



Τι νεότερο στο θεραπευτικό τοπίο του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς;

Ευθυμία Σουρά¹, Μαρία Γεροχρήστου², Θεοδώρα Δούβαλη², Παναγιώτης Κοτίτσας¹, Βασιλική Χασάπη², Αλέξανδρος Στρατηγός¹

¹1^η Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Νοσοκ. «Ανδρέας Συγγρός»

²Κρατική Κλινική Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Νοσοκ. «Ανδρέας Συγγρός»

What's new in the therapeutic landscape of Bullous Pemphigoid?

Efthymia Soura¹, Maria Gerochristou², Theodora Douvali², Panagiotis Kotitsas¹, Vassiliki Chasapi², Alexander Stratigos¹

¹1st University Clinic of Dermatology – Venereology, “Andreas Syggros” Hospital

²State Clinic of Dermatology – Venereology, “Andreas Syggros” Hospital

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (BP) αποτελεί τη συχνότερη αυτοάνοση πομφολυγώδη δερματοπάθεια και προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένα άτομα. Αν και τα συστηματικά κορτικοστεροειδή παραμένουν η βασική θεραπεία, η διαχείριση ανθεκτικών ασθενών συνεχίζει να αποτελεί σημαντική πρόκληση. Τα τελευταία χρόνια έχουν διερευνηθεί στοχευμένες θεραπείες με αναστολείς κυτταροκινών, μονοκλωνικά αντισώματα και μικρά μόρια, με στόχο την αναστολή κεντρικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών της νόσου. Διαθέσιμα φάρμακα που χρησιμοποιούνται μέχρι στιγμής για τη θεραπεία άλλων νοσημάτων αλλά φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία του BP συμπεριλαμβάνουν το omalizumab, το dupilumab, το rituximab και τους αναστολείς JAK. Παρά τις αρχικές απογοητεύσεις με παλαιότερα ελπιδοφόρα φάρμακα, νεότεροι θεραπευτικοί παράγοντες δείχνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε πρώιμες κλινικές ή in vitro μελέτες. Η περαιτέρω εμβάθυνση στους μηχανισμούς της νόσου είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη πιο στοχευμένων, αποτελεσματικών και ασφαλών θεραπευτικών παρεμβάσεων για ασθενείς με ανθεκτική νόσο.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, νέες θεραπείες.

ABSTRACT

Bullous pemphigoid (BP) is the most common autoimmune blistering dermatosis, predominantly affecting the elderly. While systemic corticosteroids remain the cornerstone of treatment, the management of treatment-resistant cases continues to represent a significant clinical challenge. In recent years, targeted therapies—including cytokine inhibitors, monoclonal antibodies, and small molecules—have been investigated with the aim of disrupting key pathogenic pathways involved in BP. Several agents currently approved for other indications have shown potential efficacy in BP, including omalizumab, dupilumab, rituximab, and JAK inhibitors. Despite initial setbacks with previously promising therapies, newer therapeutic candidates have shown encouraging results in early-phase clinical trials or in vitro studies. A deeper understanding of the underlying disease mechanisms is essential for the development of more targeted, effective, and safer treatment strategies for patients with refractory disease.

KEYWORDS: Bullous pemphigoid, new treatments.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (BP) θεωρείται ως η πιο κοινή πομφολυγώδης νόσος του δέρματος. Επηρεάζει κυρίως ηλικιωμένους και κλινικά χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό ο οποίος μπορεί να συνοδεύεται από εμφάνιση τεταμένων πομφολύγων, ερύθημα ή και κνιδωτικές βλάβες. Η συνολική επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από 1.21 έως 2.17 ανά 100,000 ανά έτος αλλά αυξάνεται σε 15–33 ανά 100,000 ανά έτος για τους πληθυσμούς ηλικίας άνω των 80 ετών. Η επίπτωση της νόσου έχει διπλασιαστεί στην Ευρώπη κατά τη τελευταία 10-ετία κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, τη πολυφαρμακία και την βελτιωμένη πρόσβαση σε διαγνωστικές μεθόδους¹.

