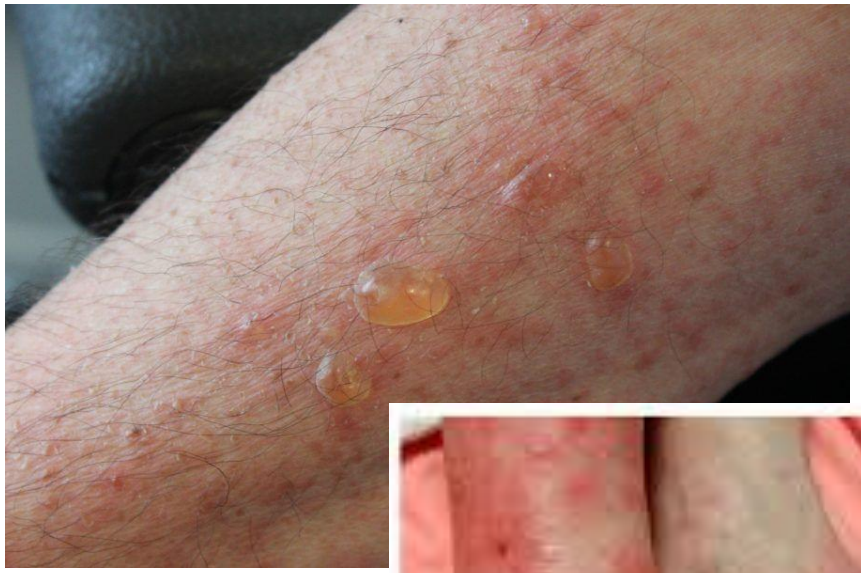
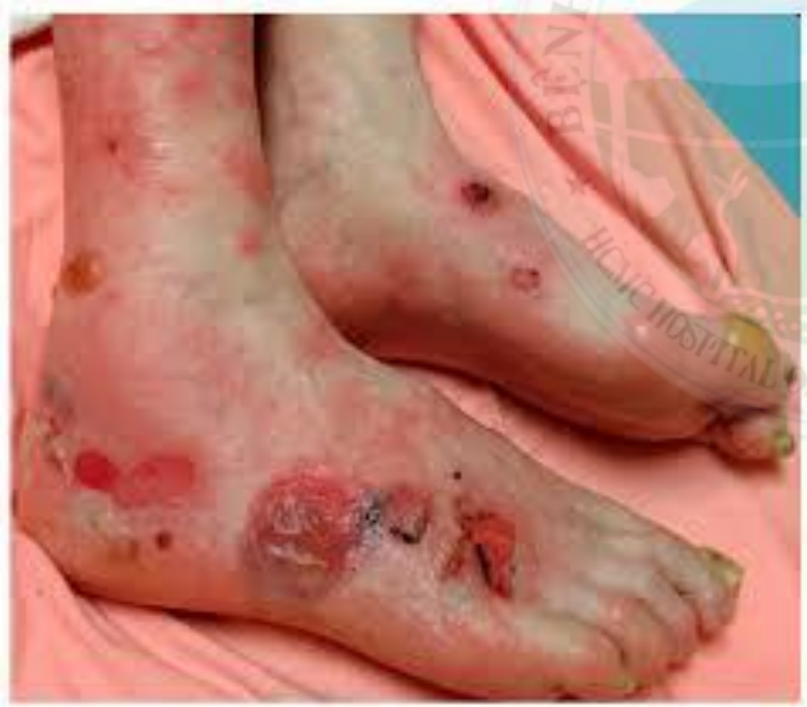
CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ PEMPHIGOID BỌNG NƯỚC

ThS. BS. Quách Ngọc Linh

Khoa Lâm sàng 2 – Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh

ĐẶT VẤN ĐỀ





Pemphigoid bọng nước

- Tỷ lệ mắc cao ở người lớn tuổi
- Cortcoid hiệu quả nhưng nhiều biến chứng nghiêm trọng
- Đối mặt với các trường hợp kháng trị

NỘI DUNG

- TỔNG QUAN VỀ PEMPHIGOID BỌNG NƯỚC
- CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ PEMPHIGOID BỌNG NƯỚC
- KẾT LUẬN

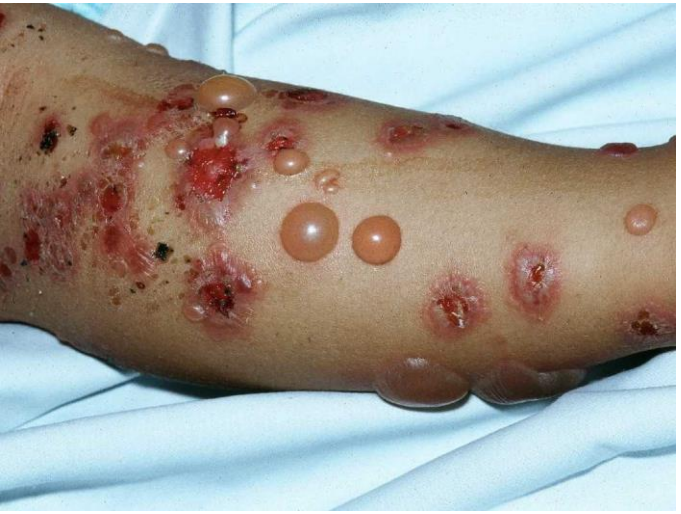
TỔNG QUAN

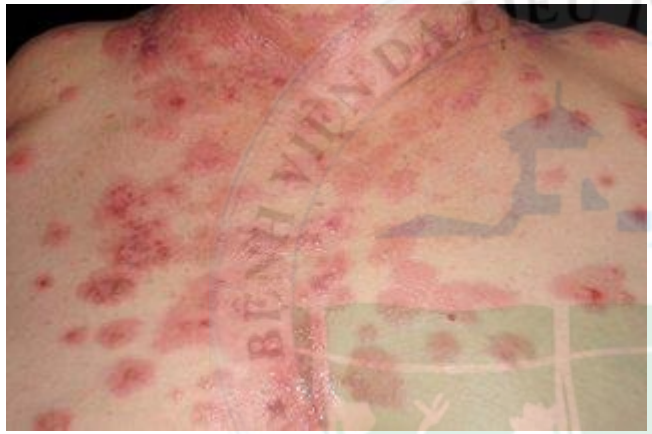
- Pemphigoid bọng nước là bệnh da bóng nước tự miễn dưới thượng bì, chiếm tỷ lệ cao nhất (70%) trong số các bệnh bóng nước tự miễn dưới thượng bì

