behandelarsenaal.

GENEESMIDDELEN GEÏNDUCEERDE BP

Bij geneesmiddelen geïnduceerde BP is er steeds meer bewijs dat het stoppen van het medicijn van essentieel belang is,



Figuur 2. Huidige en mogelijke toekomstige targets in bulleus pemfigoid. [14]

naast de reguliere behandeling om relapsen te voorkomen. [11] Hoewel de presentatie van BP aanvankelijk ernstiger kan zijn bij DPP4i geïnduceerde BP, verschilt de behandeling niet van het reguliere type, maar het staken van het anti-diabetische medicijn lijkt noodzakelijk.

Volgens de richtlijnen is ICIs-geïnduceerde BP een ernstige bijwerking waarbij het middel onmiddellijk moet worden gestaakt. Na het stoppen van de ICIs wordt geadviseerd om systemische immunosuppressiva, waaronder hoge doses corticosteroiden, te gebruiken. Er is nog altijd discussie over het gebruik van biologics in de behandeling van ICIs-geïnduceerde BP. Verschillende caseseries hebben het gunstige effect van biologics zoals rituximab en dupilumab beschreven bij de behandeling van ICIs-gerelateerde BP. [12] Echter, de veiligheid van deze strategie dient nog verder onderzocht te worden. [13]

LEERPUNTEN

- Patiënten met bulleus pemfigoïd zijn kwetsbare ouderen.
- De hoekstenen van de behandeling zijn lokale of systemische corticosteroiden.
- Er is een grote behoefte aan meer veilige en effectieve behandelingen voor deze patiëntengroep.

TREFWOORDEN

Bulleus pemfigoïd - kwetsbare ouderen – behandeling – prednison – rituximab - dupilumab

LITERATUUR

1. Meijer JM, Diercks GFH, De Lang EWG, Pas HH, Jonkman MF. Assessment of diagnostic strategy for early recognition of bullous and nonbullous variants of pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2019 Feb 1;155(2):158–65.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet.* 2013 Jan;381(9863):320–32.
3. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, et al. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2022 Oct 1;36(10):1689–704.
4. Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res.* 2018 Feb 21;66(1):6–17.
5. Kridin K, Bergman R. Mortality in patients with bullous pemphigoid: A retrospective cohort study, systematic review and meta-analysis. *Acta Dermato Venereologica.* 2018;0.
6. Verheyden M, Bilgic A, Murrell D. A systematic review of drug-induced pemphigoid. *Acta Dermato Venereologica.* 2020;100(15):adv00224.
7. Singh S, Kirtschig G, Anchan VN, Chi CC, Taghipour K, Boyle RJ, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023 Aug 11;2023(11).
8. Chebani R, Lombart F, Chaby G, Dabban A, Debarbieux S, Viguier MA, et al. Omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid resistant to first-line therapy: a French national multicentre retrospective study of 100 patients. *Br J Dermatol.* 2024 Jan 23;190(2):258–65.
9. Toh WH, Lee HE, Chen CB. Targeting type 2 inflammation in bullous pemphigoid: current and emerging therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne).* 2023 Aug 8;10.
10. Learned C, Cohen SR, Cunningham K, Alsukait S, Santiago S, Lu J, et al. Long-term treatment outcomes and safety of dupilumab as a therapy for bullous pemphigoid: A multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Aug;89(2):378–82.
11. Tzanani I, Tzachy-Suissa I, Barzilai A, Pavlotsky F, Lyakhovitsky A, Baum S. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evaluation of clinical course and treatment response. *Clin Exp Dermatol.* 2023 Jul 21;48(8):873–80.
12. Shipman WD, Singh K, Cohen JM, Leventhal J, Damsky W, Tomayko MM. Immune checkpoint inhibitor-induced bullous pemphigoid is characterized by interleukin (IL)-4 and IL-13 expression and responds to dupilumab treatment. *Br J Dermatol.* 2023 Aug 24;189(3):339–41.
13. Guerrero-Juarez CF, Goyal PK, Amber KT. Targeting interleukin (IL)-4/IL-13 in immune checkpoint inhibitor-induced bullous pemphigoid: a cautionary note on the beneficial effect of T helper 2 immunity in melanoma and immunotherapy. *Br J Dermatol.* 2023 Dec 20;190(1):137–8.
14. Rashid, Hanan Autoimmune bullous diseases DOI: 10.33612/diss.219399495

CORRESPONDENTIEADRES

Joost Meijer

E-mail: j.m.meijer@umcg.nl