



# Atopische dermatitis: aanpak van de atopie en de dermatitis

M. Hagendorens<sup>1</sup>, J. Leysen<sup>2</sup>

**Atopische dermatitis (AD) is een frequent voorkomende chronische aandoening bij kinderen (geschatte incidentie bij kinderen is 10 tot 30%) maar kent in de meeste gevallen een mild verloop. Slechts bij 10% is er sprake van een ernstige vorm van atopische dermatitis die noodzaakt tot de inzet van systeemtherapie. AD begint vaak op vroege kinderleeftijd en is de eerste manifestatie van de 'allergische mars': kinderen met AD hebben een verhoogd risico op latere ontwikkeling van allergische rhinoconjunctivitis en/of astma.**

## PATHOGENESE

Bij AD vertoont de huid structurele afwijkingen (verminderde lipiden in het stratum corneum en/of filaggrine-deficiëntie) waardoor het transepidermaal vochtverlies verhoogt en de barrièrefunctie van de huid ernstig verstoord raakt. Hierdoor wordt de huid gemakkelijk penetreerbaar voor irritantia, pathogenen en allergenen die - samen met intrinsieke factoren - de inflammatoire cascade bij AD in gang zetten en onderhouden. Het is essentieel de patiënt (en diens ouders) goed te informeren over deze *genetische predispositie (xerosis)* en over de uitlokkende factoren.

*Niet-specifieke triggers* zijn onder andere de bekende irritantia (zeep, wol, synthetische kledij), maar ook regelmatige blootstelling aan uitlaatgassen en sigarettenrook worden gelinkt met een toename van krabben en een verergering van het eczeem.

Zeker bij jonge kinderen met matig tot ernstig AD worden bij ongeveer 1/3 van hen duidelijke *voedselgerelateerde exacerbaties* vastgesteld. De betrokken voedselallergenen zijn dan meestal koemelk, ei, soja, pinda; minder frequent zijn dat tarwe, vis, noten. Bijkomende diagnostiek is dan essentieel. Deze is gebaseerd op een grondige anamnese, aangevuld met huidtesten en/of bloedafname voor bepaling sIgE, waarna, bij bevestiging van een voedselallergie, een eliminatiedieet wordt opgestart. Verdere begeleiding is dan aangewezen omdat er in de toekomst mogelijk progressief klinische tolerantie kan optreden, bijvoorbeeld bij een voedselallergie voor koemelk, ei of soja. Wanneer echter de anamnese en/of uitgevoerde testen onvoldoende duidelijkheid brengen, kan een gestandaardiseerde voedselprovocatie nodig zijn.

Onvoldoende onderbouwde en uitgebreide dieetbeperkingen bij kinderen met AD dient men waar mogelijk te vermijden. Het 'blind' uitvoeren van uitgebreide allergiediagnostiek naar

voedselallergenen is contrageïndiceerd vanwege het grote risico op 'vals-positieve' testen. Dit fenomeen kan zich om verschillende redenen voordoen:

- door het vaak fors verhoogd totaal IgE bij kinderen met AD;
- de aanwezigheid van een gestoorde huidbarrière kan bij jonge kinderen een transdermale sensibilisatie induceren die eventueel, maar niet obligaats, kan leiden tot klinische relevante allergie.

Bij iets oudere kinderen met AD is er meestal geen belangrijke rol meer voor voeding, maar kunnen op allergisch vlak *inhalatieallergenen* (huisstofmijt, pollen, dieren) een onderhoudende factor vormen voor AD. Diagnostiek kan doorgaan met huidtesten en/of bloedafname en aangepaste hygiënische maatregelen zijn dan nuttig. Wanneer er echter een boom- of graspollensensibilisatie is, kunnen pollengerelateerde voedingsmiddelen, zoals rauw fruit, groente en noten, tot klinische klachten leiden door de grote structuurgelijkenis tussen pollen en talrijke plantaardige voedselallergenen. Meest frequent gaat het dan om orale jeuk bij inname, wat oraal allergie syndroom (OAS) wordt genoemd. Dit treedt ongeveer bij 50% van de volwassenen op, bij kinderen komt dit minder vaak voor. De diagnose van OAS is klinisch. Patiënten met AD ervaren echter soms ook door deze voedingsmiddelen exacerbaties van AD zowel bij inname als bij huidcontact, onder andere met sappen van vruchten.