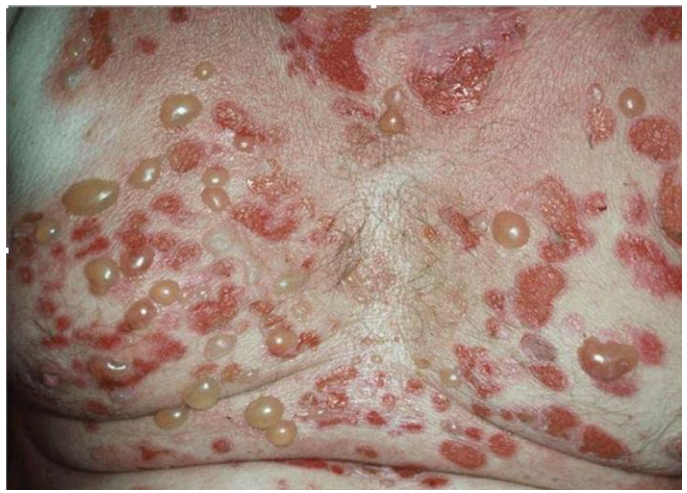
- Tại châu Âu, tỷ lệ mắc dao động 2,5 - 42,8 cases/1 triệu người; tỷ lệ mắc hằng năm ở châu Á là 2.6 - 7.5 cases/1 triệu người. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc pemphigoid trong tổng số các bệnh bóng nước tự miễn là 9.9%

- Bệnh thường gặp nhất ở người lớn tuổi (60 – 80 tuổi), hiếm gặp ở trẻ em.
- Bệnh gia tăng theo tuổi. Bệnh ≥ 90 tuổi có nguy cơ cao gấp 300 lần so với người ≤ 60 tuổi

LÂM SÀNG







- Khởi phát bằng sẩn ngứa, mày đay kéo dài trước khi có bóng nước
- BP điển hình: bóng nước 1- 4 cm/da đỏ, căng, không sẹo khi lành, Nikolsky (-).
- 20% BP không có bóng nước điển hình (dát đỏ, mày đay, sẩn ngứa, vết trợt do cào gãi)

→ **dễ chẩn đoán nhầm**

YẾU TỐ NGUY CƠ

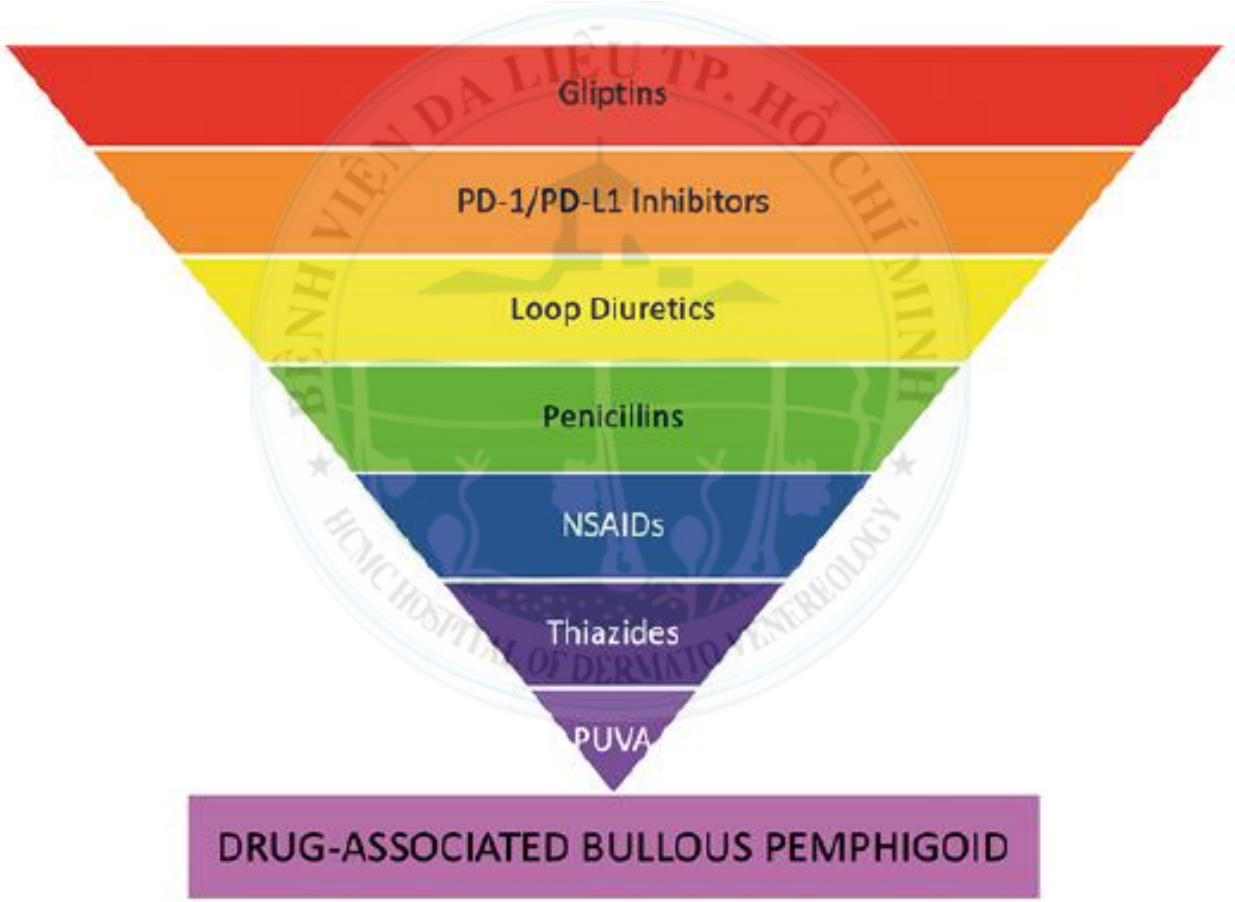
Bệnh đồng mắc

Gen nhạy cảm

Thuốc

Tuổi

THUỐC LIÊN QUAN PEMPHIGOID BỌNG NƯỚC



BỆNH ĐỒNG MẮC

Factor	Odds ratio	References
Old age	ND	[24, 26]
Neurologic diseases	6.9–10.5	[48, 53, 55, 57]
Dementia (including Alzheimer's disease)	2.2–6.8	[50–54, 57]
Parkinson's disease	2.2–9.0	[50–54, 57]
Cerebrovascular disease	1.8–3.3	[50, 51, 54, 57]
Psychiatric disorders (unipolar, bipolar)	5.2	[52, 57]
Epilepsy	1.7–7.8	[49–51, 57]
Chronic drug intake		
Psycholeptics (phenothiazines)	3.7	[52]
Spironolactone	2.3–3.1	[52, 61]
Loop diuretics (furosemide, bumetanide)	2.0–3.8	[62]
Malignant diseases (total)	ND	[65]
Hematological malignancies	2.5	[69]
Psoriasis	2.0	[50]
Diabetes mellitus	3.5	[75]

ND not determined

Người lớn tuổi đồng mắc nhiều bệnh, tỷ lệ tử vong 1 năm là 23%

CHẨN ĐOÁN

MDHQTT:

- ✓ Kháng thể IgG có thể kèm bổ thể C3 lắng đọng thành dải dọc màng đáy

MDHQGT:

- ✓ Huyết thanh bệnh nhân có kháng thể IgG chống lại màng đáy

Bóng nước dưới thượng bì, xâm nhập tb bạch cầu ái toan, trung tính, lympho trong bọng nước

Kiểm soát bệnh	• thời điểm mà các tổn thương mới hoặc triệu chứng ngứa không còn xuất hiện nữa và các tổn thương cũ bắt đầu lành lại.
Tái phát	• Ở những bệnh nhân đã kiểm soát bệnh xuất hiện ≥ 3 tổn thương mới/tháng hoặc một thương tổn lớn (>10 cm) không lành trong vòng 1 tuần; hoặc tiến triển của những tổn thương hiện có hoặc ngứa hàng ngày
Kháng trị	• Tổn thương không kiểm soát được (bao gồm sự xuất hiện liên tục của mụn nước mới hoặc không lành tổn thương cũ) sau khi điều trị tích cực trong nhiều tuần bằng corticosteroid tại chỗ và toàn thân kết hợp

Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(10):1689-1704.

S2k 2019 (JDDG)

Recommendation	Strength	Agreement
For *mild bullous pemphigoid*, topical treatment with clobetasol propionate is recommended.	↑↑	Strong consensus (100 %)*
For *moderate bullous pemphigoid*, topical treatment with clobetasol propionate is recommended; combination with systemic treatment may be recommended, if required.	↑↑/↑	Consensus (89 %)*
For *severe bullous pemphigoid*, topical treatment with clobetasol propionate is recommended, usually in combination with systemic treatment.	↑↑	Strong consensus (100 %)*

*No new vote, as this recommendation was adopted from the previous guideline version.

Recommendation	Strength
For systemic treatment, it is recommended to start patients on a dose of 0.5 mg/kg/day of prednisolone equivalent (possibly lower), potentially in combination with adjuvant immunosuppressive/immunomodulatory therapy.	↑↑
Alternatively, the following drugs may be recommended either as monotherapy or as adjuvant treatment in combination with corticosteroids: (strictly alphabetical order): ▸ Azathioprine: 2–2.5 mg/kg/day PO (normal TPMT activity required) (only as adjuvant therapy) ▸ Dapsone: up to 1.5 mg/kg/day PO (as adjuvant or systemic monotherapy) ▸ Doxycycline**: 200 mg/day PO as monotherapy or in combination with nicotinamide** (up to 2 g/day) PO (as adjuvant or sole systemic therapy) ▸ Methotrexate**: (up to 20 mg every week; in children 10–20 mg/m² every week) PO or SQ (as adjuvant or systemic monotherapy) ▸ Mycophenolate mofetil**: (2 g/day; in children 15–30 mg/kg/day; maximum daily dose: 2 g) or mycophenolic acid**: (1.44 g/day) PO (only as adjuvant therapy)	↑
For patients who do not achieve clinical remission while on the recommended induction therapies, the following therapeutic options a) May be recommended: ▸ High-dose intravenous immunoglobulins** (2 g/kg per cycle; 4–6 weeks intervals) ▸ Immunoadsorption/plasmapheresis ▸ Anti-CD20 antibodies (e.g., rituximab 1 g given twice, on day 0 and on day 14–21)	↑
b) May be considered: ▸ Cyclophosphamide (2 mg/kg/day PO or 15–20 mg/kg IV at 4-week intervals) ▸ Anti-IgE monoclonal antibodies**.	0

