



# Pemfigoïd als neveneffect van immunotherapie

Pieter van Lith<sup>1</sup>, Gilles Diercks<sup>2</sup>, Barbara Horváth<sup>3</sup>, Joost Meijer<sup>3</sup>

**Immunotherapie geeft patiënten met uitgezaaide maligniteiten nieuwe hoop en kansen, maar die winst heeft soms ook een keerzijde. Huidklachten zijn een veelvoorkomende bijwerking, maar wat begint als een onschuldige jeuk of roodheid, kan zich ontwikkelen tot ernstige immuun-gerelateerde bijwerkingen als gevolg van (over)activering van het immuunsysteem door immunotherapie. Pemfigoïd, een auto-immuun blaarziekte, komt regelmatig voor als bijwerking bij immunotherapie en verdient aandacht van de behandelend arts voor vroegtijdige herkenning. Wat als de jeuk eigenlijk het topje van de immunologische ijsberg is?**

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die behandeld worden met immunotherapie zijn huid-gerelateerd en komen bij 40 tot 60% van de patiënten voor. [1] Door de immuun-modulerende werking van deze middelen kan de opgewekte immuunrespons leiden tot ongewenste auto-immuun aandoeningen, zoals vitiligo of bulleus pemfigoïd (BP). [2] Er is nog weinig bekend over de andere vormen van pemfigoïd na of tijdens immunotherapie, die zich kunnen uiten als jeuk zonder blaarvorming (non-bulleus pemfigoïd, NBP) of vooral de slijmvliezen aantasten (slijmvliespemfigoïd, MMP). [3,4]

## CASUS

Een 80-jarige man met een voorgeschiedenis van gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long werd behandeld met 52 cycli van de PD-1 remmer nivolumab, na eerdere chemotherapie. Vier maanden na de laatste kuur ontwikkelde de patiënt progressief jeukende papels op de benen, armen en de rug. Anamnestic had hij deze klachten in mindere mate al sinds de start van de behandeling.

Bij dermatologisch onderzoek werden verspreid over met name de extremiteiten multipale miliaire tot lenticulaire matig scherp begrensde erythemateuze geëxcorieerde papels gezien (figuur 1), zonder gangetjes of deltasign. Er werd geen blaarvorming of mucosale betrokkenheid waargenomen.

Klinisch werd gedacht aan papuleus eczeem, prurigo nodularis, pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, toxicodermie, lymfomatoïde papulose of een folliculitis. Een lesionaal huidbiopt voor histologie liet een deels erosief oppervlak met focale grensvlakontsteking zien, waarbij in de dermis perivasculair een lymfocytair infiltraat met verspreid eosinofiele granulocyten (figuur 2). Met een werkdiagnose van lichenoid



*Figuur 1. Multipale geëxcorieerde papels op het linker bovenbeen bij non-bulleus pemfigoïd tijdens nivolumab behandeling.*

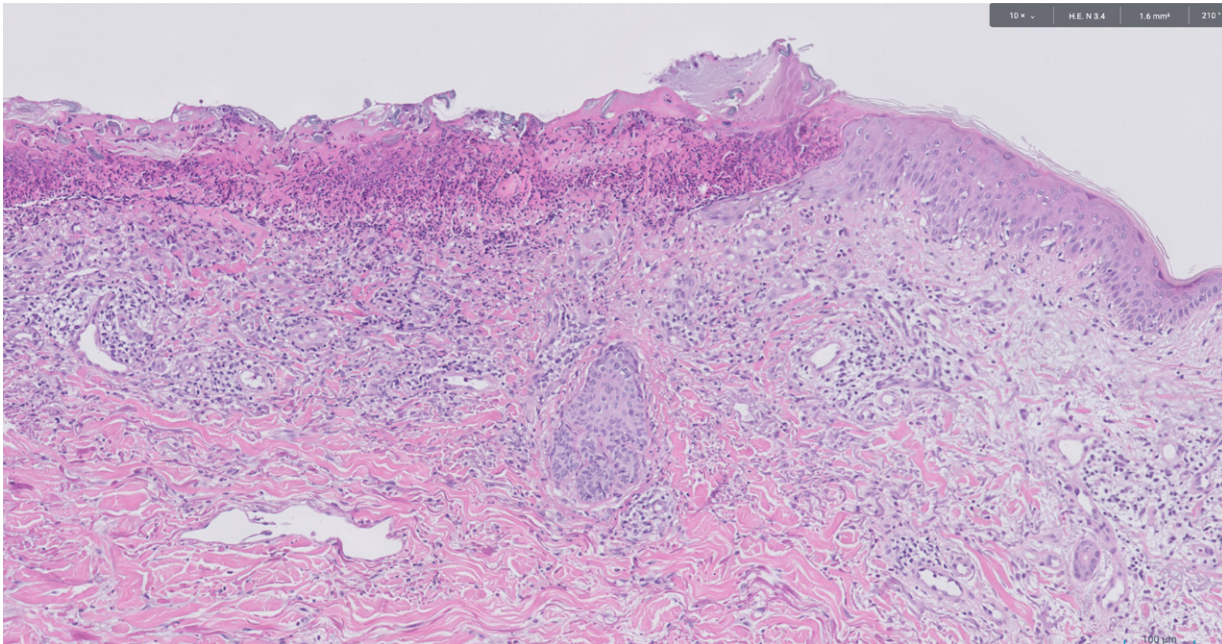
toxicodermie en een mogelijke tijdsrelatie met pantoprazol werd deze gestaakt gedurende 3 maanden en mometason vetzalf volgens een afbouwschema, onder een zink-lijmverband

