



Handeczeem - recente ontwikkelingen

L. Loman¹, A.N. Voorberg¹, M.L.A. Schuttelaar²

Handeczeem is een veelvoorkomende huidziekte die veel impact kan hebben op de kwaliteit van leven. Wat is de huidige stand van zaken op het gebied van epidemiologie en pathogenese, en is er al zicht op nieuwe behandelopties?

EPIDEMIOLOGIE

In een recent geüpdatet systematische review over het voorkomen van handeczeem in de algemene bevolking was de gepoolde lifetime prevalentie van handeczeem 14,5% en de 1-jaars-prevalentie 9,1%. [1] Studies in de algemene bevolking naar het voorkomen van chronisch handeczeem en de mate van ernst van handeczeem zijn schaars. Om dit hiaat in kennis te overbruggen zijn er data verzameld binnen de Lifelines Cohort Studie in Noord Nederland. De lifetime prevalentie was 15,0%. De 1-jaars-prevalentie was 7,3%, waarvan het grootste gedeelte (63,8%) voldeed aan de criteria voor chronisch handeczeem; langer dan 3 maanden bestaand, dan wel meerdere episodes in het afgelopen jaar. De meerderheid van de mensen die ooit handeczeem hadden, gaf aan dat het handeczeem op zijn ergst in de categorie mild viel (57,1%). Echter gaf ook een substantieel deel (12,9%) aan ernstig tot zeer ernstig handeczeem te hebben gehad. [2] Dit ondersteunt het belang van toekomstig onderzoek naar de pathogenese en nieuwe behandel mogelijkheden.

PATHOGENESE

De pathogenese van handeczeem is vooralsnog grotendeels onbekend. Er zijn enkele kleine studies rond gen- en eiwitexpressie in handeczeem gedaan. In de eerste studie onderzocht men het eiwitprofiel in zes palmaire huidbiopten van patiënten met chronisch handeczeem. De onderzoekers vonden met name een verlaagde expressie van huidbarrière eiwitten zoals filaggrine, hornerine en kallikreïne en een verhoogde expressie van antimicrobiële eiwitten (zoals S100A7/A8/A9) in vergelijking met gezonde palmaire huid. Er werd geconcludeerd dat een verstoorde huidbarrière een essentiële rol speelt in de pathogenese van chronisch handeczeem. [3] In een tweede studie onderzocht men het gen- en eiwitexpressie profiel in vijftien patiënten met chronisch handeczeem voor en na behandeling met alitretinoïne (9-cis-retinoic acid). Voor behandeling werd er een verlaagde expressie van diverse huidbarrière genen en eiwitten gezien (onder andere loricrine, filaggrine en keratine 10), die normaliseerde na behandeling. [4] In een andere, recent gesubmitte studie, onderzocht men via ribonucleic acid (RNA)-sequencing, quantitative polymerase chain reaction (qPCR) en immunohistochemie het gen-

en eiwitexpressie profiel van tien patiënten met vesicleus handeczeem. RNA-sequencing liet een verhoogde expressie zien van genen betrokken bij inflammatie, het keratinocyten afweermecanisme, de immuunsignalering en epidermale proliferatie en differentiatie. Bij het vergelijken van het transcriptoom met het eerder gepubliceerde transcriptoom van constitutioneel eczeem (CE), werden overeenkomsten gezien. [5] Tenslotte zijn er recent twee studies gepubliceerd over de eiwitexpressie in hyperkeratotisch handeczeem. In de eerste studie keek men naar de expressie van diverse eiwitten in de epidermis van zeven patiënten met palmaire hyperkeratotisch handeczeem. Men vond een verhoogde expressie van involucrine en diverse keratines (K), waaronder K5, K6, K16 en K17, en een verhoogde epidermale hyperproliferatie in vergelijking met gezonde huid. [6] In tegenstelling tot de bovenstaande studies werd er geen verlaagde eiwitexpressie van filaggrine gevonden. Gezien de duidelijke expressie van huidbarrière eiwitten, lijken er minder overeenkomsten te zijn met de pathogenese van CE. De tweede studie onderzocht de expressie van β -defensin 2 en interleukine (IL)-36 in 66 biopten van palmaire psoriasis, chronisch handeczeem en hyperkeratotisch handeczeem. Men vond een vergelijkbare expressie van β -defensin 2 en IL-36 in palmaire psoriasis en in hyperkeratotisch handeczeem, in tegenstelling tot een lagere expressie bij chronisch handeczeem. [7] Mogelijk vertoont de pathogenese van hyperkeratotisch handeczeem overeenkomsten met die van een gelokaliseerde vorm van psoriasis. Samenvattend lijken er aanwijzingen te zijn dat het gen- en eiwitexpressie profiel van handeczeem verschillende pathofysiologische processen bevat, mogelijk deels overlappend met dat van CE en psoriasis.