## AANPAK

De doelstellingen van de ingestelde therapieën omvatten:

- Optimaliseren van de huidbarrière.
- Huidinflammatie reduceren bij exacerbatie van AD.
- Afremmen van de recurrentie en intensiteit van nieuwe exacerbaties.
- Controle van de jeuk.
- Vermijden van complicaties, zoals secundaire infecties (bacterieel, viraal, fungaal).

<sup>1</sup> Kinderarts/allergoloog, afdeling Pediatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen

Omdat talrijke en diverse factoren bijdragen tot AD, is vaak een gecombineerde aanpak nodig.

Ondanks de intrede van verschillende biologicals voor de behandeling van matig tot ernstig eczeem, blijft een correcte huidhygiëne en lokale behandeling zeer belangrijk. Educatie van de ouders komt hierbij op de eerste plaats. De compliance/therapietrouw stijgt wanneer de ouders meer inzicht krijgen in de multifactoriële etiologie van atopisch eczeem.

Bij een *correcte huidhygiëne* staat de behandeling van de gestoorde huidbarrièrefunctie centraal. Dit enerzijds door correcte reiniging van de huid. Bij voorkeur wordt hier gekozen voor kortdurend douchen of baden (max. 5 min) bij een temperatuur van 27-30°C. met gebruik van hypoallergene wasolie of overvette syndets. Badolie kan men het beste pas de laatste 2 minuten toevoegen aan het water. Deze aanpak zorgt er voor dat het transepidermaal waterverlies tot een minimum wordt beperkt. Antiseptica kunnen een toegevoegde waarde hebben, echter door hun korte werkingsduur blijft een mechanische reiniging belangrijk om crustae etc. te verwijderen. Zoutbaden zijn efficiënt om het dode keratine te verwijderen en zijn vooral nuttig bij ichthyosis of een sterke impetiginisatie.

*Emollientia* worden vervolgens best aangebracht kort na bad/douchen op een nog lichtjes vochtige huid. De meest gebruikte emollientia bevatten enerzijds een humectant (bevordering hydratatie stium corneum) en anderzijds een occludent (vermindere vochtevaporatie). Ureum en glycerol zijn de meest gebruikte humectanten, waarbij bij kinderen glycerol de voorkeur geniet, daar jongere kinderen dit beter verdragen. Het is echter een fabeltje dat ureum niet gebruikt mag worden op jonge leeftijd; ook bij kinderen <2 jaar wordt geen toxische serumconcentratie gezien bij normaal gebruik. Petrolatum is de meest gebruikte occludent.

Een emolliens wordt bij voorkeur 2x/dag aangebracht in een hoeveelheid conform de 'vingertip regel' (figuur 1)

Aan het emolliens kunnen verder nog een aantal actieve ingrediënten toegevoegd worden zoals saponines, flavonoïden,

riboflavines. Grote vergelijkende langetermijnstudies ontbreken echter. Ichthammol blijft hier ook zeker zijn waarde behouden, met name in geval van corticofobie.

Wat wordt best vermeden?

- Propyleenglycol onder de leeftijd van 2 jaar.
- Frequent contactallergenen, onder andere methylisothiazolinone.
- Gebruik van natuurlijke oliën als emolliens omdat deze de huid eerder uitdrogen door de bevordering van transepidermaal vochtverlies.

Wanneer deze basishuidhygiëne onvoldoende werkzaam is of in het geval van een eczeemexacerbatie, kan het noodzakelijk zijn om topische anti-inflammatoire medicatie toe te voegen (*corticoiden*), al dan niet in combinatie met *topische immuunmodulatoren*.

