



# Samenvatting modulaire herziening Richtlijn Constitutioneel eczeem 2019

M.F. Hofhuis<sup>1</sup>, L.S. van der Schoot<sup>1</sup>, T.M. Le<sup>2</sup>, M.S. de Bruin-Weller<sup>2</sup>

De oorspronkelijke *Richtlijn Constitutioneel eczeem* dateert uit 2006 en werd in 2014 en 2019 modulair herzien. In de modulaire herziening 2019 is een update van het hoofdstuk *Conventionele systemische therapie* uitgevoerd en is een hoofdstuk over biologics toegevoegd dat betrekking heeft op dupilumab. Daarnaast zijn twee addenda in de richtlijn opgenomen, over ureumbevattende indifferente middelen en over de vroege introductie van voedingsallergenen bij kinderen met constitutioneel eczeem (CE).

## CONVENTIONELE SYSTEMISCHE THERAPIE

De afgelopen decennia is er grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van systemische immunosuppressiva. Deze middelen vinden thans niet alleen hun toepassing in de transplantatiegeneeskunde, maar ook ver daarbuiten, bij tal van immunologisch gemedieerde aandoeningen, zo ook voor de behandeling van ernstig constitutioneel eczeem. [1,2]

Momenteel zijn de volgende conventionele systemische immunosuppressieve middelen in gebruik voor de behandeling van CE; ciclosporine A (CsA), methotrexaat (MTX), azathioprine (AZA), mycofenolaatmofetyl (MMF) en mycofenolzuur (MPA) en glucocorticosteroiden. Het is belangrijk te realiseren dat in Nederland alleen CsA geregistreerd is voor de behandeling van ernstig CE, de andere middelen worden in toenemende mate off-label voorgeschreven.

Bij start met een systemische immunosuppressieve therapie brengt de dermatoloog de huisarts hiervan zo spoedig mogelijk op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

### Ciclosporine A

Ciclosporine A (CsA) komt in aanmerking voor de behandeling van volwassenen en kinderen >2 jaar met ernstig CE, die onvoldoende reageren op lokale therapie. CsA is een alternatief voor langdurige behandeling (>1 jaar) maar vergt regelmatige controles van bloeddruk en laboratoriumwaarden in verband met toenemende kans op bijwerkingen, zoals verminderde nierfunctie, hypertensie of huidmaligniteiten.

### Azathioprine (off-label)

Azathioprine (AZA) kan worden overwogen als off-labelbehandeling bij volwassenen en kinderen >2 jaar met CE die onvoldoende reageren op lokale therapie. Het klinisch effect van AZA treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. AZA kan tevens worden ingezet als langdurige behandeling (>1 jaar). Er zijn in verband met potentiële bijwerkingen regelmatige controles noodzakelijk met name op lymfopenie, afname van de

nier-, lever-, of beenmergfunctie, ontwikkeling van huidmaligniteiten en monitoring op lymfomen. In het algemeen starten men met een proefdosering van 50 mg/dag. Verhoging van de dosering geschiedt op basis van subjectieve klachten en bloedbeeld. De bepaling van het TPMT (thiopurine methyltransferase)-gehalte voorafgaande aan de behandeling wordt aanbevolen. Ook bij normale TPMT-activiteit is het verstandig de proefdosering van 50 mg aan te houden, en blijft intensieve controle van bloedbeeld noodzakelijk.