Καθώς, όπως προαναφέρθηκε, η νόσος προσβάλλει τους ηλικιωμένους, έχει συσχετιστεί με σοβαρές συννοσηρότητες. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέφερε ότι η πλειοψηφία των ασθενών με BP παρουσίαζαν τουλάχιστον μια συννοσηρότητα, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη και νευρολογικών νοσημάτων και βίωναν βασανιστικό κνησμό ή και πόνο². Λόγω αυτών το 31% και 38% των ασθενών παρουσίαζαν κατάθλιψη και άγχος, αντίστοιχα^{2,3}. Επιπλέον, η νόσος έχει συσχετιστεί και με σημαντική θνησιμότητα. Σε σύγκριση με άτομα του γενικού πληθυσμού της ίδιας ηλικίας, οι ασθενείς με BP αντιμετωπίζουν 3,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου⁴. Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε θνησιμότητα της τάξεως του 20,6% με κύριους σχετιζόμενους παράγοντες την ηλικία (>78 ετών), τις πολλαπλές συννοσηρότητες και την ενεργότητα της νόσου κατά τη διάγνω-

ση (anti-BP180 autoantibodies >72 U/mL, anti-BP230 > 3 U/mL)⁵.

ΑΔΡΗ ΣΥΝΟΨΗ ΚΛΑΣΣΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΩΝ

Η θεραπευτική προσέγγιση του BP εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου. Η σοβαρότητα της νόσου μπορεί να περιγραφεί με διάφορες μεθόδους. Στο παρελθόν, οι νέες βλάβες καταγράφονταν απλώς με βάση τον αριθμό τους ανά ημέρα (λιγότερες ή περισσότερες από 10). Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, έχει καταστεί επιτακτική η ανάγκη για πιο λεπτομερείς και ακριβείς μεθόδους καταγραφής. Για αυτό το λόγο πλέον χρησιμοποιείται ο δείκτης BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index), ο οποίος συμπεριλαμβάνει, εκτός από τις πομφόλυγες, και τις ερυθρηματώδεις, κνιδωτικές και εκζεματικές βλάβες στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου. Η μέγιστη μέτρηση με το δείκτη αυτόν είναι 360 (120 μονάδες για πομφολυγές/διαβρώσεις, 120 μονάδες για κνιδωτικού τύπου και ερυθρηματώδεις δερματικές βλάβες και 120 μονάδες για διαβρώσεις στους βλεννογόνους) με σκορ ≤ 19 να ισοδυναμεί με ήπια νόσο, ≥ 20 με ≤ 56 με μέτρια νόσο και ≥ 57 με σοβαρή νόσο^{6,7} (Εικόνα 1).

ΚΛΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Σε ασθενείς με ήπια νόσο η θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή θεωρείται επαρκής. Εν γένει προτιμώ-



ΕΙΚΟΝΑ 1 | **A.** Ασθενής με ήπιο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (μονήρης βλάβη), **B.** Ασθενής με μέτριο/σοβαρό πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (εκτεταμένη προσβολή κορμού, άνω και κάτω άκρων).

νται ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή όπως η προπιονική κλομπεταζόλη. Συνιστάται η χρήση 20 έως 30 g ημερησίως σε ήπια έως μέτρια νόσο και 30 έως 40 g/ημέρα σε εκτεταμένη νόσο, αρχικά μία ή δύο φορές την ημέρα, σε ολόκληρο το σώμα, συμπεριλαμβανομένου τόσο του φυσιολογικού δέρματος όσο και του δέρματος με φυσαλίδες και διαβρώσεις, αποφεύγοντας όμως το πρόσωπο μέχρι να επιτευχθεί έλεγχος της δραστηριότητας της νόσου (CDA). Μόλις επιτευχθεί CDA, συνιστάται η συνέχιση της χρήσης τοπικών κορτικοστεροειδών υψηλής ισχύος στην ίδια δόση για 15 ημέρες και, στη συνέχεια, η σταδιακή μείωσή τους σε χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από 4 μήνες (το νωρίτερο) έως και 12 μήνες^{1,8}. Άλλες τοπικές θεραπείες που έχουν χρησιμοποιηθεί εκτός ένδειξης συμπεριλαμβάνουν τους αναστολείς καλσινευρίνης (κυρίως για ειδικές εντοπίσεις και με μέτρια αποτελεσματικότητα)⁽⁹⁾, αντιμικροβιακούς παράγοντες σε επιμολυσμένες βλάβες καθώς και διάφορες ενυδατικές κρέμες.

