

PROEFSCHRIFTEN

The paediatric psoriasis patient: a holistic approach

A.M. Oostveen

Aios, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

Correspondentieadres:

Dr. Annet M. Oostveen

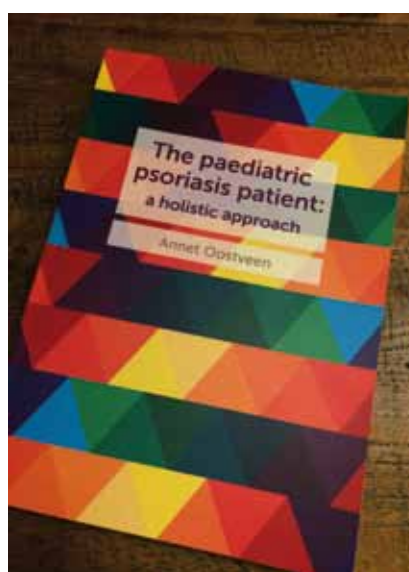
E-mail: Annet.oostveen@radboudumc.nl

Op 24 september 2015 promoveerde Annet M. Oostveen aan de Radboud Universiteit Nijmegen op haar proefschrift getiteld: *The paediatric psoriasis patient: a holistic approach*. Haar promotor was prof. dr. dr. P.C.M. van de Kerkhof en haar copromotoren dr. M.M.B. Seyger en dr. E.M.G.J. de Jong.

Psoriasis is een chronische huidaandoening die bij ca. 2% van de westerse bevolking voorkomt. Ongeveer een derde van de mensen met psoriasis geeft aan al klachten te hebben vanaf de kinderleeftijd. In 2008 is de afdeling Dermatologie van het Radboudumc in Nijmegen begonnen met het inrichten van een speciaal kinderpsoriasis spreekuur. Tijdens dit spreekuur worden gegevens als ziekte-ernst (PASI/PGA) en kwaliteit van leven (KvL) prospectief verzameld in de *Child-CAPTURE Registry (Continuous Assessment of Psoriasis Treatment Use Registry)*. Verder wordt DNA geëxtraheerd uit het speeksel van de kinderen met psoriasis. In dit proefschrift werd het grootste gedeelte van de gegevens verkregen uit de *Child-CAPTURE registry*. In dit proefschrift werd gekozen voor een holistische benadering van de kinderen met psoriasis, waarbij zowel naar genetische aspecten, effecten van behandelingen als psychologische aspecten van psoriasis bij kinderen werd gekeken.

GENETICA

Op het gebied van psoriasis zijn veel genetische onderzoeken verricht. Er is nauwelijks onderzoek gedaan naar een associatie tussen genetische risicofactoren voor psoriasis en leeftijd van ontstaan voor het 18e levensjaar. In onze studie hebben we de mogelijke associaties onderzocht tussen 7 bekende genetische risicofactoren voor psoriasis (*HLA*Co6*, *LCE3C_LCE3B-del*, *IL23R*, *IL12B*, *ERAP1*, *IFIH1* en *TRAF3-IP2*) en het ontstaan van psoriasis op de



Cover proefschrift.

kinderleeftijd (< 18 jaar) en volwassen leeftijd (≥ 18 jaar). We hebben laten zien, (in ons relatief kleine cohort van 151 patiënten), dat psoriasis ontstaan op de kinderleeftijd is geassocieerd met genetische risicofactoren voor psoriasis die betrokken zijn in een epidermale barrièrefunctie (*LCE3C_LCE3B-del*) en het verworven afweersysteem (*HLA*Co6*, *IL23R* en *ERAP1*) vergeleken met een controlegroep zonder psoriasis. Bij subanalyses wordt in de kinderleeftijdgroep een duidelijke associatie met *HLA*Co6* gevonden ten opzichte van de volwassenengroep. Bij vergelijking van patiënten met psoriasis vanaf volwassen leeftijd met een controlegroep zonder psoriasis, worden associaties met *LCE3C_LCE3B-del* en *HLA*Co6* gevonden.^{1,2} Gebaseerd op onze resultaten en eerdere publicaties lijken erfelijke factoren mogelijk een belangrijkere rol te spelen bij psoriasis ontstaan op kinderleeftijd dan psoriasis die op latere leeftijd ontstaat.