### MMF en MPA (off-label)

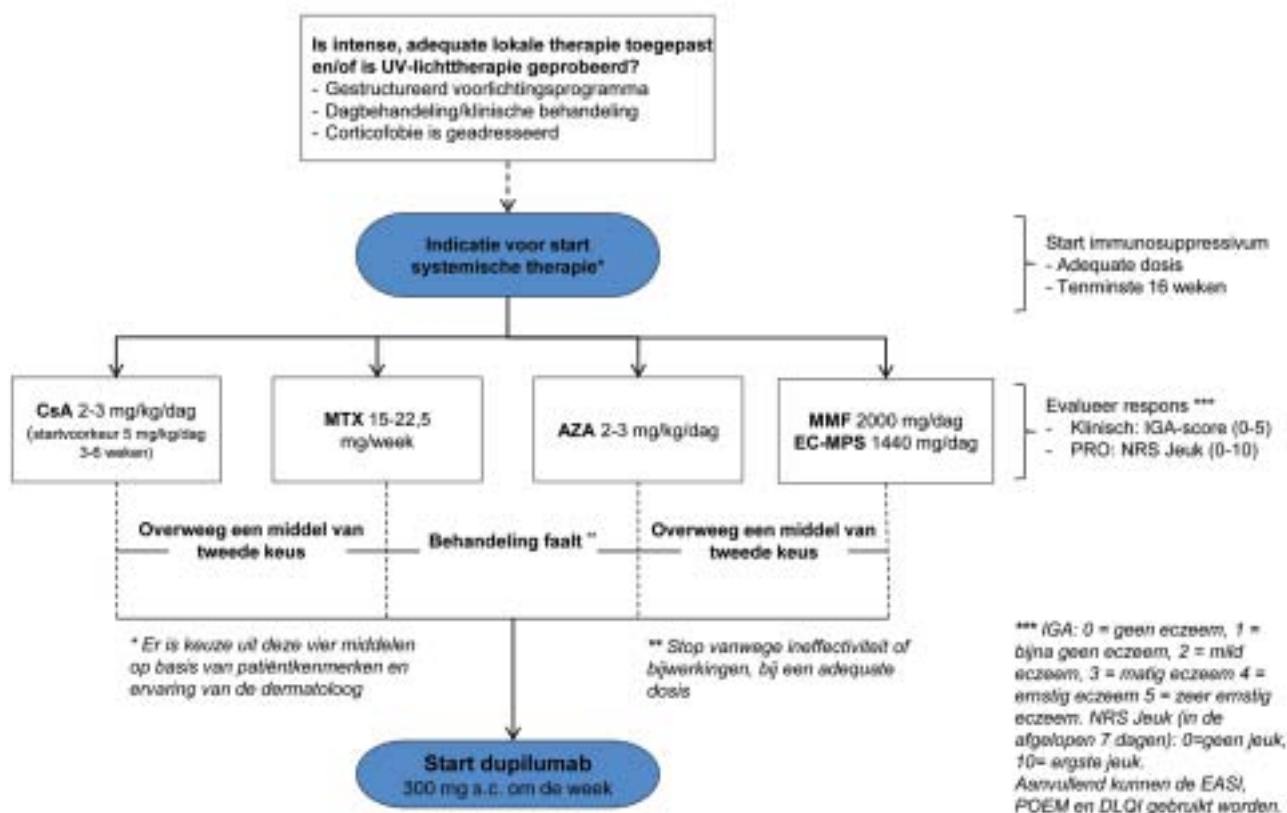
Ook mycofenolaatmofetyl (MMF) en *enteric-coated* mycofenolzuur (MPA) kunnen overwogen worden als off-labelbehandeling bij volwassenen met ernstig CE die onvoldoende reageren op lokale therapie. Bij kinderen is tot nu toe alleen beperkte ervaring met MMF (kinderen >2 jaar). Het klinisch effect van MMF en MPA treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. MMF en MPA kunnen langdurig worden gebruikt. Let wel, er is weinig literatuur over effecten op lange termijn (>30 weken). Bij voorschrijven van MMF en MPA is intensieve controle van laboratoriumwaarden noodzakelijk.

### Methotrexaat (off-label)

Ook methotrexaat (MTX) kan men toepassen als off-labelbehandeling bij volwassenen en kinderen >2 jaar met CE die onvoldoende reageren op lokale therapie. Het klinisch effect treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. MTX kan worden overwogen voor langdurige behandeling (>1 jaar). Evenals de bovengenoemde middelen vergt MTX regelmatige laboratoriumcontroles in verband met bijwerkingen, onder andere in de vorm van beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit. De therapietrouw wordt aanzienlijk verhoogd bij een éénwekelijkse orale dosis. Bij gastro-intestinale klachten kan inname volgens het weinsteinschema of toediening via éénwekelijkse injecties mogelijk verlichting geven. Om vergissing in dosering te voorkomen wordt geadviseerd alleen tabletten van 2,5 mg MTX voor te schrijven.

<sup>1</sup> Voormalig arts-onderzoeker, NVDV, Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht



Figuur. Behandelalgoritme systemische therapie.

### Orale corticosteroïden

Orale corticosteroïden zijn effectief, maar worden niet aanbevolen als langdurige monotherapie bij de onderhoudsbehandeling van ernstig CE. Orale corticosteroïden kan men kortdurend geven als acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties of als tijdelijke comedicaatie bij het opstarten van een traag werkend immunomodulerend middel, zoals AZA, MMF/MPA of MTX.

## BIOLOGICS

### Dupilumab

Dupilumab is het eerste geregistreerde biologic voor patiënten met CE.

Volwassen patiënten met ernstig CE komen in aanmerking voor behandeling met dupilumab bij ontoereikende respons op intensieve lokale therapie en het falen van minimaal één systemisch immunosuppressivum (met adequate dosering en duur)\*. Hiervoor is een behandelalgoritme opgesteld (zie figuur). De aanbevolen dosering van dupilumab voor de behandeling van volwassen patiënten met constitutioneel eczeem is een oplaaddosis van 600 mg s.c. gevolgd door 300 mg s.c. om de week.