Σε περιπτώσεις με εκτεταμένη νόσο χορηγούνται συστηματικά κορτικοστεροειδή με δόση έναρξης 0,5 mg/kg σωματικού βάρους και δυνατότητα αύξησης έως και στα 0,75 mg/kg σωματικού βάρους. Αυτές οι αρχικές δόσεις μπορούν να αρχίσουν να μειώνονται 15 ημέρες μετά την επίτευξη CDA. Σε ασθενείς που

δεν επιτυγχάνουν έλεγχο της νόσου εντός 1–3 εβδομάδων με πρεδνιζολόνη 0,5 mg/kg, μπορεί να προταθεί είτε η αύξηση της δόσης της πρεδνιζολόνης έως 0,75 mg/kg/ημέρα είτε η προσθήκη τοπικών κορτικοστεροειδών επιπλέον της δόσης των 0,5 mg/kg/ημέρα πρεδνιζολόνης. Ιδανικά, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν διακόψει τη θεραπεία με τα κορτικοστεροειδή μέσα σε ένα χρονικό διάστημα 6 μηνών από την έναρξη τους¹. Δυστυχώς σε αρκετές περιπτώσεις αυτό δεν είναι εφικτό ενώ ταυτόχρονα, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή έχουν συνδεθεί με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως μυϊκή αδυναμία, αύξηση των τιμών του σακχάρου αίματος, οστεοπόρωση και κατάγματα οστών, καταρράκτη κ.α.¹⁰ Για αυτό το λόγο η έγκαιρη διακοπή τους θεωρείται σημαντική και σε ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις χορηγούνται συνοδευτικές ανοσοκατασταλτικές αγωγές. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η δοξικυκλίνη, η αζαθειοπρίνη, το μυκοφαινολικό οξύ, η δαψόνη, η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη. Οι θεραπείες αυτές μπορούν να αντιμετωπίσουν τη νόσο αποτελεσματικά αν και σε αρκετές περιπτώσεις δύναται να αντενδείκνυνται είτε λόγω επιπλεγμένου ιστορικού των ασθενών, είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο θεραπευτικός αλγόριθμος και ο τρόπος χορήγησης των θεραπειών αυτών συνοψίζεται στην Εικόνα 2.