*No new vote, as this recommendation was adopted from the previous guideline version; **o

Guideline S2K 2022 (EADV)

Mild and moderate BP (BPDAI score <20 and BPDAI score ≥ 20 < 57, respectively)‡

- **First choice**
  - **In localized BP**, apply potent or super potent topical corticosteroids on lesions only (*may be considered*§)
  - **In non-localized mild and moderate BP**
  - Superpotent topical corticosteroids applied twice or once a day, on whole body except the face (*is recommended*)
  - Oral corticosteroids, at an initial dose of 0.5 mg/kg/day prednisone or prednisolone (*is recommended*);
- **Second choice (may be recommended)**
  - Doxycycline
  - Dapsone

Severe BP (BPDAI score ≥ 57)

- **First choice, two treatments *are recommended***
  - Superpotent topical corticosteroids, twice or once a day, on whole body (except the face), or
  - Oral corticosteroids at an initial dose of oral prednisone 0.5 mg/kg/day
    - Note: in patients who do not achieve disease control within 1-3 weeks with 0.5 mg/kg prednisone, two options *may be considered*
      - to increase the dose of prednisone up to 0.75 mg /kg
      - to add superpotent topical corticosteroids

Corticosteroid-dependent or relapsing BP

- **Several alternative choices as adjunctive therapy *may be considered***
  - Combination with or introduction of a conventional immunosuppressive drug
    - Methotrexate
    - Azathioprine
    - Mycophenolate
- **In patients in poor general condition and/or in those with contraindications to immunosuppressive drugs, the following options *may also be considered***
  - Doxycycline
  - Dapsone
  - Omalizumab

Treatment-recalcitrant BP (resistant to 0.75 mg/kg/day of prednisone)

- **Combination with and/or introduction of conventional immunosuppressants *may be considered***
  - Methotrexate
  - Azathioprine
  - Mycophenolate mofetil
- **Other therapeutic options, which have not been validated in this setting, *may be considered* (without any prioritization)**
  - B-cell depletion therapy with anti-CD20 mAb (rituximab)
  - Omalizumab
  - Dupilumab
  - Intravenous immunoglobulins
  - Immunoadsorption

Điểm mới trong điều trị tại chỗ

Clobetasol propionate 0,05%

- **Lượng thuốc** sử dụng tùy thuộc mức độ, bôi toàn bộ vùng da (trừ mặt)
  - ✓ BP khu trú: 10 g/ngày, 1 lần/ngày (chỉ bôi vùng tổn thương)
  - ✓ BP nhẹ và trung bình: 20-30 g/ngày, 1-2 lần/ngày
  - ✓ BP nặng: 30-40 g/ngày, 2 lần/ngày
- **Mục tiêu:** đến khi đạt được kiểm soát bệnh thì tiếp tục dùng cùng liều lượng thêm 15 ngày sau đó giảm liều dần
- **Giảm liều:**
  - ✓ Điều trị hàng ngày trong tháng đầu tiên
  - ✓ Điều trị cách ngày trong tháng thứ 2
  - ✓ Điều trị 2 lần/tuần trong tháng thứ 3
  - ✓ Điều trị 1 lần/tuần trong tháng thứ 4
- **Duy trì:** cân nhắc 1 trong 2 phương án sau 4 tháng điều trị
  - ✓ Tiếp tục điều trị duy trì trong 8 tháng với liều 10 g/lần/tuần
  - ✓ Ngưng điều trị tại chỗ

Liệu pháp Corticosteroid toàn thân

Liều khởi đầu

- 0,5 mg prednisone/kg/ngày được khuyến cáo ở những bệnh nhân nhẹ/trung bình và nặng
- Liều prednisone thấp hơn 0,5 mg/kg chưa được xác nhận và dường như thường không hiệu quả.