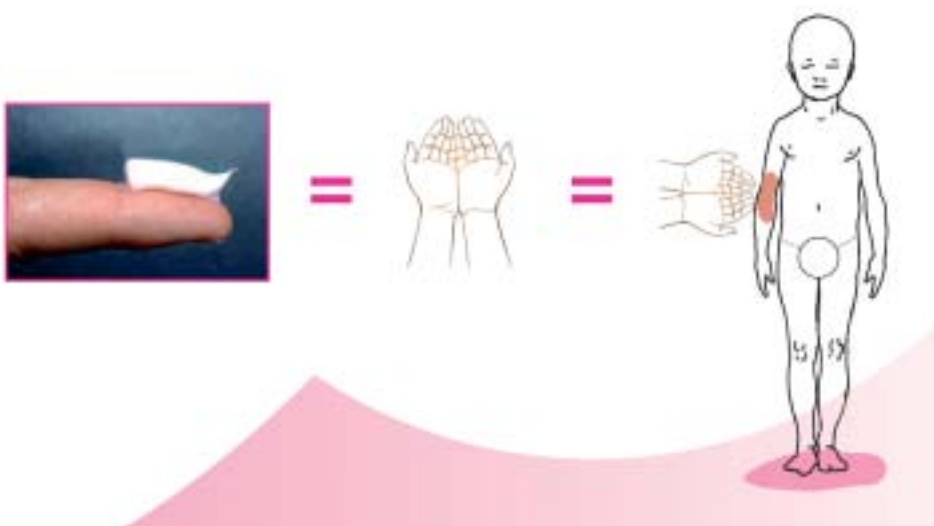
### 1. Corticoiden

Hierbij worden drie fundamentele principes gehanteerd: gebruik van een corticoïd van voldoende sterkte, gebruik van een voldoende dosis en het toepassen van een correcte smeertechniek.

De keuze van het corticoïd hangt af van de sterkte, de galenische vorm en de oppervlakte van de aangetaste huid. Lokale corticoiden worden idealiter 1x/dag aangebracht. Bij een acute exacerbatie kan het kortdurend 2x/dag aanbrengen zinvol zijn. Qua hoeveelheid wordt ook hier de 'vingertip regel' gehanteerd (figuur 1).

Topische corticoiden kunnen gesmeerd worden volgens het 'traditionele' regime waarbij de lesionele huid dagelijks behandeld wordt tot ze letselvrij én jeukvrij is. Vervolgens wordt de behandeling afgebouwd in frequentie dan wel in sterkte van corticoïd. Deze afbouw wordt traditioneel gedaan om een heropflakking na stopzetting te vermijden; echter, er zijn geen studies die deze aanpak onderbouwen.

Naast het 'traditionele' regime, kan ook het 'pro-actieve' regime gehanteerd worden waarbij de anti-inflammatoire medicatie 2x/week aangebracht wordt op de voorheen door



Figuur 1. De vingertopeenheid komt overeen met de hoeveelheid zelf uit een standaardtube die in één lijn uitgeknepen precies op het laatste vingerkootje van de wijsvinger van een volwassene past. Hiermee kunt u een huidoppervlak insmeren ter grootte van circa 2 handen van een volwassene (ca. 250 à 300 cm<sup>2</sup>). Een vingertopeenheid komt overeen met 0,5 g product. Een tube van 30 g bevat 60 vingertopeenheden. (Bron: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org>)

eczeem aangetaste huid, dit in combinatie met het gebruik van emollientia over het ganse lichaam. Het pro-actieve regime wordt gestart wanneer de letsels succesvol behandeld werden.

Nevenwerkingen bij het gebruik van lokale corticoïden zijn de verdunning van de huid, vorming van telangiëctasiën/ kleine littekentjes/ecchymosen/striae distensiae, dirty neck en hypertrichosis. Bij langdurig gebruik van corticoïden in de luieregio kan een granuloma gluteale infantum ontstaan. De kans op iatrogene cushing is heel beperkt als de volgende hoeveelheden, zelfs van sterke lokale corticoïden, niet overschreden worden: 15 g/maand voor baby's, 30 g/maand voor kinderen en 60-90 g/maand voor volwassenen.

## 2. Topische immuunmodulatoren

In tegenstelling tot de corticoïden, geven de *topische immuunmodulatoren* geen risico op verdunning van de huid en worden zij voornamelijk ingezet bij de behandeling van eczeem ter hoogte van gevoelige zones zoals het gelaat en de plooien. Dit bij voorkeur tijdens een remissiefase om zo de exacerbatievrije periodes te verlengen. Wanneer ze aangebracht worden op een geïnflammeerde huid, kunnen zij een exacerbatie uitlokken. Er zijn twee topische immuunmodulatoren, tacrolimuszalf en pimecrolimuscrème, beschikbaar voor de behandeling van

atopisch eczeem waarbij tacrolimus krachtiger blijkt dan pimecrolimus.