<p>Ήπια (BPDAI score <20) -Μέτρια νόσος (BPDAI score ≤20->57)</p>	<p>Σοβαρή νόσος (BPDAI score ≤57)</p>	<p>Περιπτώσεις BP με δυσκολίες μείωσης δόσης ΣΚ στα ΣΚ ή με συχνές υποτροπές</p>	<p>Ανθεκτικό BP σε δόση ΣΚ 0,75mg/kg ΣΒ/ημέρα</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 1η επιλογή: ✓ Σε εντοπισμένο BP προτείνεται η χρήση ισχυρών TK τοπικά στις βλάβες ✓ Σε ήπιο/μέτριο BP προτείνεται η χρήση ισχυρών TK ή/και χρήση ΣΚ (prednisone/prednisolone) σε δοσολογία έναρξης 0,5mg/kg ΣΒ/ημέρα • 2η επιλογή (προτείνονται σπανίως): ✓ Doxycycline ✓ Dapsone 	<ul style="list-style-type: none"> • 1η επιλογή ✓ προτείνεται η χρήση ισχυρών TK μια ή δυο φορές την ημέρα σε όλη την επιφάνεια των βλαβών ✓ και χρήση ΣΚ (prednisone/prednisolone) σε δοσολογία έναρξης 0,5mg/kg ΣΒ/ημέρα ✓ Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στα ΣΚ μετά από 1-3 εβδομάδες προτείνεται η αύξηση δόσης ΣΚ στα 0,75mg/kg ΣΒ/ημέρα και η αλλαγή σε πιο ισχυρά TK 	<ul style="list-style-type: none"> • Προτείνεται η προσθήκη μιας συνοδευτικής των κορτικοστεροειδών θεραπείας ✓ Azathioprine ✓ Mycophenolate ✓ Methotrexate • Σε περιπτώσεις αντένδειξης στις προηγούμενες θεραπείες προτείνονται: ✓ Doxycycline ✓ Dapsone ✓ Omalizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Προτείνεται η προσθήκη μιας συνοδευτικής των κορτικοστεροειδών θεραπείας ✓ Azathioprine ✓ Mycophenolate ✓ Methotrexate • Άλλες θεραπείες (σε περίπτωση αντένδειξης των προτεινόμενων θεραπειών ή αποτυχίας) ✓ Rituximab ✓ Omalizumab ✓ Dupilumab ✓ Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη ✓ Ανοσοπροσρόφηση

ΕΙΚΟΝΑ 2 | Θεραπευτικός αλγόριθμος για το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (προσαρμοσμένο από Borradori L. Et al.).

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ (ΕΚΤΟΣ ΕΠΙΣΗΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ)

A. Omalizumab

Στις νεότερες θεραπείες για την αντιμετώπιση του BP συμπεριλαμβάνεται το omalizumab. Το Omalizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντισώματος IgE και δρα αλληλοεπιδρώνοντας με τον Fc-epsilon-RI υποδοχέα που ανευρίσκεται στα ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα και βασεόφιλα¹¹. Το φάρμακο αυτό έχει ένδειξη για τη θεραπεία του άσθματος και της κνίδωσης και μπορεί να χορηγηθεί εκτός ένδειξης και στο BP. Μια πρόσφατη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 100 ασθενείς, ανέφερε ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης της τάξεως του 77%, αν και μόλις 11,6% διατήρησαν αυτό το αποτέλεσμα άνευ θεραπείας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως στην ανταπόκριση δεν έπαιζαν ρόλο τα επίπεδα της IgE στον ορό αλλά τα ειδικά για τη νόσο anti-BP180-NC16A IgE επίπεδα κατά την έναρξη της θεραπείας¹². Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση στην οποία συμπεριλήφθηκαν μελέτες με 363 ασθενείς που έλαβαν Omalizumab με διάφορα θεραπευτικά σχήματα (300 mg/450 mg/600 mg υποδορίως κάθε 2–4 εβδομάδες) ανέφερε πλήρεις ανταποκρίσεις στο 76,13% των ασθενών¹¹. Θα πρέπει να σημειωθεί βέβαια ότι τα αποτελέσματα αυτά προέρχονται από συρραφή δεδομένων από ενδεχομένως ανομοιογενείς μελέτες.

B. Dupilumab

Το dupilumab αποτελεί άλλη μια πιθανή θεραπευτική προσέγγιση για το BP. Το φάρμακο αυτό είναι μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο στοχεύει την υπομονάδα α του υποδοχέα της ιντερλεκίνης 4 (IL-4Rα) επιτυγχάνοντας με αυτό τον τρόπο διπλή αναστολή της IL4 και της IL13. Κύριες ενδείξεις του φαρμάκου είναι η ατοπική δερματίτιδα παιδιών και ενηλίκων και το άσθμα¹³. Αυτή τη στιγμή διενεργείται πολυκεντρική κλινική μελέτη (LIBERTY-BP ADEPT) με σκοπό την αξιολόγηση του φαρμάκου στην θεραπεία του BP στην οποία συμμετέχουν 98 ασθενείς από 52 κέντρα σε 4 Ηπείρους¹⁴. Μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 103 ασθενείς, ανέφερε ότι το 53,4% των ασθενών πέτυχαν CR μέσα σε διάστημα 4 εβδομάδων από την έναρξη θεραπείας με το ποσοστό αυτό να αυξάνεται στο 95,7% μέχρι την εβδομάδα 52. Ο κνησμός, ο οποίος αποτελεί και βασικό σύμπτωμα της νόσου είχε εξαλειφθεί πλήρως έως την εβδομάδα 24¹⁵. Παρόμοια αποτελέσμα-

τα αναφέρθηκαν και σε παλαιότερες μελέτες όπως εκείνη από τους Zhao *et al.* στην οποία συμμετείχαν 146 ασθενείς με BP¹⁶. Από αυτούς, το 87,0% πέτυχε έλεγχο της νόσου εντός 4 εβδομάδων. Συνολικά, 52 (35,6%) ασθενείς πέτυχαν πλήρη ύφεση (CR), και 13 (8,9%) ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή κατά την παρακολούθηση. Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης και υποτροπής στην 64^η εβδομάδα ήταν 62,5% και 30,9% αντίστοιχα¹⁶. Αντίστοιχα αποτελέσματα αναφέρονται και από άλλους συγγραφείς^{17,18}. Το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου είναι ήπιο με κυριότερες αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι οι λοιμώξεις και η ηωσινοφιλία¹⁶.

Γ. JAK αναστολή

Οι αναστολείς JAK έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης ως θεραπευτικές επιλογές για το BP σε ορισμένες μεμονωμένες περιπτώσεις. Τα φάρμακα αυτά συνοδεύονται από ένα ευρύ φάσμα εγκεκριμένων ενδείξεων όπως η ατοπική δερματίτιδα, η αρθρίτιδα και η γυροειδής αλωπεκία. Σε αυτούς του αναστολείς συμπεριλαμβάνεται το baricitinib, το upadacitinib, το ruxolitinib και το tofacitinib¹⁹. Σε όλες τις περιπτώσεις, η χορήγηση τους οδήγησε σε βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών. Σημαντικό είναι να αναφερθεί βεβαίως ότι οι αναστολείς JAK χαρακτηρίζονται από ένα ιδιαίτερο προφίλ ασφάλειας και για αυτό η χρήση τους σε ηλικιωμένους ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Δ. Rituximab (RTX)

Το RTX είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά των CD20+ B λεμφοκυττάρων και αποτελεί την καθιερωμένη θεραπεία για την κοινή πέμφιγα²⁰. Μέχρι στιγμής, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αυτού στην αντιμετώπιση του BP είναι περιορισμένα, αν και ενθαρρυντικά²¹. Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 48 ασθενείς με BP, το RTX συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας στα 1, 2 και 5 έτη σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπείες²². Αντίστοιχα, σε μια σειρά περιστατικών όπου το RTX χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) έδειξε 100% κλινική ύφεση σε 12 ασθενείς με ανθεκτικό BP, γεγονός που υποδηλώνει ότι η συνδυαστική θεραπεία μπορεί να ωφελήσει ασθενείς δύσκολους στη θεραπεία όταν αποτυγχάνουν οι παραδοσιακές θεραπείες²³. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα δεδομένα ασφαλείας του RTX προέρχονται κυρίως από νεότερους πληθυσμούς, και ως εκ τούτου η χορήγησή του θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, ιδίως σε

ηλικιωμένους ασθενείς ή σε περιπτώσεις με ιδιαίτερα ανθεκτική νόσο.