\*Sinds september 2019 is dupilumab ook beschikbaar voor adolescenten met ernstig constitutioneel eczeem (12-17 jaar). De voorwaarden voor voorschrijven voor deze groep zijn geformuleerd in een standpunt van de NVDV (2020, nr 1, pagina 56 en 57).

Een veelvoorkomende bijwerking van dupilumab is conjunctivitis. Het is belangrijk hier alert op te zijn en bij controles specifiek naar oogklachten te vragen. Patiënten met conjunctivitis die niet goed reageren op behandeling met indifferente oogdruppels verwijst men naar de oogarts.

### UREUMBEVATTENDE INDIFFERENTE MIDDELEN

In 2019 werd aan de richtlijn een addendum toegevoegd over ureumbetevattende indifferente middelen onder andere gebaseerd op de cochrane review *Emollients and moisturisers for eczema* uit 2017. Daaruit komt naar voren dat indifferente middelen op basis van ureum de ziekte-ernst en het aantal opvlammingen bij CE kan verminderen. Ureumhoudende producten hebben een toegevoegde waarde bij de behandeling van CE, met name bij patiënten met een ichthyosiforme huidafwijkingen, en bij onvoldoende werkzaamheid van indifferente middelen zonder ureum. Hogere concentraties van ureum (>5%) kunnen irritatie geven. Houd bij het maken van een keuze rekening met de basis waaraan het ureum wordt toegevoegd, en de ervaring van de patiënt.

### VROEGE INTRODUCTIE VOEDINGSALLERGENEN

Kinderen met CE hebben een hoger risico op het ontwikkelen van een voedselallergie. Volgens het NVK-standpunt 'Vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedselallergie' is het belangrijk om bij kinderen met matig-ernstig CE hoogallergene voedingsmiddelen zoals kippenei en pinda vroeg te introduceren. [3] De NVDV sluit zich hierbij aan en richt zich in het addendum specifiek op kinderen met CE. De aanbevelingen zijn als volgt:



Aan alternatieve hulpmiddelen geen gebrek.

- Bewerkt kippenei-introductie kan het beste zo vroeg mogelijk (van 4 tot en met 6 maanden) plaatsvinden. Voor pinda is dit van 4 tot en met 11 maanden, maar bij voorkeur vóór de leeftijd van 8 maanden.
- Introductie van kippenei en pinda bij kinderen met eczeem gebeurt met hulp van introductieschema's, waarbij het voedingsmiddel thuis in oplopende doseringen wordt gegeven.
- Na een succesvolle introductie streeft men naar inname van pinda en kippenei met een frequentie van minimaal 2x per week.
- Het is vooral nog onbekend wat de duur van wekelijkse inname moet zijn van het desbetreffende voedingsallergeen. Voor kippenei wordt geadviseerd dit ten minste 6 maanden vol te houden en voor pinda 5 jaar.
- Overweeg om eerst sensibilisatie met een huidpriktest met het betreffende voedingsallergeen (pinda/kippenei) te doen bij kinderen met:
  - a. een ernstig eczeem EN leeftijd >6 maanden en/of;
  - b. een voedselallergie voor andere voedingsmiddelen of reactie op andere voedingsmiddelen en/of;
  - c. leeftijd >8 maanden, ongeacht ernst van het eczeem.
 Bij een positieve huidpriktest met een diameter van >4 mm is het risico op allergie groter. Zodoende vindt de eerste presentatie aan het allergeen klinisch plaats, kort na uitvoering van de huidpriktest.
- Daarnaast is het van belang dat het CE adequaat behandeld wordt.

Mede namens de andere leden van de NVDV-richtlijnwerkgroep constitutioneel eczeem: B.W.M. Arents, M.A. Breukels, F.M. Garritsen, M. de Graaf, I.M. Haeck, A.C. Knulst, W.N.M. Kouwenhoven, S.G.M.A. Pasmans, T. Rustemeyer, M.L.A. Schuttelaar, R. Tupker.

## LITERATUUR

1. Roekvisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-38.
2. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):327-49.
3. Stadermann M, Meijer Y, Klok Y. Standpunt vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedsel-allergie. *Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde*, 15 november 2017. Beschikbaar via [www.nvk.nl](http://www.nvk.nl).

## CORRESPONDENTIEADRES

Marjolein de Bruin-Weller

E-mail: [m.s.debruin-weller@umcutrecht.nl](mailto:m.s.debruin-weller@umcutrecht.nl)