Vanwege toenemende klachten van gegeneraliseerde pruritus werd met een verdenking op non-bulleus pemfigoïd na nivolumab werd aanvullende diagnostiek verricht naar auto-immuun blaarziekten. Directe immunofluorescentie liet

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Patholoog, afdeling dermatologie en pathologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, NFU UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, ERN-SKIN

<sup>3</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, NFU UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten, ERN-SKIN



Figuur 2. Histologie (H-E) van een lesionaal biopt van een geëxcorieerde papel met kenmerken van een grensvlakontsteking.

positieve aankleuring zien van IgG en complement C3 langs de basaalmembraan, daarnaast bevestigde serologisch onderzoek met indirecte immunofluorescentie op zout-gespleten huid aankleuring van IgG antistoffen, en met ELISA antistoffen tegen BP180 en BP230. De diagnose non-bulleus pemfigoïd (NBP) werd gesteld, als immuun-gerelateerde bijwerking bij nivolumab.

Volledige remissie werd bereikt met lokale behandeling met klasse IV corticosteroiden (clobetasol crème) op het gehele lichaam behoudens het gelaat (transcutaan clobetasol schema), als alternatief voor oraal prednisolon. Nivolumab werd niet hervat, aangezien de patiënt inmiddels de geplande twee jaar behandeling had voltooid.

## BESPREKING

Pemfigoïd als immuun-gerelateerde bijwerking van immuun-checkpointremmers (ICI's) presenteert zich met een opvallend breed klinisch spectrum. Huid- en/of slijmvliezen kunnen aangedaan zijn mét of zonder blaren en gepaard gaan met lichenoïde kenmerken in de histologie. Met name de variant non-bulleus pemfigoïd heeft potentieel een lange diagnostische vertraging, maar verdient aandacht bij therapieresistente jeuk tijdens of na immunotherapie. [4]

Eerdere studies tonen aan dat de meerderheid van de patiënten prodromale symptomen van jeuk heeft vóór de bevestiging van (non-)bulleus pemfigoïd. [5] De histologie van NBP is heterogeen, daarom is immunofluorescentie onderzoek noodzakelijk bij de verdenking om de diagnose te stellen. Opmerkelijk is dat cohortstudies een verband suggereren tussen het optreden van cutane immuun-gerelateerde bijwerkingen, zoals pemfigoïd, en een betere respons op ICI-behandeling en verbeterde overlevingscijfers. [6] Hoewel dit perspectief biedt, mag de negatieve impact op de kwaliteit van

leven niet worden onderschat. In een aanzienlijk deel van de gevallen leidt pemfigoïd tot het (tijdelijk) staken van immunotherapie. [4]

Gezien het potentieel ernstige beloop en de therapeutische implicaties, is vroege herkenning essentieel. Bij aanhoudende of terugkerende jeuk – zowel tijdens als ná ICI-behandeling – is het belangrijk om laagdrempelig aanvullend diagnostisch onderzoek naar pemfigoïd te verrichten. De behandeling van immuun-gerelateerd pemfigoïd kan echter uitdagend zijn en vereist vaak afstemming met de behandelend oncoloog bij gebruik van immuunsuppressiva. Verdere klinische ervaring en onderzoek zijn noodzakelijk om een behandelstrategie te definiëren die huidmanifestaties effectief controleert, zonder afbreuk te doen aan de therapeutische werking van immunotherapie.

### LEERPUNTEN

- Pemfigoïd bij immunotherapie: variërend van jeuk tot uitgebreide blaarvorming op huid en/of mucosa.
- Non-bulleus pemfigoïd: langdurige therapieresistente jeuk/papels en mogelijke gelijkenis met toxicodermie.
- Voor het stellen van de diagnose non-bulleus pemfigoïd is immunofluorescentie essentieel.

### TREFWOORDEN

Bulleus pemfigoïd – immunotherapie – chronische jeuk – immuun-gerelateerde bijwerkingen

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

## LITERATUUR

1. Gault A, Anderson AE, Plummer R, Stewart C, Pratt AG, Rajan N, Cutaneous immune-related adverse events in patients with melanoma treated with checkpoint inhibitors. *British Journal of Dermatology*. 2021(185);2:263–271. doi: 10.1111/BJD.19750.
2. Tsiogka A, Bauer JW, Patsatsi A. Bullous pemphigoid associated with anti-programmed cell death protein 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy: A review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2021(101);1:adv00377–adv00377. doi: 10.2340/00015555-3740.
3. Singer S, Nelson CA, Lian CG, Dewan AK, LeBoeuf NR. Nonbullous pemphigoid secondary to PD-1 inhibition. *JAAD Case Rep*. 2019(5);10:898–903. doi: 10.1016/j.jdc.2019.07.015.
4. Kotnik N, et al. Pemphigoid diseases as immune-related adverse effect following immune checkpoint inhibitors: A clinical case series of a diverse spectrum. *JAAD Case Rep*. 2025(61):100–106. doi: 10.1016/J.JDCR.2025.03.021.
5. Asdourian MS, Shah N, Jacoby TV, Reynolds KL, Chen ST. Association of bullous pemphigoid with immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer: A systematic review. *JAMA Dermatol*. 2022(158);8:933–941. doi: 10.1001/JAMADERMATOL.2022.1624.
6. Tang K, et al. Association of cutaneous immune-related adverse events with increased survival in patients treated with anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 therapy. *JAMA Dermatol*, 2022(158);2:189–193, Feb. 2022, doi: 10.1001/JAMADERMATOL.2021.5476.

---

## CORRESPONDENTIEADRES

Pieter van Lith  
E-mail: p.e.a.van.lith@umcg.nl