BEHANDELING

Op dit moment is alitretinoïne de enige geregistreerde systemische behandeling voor ernstig chronisch handeczeem. In de praktijk lijken middelen die initieel gebruikt worden voor de behandeling van CE ook gunstig effect te hebben op handeczeem. Dit, samen met een mogelijke overlap in pathogenese tussen handeczeem en CE, leidt ertoe dat nieuwe middelen voor CE ook onderzocht worden als behandelingsmogelijkheden voor handeczeem. Een veelbelovend nieuw

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

middel voor de behandeling van chronisch handeczeem is dupilumab. Dupilumab, een monoklonaal antilichaam dat de signaaltransductie van IL-4 en IL-13 remt, is geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstig CE. Een eerdere prospectieve cohortstudie liet de effectiviteit van dupilumab op handeczeem bij patiënten met CE zien. [8] Eerder gepubliceerde caseseries toonden ook goed effect van dupilumab bij geïsoleerd niet-atopisch hyperkeratotisch handeczeem en vesiculeus handeczeem. [9,10] Op dit moment lopen er internationaal twee dubbelblinde placebogecontroleerde trials naar de effectiviteit van dupilumab bij geïsoleerd handeczeem. Naast dupilumab worden Janus kinase (JAK)-remmers onderzocht als behandeling voor handeczeem. JAK-remmers grijpen aan op het JAK-sigtaaltransductie en activator van transcriptie (STAT)-mechanisme wat betrokken is bij veel immuun-gemedieerde ziekten en zowel de T-helper (Th)₁, Th₂ als de Th₁₇ signaaltransductieroute beïnvloedt. Aangezien handeczeem diverse, en vaak gecombineerde, oorzaken kent, hebben breed werkende middelen mogelijk meer potentie in de behandeling van handeczeem dan middelen die op één enkele signaaltransductieroute aangrijpen. Delgocitinib crème, een pan-JAK-remmer, is recent onderzocht in een fase-IIa studie. In deze studie werden 91 patiënten met chronisch handeczeem behandeld met delgocitinib crème 30 milligram (mg)/gram (gr) of placebo, waarbij 46% van de patiënten met delgocitinib crème versus 15% van de patiënten met placebo vrij of bijna vrij van handeczeem waren na 8 weken. [11] In de vervolgstudie fase-IIb werd delgocitinib crème in verschillen-

de concentraties bij 258 patiënten met mild tot ernstig chronisch handeczeem onderzocht. Bij delgocitinib crème 8 mg/gr en 20 mg/gr waren respectievelijk 37% en 38%, van de patiënten vrij of bijna vrij van handeczeem na 16 weken, versus 8% van de patiënten in de placebo groep. [12] De resultaten van een fase-II studie waarin men gusacitinib, een orale JAK/spleen tyrosine kinase (SYK)-remmer, onderzocht in 97 patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem, waren veelbelovend met een significante verbetering van symptomen bij gebruik van gusacitinib ten opzichte van placebo, al zijn de volledige studieresultaten nog niet gepubliceerd. [13] Fase III studies zullen het effect en veiligheidsprofiel verder moeten onderzoeken, maar JAK-remmers lijken op dit moment veelbelovend in de toekomstige behandeling van chronisch handeczeem.

CONCLUSIE

Handeczeem is een veel voorkomende aandoening, waarbij een substantiële groep ernstig tot zeer ernstig handeczeem heeft. Toekomstig onderzoek is nodig naar de pathogenese van handeczeem gericht op de overeenkomsten en verschillen met CE en psoriasis, om zo mogelijke aangrijpingspunten voor nieuwe behandelingen te onderzoeken. Ook onderzoek naar de effectiviteit en het veiligheidsprofiel van verschillende JAK-remmers, en de werking van middelen voor psoriasis die aangrijpen op de IL-36/IL-23/IL-17 signalering, met name in hyperkeratotisch handeczeem, zouden onderwerp van vervolgonderzoek kunnen zijn.

