

# Het beleid bij moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem

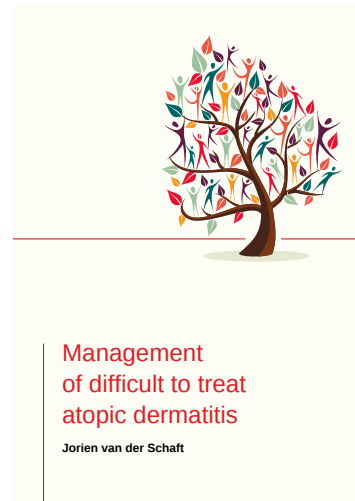
**J. van der Schaft**

*Aios Dermatologie, Universitair Medisch Centrum  
Utrecht*

*Correspondentieadres:  
Jorien van der Schaft  
E-mail: [j.vanderschaft-5@umcutrecht.nl](mailto:j.vanderschaft-5@umcutrecht.nl)*

Jorien van der Schaft promoveerde op 26 november 2015 in Utrecht. Haar proefschrift getiteld: *Management of difficult to treat atopic dermatitis* kwam tot stand onder begeleiding van haar promotor prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen en haar copromotoren dr. M.S. de Bruin-Weller en dr. E.M.G.J. de Jong.

In dit proefschrift wordt het beleid bij moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem (CE) bespro-



*Cover proefschrift.*

ken. Als eerste wordt de definitie van moeilijk behandelbaar CE samengevat, gebaseerd op een nieuw classificatiesysteem voor de ernst van het CE. Als tweede worden de prestaties besproken uit de dagelijkse praktijk van orale immunosuppressiva. Als laatste worden de algemene conclusies van dit proefschrift weergegeven.

Het hoofddoel van de behandeling van CE is stabilisatie van de ziekte door preventie van exacerbaties; langdurige behandeling is vaak geïndiceerd. De balans tussen effectiviteit en veiligheid is belangrijk in de behandeling van chronische ziekten zoals CE. De behandeling van CE bestaat uit verschillende stappen. De meeste patiënten met CE kunnen adequaat worden behandeld met topicale therapie. Soms is UV-lichttherapie geïndiceerd, echter, dit is geen behandeloptie voor de lange termijn. Langdurige behandeling met topicale corticosteroiden moet soms worden beperkt vanwege de veiligheid. Hoewel de toevoeging van topicale immunomodulatoren het gebruik van topicale corticosteroiden kan terugdringen, heeft deze behandeling onvoldoende potentie in de meer ernstige gevallen van CE. Systemische immunosuppressiva zijn een volgende stap in de behandeling van CE. Echter, duidelijke criteria welke patiënten in aanmerking komen voor systemische immunosuppressiva ontbreken. Over het algemeen zijn systemische immunosuppressiva geïndiceerd voor patiënten met ernstig CE. De termen mild, gemiddeld en ernstig eczeem kunnen echter niet uniform worden gebruikt, omdat deze afhankelijk zijn van het gekozen scoresysteem. Daarnaast is de classificatie van de ernst van het CE op basis van een éénmalige meting van de klinische eczeemscore zinloos. Een éénmalige meting kan de ernst van het CE gemakkelijk onder- of overschatten omdat CE in remissies en exacerbaties verloopt. De definitie voor de ernst van het CE moet daarom ook de therapiebehoefte en de mate waarop de therapie correct wordt toegepast bevatten.

Een voorbeeld zijn patiënten die werden opgenomen wegens een moeilijk controleerbaar eczeem, resulterend in hoge eczeemscores gedurende langere tijd, ondanks het gebruik van potente topicale corticosteroiden. Het klinische behandel- en educatieprogramma en psychosociale ondersteuning leidden tot stabilisatie van het CE in de meerderheid van de patiënten. Tijdens follow-up bleef het CE stabiel bij het gebruik van topicale corticosteroiden in een veilig onderhoudsschema. Het eczeem van deze patiëntengroep was moeilijk controleerbaar, maar niet moeilijk behandelbaar.

