



Complexe zorg voor complex eczeem bij kinderen

K.B. Fieten

Op 22 december 2017 promoveerde Karin Fieten aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift getiteld *Complex care for complex eczema in children*. Haar promotoren waren prof. dr. Carla Bruijnzeel-Koomen en prof. dr. Suzanne Pasmans.



Karin Fieten tijdens haar verdediging.

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische inflammatoire huidaandoening, die bij ongeveer 30% van de kinderen voorkomt. Het is een van de meest voorkomende aandoeningen op de kinderleeftijd met een stijgende prevalentie in de afgelopen decennia. CE heeft een grote negatieve impact op de kwaliteit van leven van deze kinderen en hun ouders. Schattingen van de prevalentie van matig tot ernstig CE bij Nederlandse kinderen lopen uiteen. Een van de redenen hiervoor is dat er geen eenduidige manier is om mild, matig of ernstig CE vast te stellen.

De behandeling van CE bestaat uit drie onderdelen: anti-inflammatoire behandeling, gebruik van indifferente middelen om de verstoorde huidbarrière te herstellen en vermindering van uitlokkende factoren.

MOEILIK BEHANDELBAAR CE

Kinderen met moeilijk behandelbaar CE vormen een kleine, heterogene groep die niet zoals verwacht reageren op de ingezette behandeling. Bij veel van deze kinderen spelen andere factoren een belangrijke rol, zoals onvoldoende sterke behandeling, moeilijkheden bij het opvolgen van de voorgeschreven behandeling hetgeen leidt tot lage therapietrouw, onbehandelde comorbiditeiten, een ingewikkelde thuissituatie, andere atopische of psychosociale aandoeningen (zoals astma, angststoornissen of ADHD) die een negatieve impact hebben op het CE of de (uitvoering van de) behandeling. Deze factoren beïnvloeden de mate waarin de gewenste ziektecontrole bereikt kan worden. Moeilijk behandelbaar CE is als volgt gedefinieerd: gebruik van ten minste een klasse 3-dermatocorticosteroid waarbij afbouwen niet lukt, gebruik of een geschiedenis van gebruik van systemische immunosuppressieve therapie, herhaalde behandeling met klasse 3-dermatocorticosteroiden of systemische immunosuppressieve therapie, onvoldoende reageren op de reguliere behandeling voor CE volgens de richtlijn en/of een grote invloed van CE op de kwaliteit van leven van het kind of de ouders. Voor kinderen die niet goed reageren op de reguliere behandeling zijn multidisciplinaire behandelprogramma's opgezet.

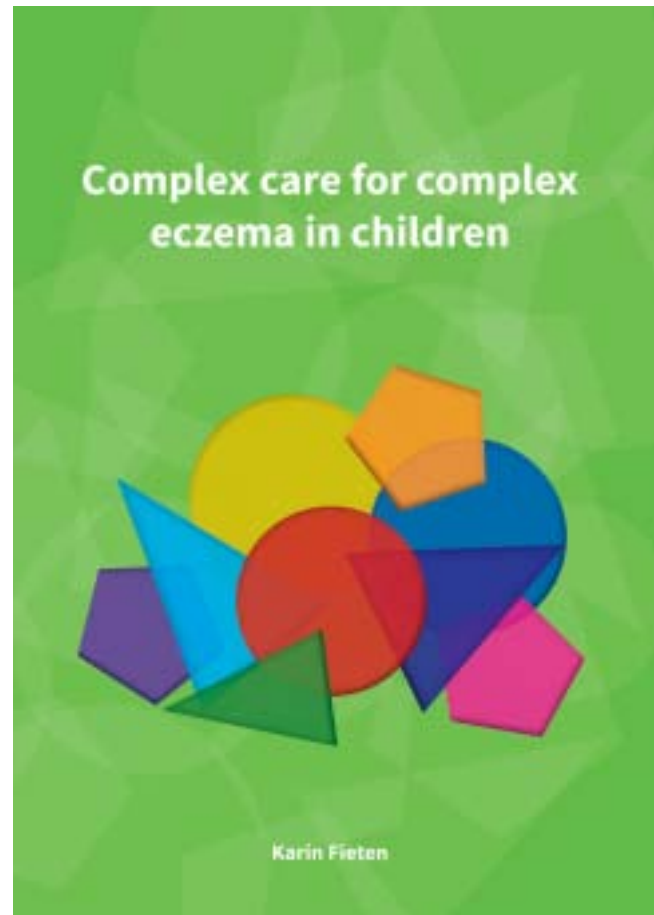
Postdoc onderzoeker, Allergie Campus, Davos, Zwitserland

Daarnaast bestaan in Europa hooggebergtebehandelingen voor patiënten met moeilijk behandelbaar CE en/of astma. Er zijn echter geen gerandomiseerde studies gedaan die bewijs geven voor de doelmatigheid van hooggebergtebehandeling. In een systematische review was er in alle geïncludeerde studies sprake van een risico op vertekening van de studieresultaten (bias). [1] Ondanks de positieve bevindingen, was de kwaliteit van de bewijsvoering daarom laag. Een gerandomiseerde studie bleek nodig om de doelmatigheid van hooggebergtebehandeling te kunnen onderzoeken.