Verder hebben we associaties onderzocht tussen bovengenoemde genetische risicofactoren voor psoriasis en verschillende parameters zoals familieanamnese voor psoriasis, leeftijd van ontstaan en klinische kenmerken (ernst van psoriasis, nagelpsor-

riasis en koebnerfenomeen).^{2,3} Er werd gevonden dat een ernstige psoriasis was geassocieerd met de genetische risicofactoren voor psoriasis-*IFIH1* en *-ERAP1*. In ons cohort werd nagelpsoriasis vaker gezien in *HLA-C*06*-negatieve patiënten. Op basis van eerdere studies veronderstelden we een sterke associatie te kunnen vinden tussen *HLA-C*06* en een positieve familieanamnese voor psoriasis., bij patiënten met psoriasis vanaf kinderleeftijd.^{4,7} Wij vonden dat een positieve familieanamnese (eerste tot en met derdegraadsfamilieleden) niet geassocieerd was met *HLA-C*06* in onze specifieke groep van kinderpsoriasis (ontstaan voor achttiende jaar). Ook de andere onderzochte genetische risicofactoren voor psoriasis waren niet geassocieerd met familieanamnese voor psoriasis. Mogelijk spelen andere genen een belangrijke rol bij de erfelijkheid van psoriasis.

Opheldering van de genetisch factoren in een vroege fase zou kunnen leiden tot een beter langetermijnmanagement van kinderpsoriasis en zou kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van meer gerichte behandelingen voor kinderpsoriasis.

BEHANDELINGEN

In dit proefschrift hebben we prospectief de effectiviteit en veiligheid van calcipotriol/betamethason hoofdgel bij kinderen met psoriasis op het behaarde hoofd onderzocht. We concluderen dat calcipotriol/betamethason hoofdgel bij kinderen met psoriasis op het behaarde hoofd effectief en veilig lijkt te zijn.⁸

Ditranol is een van de oudste lokale behandelingen voor psoriasis. Deze behandeling kan worden overwogen indien behandeling met calcipotriol en lokale corticosteroiden onvoldoende effectief zijn.⁹ We hebben prospectief onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van ditranol kortecontacttherapie bij kinderen met psoriasis. Daarbij hebben we ook onderzocht of er een verschil is in effectiviteit en veiligheid tussen patiënten die alleen via dagbehandeling behandeld werden en patiënten waarbij de dagbehandeling deels vervangen werd door telezorg. Wij hebben aangetoond dat ditranol kortecontacttherapie bij kinderen met psoriasis effectief is, met 69,3% verbetering van de ernstscore van de psoriasis (gemeten met behulp van de PASI-score).¹⁰ Er werd geen verschil gevonden in effectiviteit tussen patiënten met alleen dagbehandeling en patiënten met dagbehandeling in combinatie met telezorg. De enige bijwerking die in onze studie werd gerapporteerd was irritatie van de huid. Er werd geen verschil gevonden in de frequentie van irritatie tussen beide patiëntgroepen. Hieruit kunnen we concluderen dat ditranol kortecontacttherapie een zeer effectieve en veilige behandeling is. In het verleden is aangetoond dat de beste resultaten met ditranol kortecontacttherapie worden bereikt wanneer het wordt toegepast in een dagbehandelingssetting met regelmatig bezoeken.¹¹ De introductie van telezorg

als gedeeltelijke vervanging van bezoeken aan de dagbehandeling zorgt voor een vermindering van het aantal bezoeken met behoud van goed resultaat. Door de toevoeging van telezorg aan de reguliere dagbehandeling kan ditranol kortecontacttherapie beschikbaar worden voor een grotere groepen kinderen met psoriasis.