Patiënten met moeilijk behandelbaar CE hebben gedurende langere tijd hoge ziekteactiviteit, ondanks het dagelijks gebruik van grote hoeveelheden potente topicale corticosteroiden inclusief adequate instructies en training in zelfmanagement. Ook patiënten waarbij reductie van de topicale therapie naar een veilig onderhoudsschema leidt tot hoge ziekteactiviteit kunnen worden geclassificeerd als

moeilijk behandelbaar. Moeilijk behandelbaar CE is de meest strikte indicatie voor langdurige behandeling met systemische immunosuppressiva (figuur 1).



▲ ongecontroleerd CE gedurende lange tijd met exacerbaties en remissies ondanks het gebruik van potente topicale corticosteroiden en/of UV-lichttherapie + adequate instructies, een zelfmanagement training en psychosociale ondersteuning → **meest strikte indicatie voor langdurige behandeling met systemische immunosuppressiva.**

▲ ongecontroleerd CE gedurende lange tijd met exacerbaties en remissies ondanks het gebruik van potente topicale corticosteroiden en/of UV-lichttherapie in een poliklinische setting.

▲ de indicatie voor systemische immunosuppressiva kan niet worden gebaseerd op een eenmalige meting van de klinische eczeemscore.

Figuur 1. Overzicht van de opeenvolgende stappen in de classificatie van de ernst van het eczeem.

Data uit de dagelijkse praktijk van patiënten met CE behandeld met orale immunosuppressiva geeft belangrijke en essentiële informatie in aanvulling op bestaande data uit klinische trials. In tegenstelling tot data uit klinische trials, bevatten data uit de dagelijkse praktijk informatie over de langetermijnbehandeling in grote ongeselecteerde patiëntgroepen.

De prestaties van ciclosporine A (CsA), azathioprine, mycofenolzuur en methotrexaat in de dagelijkse praktijk werden geëvalueerd met behulp van *drug survival analyse*. Drug survival is de tijdsduur dat een patiënt een bepaald medicament gebruikt. *Drug survival analyse* is gebaseerd op de reden van stoppen, dit is een reflectie van de balans tussen effectiviteit en bijwerkingen. Behandeling met CsA leidt tot de beste *drug survival* in de dagelijkse praktijk bij patiënten met moeilijk behandelbaar CE. De prestaties van azathioprine en methotrexaat worden vooral beperkt door bijwerkingen, terwijl de prestaties van mycofenolzuur met name door ineffectiviteit worden beperkt.

Hoewel CsA in de meeste Europese landen is geregistreerd voor de behandeling van eczeem, zijn veel dermatologen terughoudend in het gebruik van CsA voor langere perioden vanwege de angst voor bijwerkingen, vooral met betrekking tot de nierfunctie. Vanwege een tekort aan gegevens over de langetermijnveiligheid van CsA met betrekking tot de

nierfunctie, hebben we serum creatinine-waarden gemeten voor, tijdens en na behandeling met CsA. Na drie weken CsA-behandeling was er een significante, maar geen klinisch relevante toename van het serum creatinine vergeleken met de waarde voor start van de behandeling. Tijdens de onderhoudsfase stabiliseerde de waarden op groepsniveau. 22 patiënten (14,7%) hadden een serum creatinine-stijging van meer dan 30% vergeleken met de start van behandeling (afkappunt voor klinisch relevante verandering). Deze patiënten waren significant ouder dan patiënten zonder 30% toename. Na staken van CsA hadden alle patiënten serum creatinine-waarden binnen 30% vergeleken met de waarde voor start van behandeling.