DAVOS-TRIAL

Kinderen uit Nederland met moeilijk behandelbaar, matig tot ernstig CE konden meedoen aan de DAVOS-trial. [2] Ze werden gerandomiseerd voor een zesweekse behandelperiode in een kliniek in het hooggebergte in Zwitserland of poliklinisch in Nederland, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden. De meeste kinderen die aan de DAVOS-trial hebben meegedaan, hadden een CE dat al in de vroege kinderleeftijd begon met veel atopische comorbiditeiten (voedselallergie, astma, rinitis). De meeste kinderen bleken slaapproblemen te hebben, en vergeleken met de gemiddelde bevolking kwamen gevoelens van angst en depressie, teruggetrokken gedrag, sociale problemen en denkproblemen vaker voor. Een aantal kinderen was gediagnosticeerd met ADHD. De meeste ouders van de kinderen waren goed op de hoogte van de behandelvoorschriften voor dermale corticosteroiden. Terughoudendheid bij het gebruik van corticosteroiden, douchegegedrag en weigeren van insmeermomenten door het kind konden nog verbeterd worden. Vergeleken met de vaardigheden van een grotere groep kinderen met CE die tussen 2009 en 2014 de polikliniek bezocht, was er minder gebruik van alternatieve behandelmethoden en meer weigeren van de behandeling door het kind in de groep met moeilijk behandelbaar CE. [3] Als er sprake is van meerdere aandoeningen tegelijkertijd, is het belangrijk dat er voldoende voorlichting en begeleiding wordt gegeven over alle aandoeningen en vooral ook in het omgaan met de combinatie hiervan.

De meeste kinderen bleken slaapproblemen te hebben, en vergeleken met de gemiddelde bevolking kwamen gevoelens van angst en depressie, teruggetrokken gedrag, sociale problemen en denkproblemen vaker voor.



De resultaten van de DAVOS-trial laten zien dat vergeleken met zes weken wekelijkse poliklinische begeleiding in Nederland direct na hooggebergtebehandeling in de kliniek in Davos en na zes weken follow-up, er significant meer verbetering is in ziekteactiviteit, gezondheidsspecifieke kwaliteit van leven en andere klinische secundaire uitkomstmaten in de interventiegroep. [4] Dit komt overeen met de resultaten van eerder gepubliceerde observationele studies. Qua immunologische veranderingen in perifeer bloed, is het meest opvallende verschil tussen de groepen de significante daling in eosinofielen in de interventiegroep, wat overeenkomt met eerdere studies. [5] Wat betreft de verschillende T-cel- en B-celsubsets, was er een afname in regulatoire memory T-cellen, transitionele B-cellen en plasmablasten in beide groepen. Daarnaast waren er een aantal verschillen tussen de groepen, waaronder een toename van CD8+ cytotoxische T-cellen en T-helper-2-cellen in de interventiegroep. Dit kan het gevolg zijn van de klinische verbetering van het eczeem, maar het is ook mogelijk dat door de verminderde allergenenexpositie in het hooggebergte, de chronische Th1-respons plaatsmaakt voor een Th2-gedomineerde immuunrespons. Dit zou ook de hernieuwde inflammatie na terugkeer naar het laagland verklaren.

Na zes maanden follow-up (primaire uitkomstmaat) waren er geen significante verschillen meer tussen de hooggebergtegroep en de controlegroep op het gebied van ziekteactiviteit, gezondheidsspecifieke kwaliteit van leven, catastroferende gedachten en omgaan met jeuk. De effectiviteit van hooggebergtebehandeling op de lange termijn is belangrijk voor kinderen, hun ouders en de samenleving om de impact van hooggebergtebehandeling te kunnen verantwoorden. Daarom impliceren onze studieresultaten dat er beperkte effectiviteit is van hooggebergtebehandeling, omdat de belangrijkste extra toegevoegde waarde de effectiviteit op de lange termijn zou zijn.