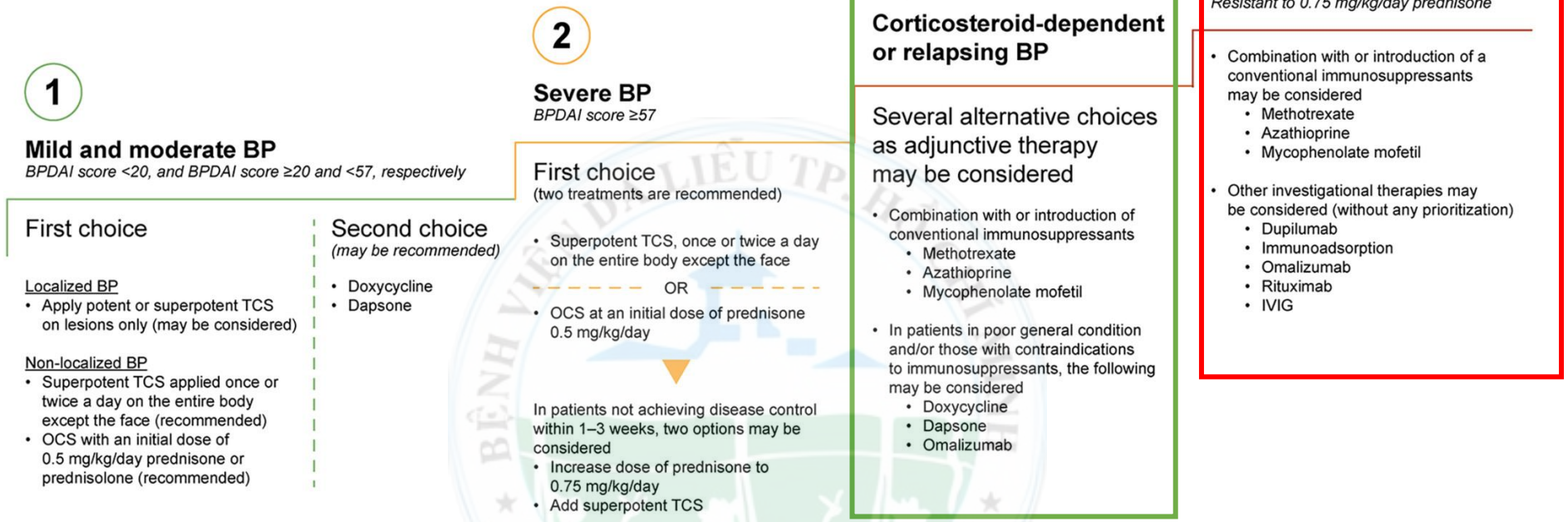
Giảm liều và điều chỉnh liều

- Giảm dần liều trước 15 ngày sau khi kiểm soát bệnh
- Không kiểm soát được bệnh trong vòng 1–3 tuần có thể khuyến cáo tăng liều prednisone lên đến 0,75 mg/ngày hoặc thêm corticosteroid tại chỗ

Tái phát và điều chỉnh liều

- Trong trường hợp tái phát trong thời gian giảm liều, khuyến cáo tăng liều lên mức trước đó