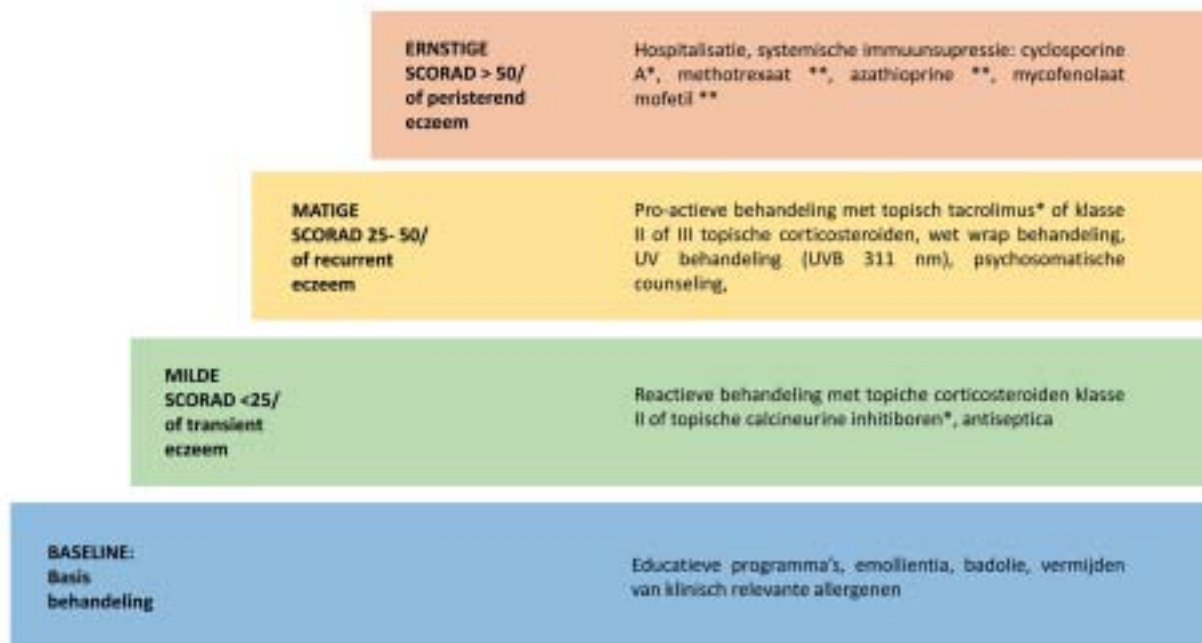
Beide producten zijn veilig te gebruiken in onze dagelijkse praktijk. Recent werden nog langetermijn veiligheidsdata gepubliceerd die deze veiligheid bevestigen. Clinici moeten echter wel op de hoogte zijn van de aanwezigheid van de 'black box warning' op de bijsluiter en dit met de ouders van de patiënten bespreken om de adherentie te verbeteren. Het voorkomen van eczema herpeticum en eczema molluscatum tijdens het gebruik van topische immuunmodulatoren wordt gezien maar echter niet in een verhoogde frequentie. De meest geobserveerde nevenwerking in de praktijk is een transiënt warmte, prikkend of brandend gevoel op de plaats van aanbrengen, dat verdwijnt na enkele dagen gebruik.

Naast de gekende corticoïden en topische immuunmodulatoren, maken verschillende andere topische behandelingen binnenkort hun opmars:

- Crisaborole (een selectieve PDE-4-esterase-inhibitor) werd reeds in de USA goedgekeurd voor de behandeling van matig tot ernstig atopisch eczeem bij patiënten  $\geq 2$  jaar. Studiedata zijn tot op heden beperkt en een relatief beperkte efficiëntie valt te verwachten.
- Andere topische PDE-4-inhibitoren (OPA-15406 en E6005) zijn in de onderzoeksfase net als de topische JAK-inhibitoren.

### Aanbevelingen voor de behandeling van kinderen met atopisch eczeem

- Voor elke ernst van eczeem, dienen aanvullende therapeutische opties overwogen te worden
- Voeg antiseptica/antibiotica toe in geval van surinfectie
- Als de behandeling onvoldoende effect heeft, herbekijk de compliantie en de initiële diagnose
- \* goedgekeurd voor de indicatie atopische dermatitis
- \*\* off-label behandelingsopties



Figuur 2. Behandelingsaanbevelingen voor kinderen met atopisch eczeem.

Overgenomen uit: Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. JEADV. 2018;32:657-82.