INTEGRATIEVE EN MULTIDISCIPLINAIRE AANPAK

In beide studiearmen werd een persoonlijke, integratieve, multidisciplinaire aanpak (PIM) gebruikt. PIM betreft zowel het kind als de ouders actief bij het behandelproces en combineert behandeldoelen die door de patiënt zijn opgesteld met een systematische multidisciplinaire aanpak door de betrokken professionals, op het gebied van CE, maar ook andere comorbiditeiten (atopisch, kindergeneeskundig en psychosociaal) en algemeen welbevinden. De assessment wordt systematisch uitgevoerd en er zijn geen mogelijkheden om bepaalde onderdelen van het programma over te slaan. Dit zijn unieke kenmerken van PIM vergeleken met andere multidisciplinaire programma's. Tijdens PIM werken de verschillende zorgprofessionals tegelijkertijd aan de behandeldoelen, ieder met zijn eigen behandelstrategieën. De behandelstrategie die het beste bij het kind of de gezinssituatie past, wordt gekozen. Omdat PIM een persoonlijke aanpak kent die gebaseerd is op de specifieke problemen die het kind ervaart, is het ook geschikt voor oudere kinderen/adolescenten.

Omdat maar een klein deel (geschat wordt 3%) van de totale populatie kinderen met CE moeilijk behandelbaar is, stellen we voor om deze kinderen te evalueren en te behandelen in een beperkt aantal expertcentra met speciale interesse in moeilijk behandelbaar eczeem.

CONCLUSIE

Voor de meeste kinderen met moeilijk behandelbaar CE die hebben meegedaan aan de DAVOS-trial heeft een dramatische verbetering plaatsgevonden op de korte en de lange termijn. Ongeveer 77% (n = 56) van de kinderen liet een 75% afname in ziekteactiviteit al dan niet gecombineerd met een lage impact van CE op het dagelijks leven zien, zes maanden na de interventie met PIM. De belangrijke voorspellende factor voor langetermijnbehandelingsucces, is een moeder die de ziekte accepteert. Meisjes met veel somatische klachten en een moeder met angst voor dermale corticosteroiden hebben minder kans op langetermijnbehandelingsucces. Echter de meeste van deze kinderen lukte het wel om direct na de interventie behandelingsucces te behalen, volgens dezelfde definitie. Verbetering lijkt dus wel degelijk mogelijk voor deze kinderen, maar het is moeilijk om het behandelingseffect vast te houden. Wellicht zou een meer gepersonaliseerde follow-up of een verlengde follow-upperiode geschikt zijn voor deze kinderen. Samengevat kon op de korte termijn een toegevoegde waarde van hooggebergtebehandeling voor moeilijk behandelbaar CE worden aangetoond, op de lange termijn niet. Een persoonlijke, integratieve, multidisciplinaire behandelingsaanpak (PIM) is effectief voor de meeste kinderen van 8 tot 18 jaar met moeilijk behandelbaar CE. PIM neemt ook andere factoren mee die de gewenste ziektecontrole kunnen beïnvloeden, zoals onvoldoende behandeling, on(der)behandelde comorbiditeiten of psychosociale aspecten. Het is belangrijk om aandacht aan al deze factoren te besteden omdat ze de te behalen ziektecontrole direct beïnvloeden. Omdat maar een klein deel (geschat wordt 3%) van de totale populatie kinderen met CE moeilijk behandelbaar is, stellen we voor om deze kinderen te evalueren en te behandelen in een beperkt aantal expertcentra met speciale interesse in moeilijk behandelbaar eczeem. PIM is inmiddels geïmplementeerd in het Kinderhaven in Rotterdam.

LITERATUUR

1. Fieten KB, Weststrate AC, van Zuuren EJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy* 2015;70(1):12-25.
2. Fieten KB, Zijlstra WT, van Os-Medendorp H, et al. Comparing high altitude treatment with current best care in Dutch children with moderate to severe atopic dermatitis (and asthma): study protocol for a pragmatic randomized controlled trial (DAVOS trial). *Trials* 2014;15:94.
3. Fieten KB, Bruins FM, Zijlstra WT, et al. Parental treatment management skills in paediatric atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2018 Jun;43(4):461-463.
4. Fieten KB, Schappin R, Zijlstra WT, et al. Effectiveness of alpine climate treatment for children with difficult to treat atopic dermatitis: Results of a pragmatic randomized controlled trial (DAVOS trial). *Clin Exp Allergy* 2018;48(2):186-95.
5. Heeringa JJ, Fieten KB, Bruins FM, et al. Treatment for moderate to severe atopic dermatitis at alpine and moderate maritime climates differentially affect helper T cells and memory B cells in children. *Clin Exp Allergy* 2018 in press.

CORRESPONDENTIEADRES

Karin Fieten

E-mailadres: k.b.fieten@umcutrecht.nl