
De toegevoegde waarde van het bepalen van specifiek IgE en plakproeven bij constitutioneel eczeem

M.L.A. Schuttelaar

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

*Correspondentieadres:
Dr. M.L.A. Schuttelaar
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Dermatologie
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
E-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl*

Constitutioneel eczeem is een jeukende, chronisch recidiverende inflammatoire dermatose. De prevalentie in jong volwassenen varieert van 2 tot 5%. Bij kinderen zijn prevalenties tot 20% beschreven.¹ Constitutioneel eczeem wordt gekenmerkt door een huidbarrière-disfunctie en een immuundisregulatie.

Het treedt vaak op bij individuen met een genetische predispositie. Allergenen zijn mogelijk van invloed op het ontstaan en beloop van het eczeem. De toegevoegde waarde van het bepalen van specifiek-IgE voor inhalatieallergenen en het doen van plakproeven bij constitutioneel eczeem worden besproken.

TOEGEVOEGDE WAARDE VAN HET BEPALEN VAN SPECIFIEK-IGE

Bij 70-80% van de patiënten met constitutioneel eczeem is sprake van verhoogde serumspecifieke IgE-waarden voor inhalatieallergenen en voedselallergenen.¹ Voor het aantonen van IgE-sensibilisatie wordt in de praktijk gebruikgemaakt van huidpriktesten en serologisch IgE-onderzoek.² Indien patiënten gesensibiliseerd zijn voor huisstofmijt (*Dermatophagoides pteronyssinus* en/of

Dermatophagoides farinae), zou blootstelling aan huisstofmijt via de huid of via inhalatie het constitutioneel eczeem mogelijk kunnen verergeren. In enkele experimentele studies werd het effect van blootstelling aan huisstofmijt via inhalatie onderzocht door middel van bronchiale inhalatieprovocatie met het allergeen. Tupker et al. publiceerden dat inhalatie met huisstofmijt bij voor huisstofmijt allergische patiënten met constitutioneel eczeem het eczeem verergerde, vooral bij patiënten die ook astma hadden.³ In een andere experimentele studie werd het effect van huisstofmijt inhalatieprovocatie onderzocht bij patiënten met atopisch vesiculeus handeczeem die gesensibiliseerd waren voor huisstofmijt. 83% van deze patiënten had tevens een voorgeschiedenis van constitutioneel eczeem. Huisstofmijtinhalatie gaf toename van blaasjes, vooral bij patiënten die een late astmareactie hadden.⁴ Onderzoeken naar huisstofmijtreductie (bijvoorbeeld door middel van matrashoezen) op de ernst van het eczeem laten echter veelal geen effect zien. Op basis van een cochrane review werd geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is voor huisstofmijtreductie bij de behandeling van constitutioneel eczeem.⁵ Werfel et al. deden onderzoek bij patiënten met constitutioneel eczeem die gesensibiliseerd waren voor graspollen.⁶ Het optreden van huidreacties bij een verblijf in een ruimte met graspollen in de lucht werd vergeleken met het optreden van huidreacties bij een verblijf in schone lucht. Blootstelling aan graspollen induceerde een significante verergering van het eczeem, vooral aan de huid die was blootgesteld aan de lucht.⁶ Een andere, prospectieve, studie werd gedaan naar de invloed van berkenpollen in de buitenlucht op de ernst van constitutioneel eczeem.⁷ Er waren aanwijzingen dat het eczeem van gesensibiliseerde patiënten minder goed herstelde na het pollenseizoen in vergelijking met het eczeem van niet-gesensibiliseerde patiënten. Een cochrane review naar het effect van allergeenspecifieke immunotherapie als behandeling van constitutioneel eczeem toonde dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit daarvan.⁸

Patiënten met constitutioneel eczeem willen soms onderzocht worden op IgE-sensibilisatie omdat ze hopen dat vermindering van allergenen een gunstig effect zal hebben op het eczeem. Routinematig bepalen van specifiek IgE-inhalatieallergenen lijkt echter niet zinvol te zijn. Bovendien is de klinische relevantie van IgE-sensibilisatie op het eczeem lastig te bepalen. In individuele patiënten met constitutioneel eczeem is het mogelijk dat inhalatieallergenen van invloed kunnen zijn op het eczeem als daar bij de anamnese een duidelijke verdenking op is.