Jeuk vormt een zeer belangrijke component van AD en heeft een negatieve impact op de levenskwaliteit van de patiënt (en de ouders in geval van kinderen), onder andere door verstoorte slaapkwaliteit en concentratieproblemen. Door de jeuk-krab-cyclus wordt de inflammatie van de huid onderhouden, komt het herstel van de eczeemletsels in het gedrang en verhoogt het risico op surinfectie. Er werd aangetoond dat patiënten met AD een lagere jeukdrempel hebben, zowel wat betreft de aangetaste, als niet-aangetaste huid; daarnaast lokken bij hen sommige niet-jeukende stimuli toch jeuk uit. Histamine is een bekende jeuk-uitlokkende stof, welke de inflammatoire effecten medieert bij AD. Vandaar dat soms topische, maar vooral systemische *antihistaminica* worden ingezet om jeuk te controleren bij AD. Wetenschappelijk bestaat hiervoor echter weinig evidentie: een meta-analyse van 16 RCT's in 1999 concludeert dat niet-sederende antihistaminica ineffectief zijn bij AD terwijl de sederende vormen mogelijk wel een goed effect kunnen hebben op de slaapkwaliteit. Enkele latere studies tonen dat niet-sederende antihistaminica (onder andere cetirizine, fexofenadine) toch enig gunstig effect kunnen hebben, zeker bij gebruik van hogere doses. Het staat echter vast dat de aanpak van de onderliggende inflammatie, onder meer met topische corticoïden en immunomodulators, een veel beter jeukstillend effect heeft dan de toediening van antihistaminica. Bij patiënten met blijvende jeuk ondanks een adequate lokale therapie, kan het additionele effect van (sederende en/of niet-sederende) antihistaminica geëvalueerd worden, zeker wanneer er sprake is van een geassocieerde inhalatie-allergie. Zowel in Nederland als België zijn verschillende preparaten beschikbaar, ook voor jonge kinderen. De individuele respons per preparaat is soms verschillend en moet proefondervindelijk uitgetest worden.

Als ondanks het instellen van algemene maatregelen en een correcte lokale behandeling met topische corticoïden en calcineurine-inhibitoren, geen verbetering merkbaar is, moeten volgende aspecten overwogen worden:

- Is de therapietrouw adequaat? Is er sprake van corticofobie?
- Moet er een andere diagnose overwogen worden?
- Zijn er nog andere onderhoudende factoren die een bijkomende aanpak vragen, zoals surinfecties, (contact) allergieën?

Figuur 2 toont ten slotte een overzicht van de aanbevelingen voor de behandeling van kinderen met atopisch eczeem.

## LITERATUUR

1. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):15-26.
2. Kowalska-Oledzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess.* 2019; 8(1):126-8.
3. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics.* 2015; 135:597-606.
4. Williams HC, Grindlay DJ. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systemic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clin Exp Dermatol.* 2018;33:685-8.
5. Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J EADV.* 2018;32:657-82.
6. Elmiah SB. Adjunctive management of itch in atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):373-94
7. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of anti-histamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1999;135(12):1522-5
8. Chong M, Fonacier L. Treatment of eczema: corticosteroids and beyond. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):249-62.
9. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship between atopic dermatitis and food allergy. *Curr Pediatr Rev.* 2019 Nov 11.

## SAMENVATTING

Atopische dermatitis (AD) is één van de meest voorkomende chronische huidziekten bij kinderen. Aan de basis van deze huidaandoening ligt een gestoorde huidbarrière en er spelen zowel specifieke als allergische factoren een onderhoudende rol. De rol van allergenen verschilt naar mate de leeftijd van de kinderen: voedingsallergieën bij jonge kinderen, inhalatieallergieën bij oudere patiënten. Allergiediagnostiek moet gericht uitgevoerd worden op basis van de anamnese.

De aanpak van AD is multifactorieel: centraal staat het herstel van de huidbarrière met goede hydratatie, lokale anti-inflammatoire therapie en, waar aangewezen, systeemtherapie. Het comfort van de patiënt en het vermijden van complicaties is de belangrijkste doelstelling. Therapietrouw is essentieel: hiervoor moeten de patiënten voldoende geïnformeerd zijn en realistische verwachtingen hebben.

## TREFWOORDEN

atopische dermatitis – antihistaminica – corticoïden

## SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic skin diseases of childhood. A defective epidermal barrier function is an important hallmark of AD and both non-specific as allergic factors participate in the pathogenesis of AD. The role of allergens varies with age: food allergies can be important in young children, in older patients inhaled allergens can trigger flares. Allergy diagnostics must be selectively performed, based on the case history. The approach of AD is often multifactorial: skin hydration with moisturizers to restore the barrier function is the cornerstone for AD treatment, additionally local anti-inflammatory therapy and where appropriate systemic therapy is used. The treatment aims to ensure patient comfort and to avoid complications. Therapy compliance is essential: patients must be sufficiently informed and have realistic expectations.

## KEYWORDS

atopic dermatitis – eczema – corticosteroids – anti-histaminics

## CORRESPONDENTIEADRESSEN

Margo Hagendorens **E-mail:** margo.hagendorens@uza.be

Julie Leysen **E-mail:** julie.leysen@uza.be