Ε. Μελλοντικές Θεραπείες

Μέχρι σήμερα, η αποτελεσματική και ασφαλής θεραπευτική αντιμετώπιση του ανθεκτικού πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς παραμένει μια σημαντική πρόκληση. Στο παρελθόν, έχουν δοκιμαστεί διάφορα καινοτόμα φαρμακευτικά σκευάσματα, τα οποία, παρά τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, δεν κατόρθωσαν τελικά να επιτύχουν τους επιδιωκόμενους θεραπευτικούς στόχους. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται φάρμακα όπως το efgartigimod (FcRN inhibitor), το avdoralimab (C5aR1), το mepolizumab (anti-IL-5) και το reslizumab (anti-IL-5)²⁴. Το nomacoran (C5, leukotriene B4) αποτελεί μια νέα πιθανή θεραπευτική προσέγγιση για τη νόσο. Μια αρχική μελέτη που συμπεριέλαβε 9 ασθενείς ανέδειξε σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας, με μείωση του δείκτη BPDAI στους 7 από τους 9 συμμετέχοντες, ήδη μετά από 1.5 μήνα θεραπείας. Η βελτίωση αυτή συνοδευόταν από αισθητή ελάττωση της έντασης του κνησμού²⁵. Αυτή

τη στιγμή διενεργείται φάσης III πολυκεντρική κλινική μελέτη αξιολόγησης του φαρμάκου με 148 συμμετέχοντες (NCT05061771). Οι ασθενείς θα τυχαιοποιηθούν να λάβουν είτε nomacoran με από του στόματος κορτικοστεροειδή είτε από στόματος κορτικοστεροειδή και εικονικό φάρμακο. Άλλα μόρια που δοκιμάζονται σε πειραματικό επίπεδο είναι το entospletinib²⁶ (αναστολέας του SYK), το diacerein (τοπική θεραπεία, anti-IL1β)²⁷ κ.α. ενώ ταυτόχρονα συνεχίζει να διερευνάται η θεραπευτική αξία συγκεκριμένων στόχων όπως ο άξονας του CXCL12/CXCR4²⁸ αλλά και του συμπληρώματος²⁹. Η πληθώρα των υπό διερεύνηση θεραπευτικών προσεγγίσεων, σε συνδυασμό με τις αποτυχίες προηγούμενων θεραπειών, αναδεικνύουν την πολυπλοκότητα του BP και τις σημαντικές ανεκπλήρωτες θεραπευτικές ανάγκες που εξακολουθούν να υφίστανται. Παρόλα αυτά, παραμένει η ελπίδα ότι η περαιτέρω κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς θα αποτελέσει το κλειδί για την ανάπτυξη στοχευμένων, αποτελεσματικών και ασφαλέστερων θεραπειών για τους ασθενείς με ανθεκτική νόσο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 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: JEADV*. 2022;36(10):1689-704.
- Bahloul D, Dubucq H, Thomas RB, Ajith A, Boss J, Fotheringham I, et al. Burden of Disease of Bullous Pemphigoid: A Targeted Literature Review. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2024;240(5-6):823-32.
- Huttelmaier J, Benoit S, Goebeler M. Comorbidity in bullous pemphigoid: up-date and clinical implications. *Front Immunol*. 2023;14:1196999.
- Kridin K, Shihade W, Bergman R. Mortality in Patients with Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study, Systematic Review and Meta-analysis. *Acta dermato-venereologica*. 2019;99(1):72-7.
- Bardazzi F, Filippi F, Chessa MA, Iommi M, Loi C, Campanati A, et al. Mortality and prognostic factors in patients with bullous pemphigoid: a retrospective multicenter Italian study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2022;36(12):2473-81.
- Masmoudi W, Vaillant M, Vassileva S, Patsatsi A, Quereux G, Moltrasio C, et al. International validation of the Bullous Pemphigoid Disease Area Index severity score and calculation of cut-off values for defining mild, moderate and severe types of bullous pemphigoid*. *British Journal of Dermatology*. 2021;184(6):1106-12.
- Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(3):479-85.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129(7):1681-7.
- Wenzel J, Philipp-Dormston W, Bieber T, Tüting T. [Topical treatment of bullous pemphigoid with tacrolimus. Case report with brief literature review]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*. 2005;3(3):207-10.
- Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*. 2017;39(11):2216-29.
- Granados-Betancort E, Sánchez-Díaz M, Muñoz-Barba D, Arias-Santiago S. Omalizumab and Dupilumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*. 2024;13(16).
- Chebani R, Lombart F, Chaby G, Dadban 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. *The British journal of dermatology*. 2024;190(2):258-65.