TOEGEVOEGDE WAARDE VAN PLAKPROEVEN

Contactallergie is een vertraagd-type (IV) overgevoeligheidsreactie veroorzaakt door blootstelling van de huid aan allergenen. Het vaststellen van contactallergie vindt plaats door middel van epicutane aller-

gietesten (plakproeven). Een positieve plakproefreactie laat echter alleen zien dat een patiënt een type IV-sensibilisatie heeft voor een allergeen en is niet altijd een relevante indicator voor allergisch contacteczeem. Allergisch contacteczeem treedt op indien de blootstelling aan het allergeen bij een gesensibiliseerd persoon de individuele drempel van elicitatie overschrijdt.^{9,10}

De mate van blootstelling, bepaald door dosis en duur van blootstelling, is de belangrijkste exogene factor die bepaalt of iemand gesensibiliseerd wordt.¹¹ Onafhankelijk van blootstelling, lijkt er ook een zekere mate van interindividuele variabiliteit in de gevoeligheid te zijn om een contactallergie te ontwikkelen. Er zijn aanwijzingen dat er een genetische basis is voor deze variabiliteit.¹¹ Patiënten met constitutioneel eczeem lijken zowel een verhoogd als verlaagd risico te hebben op het ontwikkelen van een contactallergie.

Factoren die het risico om gesensibiliseerd te worden bij constitutioneel eczeem verhogen zijn onder andere de verstoorde huidbarrière en bacteriële kolonisatie van het eczeem.¹² Door de verstoorde huidbarrière kunnen allergenen gemakkelijker in de huid penetreren en een contactallergie induceren. Mutaties in het filaggrinegen (*FLG*) zijn sterk geassocieerd met constitutioneel eczeem, geven een verminderde hydratatie van de huid, een toegenomen transepidermaal waterverlies en pH, en dragen bij aan de verstoorde huidbarrière.¹³ T-helper (Th)2-inflammatie bij constitutioneel eczeem vermindert de expressie van filaggrine in de huid en draagt daardoor bij aan de verminderde huidbarrière. Naast het effect van filaggrine op de huidbarrière lijken dragers van een filaggrinemutatie mogelijk meer gevoelig te zijn voor het ontwikkelen van een contactallergie voor nikkel. Dit zou verklaard kunnen worden doordat histidinerijke filaggrine-eiwitten sterk aan nikkel binden. Bij het ontbreken of verminderd aanwezig zijn van filaggrine kan penetratie van nikkel in de huid gemakkelijker plaatsvinden.¹⁴ Ook werd in een studie gevonden dat trivalente chroomionen gemakkelijker penetreren in filaggrinedeficiënte huid.¹⁵ Een veranderde bacteriële kolonisatie in individuen met constitutioneel eczeem, zou mogelijk het risico op het ontstaan van een contactallergie kunnen vergroten. Lipopolysacharide (LPS, een bacteriële endotoxine) is een component van de celwand van gramnegatieve bacteriën, die het aangeboren afweersysteem kan activeren, via bindingen van LPS aan Toll-like receptoren (TLR), waardoor de sensibilisatiefase van contactallergie gefaciliteerd kan worden.¹² *Staphylococcus aureus*-kolonisatie bij constitutioneel eczeem zorgt onder andere voor de secretie van stafylokokkenexotoxine B. Dit superantigeen richt zich ook op de TLR.¹²

Een reden waarom patiënten met constitutioneel eczeem minder gevoelig zouden zijn voor het ontwikkelen van een contactallergie is het verschil in

het Th-celprofiel. Constitutioneel eczeem wordt voornamelijk gekenmerkt door een Th2-celprofiel, vooral in de acute fase, met additionele betrokkenheid van Th1-, Th17- en Th22-cellen in de chronische fase. Contactallergie wordt voornamelijk gekenmerkt door een Th1/type 1-cytotoxische T-cel (Tc1) respons, hoewel er ook Th2-, Th17- en Th22-cellen kunnen worden geactiveerd. Er wordt gedacht dat deze twee verschillende immuunresponsen in constitutioneel eczeem en contactallergie in oppositie met elkaar zijn. Experimentele studies suggereren dat patiënten met ernstig constitutioneel eczeem moeilijker te sensibiliseren zijn dan patiënten met mild constitutioneel eczeem of gezonde controleproefpersonen.¹⁶