Fumaarzuur is een systemische behandeling die al meer dan 25 jaar wordt voorgeschreven aan volwassen patiënten met psoriasis in voornamelijk Duits sprekende landen.¹² Fumaarzuur is officieel niet geregistreerd in Nederland. Samen met collega's uit Rotterdam, beschreven we retrospectief de effectiviteit en veiligheid van fumaarzuur bij 14 kinderen met psoriasis.¹³ We vonden een mediane leeftijd van 15 jaar bij start van de behandeling en een mediane duur van behandeling van 10 maanden. We vonden in 36% van de patiënten een complete respons, 7% een goede verbetering, 21% een gedeeltelijke respons en 36% van de patiënten was non-responder. De gevonden bijwerkingen (maag-darmklachten) en afwijkingen in laboratoriumonderzoek (licht afwijkende leverfunctiewaarden of een tijdelijke verschuiving in leukocyten) in onze studie komen overeen met volwassen patiënten met psoriasis behandeld met fumaarzuur.¹⁴ Onze resultaten suggereren dat fumaarzuur een veelbelovende systemische behandelingsmogelijkheid kan zijn bij kinderen met psoriasis. Verder onderzoek is nodig om de effectiviteit en veiligheid van fumaarzuur in kinderpsoriasis te evalueren en de effectiviteit te vergelijken met andere systemische behandelingen zoals methotrexaat.



Annet Oostveen tijdens haar verdediging.

KWALITEIT VAN LEVEN

Huidziekten kunnen een negatieve impact hebben op de kwaliteit van leven (KvL) bij kinderen.¹⁵ Gegevens over de impact van psoriasis op de KvL bij kinderen zijn beperkt.¹⁵⁻¹⁷ We onderzochten cross-sectioneel en longitudinaal de invloed van psoriasis op de KvL van kinderen met behulp van de *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)-vragenlijst (score 0 tot 30; hogere score betekent een slechtere KvL). Concluderend kan gezegd worden dat kindersporiasis een negatieve impact op de KvL heeft.¹⁸ De kinderen hebben vooral last van de jeuk en problemen met de voorgeschreven behandeling. Behandeling heeft een positieve invloed op de KvL, voornamelijk door een vermindering van jeukklachten en een verbetering van de slaapproblemen. Echter ondanks een succesvolle behandeling blijven deze kinderen een verminderde KvL hebben. Het is daarom belangrijk om ook op psychologische aspecten te focussen naast de standaard dermatologische zorg. Educatieprogramma's kunnen kinderen en adolescenten ondersteunen bij het leren omgaan met psoriasis.

In het proefschrift wordt de ontwikkeling en validatie beschreven van een specifieke vragenlijst om de invloed van psoriasis op het behaarde hoofd op de KvL van kinderen te meten, de *Children's Scalpex in Psoriasis* (CSP).¹⁹ De inhoud van de vragenlijst is gebaseerd op de gevalideerde Scalpex-vragenlijst.²⁰ Onze studie toonde dat de CSP een betrouwbare, responsieve en valide vragenlijst is. Het is de eerste vragenlijst die zich richt op de invloed van psoriasis op het behaarde hoofd op de KvL bij kinderen. De CSP kan gebruikt worden als een specifieke vragenlijst voor de evaluatie van het effect van therapeutische interventie op de KvL bij kinderen met psoriasis op het behaarde hoofd. We toonden dat calcipotriol/betamethason hoofdgel een positieve invloed heeft op de KvL na 3 maanden behandelen, gemeten met de CSP-vragenlijst.