13. McCann MR, Kosloski MP, Xu C, Davis JD, Kamal MA. Dupilumab: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024;17(8):e13899.
14. Murrell DF, Joly P, Werth VP, Ujji H, Worm M, Mangold AR, et al. Study Design of a Phase 2/3 Randomized Controlled Trial of Dupilumab in Adults with Bullous Pemphigoid: LIBERTY-BP ADEPT. *Adv Ther.* 2024;41(7):2991-3002.
15. Planella-Fontanillas N, Bosch-Amate X, Jiménez Antón A, Moreno-Vílchez C, Guerrero MG, Blanes Martínez MDM, et al. Real-world evaluation of the effectiveness and safety of dupilumab in bullous pemphigoid: an ambispective multicentre case series. *The British journal of dermatology.* 2025;192(3):501-9.
16. Zhao L, Wang Q, Liang G, Zhou Y, Yiu N, Yang B, et al. Evaluation of Dupilumab in Patients With Bullous Pemphigoid. *JAMA dermatology.* 2023;159(9):953-60.
17. Abdat R, Waldman RA, de Bedout V, Czernik A, McLeod M, King B, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020;83(1):46-52.
18. Miller AC, Temiz LA, Adjei S, Duran MA, Sassmannshausen J, Dominguez A, et al. Treatment of Bullous Pemphigoid With Dupilumab: A Case Series of 30 Patients. *Journal of drugs in dermatology: JDD.* 2024;23(6):e144-e8.
19. Huang D, Zhang Y, Kong L, Lu J, Shi Y. Janus kinase inhibitors in autoimmune bullous diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1220887.
20. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2020;34(9):1900-13.
21. Powers CM, Thakker S, Gulati N, Talia J, Dubin D, Zone J, et al. Bullous pemphigoid: A practical approach to diagnosis and management in the modern era. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2025;92(6):1337-50.
22. Yoo DS, Lee JH, Kim SC, Kim JH. Mortality and clinical response of patients with bullous pemphigoid treated with rituximab. *The British journal of dermatology.* 2021;185(1):210-2.
23. Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016;74(4):700-8.e3.
24. Karakioulaki M, Eyerich K, Patsatsi A. Advancements in Bullous Pemphigoid Treatment: A Comprehensive Pipeline Update. *American journal of clinical dermatology.* 2024;25(2):195-212.
25. Sadik CD, Rashid H, Hammers CM, Diercks GFH, Weidinger A, Beissert S, et al. Evaluation of Nomacopan for Treatment of Bullous Pemphigoid: A Phase 2a Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA dermatology.* 2022;158(6):641-9.
26. Vikár S, Szilveszter KP, Koszorú K, Sárdy M, Mócsai A. The Syk Inhibitor Entospletinib Abolishes Dermal-Epidermal Separation in a Fully Human Ex Vivo Model of Bullous Pemphigoid. *The Journal of investigative dermatology.* 2024;144(8):1733-42.
27. Cho YT, Lee CH, Lee JY, Chu CY. Targeting antibody-mediated complement-independent mechanism in bullous pemphigoid with diacerein. *Journal of dermatological science.* 2024;114(1):44-51.
28. Fang H, Xue K, Cao T, Li Q, Dang E, Liu Y, et al. CXCL12/CXCR4 Axis Drives the Chemotaxis and Differentiation of B Cells in Bullous Pemphigoid. *The Journal of investigative dermatology.* 2023;143(2):197-208.e6.
29. Giang J, van Doorn MBA, Diercks GFH, de Cordoba SR, van den Bosch TPP, Schreurs MWJ, et al. Successful pharmacological intervention at different levels of the complement system in an in vitro complement fixation model for bullous pemphigoid. *Experimental dermatology.* 2023;32(5):632-40.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Ευθυμία Σουρά

effiesoura@gmail.com