Plakproeven bij patiënten met constitutioneel eczeem kunnen noodzakelijk zijn om aan te tonen dat een contactallergie bijdraagt aan het huidbeeld, met name indien er op basis van de anamnese aanwijzingen zijn voor blootstelling aan allergenen. Verdere indicaties om plakproeven uit te voeren zijn: eczeem dat verergert of waarbij de distributie verandert, of onvoldoende respons vertoont op behandeling met topicale therapie. Ook als de lokalisatie van het eczeem suggestief is voor allergisch contacteczeem zijn plakproeven geïndiceerd. Hierbij moet gedacht worden aan eczeem dat vooral voorkomt op het hoofd en de nek, of ter plaatse van de oogleden, peri-oraal (inclusief cheilitis), en indien sprake is van hand- of voetbetrokkenheid.¹⁷ Andere indicaties voor plakproeven bij constitutioneel eczeem zijn werkgerelateerd handeczeem en het ontstaan van eczeem in de adolescentie of op volwassen leeftijd.^{17,18}

Er zijn meerdere aandachtspunten bij het doen van plakproeven bij patiënten met constitutioneel eczeem. Allereerst de verhoogde kans op irritatieve reacties ten opzichte van de algemene plakproefpopulatie, die onterecht als een positieve reactie geïnterpreteerd zouden kunnen worden. Hierop moet men vooral bedacht zijn bij plakproefreacties op metalen, parfumgrondstoffen, formaldehyde, lanoline, en eigen rinse-offproducten die onvoldoende verdund zijn. Verschillende allergenen zijn tegelijkertijd ook enigszins irritatief indien onder occlusie aangebracht zoals bij het doen van plakproeven. Het is bekend dat de huid van patiënten met constitutioneel eczeem gevoeliger is voor irritatieve stoffen dan de huid van individuen zonder constitutioneel eczeem. Dit verklaart de verhoogde kans op irritatieve plakproefreacties bij patiënten met constitutioneel eczeem. Verder kan bij een positieve plakproefreactie het typische 'crescendo'-patroon tussen de dag 2- en dag 3-aflezing minder duidelijk zijn bij patiënten met constitutioneel eczeem.¹⁹ Patiënten met therapieresistent ernstig constitutioneel eczeem worden tegenwoordig steeds vaker behandeld met orale immunosuppressiva. Dat is ook de groep waarbij je plakproeven zou willen doen. Plakproeven kunnen echter onbetrouwbaar zijn bij patiënten die orale immunosuppressiva

Tabel 1. Aandachtspunten bij het doen van plakproeven bij patiënten met constitutioneel eczeem.

<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogde kans op irritatieve reacties, in het bijzonder bij het testen van metalen, parfumgrondstoffen, formaldehyde, lanoline en eigen rinse-off producten die onvoldoende verdund zijn.¹⁹
<ul style="list-style-type: none"> • Het typische 'crescendo'-patroon tussen dag 2 en dag 3 aflezing is minder duidelijk.¹⁹
<ul style="list-style-type: none"> • Gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva kan leiden tot vals-negatieve reacties.^{20,21,22}

gebruiken; er is een verhoogde kans op fout-negatieve uitslagen.²⁰ Een mogelijkheid is om plakproeven uit te voeren nadat de immunosuppressiva gestaakt zijn. Indien men stopt voorafgaand aan de plakproeven, dient men rekening te houden met een wash-outperiode. Recent verscheen de richtlijn voor het uitvoeren van plakproeven van de European Society of Contact Dermatitis. Deze richtlijn geeft een globaal advies ten aanzien van de wash-outperiode van orale immunosuppressieve medicatie om invloed op het resultaat van de plakproeven te voorkomen: vijf keer de halfwaardetijd van het medicijn.⁹ In de praktijk is het vaak niet mogelijk om te stoppen met immunosuppressiva omdat het eczeem na stoppen verergert en plakproeven vanwege de aanwezigheid van eczeem op de rug niet meer uitvoerbaar zijn, of omdat de medicijnen worden gebruikt voor andere ziekten. Immunosuppressiva moeten niet als absolute contra-indicatie voor plakproeven worden gezien. Positieve plakproefreacties kunnen optreden onder gebruik van immunosuppressiva, ofschoon het aantal en de sterkte van de reacties afneemt, zoals aangetoond is in een studie waarbij getest werd tijdens gebruik van 20 mg prednisolon per dag.^{21,22}