Voor patiënten waarbij behandeling met CsA heeft gefaald vanwege bijwerkingen of ineffectiviteit, is er geen geschikt alternatief medicament met een vergelijkbare snelle werking. Tacrolimus is een calcineurineremmer, net zoals CsA, maar heeft een hogere potentie in vitro. Studies bij gezonde personen hebben aangetoond dat tacrolimus een gunstiger veiligheidsprofiel heeft dan CsA, vooral voor de bloeddruk en nierfunctie. *Extended release tacrolimus* (ERT, Advagraf®) heeft het voordeel van een meer constante plasmaspiegel gedurende de tijd en een gereduceerde piekspiegel vergeleken met de originele formulering van tacrolimus. Daarnaast wordt de therapietrouw mogelijk vergroot door de eenmaal daagse dosering. De eerste ervaring met ERT in de behandeling van patiënten met ernstig CE werd beschreven in negen patiënten. De patiënten die met ERT werden behandeld moesten eerdere behandeling met CsA stoppen vanwege bijwerkingen en/of ineffectiviteit. Opvallend genoeg was behandeling met ERT succesvol in zeven van de negen patiënten met zeer moeilijk behandelbaar eczeem. Daarnaast resulteerde behandeling met ERT in minder bijwerkingen in vergelijking tot de eerdere behandeling met CsA.

Het monitoren van de veiligheid, zoals laboratoriumonderzoek tijdens het gebruik van orale immunosuppressiva, is erg belangrijk. Daarnaast is het navragen van gelijktijdig medicatiegebruik bij ieder bezoek belangrijk omdat verstoringen in laboratoriumwaarden ook kunnen worden veroorzaakt door gelijktijdige medicatie.

In het proefschrift worden drie patiënten met afwijkende leverenzymwaarden tijdens het gebruik van azathioprine beschreven. Deze patiënten gebruikten gelijktijdig ook een protonpompremmer vanwege maagklachten. Na het staken van de protonpompremmer, terwijl de azathioprine met dezelfde dosis werd gecontinueerd, normaliseerden de leverenzymwaarden geleidelijk.

Op basis van het onderzoek in dit proefschrift kunnen de volgende algemene conclusies worden getrokken.

- De ernst van CE kan niet worden gebaseerd op



Dr. Jorien van der Schaft.

een éénmalige meeting van een klinische score. Daarnaast kunnen de termen mild, gemiddeld en ernstig niet uniform worden gebruikt, omdat ze afhankelijk zijn van het klinische scoresysteem dat wordt gebruikt.

- Bij patiënten met moeilijk controleerbaar eczeem moet de therapietrouw geoptimaliseerd worden.
- Moeilijk behandelbaar CE is de meest strikte indicatie voor langdurige behandeling met systemische immunosuppressiva.
- Richtlijnen over het gebruik van orale immunosuppressiva bij patiënten met ernstig CE zijn gebaseerd op klinische studies. Klinische studies geven niet altijd een goede indruk van de dagelijkse praktijk en zijn daarom niet volledig generaliseerbaar naar de dagelijkse praktijk.
- *Drug survival analyse* is een nieuwe manier voor de interpretatie van data uit de dagelijkse praktijk en reflecteert de prestaties van een systemisch immunosuppressivum. *Drug survival analyse* is een samengestelde maat voor behandelingsucces.
- CsA presteert het beste in de dagelijkse praktijk bij moeilijk behandelbaar CE. De prestaties van azathioprine en methotrexaat worden vooral beperkt door bijwerkingen, terwijl de prestaties van mycofenolzuur met name door ineffectiviteit worden beperkt.
- Een gestoorde nierfunctie, gemeten als > 30% stijging van het serum creatinine, wordt bij 14,7% van de patiënten behandeld met CsA in de dagelijkse praktijk gezien. Hogere leeftijd, maar niet langere behandelduur, is geassocieerd met een toegenomen risico op een gestoorde nierfunctie.
- ERT moet worden overwogen als tweedekeusbehandeling bij patiënten waarbij behandeling met CsA heeft gefaald.