Điều trị BP tái phát và kháng trị

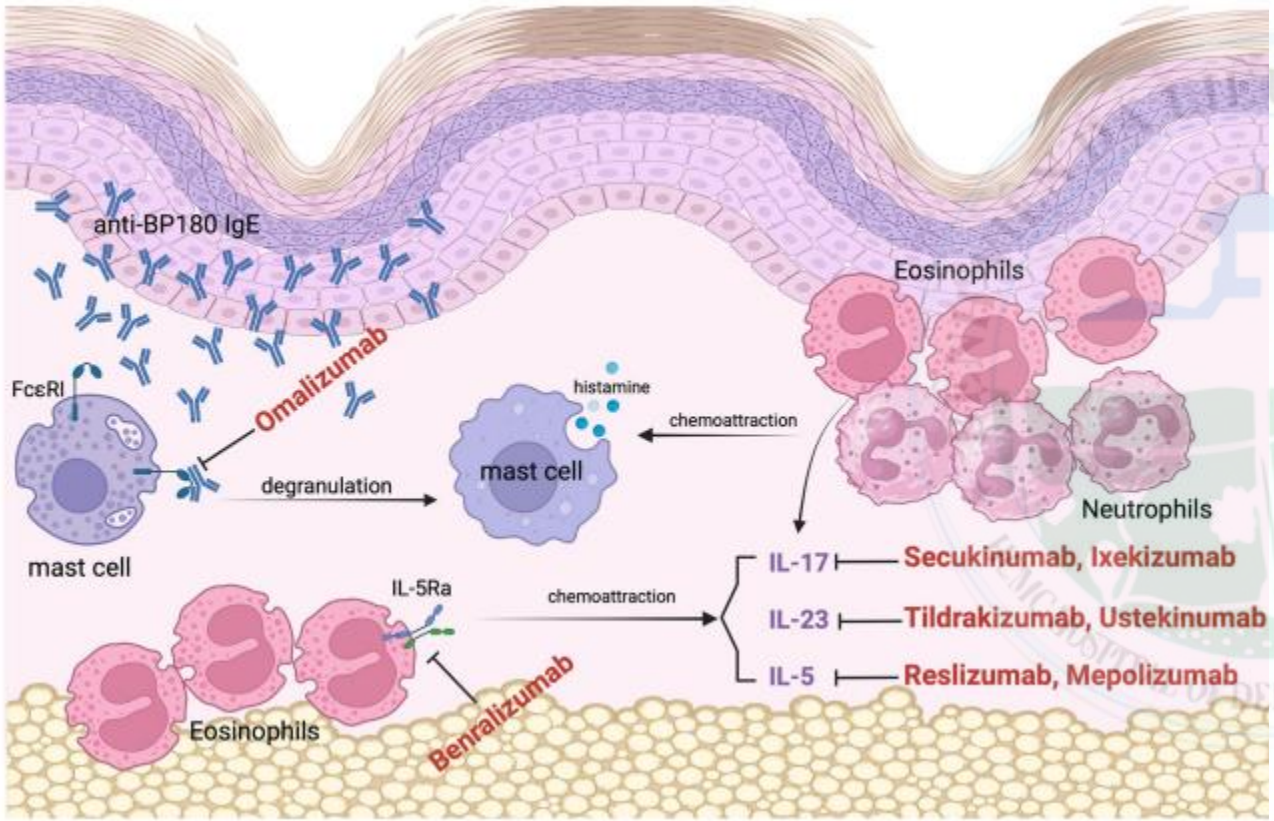


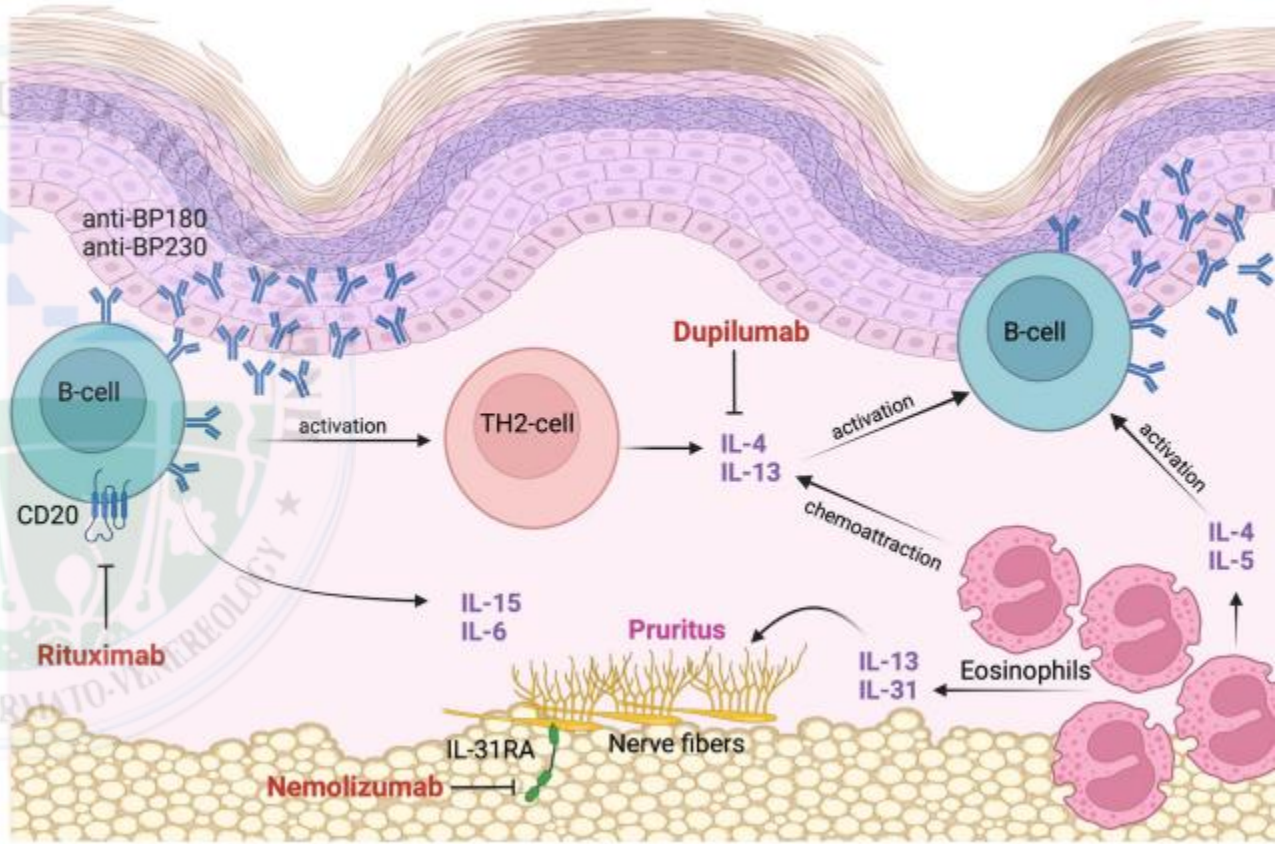
XN theo dõi bệnh

XN ELISA anti-BP180 IgG vào ngày 0, 60, 150

Giảm không quá ±20% giá trị giữa ngày 0-60 → yếu tố dự báo bệnh tái phát trong năm đầu tiên

Giá trị thấp và âm tính của ELISA-BP180 (< 27 U/mL) vào ngày 150 → yếu tố dự báo thuyên giảm lâu dài (90%)


anti-BP180 IgE
Omalizumab
FcεRI
histamine
chemoattraction
degranulation
mast cell
mast cell
Eosinophils
Neutrophils
IL-17
Secukinumab, Ixekizumab
IL-23
Tildrakizumab, Ustekinumab
IL-5
Reslizumab, Mepolizumab
IL-5Ra
chemoattraction
Eosinophils
Benralizumab


anti-BP180
anti-BP230
B-cell
CD20
Rituximab
activation
TH2-cell
Dupilumab
IL-4
IL-13
activation
B-cell
activation
chemoattraction
IL-4
IL-5
IL-15
IL-6
Pruritus
IL-13
IL-31
Eosinophils
IL-31RA
Nerve fibers
Nemolizumab

RITUXIMAB

- Off-label trong điều trị pemphigoid bọng nước
- Chỉ định: BP kháng trị hoặc BN CCĐ với thuốc UCMD

Authors	Drug	No. of Patients	Dose	Efficacy	Safety	Associated Therapy
Schmidt et al., (2015) [20]	Rituximab	13	500 mg weekly for 4 weeks	>90%	infections	PDSN
Polansky et al., (2019) [21]	Rituximab	20	1 g repeated in 2 weeks or 375 mg/m^2 weekly for 4 weeks	75%	infections	PDSN, MFM, AZA, MTX
Tovanabutra et al., (2019) [22]	Rituximab	38	1 g repeated in 2 weeks or 375 mg/m^2 weekly for 4 weeks	76%	-	PDN
Lamberts et al., (2018) [23]	Rituximab	28	500 or 1000 mg on days 1 and 15	67,9	-	-
Ahmed et al., (2015) [26]	Rituximab	12	4 weekly infusions of 375 mg/m^2	100%	-	IVIg
Kremer et al., (2018) [28]	Rituximab	62	initial dose of 375 mg/m^2 every 1–4 weeks to 500 mg weekly for 2 weeks	85%	infections, anemia, neutropenia, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), drug fever, acute pruritus, peripheral arterial occlusive disease and tachycardia.	-

PDSN = prednisolone; MFM = mycophenolate mofetil; MTX = methotrexate; PDN = prednisone; IVIg = intravenous immunoglobulin; AZA = azathioprine.

DUPILUMAB

- Dupilumab là kháng thể đơn dòng IgG4 nguồn gốc từ người ức chế con đường tín hiệu **IL-4 và IL-13**

Case Reports > JAMA Dermatol. 2018 Oct 1;154(10):1225-1226.
doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2526.

Dupilumab for the Treatment of Recalcitrant Bullous Pemphigoid

Alex Kaye [1], Samantha C Gordon [1], Sandhya C Deverapalli [1], Min Ji Her [1], David Rosmarin [1]

Affiliations + expand

PMID: 30140849 DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.2526

Nam 80 tuổi, BP , đáp ứng kém với prednisolon. Nhiễm lao và HBV

- Dupilumab 600mg TDD -> 300mg mỗi 2 tuần

→ Ngứa ↓ trong tuần đâu

→ Sau 3 tháng, hết hoàn toàn bóng nước, KT kháng BP180 và BP230 dưới ngưỡng phát hiện

→ Sau 10 tháng, không tổn thương mới

DUPILUMAB

Multicenter Study > J Am Acad Dermatol. 2020 Jul;83(1):46-52.
doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.089. Epub 2020 Mar 13.

Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series

Rana Abdat [1], Reid A Waldman [2], Valeria de Bedout [3], Annette Czernik [4], Michael Mcleod [1], Brett King [5], Samantha Gordon [1], Razzaque Ahmed [1], Anna Nichols [3], Marti Rothe [2], David Rosmarin [6]

13 BN kháng trị, tuổi trung bình 76,8, đã điều trị: prednisolon, MTX, MMF, doxycycline + niacinamid, IVIg, Rituximab

- Dupilumab 600mg TDD -> 300mg mỗi 2 tuần

→ 92,3% BN sạch tổn thương/đáp ứng hài lòng; 53,8% BN sạch tổn thương; 84,6% BN hết ngứa hoàn toàn.

→ Thời gian điều trị trung bình 5 tháng, đáp ứng trung bình xuất hiện sau 2 thán

OMALIZUMAB

- Omalizumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp gắn đặc hiệu với IgE tự do

Comparative Study > Am J Clin Dermatol. 2019 Apr;20(2):209-216.
doi: 10.1007/s40257-018-0401-6.

Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature

Noa Kremer [1 2], Igor Snast [3 4], Efrat Solomon Cohen [3 4], Emmilia Hodak [3 4], Daniel Mimouni [3 4], Moshe Lapidoth [3 4], Sigal Mazor [5], Assi Levi [3 4]

Treatment options				Comments
Omalizumab	IgE	NCT04128176	Open-label, noncontrolled, phase III, ongoing	• Multiple case reports: omalizumab effectively reduced the severity of BP by diminishing itching and blister counts, and enables a reduction in corticosteroid dosage in responsive patients • Case study: 68-year-old man diagnosed with a severe and atypical form of BP, characterized by anti-BP230 IgE and anti-p200 IgG, was effectively treated with omalizumab • Case series: six BP patients with severe symptoms, intense itching, and either insufficient response to systemic corticosteroids or contraindications for them. Omalizumab led to significant improvement in itching, re-epithelialization, and enhancement in BPDAI scores. The treatment was well tolerated, and no adverse effects were reported • Retrospective study: 77% of BP patients who failed multiple lines of treatment achieved complete remission, and complete remission was more common in patients with elevated serum baseline levels of anti-BP180-NC16A IgE