We beschreven de ontwikkeling en het ontwerp van een poliklinisch multidisciplinair trainingsprogramma (3 sessies en een follow-up sessie met een duur van 2,5 uur per bijeenkomst) voor kinderen met psoriasis en hun ouders.²¹ Dit programma is ontwikkeld samen met twee medisch psychologen gespecialiseerd op het gebied van de dermatologie. Het trainingsprogramma is gericht op het zo goed mogelijk leren omgaan met de huidaandoening. Het aantal bijeenkomsten in ons programma is zo laag mogelijk gehouden om het meest optimale effect te bereiken bij de laagste belasting voor de patiënt en ouders. Tot nu toe hebben er 23 patiënten deelgenomen aan het programma. Kinderen en ouders stellen het programma zeer op prijs. Het effect van het programma wordt binnenkort geëvalueerd. Het programma kan veelbelovend zijn in aanvulling op standaard dermatologische zorg voor kinderen met psoriasis.

AANBEVELINGEN

De behandeling van psoriasis bij kinderen is complex door een gebrek aan data over veiligheid en effectiviteit van behandelingen. Veel psoriasisbehandelingen hebben geen officiële registratie voor gebruik bij kinderen, waardoor dermatologen gedwongen worden tot off-labelgebruik. Registries kunnen zorgen voor representatieve veiligheids- en effectiviteitsgegevens uit de dagelijkse praktijk. Naast de standaardbehandeling van psoriasis, is het belangrijk om ons te richten op de impact van de psoriasis op de KvL van een kind. Een educatieprogramma kan van toegevoegde waarde zijn om kinderen en hun ouder(s) sterker te maken in het leren omgaan met, en verminderen van psoriasisgerelateerde problemen.

Om meer bewijs te verzamelen over de genetische aspecten, effectiviteit en veiligheid van behandelingen, en psychologische aspecten van kindersporiasis zijn grote groepen van patiënten nodig. Met behulp van een grote prospectieve internationale registry, kunnen effectiviteits- en veiligheidsdata worden verzameld, net als DNA, andere biologische markers en KvL-metingen.

LITERATUUR

1. Oostveen AM, Bergboer JG, Jager ME de, et al. Paediatric-onset psoriasis is associated with ERAP1 and IL23R loci, LCE3C_LCE3B deletion and HLA-C*06. *Br J Dermatol* 2012;167:922-25.
2. Oostveen AM, Bergboer JG, Kerkhof PC van de, et al. Genotype-phenotype correlations in a prospective cohort study of paediatric plaque psoriasis: lack of correlation between HLA-C*06 and family history of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2014;94:667-71.
3. Bergboer JG, Oostveen AM, Jager ME de, et al. Koebner phenomenon in psoriasis is not associated with deletion of late cornified envelope genes LCE3B and LCE3C. *J Invest Dermatol* 2012;132:475-6.
4. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450-56.
5. Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, et al. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303: a population- and family-based study. *J Invest Dermatol* 1996;106:711-14.
6. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA, et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002;118:362-65.
7. Fan X, Yang S, Sun LD, et al. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol* 2007;87:335-40.
8. Oostveen AM, Jong EM de, Donders AR, et al. Treatment of paediatric scalp psoriasis with calcipotriene/betamethasone dipropionate scalp formulation: effectiveness, safety and influence on children's quality of life in daily practice. *J Eur*



- Acad Dermatol Venereol* 2015;29: 1193-7.
9. Jager ME de, Jong EM de, Kerkhof PC van de, et al. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:1013-30.
 10. Oostveen AM, Beulens CA, Kerkhof PC van de, et al. The effectiveness and safety of short-contact dithranol therapy in paediatric psoriasis: a prospective comparison of regular day care and day care with telemedicine. *Br J Dermatol* 2014;170:454-7.
 11. Mare S de, Calis N, Hartog G den, et al. Outpatient treatment with short-contact dithranol. The impact of frequent concentration adjustments. *Acta Derm Venereol* 1989;69:449-51.
 12. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med* 2005;11:43-8.
 13. Balak DM, Oostveen AM, Bousema MT, et al. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: a retrospective analysis of 14 patients from The Netherlands. *Br J Dermatol* 2013;168:1343-7.
 14. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70.
 15. Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006;155:145-51.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.