SAMENVATTING

De lifetime prevalentie van handeczeem in de algemene Nederlandse bevolking is 15%, waarvan 12,9% ooit ernstig tot zeer ernstig handeczeem had. De pathogenese van handeczeem is nog grotendeels onbekend, al laat het transcriptoom van handeczeem mogelijk overlap met dat van constitutioneel eczeem zien. Voor het klinische subtype hyperkeratotisch handeczeem lijken er aanwijzingen in de pathogenese in de richting van psoriasis te zijn. Naast dupilumab, richt toekomstig onderzoek zich op de effectiviteit van verschillende JAK-remmers op handeczeem.

TREFWOORDEN

handeczeem – epidemiologie – pathogenese - behandeling

SUMMARY

The lifetime prevalence of hand eczema in the Dutch general population is 15%, of which 12.9% had severe to very

severe hand eczema ever. The pathogenesis of hand eczema remains largely unknown. However, recent transcriptome analysis indicate a possible overlap with atopic dermatitis. For the clinical subtype of hyperkeratotic hand eczema there might be some clues in the pathogenesis in the direction of psoriasis. Besides dupilumab, future research focus on the efficacy of different JAK inhibitors in hand eczema.

KEYWORDS

hand eczema – epidemiology – pathogenesis - treatment

FINANCIËLE BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A.S. en A.N.V. ontvingen een onderzoeksbeurs van Sanofi-Genzyme. M.L.A.S. ontving honoraria voor deelname aan adviesraden en/of het geven van presentaties van; Sanofi-Genzyme en Regeneron Pharmaceuticals, Pfizer, AbbVie, LEO Pharma en Lilly.

LITERATUUR

1. Quaade AS, Simonsen AB, Halling A-S, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence, and severity of hand eczema in the general population - A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2021 Feb;
2. Voorberg AN, Loman I, Schuttelaar MLA. The prevalence and severity of hand eczema in the general population: data from the Lifelines Cohort Study. Submitted. 2021;
3. Molin S, Merl J, Dietrich KA, Regauer M, Flaig M, Letulé V, et al. The hand eczema proteome: imbalance of epidermal barrier proteins. *Br J Dermatol*. 2015 Apr;172(4):994-1001.
4. Kumari V, Timm K, Kuhl AA, Heine G, Worm M. Impact of systemic

- alitretinoin treatment on skin barrier gene and protein expression in patients with chronic hand eczema. *Br J Dermatol*. 2016 Dec;175(6):1243–50.
5. Voorberg AN, Niehues H, Oosterhaven JAF, Romeijn GLE, van Vlijmen-Willems IMJJ, van Erp PEJ, et al. Vesicular hand eczema transcriptome analysis provides insights into its pathophysiology. Submitted. 2021;
 6. Politiek K, Loman L, Pas HH, Diercks GFH, Lemmink HH, Jan SZ, et al. Hyperkeratotic hand eczema: Eczema or not? *Contact Dermatitis*. 2020 Apr;
 7. An MK, Yoon JH, Park EJ, Park HR, Kim KJ, Kim KH. Differential histopathological and immunohistochemical findings between palmar psoriasis and chronic hand eczema. *Eur J Dermatol*. 2020 Dec;30(6):710–5.
 8. Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol*. 2019 Aug;46(8):680–5.
 9. Loman L, Diercks GFH, Schuttelaar MLA. Three cases of non-atopic hyperkeratotic hand eczema treated with dupilumab. *Contact Dermatitis*. 2021 Feb;84(2):124–7.
 10. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM, Lu J. Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(5):1251–2.
 11. Worm M, Bauer A, Elsner P, Mahler V, Molin S, Nielsen TSS. Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase IIa study. *Br J Dermatol*. 2020 May;182(5):1103–10.
 12. Worm M. The topical pan-JAK inhibitor delgocitinib cream demonstrates dose response in a 16-week phase 2b trial in chronic hand eczema [Conference report]. EADC 2020 virtual Congress 29-31 Oct.
 13. Business Wire. Asana biosciences announces positive topline results from phase 2b study of oral JAK/SYK inhibitor gusacitinib (ASN002) in patients with chronic hand eczema: rapid and significant improvement demonstrated [press release]. [Internet]. [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://www.biospace.com/article/releases/asana-biosciences-announces-positive-topline-results-from-phase-2b-study-of-oral-jak-syk-inhibitor-gusacitinib-asn002-in-patients-with-chronic-hand-eczema-rapid-and-significant-improvement-demonstrated/>

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Loman

E-mail: l.loman@umcg.nl