OMALIZUMAB

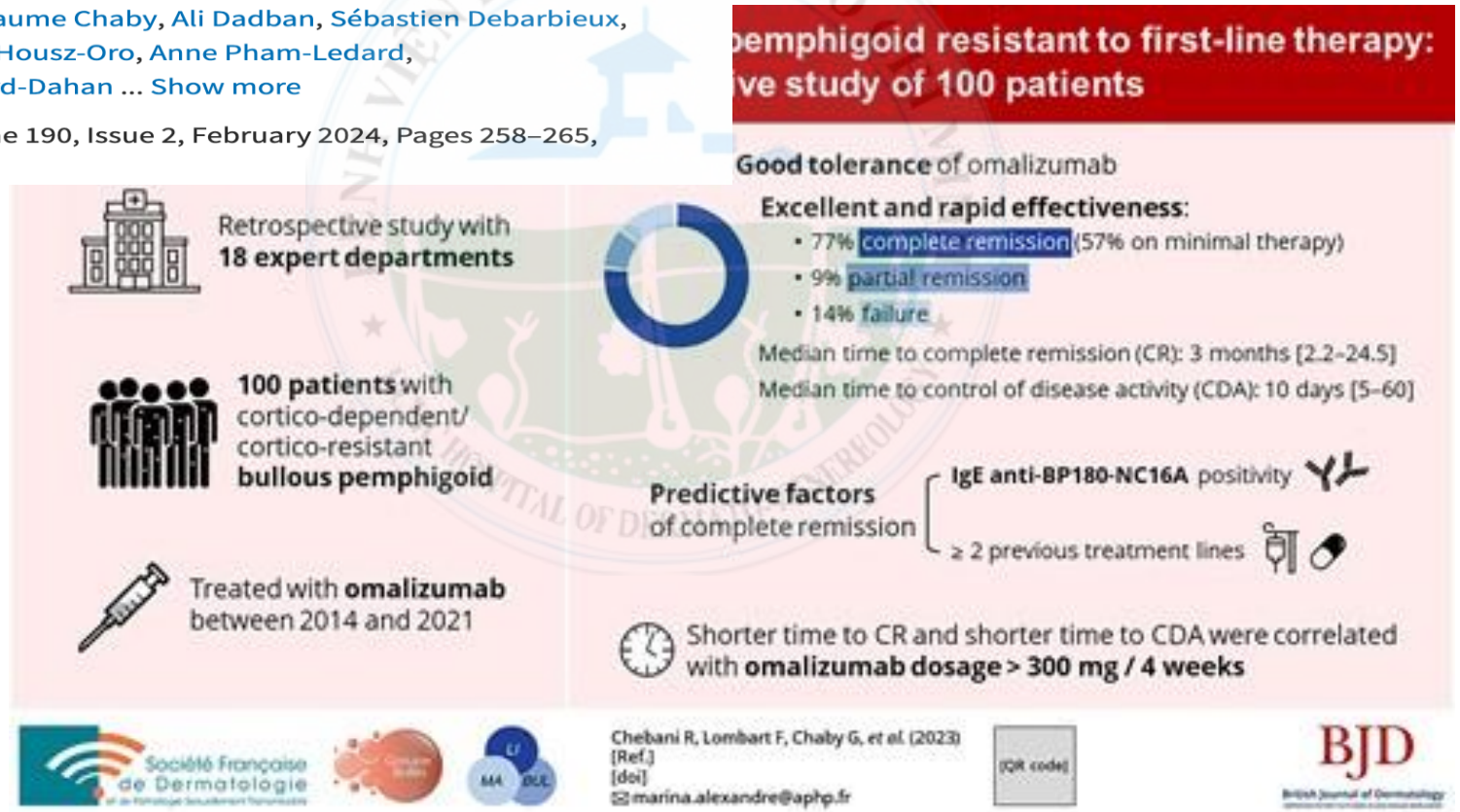
JOURNAL ARTICLE

Omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid resistant to first-line therapy: a French national multicentre retrospective study of 100 patients

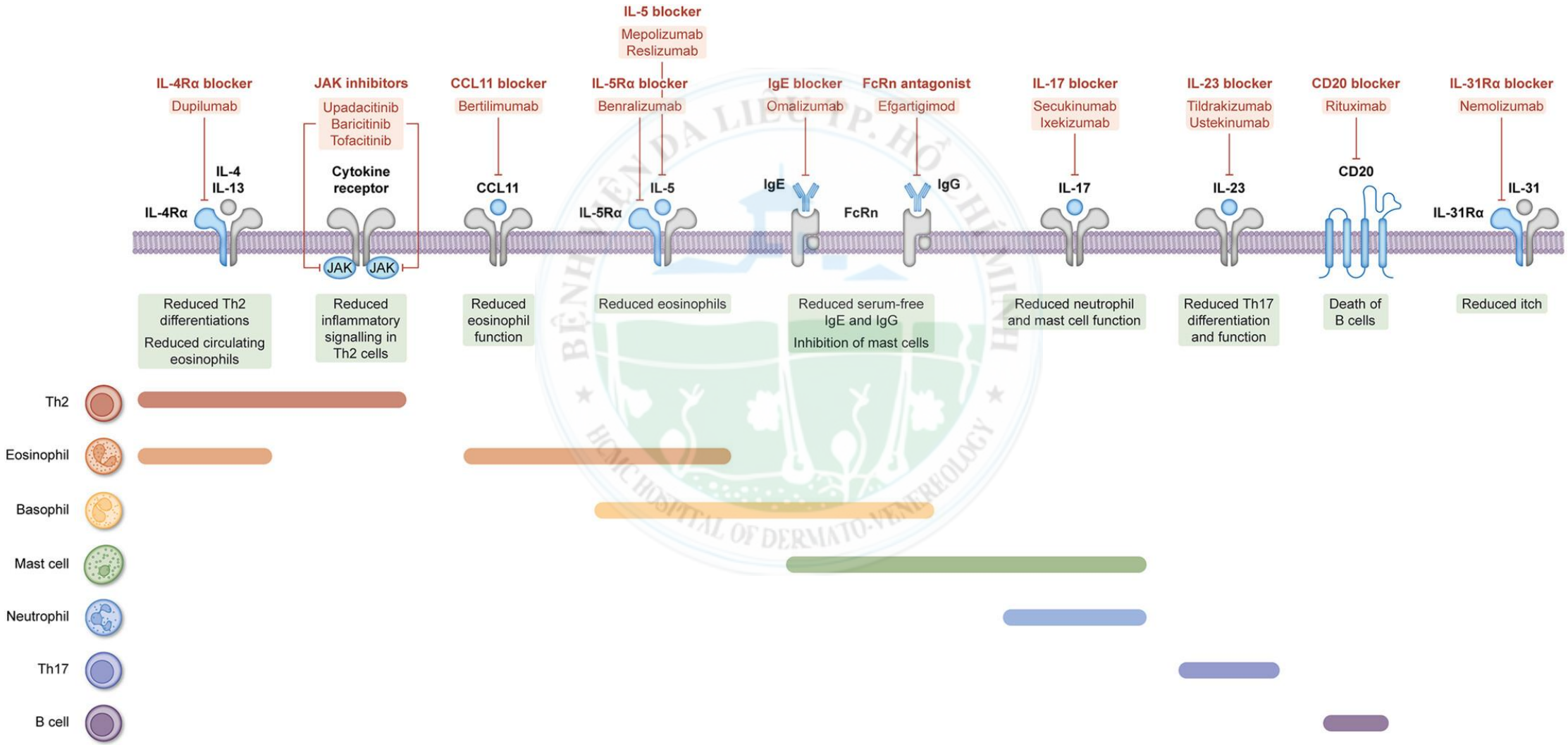
Get access >

Réda Chebani, Florian Lombart, Guillaume Chaby, Ali Dadban, Sébastien Debarbieux, Manuelle-Anne Viguier, Saskia Ingen-Housz-Oro, Anne Pham-Ledard, Christophe R Bedane, Catherine Picard-Dahan ... Show more

British Journal of Dermatology, Volume 190, Issue 2, February 2024, Pages 258–265, https://doi.org/10.1093/bjd/ljad369



HƯỚNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ BP



KẾT LUẬN

- Pemphigoid bọng nước là bệnh lý da bóng nước tự miễn dưới thượng bì mà việc điều trị vẫn còn nhiều thách thức

- Điều trị lâu dài bằng các thuốc ức chế miễn dịch toàn thân vẫn là phương pháp điều trị chính trong pemphigoid bọng nước, nhưng cần chú ý các tác dụng phụ và biến chứng do điều trị

- Rituximab, Dupilumab, Omalizumab có thể là những lựa chọn điều trị cho pemphigoid bọng nước kháng trị

XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN
SỰ THEO DÕI CỦA QUÝ ĐỒNG NGHIỆP