Samenvattend dienen plakproeven overwogen te worden bij constitutioneel eczeem dat onvoldoende reageert op topicale therapie; bij een atypische of veranderde distributie van het eczeem, of een patroon dat suggestief is voor allergisch contacteczeem; en bij een eczeem dat begint in de adolescentie of op volwassenleeftijd. Plakproeven dienen bij voorkeur verricht te worden voor start van orale immunosuppressiva. Een aandachtspunt bij het uitvoeren van plakproeven is de verhoogde kans op irritatieve reacties.

LITERATUUR

1. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. EITAD/EADV eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-47.
2. Roberts G, Ollert M, Aalberse R, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy* 2016;71:1540-51.
3. Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, Meer JB van der. Induction of atopic dermatitis by

- inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1064-70.
4. Schuttelaar ML, Coenraads PJ, Huizinga J, De Monchy JG, Vermeulen KM. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation provocation: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Contact Dermatitis* 2013;68:76-85.
 5. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008426.
 6. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:96-103.e9.
 7. Folster-Holst R, Galecka J, Weissmantel S, et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema - prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2015;8:539-48.
 8. Tam H, Calderon MA, Manikam L, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD008774.
 9. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
 10. Spiewak R. Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:491-7.
 11. Dittmar D, Schuttelaar ML. Immunology and genetics of tumor necrosis factor in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2017 Mar 16. doi: 10.1111/cod.12769.
 12. Thyssen J, McFadden J, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy* 2014;69:28-36.
 13. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010;65:911-8.
 14. Ross-Hansen K, Østergaard O, Tanassi JT, et al. Filaggrin is a predominant member of the denaturation-resistant nickel-binding proteome of human epidermis. *J Invest Dermatol* 2014;134:1164.
 15. Kubo A, Ishizaki I, Kubo A, et al. The stratum corneum comprises three layers with distinct metal-ion barrier properties. *Sci Rep* 2013;3:1731.

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

SAMENVATTING

Enkele experimentele studies tonen aan dat inhalatie-allergenen een relevante trigger zouden kunnen zijn bij patiënten met constitutioneel eczeem. Bij gesensibiliseerde patiënten is verergering van de huidafwijkingen beschreven na inhalatie of huidcontact met deze allergenen. Er is echter onvoldoende bewijs dat reductie van blootstelling tot verbetering van het eczeem leidt. Routinematig bepalen van specifiek IgE-inhalatieallergenen lijkt niet zinvol te zijn. Bovendien, is de klinische relevantie van IgE-sensibilisatie op het eczeem lastig te bepalen. Plakproeven bij constitutioneel eczeem kunnen noodzakelijk zijn om uit te sluiten dat een allergisch contacteczeem bijdraagt aan het huidbeeld. Indicaties voor plakproeven zijn onder andere: verergering van eczeem, onvoldoende respons op topicale therapie, een atypische distributie van het eczeem, en het ontstaan van eczeem in de adolescentie of op volwassen leeftijd. Een aandachtspunt bij het uitvoeren van plakproeven bij patiënten met constitutioneel eczeem is de verhoogde kans op irritatieve reacties.

TREFWOORDEN

constitutioneel eczeem – diagnostiek – IgE-screening – allergisch contacteczeem – contact allergie – plakproeven

SUMMARY

Some experimental studies indicate that inhalant allergens may be relevant trigger factors in atopic dermatitis patients. Worsening of skin symptoms after inhalation or skin contact have been described in sensitized patients. However, there is insufficient evidence that reducing of exposure leads to improvement of eczema. Routine testing of specific IgE to inhalant allergens does not seem meaningful. Moreover, it is difficult to determine the clinical relevance. Patch testing in atopic dermatitis can be necessary in order to exclude a contributing allergic contact dermatitis. Indications for patch testing include worsening of eczema, insufficient response to topical therapy, an atypical distribution, and the occurrence of eczema in adolescence or adulthood. A pitfall in patch testing atopic dermatitis patients is the increased risk of irritant reactions.

KEYWORDS

atopic dermatitis – diagnostics – IgE-screening – allergic contact dermatitis – contact allergy – patch testing

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen