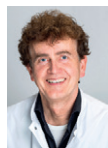


Het Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie en verschijnt 10x per jaar in een oplage van 1.200 exemplaren. Het NTVDV is vanaf 1 januari 2008 geïndexeerd in EMBase, de internationale wetenschappelijke database van Elsevier Science.



HOOFDREDACTIE

Dr. Rob C. Beljaards
Centrum Oosterwal
Binnenweg 209 | 2101 JJ Heemstede
Sandstep Healthcare Invest
Biltseweg 14 | 3755 ME Bosch en Duin
T 06-51610799 | E-mail: r.beljaards@nvdv.nl

Het katern Vereniging staat open voor nieuws en mededelingen vanuit bestuur, domeingroepen, commissies en werkgroepen van de NVDV. Het katern valt onder de verantwoordelijkheid van het bestuur. Dit wil echter niet noodzakelijkerwijs zeggen dat alle meningen en standpunten de visie van het bestuur weergeven.

De inhoudelijke verantwoordelijkheid van congres- en nascholingsnummers berust bij de gastredactie van het betreffende nummer.

THEMA / WETENSCHAP / VERENIGING

REDACTIE

Prof. dr. M.W. Bekkenk (Domeingroep pigmentstoornissen)
Dr. A.M. van Coevorden (Domeingroep cosmetische dermatologie)
P.K. Dikrama (Domeingroep haar & nagels)
Dr. M.B.A. van Doorn (Domeingroep inflammatoire dermatosen)
Dr. S. van der Geer-Rutten (Domeingroep dermatochirurgie & lasers)
Dr. A. Galimont-Collen (Domeingroep dermatotherapie)
C.J. de Jonge (Domeingroep kinderdermatologie)
M.J. Jonker (Domeingroep anogenitale dermatosen)
Prof. dr. T. Rustemeyer (Domeingroep allergie & eczeem)
Dr. H.B. Thio (Domeingroep huidinfecties en SOA)
Dr. M.B. Visch (Domeingroep Vaten)

WERKGROEP 'IN HET KORT'

M.W.D. Brouwer
A.L. Nguyen
Dr. N.A. Ipenburg

BEELDREDACTIE

Lies Rijksen
Virginia Hercules

INZENDEN VAN KOPIJ/RICHTLIJNEN

Richtlijnen voor het inzenden van kopij:
zie www.nvdv.nl > professionals > dermatologie > tijdschriften en boeken > NTVDV.
Hier vindt u ook het Toestemmingsformulier patiënt.

UITGEVER EN ADVERTENTIES

Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie
Domus Medica | Postbus 8552 | 3503 RN Utrecht
Frans Meulenberg (f.meulenberg@nvdv.nl)

REDACTIESECRETARIAAT

redactie@nvdv.nl

BASISONTWERP EN LAY-OUT

Studio Sponselee

VORMGEVING EN TRAFFIC

Daniël Gerritsen (www.dandez.nl)

DRUK EN VERZENDING

Scholma, Print & Media

COPYRIGHT

©2023 Stichting Beheer Tijdschriften Dermatologie

ISSN 0925-8604

ABONNEMENTEN

Standaard € 250,- per jaar.
Studenten (NL) € 120,- per jaar.
Buitenland € 375,- per jaar.
Losse nummers € 32,50.
Contactadres: redactiesecretariaat

INHOUD

THEMANUMMER WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING UMC UTRECHT

(Gastredacteuren: Thuy-My Le en Feiko Rijken)

3 Voorwoord

4 Personalia en programma

Blok 1: Geneesmiddelen en licht

6 Richtlijn Management van de acute fase van vertraagd type overgevoelheidsreacties op geneesmiddelen (*samenvatting*)

9 Toxisch erytheem na chemotherapie, handvatten voor het stellen van de diagnose

14 Geneesmiddelen desensitisatie: behandeling van geneesmiddelenovergevoeligheid

17 Lichtdiagnostiek in het UMC Utrecht anno 2023

Blok 2: Voedselallergie en urticaria

21 Voedselallergie: *the essentials* voor de dermatoloog

23 Therapie voor voedselallergie: komt er een einde aan diëten?

27 De verschillende gezichten van een soja-allergie: reacties op voeding en medicatie?

31 Therapieresistente chronisch spontane urticaria: handvatten voor de dagelijkse praktijk

Blok 3: Eczeem en kinderdermatologie

35 Biologicals voor constitutioneel eczeem: waar staan we anno 2023?

41 *Just another JAK*: effectiviteit en veiligheid van de JAK-remmers voor constitutioneel eczeem in de dagelijkse praktijk

46 *The new roaring twenties*: therapeutische ontwikkelingen voor kinderen en adolescenten met constitutioneel eczeem

50 Oogafwijkingen bij patiënten met constitutioneel eczeem voor en tijdens behandeling met dupilumab en tralokinumab

54 Neonat met een bont patroon aan lentigines: Carney Complex

ILLUSTRATIE OMSLAG

Foto van schilderij Academiegebouw van Eveline Bouwkamp (www.1001kleuren.nl).

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie of producten van advertenties.

SPECIALS

Het is van belang dat u er rekening mee houdt dat het tijdschrift maximaal 50 redactionele pagina's mag bevatten. Als het meer dan 50 pagina's worden, dan worden de extra kosten die hieraan zijn verbonden doorberekend aan uw organisatie, tenzij u van tevoren met de NVDV andere afspraken hebt gemaakt over de verdeling van deze kosten. De kosten bedragen € 350,- per 4 gedrukte pagina's.



Voorwoord

Dr. V. Sigurdsson

Beste collega's,

Wij zijn verheugd u uit te nodigen voor de Wetenschappelijke Vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), die zal plaatsvinden op vrijdag 17 november 2023 in Utrecht. Deze bijeenkomst belooft een waardevol platform te zijn voor het delen van recente wetenschappelijke inzichten en hun praktische implicaties in ons vakgebied.

Het programma van de dag is zorgvuldig samengesteld om wetenschappelijke voordrachten te bieden die directe relevantie hebben voor de dagelijkse dermatologische praktijk. De presentaties zullen zich richten op onze speerpunten en worden verdeeld in drie blokken:

Blok 1: Geneesmiddelenreacties en fotodermatosen

Blok 2: Voedselallergie en urticaria

Blok 3: Constitutioneel eczeem en kinderdermatologie

Wij moedigen u aan om deze gelegenheid aan te grijpen om uw kennis uit te breiden, collega's te ontmoeten en de brug te slaan tussen wetenschap en klinische praktijk. Voor het volledige programma en om u te registreren, kunt u terecht op www.dermatologyutrecht.nl. Wij hopen u te mogen verwelkomen op deze inspirerende en informatieve dag in Kinopolis Jaarbeurs, Utrecht.

Namens de afdeling Dermatologie van het UMC Utrecht.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Vigfús Sigurdsson

E-mail: v.sigurdsson@umcutrecht.nl



Dermatoloog, UMC Utrecht



1. Koos Sanders (dermatoloog)
2. Lieselotte van den Broeke (aios)
3. Mehran Alizadeh Agdham (aios)
4. Fleur de Beer (aios)
5. Sophie Vollenbrock (aios)
6. Chris Nanninga (aios)
7. Philippe Smeets (aios)
8. André Knulst (dermatoloog)
9. Frank Weesie (aios)
10. Marlies de Graaf (dermatoloog)

11. Vigfús Sigurdsson (dermatoloog)
12. Feiko Rijken (dermatoloog)
13. Mark Blankestijn (aios)
14. Inge Haeck (dermatoloog)
15. Roselie Achten (aios)
16. Selma Mekic (aios)
17. Charlotte van Schaik (aios)
18. Jade Smorenburg (aios)
19. Thuy-My Le (dermatoloog)
20. Sanne Huisman (aios)

21. Mignon van den Elzen (aios)
22. Heike Rockmann (dermatoloog)

Niet op de foto:

Marjolein de Bruin-Weller (dermatoloog)
Nikki Geers (aios)
Daphne Bakker (aios)
Pleun van den Berge (aios)
Lieneke Ariens (aios)
Sarah Lyons (aios)

Programma

363^{ste} Wetenschappelijke Vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie Vrijdag 17 november 2023, Kinpolis Jaarbeurs Utrecht

9.00 Inloop

9.30 Opening en welkom
Vigfús Sigurdsson

Blok I: Medicatie- en lichtovergevoeligheid

Voorzitters: Pleun van den Berge-Boereboom en Frank Weesie

9.35 Richtlijn 'management van vertraagd type
geneesmiddelen reacties'
Heike Röckmann

9.55 Toxisch erytheem na chemotherapie: handvatten
voor het stellen van de diagnose
Jade Smorenborg

10.10 Geneesmiddelenallergie: behandeling door
desensitisatie
Lizzie Kronemeijer en Heike Röckmann

10.25 Lichtdiagnostiek in het UMC Utrecht anno 2023
Feiko Rijken

10.45 Pauze

Blok II: Voedselallergie en urticaria

Voorzitters: Mark Blankestijn en Fleur de Beer

11.15 Voedselallergie: the essentials voor de dermatoloog
Thuy-My Le

11.35 Therapie voor voedselallergie: komt er een einde
aan diëten?
André Knulst

11.50 De verschillende gezichten van soja allergie:
reacties op voeding en medicatie?
Sanne Huisman en Philippe Smeets

12.05 Patiënt met moeilijk behandelbare chronische
urticaria: hoe verder?
Reineke Soegiharto

12.30 Lunch

13.30 Huishoudelijke vergadering NVDV

Blok III: Eczeem en kinderdermatologie

Voorzitters: Daphne Bakker en Nikki Geers

14.30 Biologicals voor constitutioneel eczeem: waar staan
we anno 2023?
Marjolein de Bruin-Weller

14.50 Just another JAK?
Celeste Boesjes

15.05 Systemische therapie bij kinderen: wie, wat en
waar?
Lisa van der Rijst

15.20 Met het oog op eczeem
Coco Dekkers en Rosalie Achten

15.35 Quiz kinderdermatologie
Marlies de Graaf en Selma Mekić

16.00 Afsluiting en borrel
Vigfús Sigurdsson



Richtlijn: Management van de acute fase van vertraagd type overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen (samenvatting)

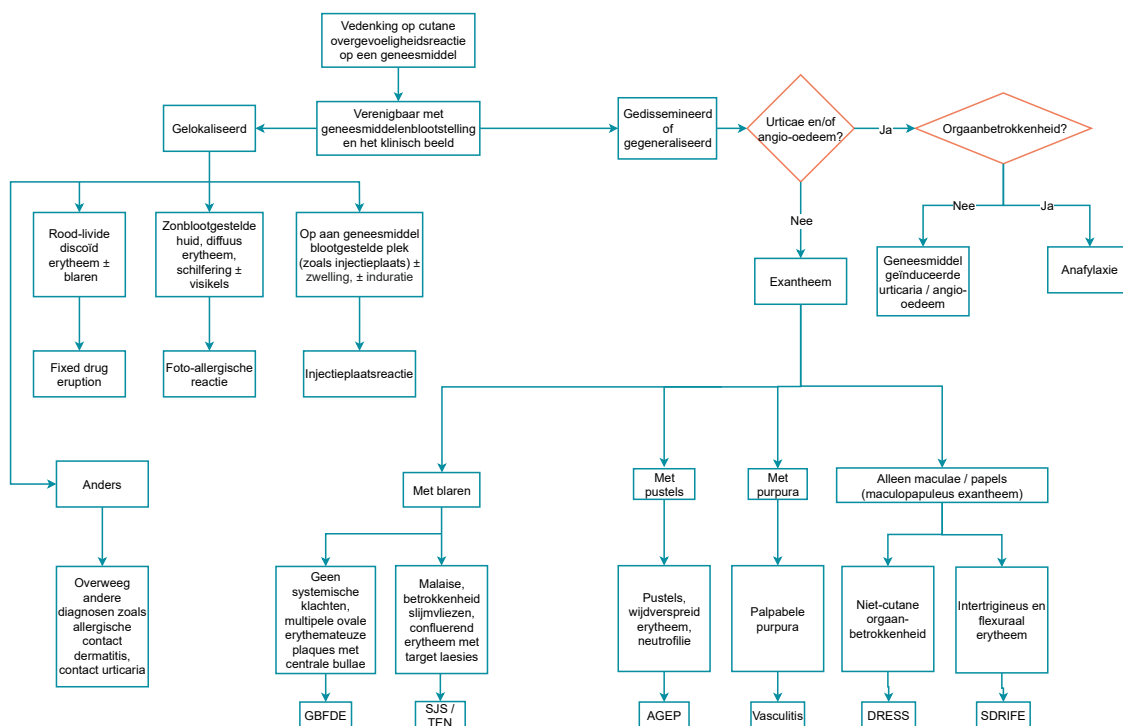
D.M. van Loon¹, H. Röckmann²

In 2023 is de richtlijn 'Management van de acute fase van vertraagd type overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen' afgerond. Deze samenvatting geeft een overzicht van de aanbevelingen.

De richtlijn focust op het in te stellen beleid (management) als een patiënt zich presenteert met een verdenking op een vertraagd type overgevoeligheidsreactie op een geneesmiddel. Daarnaast worden aanbevelingen gedaan ten aanzien van de behandeling van specifieke subtypen: het maculopapuleus exantheem (MPE), de drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) en de acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).

KLINISCHE SUBTYPES

Wanneer een patiënt zich presenteert met huidafwijkingen die kunnen passen bij een geneesmiddelenreactie, staat het afwegen van de differentiaaldiagnose voorop. De belangrijkste differentiaaldiagnose van een exantheem mogelijk veroorzaakt door geneesmiddelen is een infectieus exantheem, vooral bij antibioticagebruik. Daarnaast kan iedere vorm van een exantheem in het kader van een dermatose (niet geïnduceerd



Figuur 1. Algoritme voor cutane geneesmiddelenreacties, gericht op de belangrijkste typen reacties (naar Brockow, 2019 [1]).

¹ Voorheen arts-onderzoeker NVDV, thans dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

namens de richtlijnwerkgroep Geneesmiddelenreacties

door een geneesmiddelenreactie) in de differentiaaldiagnose worden opgenomen.

Wanneer men denkt aan een geneesmiddelenreactie, is het in de eerste plaats van belang het type geneesmiddelenreactie te differentiëren, aangezien dit essentieel is voor de identificatie van het causale geneesmiddel en het verdere beleid. Zie onderstaand algoritme (figuur 1).

EFFECT VAN LABELEN

Het goed documenteren van een medicatie-allergie is erop gericht te voorkomen dat patiënten worden blootgesteld aan medicatie waarvoor ze allergisch zijn. Bij geneesmiddelenallergie is helaas vaak sprake van verkeerd labelen: misdiagnose, onderdiagnose en met name overdiagnose. 10% van de patiënten krijgt een levenslang label van geneesmiddelenallergie, terwijl bijvoorbeeld bij een vermeende penicillineallergie 90-95% van de patiënten na anamnese en aanvullend onderzoek tolerant blijkt te zijn voor het verdachte geneesmiddel. [2,3]

Onterechte of onjuiste registratie van het label geneesmiddelenallergie kan leiden tot minder behandelopties en meer gebruik van tweede keus medicatie, die potentieel meer toxisch, mogelijk minder effectief, vaak duurder is en in geval van antibiotica kan bijdragen aan antimicrobiële resistentie. In de acute fase van een exantheem verdacht voor een vertraagd type overgevoeligheidsreactie voor geneesmiddelen is het dus uiterst belangrijk kritisch de diagnose te stellen.

AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

Om de juiste diagnose te stellen zijn de anamnese en het lichamelijk onderzoek cruciaal. In sommige gevallen kan aanvullende diagnostiek worden overwogen.

- Verricht bij verdenking op DRESS of ter uitsluiting daarvan specifiek laboratoriumonderzoek om de diagnose en de ernst te bevestigen en herhaal dit afhankelijk van de kliniek en het beloop. Dit laboratoriumonderzoek bevat o.a. bloedbeeld (met leukocytdifferentiatie), lever- en nierfunctie.
- Verricht bij de diagnose SJS/TEN specifiek laboratoriumonderzoek om de ernst te evalueren en herhaal het afhankelijk van de kliniek en beloop.
- Overweeg histologisch onderzoek wanneer er twijfel over de diagnose is, een ernstig beloop te verwachten is en/of als de verwachting is dat histologie een relevante differentiaaldiagnose oplevert. Dit kan met name bij verdenking DRESS, SJS/TEN en AGEP het geval zijn.

INDICATIES ALLERGologisch ONDERZOEK

Het is van belang om in de acute fase van de geneesmiddelenreactie te beslissen of een verwijzing voor allergologisch onderzoek geïndiceerd is. Sensitiviteit van eventueel allergologisch onderzoek neemt met de tijd (in maanden) af. Indicaties:

- Uitsluiten/bevestigen van de diagnose bij twijfel over de diagnose;
- Aantonen van het causale middel bij meerdere verdachte geneesmiddelen;
- Het zoeken naar een veilig alternatief geneesmiddel in

geval van (mogelijke) kruisreactiviteit, als de geneesmiddelenreactie reeds bewezen of zeer suggestief is.

IDENTIFICATIE CAUSALE GENEESMIDDEL

In de acute fase is het belangrijk om het causale geneesmiddel zo goed mogelijk te identificeren, dan wel sterk verdachte van minder verdachte geneesmiddelen te onderscheiden. Zorgen voor een volledig medicatieoverzicht (incl. zelfzorgmedicatie en recent gestaakte medicatie) staat hierbij voorop. Bepaal vervolgens het type geneesmiddelenreactie, omdat dit richtinggevend is voor het tijdsinterval waarbinnen gezocht moet worden naar het meest verdachte geneesmiddel. Bepaal tot slot het causale middel of middelen door de verdachte middelen binnen de tijdsrelatie te rangschikken op mate van verdenking (notoriteit). Bij SJS/TEN adviseert de werkgroep gebruik te maken van de ALDEN-score [4] Zie de richtlijn voor een overzicht van beruchte geneesmiddelen met het typische tijdsinterval.

TREATING THROUGH-BELEID

Onder het treating through-principe verstaat men het doorbehandelen met een geneesmiddel, ondanks het optreden van een huidreactie verdacht voor een vertraagd type overgevoeligheidsreactie op een geneesmiddel, óf het introduceren van een geneesmiddel waarbij men verwacht dat er een geneesmiddelenreactie op zal treden welke met treating through-strategie benaderd zal worden. Aanbevelingen:

- Kies na een bewezen geneesmiddelexantheem bij voorkeur voor een gelijkwaardig, niet kruisreagerend, alternatief geneesmiddel.
- Overweeg doorbehandelen met het verdachte geneesmiddel
 - bij sterke behandelindicatie en geen gelijkwaardig alternatief voorhanden,
 - met zorgvuldige afweging van risico en baten (uitsluiten van contra-indicaties) en altijd in nauw overleg met de hoofdbehandelaar en patiënt.
- Licht de patiënt voor start van de treating through-behandeling voor over de alternatieven en eventuele risico's en documenteer dit in het dossier. Evalueer tijdens de behandeling de klachten en overweeg laboratoriummonitoring.
- Stop treating through bij (onacceptabele) verergering van het huidbeeld of bij aanwijzingen voor progressie met orgaanbetrokkenheid zonder evidente andere verklaring.

BEHANDELING

Voor de aanbevelingen ten aanzien van de behandelingen van onderstaande geneesmiddelenreacties is een uitgebreide literatuurresearch gedaan. De uitkomst van het vergelijkend onderzoek is beoordeeld volgens GRADE; echter het merendeel van het bewijs betrof niet-vergelijkende voor- en nastudies.

Maculopapuleus exantheem (MPE)

Geneesmiddel geïnduceerd maculopapuleus exantheem is de meest voorkomende geneesmiddelenreactie en zeer variabel in beloop en ernst. Wat betreft de behandeling wordt aanbevolen om het uitlokkende middel te staken als het doorbehandelen met het verdachte geneesmiddel niet zinvol is. Overweeg bij een mild maculopapuleus exantheem met

weinig beperkingen in het dagelijks leven geen aanvullende behandeling te geven – het is zelflimiterend – of slechts te starten met topicale corticosteroiden (klasse II-IV) en/of orale 2^e generatie antihistaminica. Bij een uitgebreid maculopapuleus exantheem met ernstige beperkingen kan men systemische corticosteroiden overwegen.

DRESS

Een drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is een potentieel levensbedreigende reactie waarbij een huidreactie – meestal een maculopapuleus exantheem – wordt gezien en inwendige organen (meestal de lever) betrokken zijn. Aanbevelingen:

- Staak het uitlokkende middel in overleg met patiënt en voorschrijvend arts zo spoedig mogelijk.
- Overleg bij DRESS met internist(-allergoloog), kinderarts(-allergoloog) of ander aanpalend specialisme en overweeg opname.
- Overweeg bij milde DRESS (geen of milde orgaanbetrokkenheid, weinig beperking voor de patiënt) topicale corticosteroiden (klasse III-IV) 1-2 maal daags.
- Start bij patiënten met DRESS en ernstige orgaanbetrokkenheid systemische corticosteroiden: start prednison of een equivalent van prednison 0,5-2 mg/kg/dag tot er klinische verbetering is en een duidelijke tendens van verbetering van de laboratoriumwaarden. Bouw vervolgens in de daaropvolgende 6-12 weken af.
- Overweeg oraal ciclosporine te starten bij een contra-indicatie of onvoldoende effect van systemische corticosteroiden of onvermogen om corticosteroiden af te bouwen. Dosering 4-5mg/kg/dag (afbouwen afhankelijk van beloop en te verwachten herstel).
- Evaluer het effect van de behandeling afhankelijk van de ernst van de DRESS dagelijks tot wekelijks (klinisch beeld en laboratoriumonderzoek).

AGEP

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) wordt gekenmerkt door het plotseling ontstaan van talrijke kleine, voornamelijk niet-folliculaire, steriele huidpustels die ontstaan binnen grote gebieden van een rode gezwollen huid. De huidrupties jeuken vaak en gaan gepaard met koorts, hoofdpijn, een hoog aantal neutrofielen en eosinofielen in het bloed. Zeldzame gevallen met long- en beenmergbetrokkenheid zijn bekend. De betrokkenheid van deze organen verdwijnt echter typisch tegelijk met de huidrupties, vaak binnen een week nadat het uitlokkende middel is gestaakt. AGEP vertoont vaak een mild beloop: meestal gaat het niet gepaard met levensbedreigende complicaties, hoewel superinfecties ernstig of zelfs levensbedreigend kunnen zijn. Aanbevelingen:

- Staak het uitlokkende middel meteen bij een bevestigde diagnose of een sterke verdenking.
- Overweeg bij milde AGEP met weinig beperkingen in het dagelijks leven te starten met slechts topicale corticosteroiden (klasse II-IV).

- Overweeg bij uitgebreide AGEP met ernstige beperkingen in het dagelijks leven te starten met een predniso(lo)n stootkuur. De dosering is afhankelijk van ernst en/of uitbreiding.
- Evaluer het effect van de behandeling dagelijks tot wekelijks, afhankelijk van de ernst.

De richtlijn is gepubliceerd op de richtlijndatabase (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/overgevoeligheidsreacties_op_geneesmiddelen/startpagina_.html) op 21-08-2023.

SAMENSTELLING RICHTLIJNWERKGROEP

dr. H. Röckmann (voorzitter, dermatoloog), prof. dr. Th. Rustemeyer (dermatoloog), dr. A.J. Oosting (dermatoloog), drs. M. ter Avest (ziekenhuisapotheker in opleiding), drs. G.H.P.R. Slabbers (kinderarts), dr. G.F.H. Diercks (patholoog), drs. Z. Tempels-Pavlica (internist-allergoloog), dr. I. Terreehorst (internist-allergoloog), dr. A.A.J.M. van der Ven (internist-allergoloog-immunoloog), prof. dr. R. Aarnoutse (ziekenhuisapotheker).

TREFWOORDEN

Allergie – geneesmiddelenovergevoeligheid type IV reactie – DRESS – AGEP – MPE - management - acute fase

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27.
2. Macy E. Addressing the epidemic of antibiotic “allergy” over-diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. (124) 2020 Dec 550-7.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37.
4. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jul;88(1):60-8.

CORRESPONDENTIEADRES

Heike Röckmann

E-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl



Toxisch erytheem na chemotherapie: handvatten voor het stellen van de diagnose

C.J. de Jonge¹, H. Röckmann², B.D. van Rhijn³, J.J. Smorenburg⁴, W.A. Kors⁵, M.R. van Dijk⁶, M. de Graaf⁷

Toxisch erytheem na chemotherapie is een bijwerking van chemotherapeutische medicatie die zich kan presenteren met erytheem, erosies en bullae. Het klinisch beeld kan sterk lijken op toxische epidermale necrolyse/ Stevens-Johnson syndroom of staphylococcal scalded skin syndrome, maar de behandeling en prognose zijn anders. Om tijdig de juiste behandeling te kunnen starten en het onnodig staken van noodzakelijke en soms levensreddende medicatie te voorkomen, is het van belang in een vroeg stadium de juiste diagnose te stellen. Dit is vaak niet eenvoudig, vanwege de comorbiditeit en polyfarmacie in de oncologische patiëntenpopulatie. Multidisciplinaire samenwerking tussen dermatoloog, (kinder)oncoloog en patholoog is daarom essentieel. Aan de hand van een tweetal klinische casus met aanvullend histopathologisch onderzoek geven wij handvatten om het onderscheid te maken tussen de verschillende oorzaken van erosies en bullae na chemotherapie.

INTRODUCTIE

Huidreacties bij oncologische patiënten met chemotherapie komen veel voor en kunnen zich op verschillende manieren presenteren, variërend van onschuldig tot ernstig. Alkylerende chemotherapeutica, zoals cyclofosfamide en thiotepa, kunnen zorgen voor erytheem, lokale hyperpigmentatie, bullae en mucositis. Pyrimidine-antagonisten, zoals cytarabine, kunnen zowel leiden tot exantheem als bulleuze huidreacties. Alkaloiden, bijvoorbeeld vincristine, kunnen zorgen voor het hand-voet-syndroom en erythema exsudativum multiforme-achtige reacties. [1] En zo zijn er nog talloze andere huidreacties te noemen die kunnen optreden na chemotherapie. Oncologische patiënten krijgen vaak meerdere chemotherapeutica tegelijkertijd of achtereenvolgend toegediend. Daarnaast is er in deze patiëntenpopulatie meestal sprake van aanzienlijke comorbiditeit en polyfarmacie, bestaande uit behandeling met meerdere antibiotica en/of antimycotica. Bij het optreden van huidreacties, zoals erosies/bullae, wordt de dermatoloog vaak in consult gevraagd. Het stellen van een tijdige en juiste diagnose is dan geen eenvoudige taak, vanwege de brede en serieuze differentiaal diagnoses, waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN). Daarnaast is er nagenoeg geen literatuur die hierin ondersteunt. Hieronder wordt een tweetal casus beschreven van oncologische pediatrie

patiënten met huidaerosies en/of bullae na chemotherapie, behandeld in het Prinses Maxima Centrum (PMC) voor kinderoncologie in Utrecht, waarbij de diagnose toxisch erytheem na chemotherapie (TEC) werd gesteld.

CASUS 1

Een 15-jarige jongen werd vanwege een primair mediastinaal B-cel lymfoom behandeld met meerdere chemotherapeutica (waaronder etoposide, cyclofosfamide, vincristine, methotrexaat, doxorubicine, cytarabine) en rituximab. Daarnaast kreeg hij meerdere antibiotica en antimycotica, te weten cotrimoxazol, micafungine, ceftazidim en vancomycine. Vier weken na start van de eerste geneesmiddelen ontwikkelde hij een vurig huidbeeld met pijn en ontvelling. De chemotherapeutica waren twee dagen ervoor gestaakt, en patiënt gebruikte nog nagenoeg alle antibiotica/-mycotica. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een zieke jongen met uitgebreid erytheem op de romp en in de liezen, doorlopend tot op de onderbuik. Daarnaast was er sprake van opvallende hyperpigmentatie in beide oksels en tussen dig I en II van de rechterhand. In de mond werden erosies gezien, die anamnestic al een paar weken langer bestonden. In de loop van enkele dagen breidde het beeld zich uit met meerdere lenticulaire confluërende vesikels, oppervlakkige erosies en desquamatie

¹ Dermatoloog Diakonessenhuis Utrecht, destijds dermatoloog UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Dermatoloog Deventer ziekenhuis, destijds dermatoloog UMC Utrecht

⁴ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie/Allergologie UMC Utrecht

⁵ Kinderoncoloog, Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie Utrecht

⁶ (Dermato)patholoog, afdeling Pathologie, UMC Utrecht

⁷ (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis



Afbeelding 1. Casus 1. Erytheem, hyperpigmentatie en bullae in de oksel.



Afbeelding 2. Casus 1. Loslating van de huid en oppervlakkige erosies op de rug.

op het gehele lichaam en gelaat, met accentuatie in de plooien (afbeelding 1 en 2). Het teken van Nikolsky I was positief. Een blaardak, biopten (HE en IF), bacteriële kweken en een PCR voor herpes simplex werden afgenomen. Vanwege een hoge verdenking op TEN door cotrimoxazol danwel vancomycine, werden beide middelen gestaakt. De erosies werden lokaal behandeld met fusidinezuur zalf en verbonden met absorberend wondverband. In overleg met de kinderoncoloog werd vanwege de comorbiditeit van patiënt afgezien van het starten met oraal dexamethason. Een vriescoupe van het blaardak bestond uit uitsluitend stratum corneum en het histopathologisch onderzoek van biopten van de flank en knie

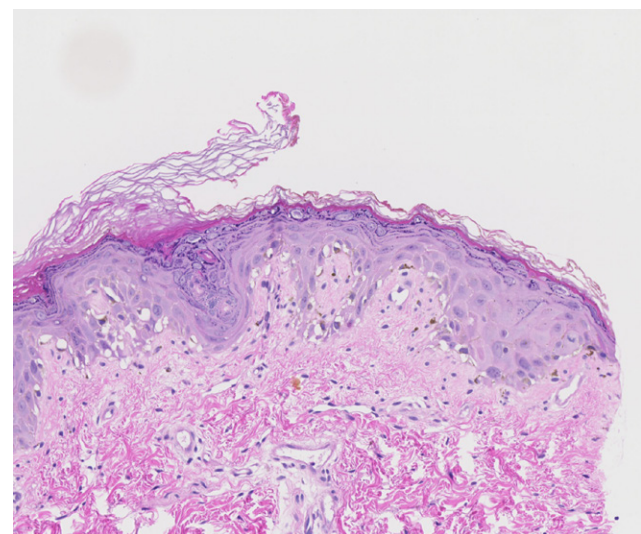
toonde opvallende intracorneale splijting, niet passend bij TEN of stafylococcal scalded skin syndrome (SSSS). Er werden in de biopten geen bacteriën of schimmels aangetoond en ook de kweken bleven negatief. Op basis van het klinisch beeld in combinatie met de histopathologische bevindingen werd de diagnose TEN verworpen en de waarschijnlijkheidsdiagnose TEC gesteld. Tien dagen na het ontstaan van de huidafwijkingen verbeterde het huidbeeld en schilferde de huid af met achterlating van hyperpigmentatie.

CASUS 2

Een 1-jarig meisje werd vanwege de diagnose neuroblastoom sinds zes weken behandeld met chemotherapeutica (irinotecan, temozolomide en thiotepa) en kreeg daarbij (deels) preventieve behandeling met antibiotica (cefixim, cotrimoxazol, vancomycine en ceftazidim). Een week na het staken van de chemotherapie werden er in de plooien van de oksels, de hals, rondom de navel en in geringe mate op de buik hyperpigmentatie en oppervlakkige erosies zichtbaar (afbeelding 3). Het meisje was niet ziek en er was geen sprake



Afbeelding 3. Casus 2. Hyperpigmentatie en oppervlakkige erosie in de oksel.



Afbeelding 4. Grensvlakontsteking met vacuolisatie van basale keratinocyten en een opvallende intracorneale splijting.

van intacte vesikels, bullae of een pijnlijke huid. In de mond werden ook laesies gezien, bestaande uit blaren op en onder de tong. Vanwege de aanvankelijke werkdiagnose SSSS werd meropenem gestart. Een vriescoupe van een blaardak aan de rand van een erosie toonde uitsluitend stratum corneum. Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt van een erosie op de buik toonde grensvlakontsteking met vacuolisatie van basale keratinocyten en een opvallende intracorneale splijting (afbeelding 4). Op basis van deze bevinding werd de werkdiagnose SSSS verworpen en de waarschijnlijkheidsdiagnose TEC op basis van thiotepa gesteld. De behandeling met meropenem werd gestaakt. De erosies droogden langzaam in en desquamatie en re-epithelialisatie traden op in de daaropvolgende weken.

BESPREKING

TEC na chemotherapie is een cutane bijwerking van chemotherapeutica, die voorkomt bij zowel kinderen als volwassenen. [2] Het is een beschrijvende diagnose die een spectrum aan efflorescenties beslaat, variërend van mild palmail erytheem (ook wel beschreven als hand-voet syndroom) tot een systemisch capillair leksyndroom met gegeneraliseerd oedeem en een hoge mortaliteit. In de meeste gevallen is de kliniek mild, met erytheem, oedeem en dysesthesie van handen en voeten, soms oren en gelaat. Ook symmetrisch intertrigineus en flexuraal erytheem (ook wel bekend als 'baboon syndroom' of 'maligne intertrigo') en erytheem van eerder (door kleding of pleisters) bedekte huid worden regelmatig beschreven als eerste symptoom. [3] Deze progressieve erythemateuze fase wordt typisch na enkele dagen gevolgd door desquamatie en in ernstigere gevallen de vorming van erosies of bullae. Vervolgens treedt genezing op in dagen tot weken met het achterlaten van hyperpigmentatie, die gedurende weken tot maanden vervaagt. [4]

Histopathologisch wordt een grensvlakontsteking gezien met dyskeratose en dysmaturing van de keratinocyten. Ook wordt vaak necrose van de eccrine zweetklieren gezien. De hypothese is dat TEC wordt veroorzaakt door een direct toxisch effect van het chemotherapeutikum, dat wordt uit-

gescheiden door de zweetklieren. Dit verklaart waarom de huidafwijkingen meer uitgesproken zijn, of zich beperken tot gebieden waar occlusie heeft plaatsgevonden en waar meer zweetexcretie is, zoals in de plooien. [5] Een opvallend, in de literatuur niet eerder beschreven, histopathologisch kenmerk in de coupes van bovenstaande patiënten, was het intracorneale splijtingsniveau, waardoor het mogelijk werd het onderscheid tussen TEN, SSSS en TEC te maken. Dit intracorneale splijtingsniveau in een orthokeratotisch stratum corneum zonder parakeratose, is een kenmerk dat specifiek bij TEC kan worden waargenomen. Om dit fenomeen goed te kunnen beoordelen, is het belangrijk een biopt van de (rand van de) blaar in te leveren, in plaats van alleen een blaardak. Op basis van een coupe van alleen het blaardak kan namelijk slechts het onderscheid worden gemaakt tussen SSSS/TEC (alleen stratum corneum) en SJS/TEN (necrotische epidermis), maar kan niet goed worden beoordeeld of dit het gehele stratum corneum (zoals bij SSSS) of slechts een deel daarvan betreft, zoals bij TEC. Voor dit onderscheid is het afnemen van een huidbiopt dus essentieel.

TEC is beschreven na toediening van zowel de alkylerende geneesmiddelen, als ook chemotherapeutica afkomstig uit de groep van de anti-metaboliëten en anthracyclinen. [2,6] In de klinische praktijk in het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie wordt TEC veelvuldig gezien na toediening van het alkylerende chemotherapeutikum thiotepa. Bij patiënten die dit middel krijgen, zoals ook het meisje in casus 2, wordt dan ook altijd als voorzorgsmaatregel een protocol gevolgd ten aanzien van de huidverzorging, met als doel de huidtoxiciteit te minimaliseren. De adviezen omtrent huidverzorging bij patiënten die dit middel hebben gekregen, richten zich op het regelmatig maar voorzichtig wassen van de huid met extra aandacht voor de plooien, nadien de huid afdrogen door te deppen in plaats van te wrijven en het regelmatig verschoonen of vervangen van bedekkende kleding of materialen (luiers, pleisters). Ondanks het toepassen van deze adviezen worden nog steeds regelmatig toxische huidreacties gezien. In ernstige gevallen kan dan ook besloten worden het verdachte chemotherapeutikum niet meer te herstarten. Dit is uiteraard

Tabel 1. Overzicht van de kenmerken van SSSS, SJS/TEN, GvHD en TEC

	SSSS	SJS/TEN	GvHD	TEC
Prodromale verschijnselen	Vaak malaise en koorts	Vaak pijn aan de huid	Soms maag-darmklachten	Onbekend
Uitbreiding	Begint vaak in de plooien, daarna gedissemineerd	Gedissemineerd	Meestal romp, handpalmen, voetzolen, oren	Meestal handen, voeten, in de plooien
Nikolsky fenomeen	Aangedane en gezonde huid positief	Aangedane huid positief	Aangedane huid positief (in ernstige gevallen)	Aangedane huid positief (in ernstige gevallen)
Slijmvliesafwijkingen	Afwezig	Aanwezig	Aanwezig	Afwezig (vaak wel pre-existente mucositis)
Splijtingsniveau	Subcorneaal	Subepidermaal	Subepidermaal	Intracorneaal
Prognose	Goed	Slecht	Variabel	Meestal goed

SSSS: staphylococcal scalded skin syndrome; SJS: Stevens-Johnson syndrome; TEN: toxische epidermale necrolyse; GvHD: graft versus host disease; TEC: toxisch erytheem na chemotherapie.

geen eenvoudige beslissing, waarbij de beschikbaarheid van alternatieve behandelopties een rol speelt en de ernst van de reactie ten opzichte van de gevolgen van het staken van de chemotherapie zorgvuldig tegen elkaar moeten worden afgewogen.

Bovenstaande casuïstiek illustreert hoe lastig het kan zijn om de juiste diagnose te stellen wanneer immuungecompromiteerde patiënten met een maligniteit, chemotherapie en polyfarmacie plotseling erytheem en huiderosies ontwikkelen. Het komt vaak voor dat kinderen naast huidafwijkingen andere ziekteverschijnselen, zoals koorts en algehele malaise hebben, en veelal is er ook sprake van een pre-existente mucositis ten gevolge van de chemotherapie. [7] Dit bemoeilijkt het onderscheid tussen onder andere SSSS, SJS/TEN en Graft versus Host Disease (GvHD), differentiaal diagnoses die zeer relevant zijn en een andere aanpak vereisen. Tabel 1 geeft een overzicht van de belangrijkste verschillen tussen de vier ziektebeelden, die kunnen helpen richting te geven in het stellen van de juiste diagnose. Dit overzicht laat zien dat er veel overlap in klinische kenmerken bestaat, en er wordt bovendien geen rekening gehouden met atypische presentaties. Het is daarom essentieel om aanvullende diagnostiek te verrichten, in de vorm van het insturen van huidbiopt voor histopathologisch onderzoek, om het splijtingsniveau van de blaas te kunnen beoordelen. Tenslotte is het belangrijk om goed in beeld te krijgen wanneer welke symptomen zijn ontstaan en

wanneer welke medicatie is gestart (en gestaakt), om het causale agens te achterhalen. Een multidisciplinaire aanpak met samenwerking van dermatoloog, (kinder)oncoloog en patholoog is cruciaal om uiteindelijk de juiste diagnose te kunnen stellen en een passende behandeling te kunnen starten in deze kwetsbare patiëntengroep.

LITERATUUR

1. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):203.e1-203.e12.
2. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:524-9.
3. Smith SM, Milam PB, Fabbro SK, Gru AA, Kaffenberger BH. Malignant intertrigo: A subset of toxic erythema of chemotherapy requiring recognition. *JAAD Case Rep*. 2016 Dec 7;2(6):476-481.
4. Hunjan MK, Nowsheen S, Ramos-Rodriguez AJ, Hashmi SK, Bridges AG, Lehman JS, El-Azhary R. Clinical and histopathological spectrum of toxic erythema of chemotherapy in patients who have undergone allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2019 Mar;12(1):19-25.
5. Horn TD. Antineoplastic chemotherapy, sweat, and the skin. *Arch Dermatol* 1997;133:905-6.
6. Rosman IS, Lloyd BM, Hayashi RJ, Bayliss SJ. Cutaneous effects of thiotepa in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Apr;58(4):575-8.
7. Choate EA, Sarantopoulos GP, Worswick SD, Truong AK. Thiotepa hyperpigmentation preceding epidermal necrosis: malignant intertrigo misdiagnosed as Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap. *Dermatol Online J*. 2020 Feb 15;26(2):13030.

TREFWOORDEN

Toxisch erytheem – chemotherapie – erosies - intracorneale splijting – TEN

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies de Graaf

E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl



Desensitisatie met geneesmiddelen: behandeling van geneesmiddelen-overgevoeligheid

R.Z. Hurmuz¹, A. Versluis², L. Kronemeijer³, I.O. Baas⁴, J.C. Dekker⁵, A.C. Knulst⁶, H. Röckmann⁷

Een 55-jarige patiënte met een gemetastaseerd ovariumcarcinoom wordt verwezen door de oncoloog. Patiënte wordt palliatief behandeld met het chemotherapeutikum carboplatin. Enkele minuten na het inlopen van de tweede kuur ontstaat er een anafylactische reactie met angio-oedeem, gegeneraliseerde urticaria, dyspnoe en hypotensie. Vanuit de oncologie zijn er geen goede behandelalternatieven. Is er een mogelijkheid om het middel toch toe te dienen? Desensitisatie biedt perspectief.

INTRODUCTIE

Een geneesmiddelenovergevoeligheid kan ertoe leiden dat patiënten een geneesmiddel moeten vermijden. Een desensitisatiebehandeling geeft de mogelijkheid om patiënten toch de eerste keus behandeling te geven waarvoor een overgevoeligheid bestaat. Vooral patiënten die geen adequate alternatieve behandelopties hebben, zullen baat hebben bij deze aanpak. Dit artikel geeft inzicht in de inzetbaarheid van desensitisatiebehandeling en biedt praktische handvatten voor de dagelijkse praktijk.

DESENSITISATIEBEHANDELING

Het concept van desensitisatie is ontwikkeld vanwege de noodzaak om patiënten te kunnen behandelen met geneesmiddelen waar ze een overgevoeligheidsreactie op hebben ontwikkeld. De eerste beschreven casus dateert uit 1942, waarin succesvolle desensitisatie met penicilline werd beschreven bij een patiënt die hier eerder anafylactisch op reageerde. [1] In de afgelopen 20 jaar is de ervaring met en publicaties over desensitisatiebehandelingen exponentieel gegroeid. Dankzij de verbetering in overlevingskansen van patiënten, de toename van therapeutische opties en de beschikbaarheid van nieuwe middelen met een verhoogd risico op het ontstaan van geneesmiddelenreacties, zoals monoklonale antilichamen, stijgt de incidentie van geneesmiddelenovergevoeligheden. Deze stijgende incidentie leidt tot een potentieel toenemende indicatie voor desensitisatiebehandelingen. [2]

WELKE PATIËNTEN KOMEN IN AANMERKING?

Desensitisatiebehandelingen zijn geïndiceerd bij patiënten die een overgevoeligheidsreactie hebben doorgemaakt op een voor hen eerste keus geneesmiddel. Dit zijn medicijnen waar meestal geen adequate alternatieve behandelopties voor beschikbaar zijn. [2] Desensitisatie kan worden uitgevoerd bij een bewezen (of hoge verdenking voor) IgE gemedieerde allergie, een non-IgE gemedieerde cytokine release reactie en bij type IV allergieën. [3] Bij type II reacties, geneesmiddelen geïnduceerde vasculitis, Steven-Johnson syndroom/toxische epidermale necrose, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose, DRESS syndroom en ACE geïnduceerd angio-oedeem, zijn desensitisatiebehandelingen gecontra-indiceerd. [2] De ernst van een type I reactie is echter geen contra-indicatie voor desensitisatie. Dit wil zeggen dat ook patiënten met een doorgemaakte anafylaxie goede kandidaten kunnen zijn voor een desensitisatie behandeling. Desensitisatie is succesvol gebleken bij diverse geneesmiddelen, bij patiënten in verschillende leeftijden en bij verschil in ernst van de reactie. Desensitisatie wordt het vaakst uitgevoerd met oncolytica, waaronder chemotherapeutica (platinumverbindingen en taxanen) en monoklonale antilichamen. Daarnaast wordt er ook gedesensitiseerd met niet oncolytische monoklonale antilichamen (anti-inflammatoire antilichamen), ijzerpreparaten, antibiotica en NSAID's. [3]

¹ Anios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Verpleegkundige, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁴ Internist-oncoloog, afdeling Medische oncologie, UMC Utrecht

⁵ Apotheker, afdeling Klinische farmacie, UMC Utrecht

⁶ Hoogleraar, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁷ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

PRINCIPE EN UITVOERING

Succesvolle desensitisatie zorgt voor een tijdelijke klinische tolerantie van het desbetreffende middel. Het onderliggende werkingsmechanisme achter het ontstaan van tolerantie is nog niet volledig opgehelderd. Uit in vitro en in vivo modellen blijkt dat bij een geleidelijke toename in concentratie van het middel, oppervlaktereceptoren niet langer in staat zijn om mestcellen te activeren. Tevens speelt de toename van regulatoire T-cellen en daarmee de productie van IL-10 en IL-35 een rol. [2,3]

De eerste stap in de weg naar desensitisatie is het vaststellen van een geneesmiddelenovergevoeligheid. Dit wordt gedaan op basis van een speciële anamnese met een risicoanalyse, huidtesten en, indien beschikbaar, het tryptase niveau in het serum tijdens de eerdere reactie in relatie met een baseline tryptase level. Op basis van de bevindingen worden gepersonaliseerde protocollen opgesteld, waarin o.a. de infusiesnelheid, doel dosering, premedicatie en tijdsintervallen zijn vastgesteld (tabel 1, 2). [4,5] Afhankelijk van het risico van de desensitisatie, kunnen de begindoseringen worden aangepast door gebruik te maken van meerdere verdunningen, of door extra stappen toe te voegen aan het protocol. Bovendien worden de protocollen aangepast in geval van reacties tijdens eerdere desensitisatie. [3] Het is van belang dat desensitisaties worden uitgevoerd in een gecontroleerde en gespecialiseerde setting. Hierbij is niet alleen de aanwezigheid van ervaren allergie specialisten (dermatologen of allergologen) met expertise in geneesmiddelenreacties van belang, ook verpleegkundigen met ervaring in de allergologie zijn noodzakelijk. In geval van een reactie wordt er in samenspraak met

patiënt, verpleegkundige en arts een passend plan gemaakt, waarbij het doel blijft om de desensitisatie af te ronden op een veilige manier. Een desensitisatie gaat verder dan het volgen van een protocol, het zijn uitdagende en multidisciplinaire procedures.

VEILIGHEID

Onderzoek toont aan dat desensitisatiebehandeling een veilige methode is om een eerste keus geneesmiddel toe te dienen. Bij 80% van de behandelingen treedt er geen reactie op, bij circa 17% treedt er een milde reactie op en bij maar 3% treedt er wel een matig/ernstige reactie op. Behandelingen kunnen vrijwel altijd worden afgerond op een veilige manier. Er is geen sprake van ernstige schade of blijvend letsel. [2,4] Om de veiligheid te waarborgen is het van belang om voorafgaand een zorgvuldige risicoanalyse uit te voeren door een ervaren allergie specialist, het desensitisatieprotocol kan hierop worden afgestemd. Hierbij wordt eventuele comedicatie en onderliggende comorbiditeiten, zoals een cardiale voorgeschiedenis en longfunctie meegenomen. Verder wordt de ernst van de eerdere klinische reactie in kaart gebracht. De desensitisatie wordt uitgevoerd door ervaren en bekwame allergieverpleegkundige. Daarnaast moet de werkveiligheid van het (verpleegkundig) personeel, in het kader van exposities met chemotherapie gewaarborgd worden. Oncolytica/chemotherapeutica mogen niet in een open lijn terecht komen, direct contact moet worden vermeden. Bij een desensitisatie is het van belang dat er sprake is van een continu lopend infuus, zonder onderbrekingen. Om de continuïteit van het infuus te waarborgen, zonder open lijnen wordt er gebruik gemaakt van een infuusboom. Dit is een constructie waarbij verschillende verdunningen kunnen worden toegediend via een gesloten circuit. Hiermee wordt accidentele medicijn lekkage voorkomen en de veiligheid van patiënt en personeel gewaarborgd. [6]

SAMENWERKING

Om het proces van desensitisatie in goede banen te leiden is er een nauwe samenwerking nodig tussen het primair behandelend specialisme en de allergiespecialist. De behandelend

Tabel 1: Desensitisatie paclitaxel in 3 oplossingen voor fictieve doeldosering van 360.62mg.

Paclitaxel - doeldosering 360.62 mg			
Oplossing	Volume (ml)	Concentratie (mg/ml)	Totale dosering (mg)
1	250	0.0144	3.6
2	250	0.144	36
3	250	1.431	357.75

Tabel 2: Stapsgewijze desensitisatie protocol paclitaxel voor fictieve doeldosering van 360.62mg.

Stap	Oplossing	Tijd (min)	Snelheid (ml/uur)	Volume/stap (ml)	Dosering/stap (mg)	Cumulatieve dosering (mg)
1	1	15	2	0.5	0.007	0.007
2	1	15	5	1.25	0.018	0.025
3	1	15	10	2.5	0.036	0.061
4	1	15	20	5	0.072	0.13
5	2	15	5	1.25	0.18	0.31
6	2	15	10	2.5	0.36	0.67
7	2	15	20	5	0.72	1.40
8	2	15	40	10	1.44	2.83
9	3	15	10	2.5	3.58	6.41
10	3	15	20	5	7.16	13.57
11	3	15	40	10	14.31	27.88
12	3	174.39	80	232.6	332.74	360.62

specialist bepaalt de indicatie van het specifieke middel, de benodigde dosering en een eventueel interval van het middel. Samen met de allergiespecialist wordt er gekeken naar de manier van toediening. Kortom, de allergiespecialist is verantwoordelijk voor de desensitisatie, maar de desbetreffende specialist houdt regie over de behandeling zelf.

Daarnaast is een nauwe samenwerking met de apotheek van groot belang. Doseringen van oncolytica worden vaak pas kort voor de behandeling, bijvoorbeeld afhankelijk van het bloedbeeld, bepaald door de oncoloog. Nadat de dosering is vastgesteld kan het individuele desensitisatieprotocol worden gemaakt. De apotheker stelt bereidingsprotocollen op voor de verschillende benodigde geneesmiddelverduningen en bereidt deze. De behandelend specialist, allergiespecialist en de apotheker werken de dagen voor de desensitisatie intensief samen.

PRAKTISCHE OVERWEGINGEN VOOR DE DERMATOLOOG

De dermatoloog is een specialist in cutane en niet-cutane allergische reacties op geneesmiddelen en krijgt hierdoor vaak vragen en verwijzingen om geneesmiddelenreacties te bevestigen, uit te sluiten of om een advies te geven voor het verdere beleid. Het is van cruciaal belang dat de dermatoloog bekend is met het principe en de mogelijkheden van desensitisatie. Dit stelt hem in staat om deze optie met patiënten of collega's te bespreken en indien nodig patiënten door te verwijzen naar centra met expertise op het gebied van desensitisaties. Desensitisaties leveren namelijk een belangrijke bijdrage aan de meest optimale zorg voor (oncologische) patiënten, waarbij palliatieve en curatieve behandelingen alsnog mogelijk zijn, ondanks een eerdere (soms levensbedreigende) geneesmiddelenreactie.

ERVARINGEN IN HET UMC UTRECHT

Het UMC Utrecht heeft veel ervaring met het uitvoeren van desensitisaties, ook bij aanvankelijk ernstige reacties. Sinds 2016 zijn er in het UMC Utrecht meer dan 250 desensitisaties bij 75 patiënten uitgevoerd, waarbij de jaarlijkse aantallen stijgen. Circa 80 % van de patiënten werd verwezen via de oncologie.

CONCLUSIE

Op de juiste manier uitgevoerd vormen desensitisatiebehandelingen een veilige methode om eerste keus geneesmiddelen toe te dienen, zelfs wanneer er eerder een ernstige geneesmiddelenreactie is opgetreden. Hierdoor kunnen patiënten de behandeling ontvangen, zonder dat zij hoeven over te stappen op middelen die minder effectief zijn of meer bijwerkingen hebben. Desensitisaties moeten worden uitgevoerd in een

allergologisch expertisecentrum, waarbij het mogelijk is om in een gecontroleerde setting en in nauwe samenwerking tussen de verschillende betrokken disciplines de patiënt te behandelen.

TREFWOORDEN

Desensitisatie – geneesmiddelenovergevoeligheid – oncolytica - allergische reactie

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. de las Vecillas Sánchez I, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2023 Jul 25];18(6). Available from: [/pmc/articles/PMC5486137/](https://pmc/articles/PMC5486137/).
2. Madrigal-Burgaleta R, Alvarez-Cuesta E, Broyles AD, Cuesta-Herranz J, Guzman-Melendez MA, Maciag MC, et al. Standards for practical intravenous rapid drug desensitization & delabeling: A WAO committee statement. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Jul 25];15(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35694005/>.
3. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Bormioli S, Vivarelli E, Maggi E. Mechanisms of drug desensitization: not only mast cells. *Front Pharmacol*. 2020 Dec 23;11:590991.
4. Caiado J, Castells MC. Drug desensitizations for chemotherapy: safety and efficacy in preventing anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jul 25];21(6):1–13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-021-01014-x>.
5. Patil SU, Long AA, Ling M, Wilson MT, Hesterberg P, Wong JT, et al. A protocol for risk stratification of patients with carboplatin-induced hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Feb 1;129(2):443–7.
6. Versluis A, Uijtendaal E, Kronemeijer L, Bleichrodt J, Vos B, Van Reij L, et al. The infusion tree: safe administration of chemotherapeutics during rapid drug desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Aug 31];8(9):3244. Available from: <http://www.jaci-inpractice.org/article/S2213219820305808/fulltext>.

CORRESPONDENTIEADRES

Heike Röckmann

E-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl



Lichtdiagnostiek in het UMC Utrecht anno 2023

F. Rijken

Fotodermatologie is van oudsher een aandachtsgebied van de afdeling dermatologie in het UMC Utrecht. Door middel van lichtdiagnostiek kunnen we een diagnose met meer zekerheid stellen en informatie verkrijgen over het uitlokkende lichtspectrum. De combinatie van een gerichte anamnese, zorgvuldig lichamelijk onderzoek en uitgebreide lichtdiagnostiek biedt optimale voorwaarden voor hoogwaardige zorg voor patiënten met een fotodermatose.

Het UMC Utrecht is het enige centrum in Nederland met een topreferente zorgfunctie op het gebied van de fotodermatologie. In dat kader verrichten wij uitgebreide lichtdiagnostiek bij patiënten verwezen vanuit het hele land. De belangrijkste indicaties voor het verrichten van lichtdiagnostiek zijn een verdenking op: chronisch polymorfe lichtruptie (PLE), chronische actinische dermatitis (CAD), fotosensitief eczeem, fotocontactallergie en urticaria solaris (US). Andere lichtgevoelige dermatosen zoals actinische prurigo, hydroa vacciniforme, bepaalde genodermatosen, lupus erythematoses (LE), rosacea, etc., zijn erg zeldzaam of testen we in principe niet. De beoogde doelen van lichtdiagnostiek zijn; (1) het bevestigen van lichtovergevoeligheid, (2) het stellen van een specifieke diagnose en (3) onderzoeken voor welke lichtbron de patiënt overgevoelig is en in welke mate. [1] Met deze informatie kunnen we onze patiënten beter voorlichten en een passende behandeling bieden.

Tabel 1. Standaard vragenlijst bij verdenking fotodermatose.

Standaard vragenlijst bij verdenking fotodermatose

- Hoe zien de huidreacties eruit en hoe voelen ze aan (pijn/jeuk)?
- Waar op het lichaam klachten?
- Hoelang na zonbloeitstelling voordat de klachten opkomen?
- Hoelang voordat de klachten verdwijnen?
- Huidreacties door glas (thuis, auto...)?
- Welk seizoen klachten?
- Last van de zon in de winter?
- Medicatie (inclusief over the counter)
 - Algemeen (immuunsuppressiva? Fototoxische middelen?)
 - Huidige therapie?
 - Therapeutische voorgeschiedenis?
- Dermatologische voorgeschiedenis?
- Beroep?
- Hobby's?

Lichtdiagnostiek is een tijdrovende exercitie. Er is geen gouden standaard ten aanzien van welke lichtbronnen en welke doseringen er gebruikt moeten worden, of hoeveel dagen de huid geprovoceerd moet worden. [2] Op basis van de literatuur en onze jarenlange ervaring hanteren we verschillende protocollen afhankelijk van de differentiaal diagnose. De insteek van onze huidige werkwijze is om de kans op positieve, en/of voor de patiënt relevante, testuitslagen te optimaliseren ten opzichte van de praktische inspanningen die geleverd moeten worden voor het verrichten van lichtdiagnostiek. Het team dat anno 2023 de lichtdiagnostiek uitvoert en begeleidt is sterk uitgebreid. Waar voorheen deze diagnostiek bijna volledig door één gespecialiseerde medewerker op de afdeling werd verricht, bestaat het team nu uit vier daartoe geschoolde doktersassistenten, een aios (tijdens haar/zijn zaalstage) en twee stafleden. Dit maakt de lichtdiagnostiek minder kwetsbaar voor uitval en is nu beter geïntegreerd in de opleiding van de aios.

De indicatie voor lichtdiagnostiek begint met de anamnese. Wij gebruiken een standaard vragenlijst (tabel 1). Aan patiënten wordt gevraagd foto's van eerdere huidreacties op

Tabel 2. Checklist voor aanvang lichtdiagnostiek.

Checklist voor aanvang lichtdiagnostiek

- Folder 'lichtdiagnostiek' aan patiënt meegeven
- Duur lichtdiagnostiek: 1-2 uur/dag, 5 opeenvolgende dagen
- 4 weken voorafgaand niet in de zon/zonbank
- Bij fotoplakproeven:
 - Eigen zonnebrandcrèmes meenemen (maximaal 5)
 - Gedurende testweek niet douchen en transpiratie voorkomen (niet sporten/zwaar werk verrichten)
- 5 dagen voorafgaand geen lokale corticosteroïden
- 3 dagen voorafgaand geen antihistaminica bij urticaria solaris
- Niet testen bij (te) actieve huid

Dermatoloog en opleider, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Tabel 3. Basisprotocol lichtdiagnostiek: minimale erytheem dosis (MED) bepalingen, provocaties en fotoplakproeven.

Basisprotocol lichtdiagnostiek: minimale erytheem dosis (MED) bepalingen, provocaties en fotoplakproeven	
Dag 1	- Bepaling MED UVB (200sec 1,5mW/cm ²) en MED UVA (1000sec 30mW/cm ²), meestal op de bovenarm - Plakproeven in duplo op de rug
Dag 2	- MED's aflezen - 1e provocatie UVB (1,7 MED) en UVA (1200sec 30mW/cm ²), meestal op de arm
Dag 3	- 2e provocatie UVB (10-40% hogere dosis) en UVA (1800sec 30mW/cm ²) - Verwijderen plakproeven en eerste aflezing, 1 set belichten met Cleo lamp (1000sec 5mW/cm ² of 0,5 MED)
Dag 4	- 3e provocatie UVB (10-40% hogere dosis) en UVA (2400sec 30mW/cm ²) - Aflezing plakproeven 24uur na belichting
Dag 5	- 4e provocatie UVB (10-40% hogere dosis) en UVA (2700sec 30mW/cm ²) - Aflezing plakproeven 48uur na belichting
Gebruikte lichtbronnen: TL12 (breedband UVB), Sellamed (breedband UVA), Cleo (vergelijkbaar met zonnebanklamp)	

te sturen. Op basis van de vragenlijst, het lichamelijk onderzoek, eventueel histopathologisch onderzoek en foto's wordt een differentiaal diagnose opgesteld. Als de keuze voor het inzetten van lichtdiagnostiek is gemaakt wordt de checklist in tabel 2 doorgenomen.

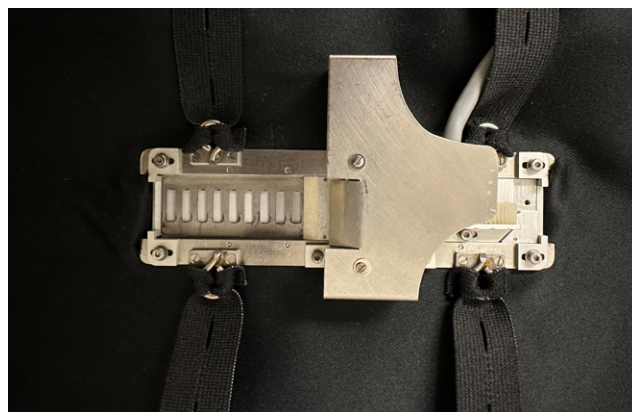
Patiënten komen vijf opeenvolgende werkdagen naar onze lichtafdeling. De diagnostiek duurt 45 tot 90 minuten per dag. Patiënten reizen dagelijks op en neer van huis of regelen zelf een overnachting in de omgeving. Bij uitzondering wordt een patiënt met ernstige CAD opgenomen in het ziekenhuis in een speciale 'lichtkamer'.

In ons basisprotocol (tabel 3) wordt de huid op de eerste dag belicht om de minimale erytheem dosis (MED) voor UVB en UVA te bepalen. De MED wordt bepaald met behulp van speciaal daartoe ontwikkelde testapparatuur (figuur 1). Plakproeven met een standaardreeks sunscreens en eigen, mogelijk verdachte, zonnebrandcrèmes worden in duplo aangebracht. [3] Op dag 2 worden de MED bepalingen afgelezen en wordt begonnen met provocaties (ook sommaties genoemd) met UVB en UVA. Hierbij worden velden van plus-minus 5 bij 10cm, meestal op de bovenarm, belicht. Per lichtbron wordt steeds hetzelfde veld op opeenvolgende dagen belicht. De startdosis voor UVB is 1,7 MED. Afhankelijk van de reactie, die wordt afgelezen na 24 uur, wordt de dosis UVB de volgende dag met 10 tot 40% opgehoogd. Bij (te) vurig erytheem wordt de dosis gehandhaafd of verlaagd. Voor provocatie met UVA, tenzij de MED voor UVA verlaagd is, wordt met een standaard, oplopende dosis belicht. Wij provoceren maximaal 4 opeenvolgende dagen (dag 2 tot en met dag 5). Bij duidelijke pathologische reacties worden de provocaties eerder gestaakt. Een pathologische reactie bij provocaties houdt in een papuleus of vesiculeus huidbeeld. Het onderscheid tussen een normale verbrandingsreactie op UVB en een pathologische reactie op UVB is soms niet eenvoudig. Op dag 3 vindt ook de eerste aflezing van de plakproeven plaats. Aansluitend wordt één reeks met een Cleo lamp (emissiespectrum vergelijkbaar met een standaard zonnebanklamp) 5000 mW/cm² belicht. Op dag 4 en 5 worden beide reeksen opnieuw afgelezen.

Het basisprotocol passen we toe bij verdenking PLE, fotosensitief eczeem en andere huidziekten die door zonlicht kunnen verergeren waarbij er een wens is tot lichtdiagnostiek.

Bij een zuivere verdenking US hoeven provocaties en (foto) plakproeven niet plaats te vinden. Echter, vaak is er sprake van een differentiaal diagnose met PLE en worden deze volledigheidshalve toch ingezet. Bij verdenking US wordt specifiek gekeken naar de minimale urticariële dosis (MUD). Dat betekent dat tijdens de belichting en in de periode direct daarna gecontroleerd wordt op urticariële reacties. Patiënten krijgen ook de instructie om na het bezoek aan de lichtafdeling hierop te letten en zichtbare reacties fotografisch vast te leggen. Bij verdenking US wordt naast de MUD voor UVB en UVA, ook getest met zichtbaar licht en de Cleo lamp. De uitslagen hiervan zijn relevant voor preventieve behandeling en therapeutische opties. Bij verdenking US wordt tevens getest met een infraroodbron om warmte urticaria uit te sluiten.

Bij verdenking op CAD wordt ook geprovoceerd (gesommeerd) met zichtbaar licht wanneer de MED voor UVB en UVA verlaagd zijn. Voor fotoplakproeven bij CAD moet tevens de MED



Figuur 1. Testplaatje om de minimale erytheem dosis (MED) en de minimale urticariële dosis (MUD) te bepalen. Negen veldjes van 3 bij 8 mm worden volgens een vooraf ingestelde tijdserie belicht. De test wordt na 24 uur (MED bepaling) of kort na de belichting (MUD bepaling) afgelezen.

voor de Cleo lamp worden bepaald omdat de standaard dosis van 5000 mW/cm² te hoog kan zijn. Vervolgens wordt één reeks plakproeven belicht met 0,5 MED. Soms is de huid van de patiënt te gevoelig om fotoplakproeven te verrichten.

Indien er een verdenking is op een (airborne) contactallergie wordt, voorafgaand aan- of na afloop van de lichtdiagnostiek, de patiënt doorverwezen naar onze afdeling allergologie voor aanvullende epicutaantesten. Bij CAD is er vaak een indicatie voor uitgebreider epicutaan onderzoek. Bij verdenking op een fotodermatose kan andere diagnostiek geïndiceerd zijn, bijvoorbeeld bloedonderzoek naar antinucleaire antistoffen. Een enkele keer wordt rondom de belichtingen een biopsie afgenomen.

Na afloop van de lichtdiagnostiek volgt een verslag met de resultaten en diagnose/conclusies, op basis waarvan preventieve maatregelen en therapeutische opties worden geformuleerd. De patiënt krijgt een (telefonisch) consult om dit alles te bespreken.

TREFWOORDEN

Fotodermatose - lichtdiagnostiek - minimale erytheem dosis (MED) - minimale urticariële dosis (MUD) - provocatie/sommatie - fotoplakproeven

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

In de literatuur staat vermeld dat 10-20% van lichtdiagnostiek bij PLE foutnegatief is. [4] Waarschijnlijk ligt dit percentage nog hoger. [5] Negatieve lichtdiagnostiek sluit een ernstige fotodermatose in het algemeen uit. Echter, wij hebben ervaring met patiënten met, bijvoorbeeld, US en ernstige PLE waarbij we de huidafwijkingen alleen konden uitlokken met natuurlijk zonlicht.

LITERATUUR

1. Schornagel JJ, Guikers KL, Van Weelden H, Brijnzel-Koomen CA, Sigurdsson V. The polymorphous light eruption-severity assessment score does not reliably predict the results of phototesting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Jun;22(6):675-80.
2. Schornagel JJ, Knol EF, van Weelden H, Guikers CL, Brijnzel-Koomen CA, Sigurdsson V. Diagnostic phototesting in polymorphous light eruption: the optimal number of irradiations. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1234-6.
3. Gonçalo M, Ferguson J, Bonevalle A, Bruynzeel DP, Giménez-Arnau A, Goossens A, Kerr A, Lecha M, Neumann N, Niklasson B, Pigatto P, Rhodes LE, Rustemeyer T, Sarkany R, Thomas P, Wilkinson M. Photopatch testing: recommendations for a European photopatch test baseline series. *Contact Dermatitis*. 2013;68(4):239-43.
4. Ferguson J, Dover JS. *Photodermatology*. Manson publishing Ltd 2006.
5. Boonstra HE, van Weelden H, Toonstra J, van Vloten WA. Polymorphous light eruption: A clinical, photobiologic, and follow-up study of 110 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:199-207.

CORRESPONDENTIEADRES

Feiko Rijken

E-mail: f.rijken-2@umcutrecht.nl



Voedselallergie: *the essentials* voor de dermatoloog

T.M. Le¹, M. de Graaf², A. Schuurhof³, M.B. Stadermann^{4,5}, A.C. Knulst⁶

Hoewel niet elke dermatoloog patiënten ziet die primair verwezen worden voor een voedselallergie, krijgt elke dermatoloog in de spreekkamer frequent te maken met voedselallergie. Veel eczeempatiënten hebben vragen over voedselallergie en willen weten of het eczeem door een voedselallergie wordt veroorzaakt. Daarnaast is er voor de dermatoloog een belangrijke rol weggelegd in de preventie van voedselallergie. In dit artikel worden de belangrijkste aspecten van voedselallergie belicht die dermatologen in de dagelijkse praktijk tegenkomen.

ECZEEM DOOR VOEDSELALLERGIE?

Dit is een vraag die veel patiënten met constitutioneel eczeem (CE) stellen. Als CE door een voedselallergie wordt veroorzaakt, zal dat ook betekenen dat het vermijden van voedingsmiddelen het eczeem zal verbeteren. Een systematische review uit 2022 heeft onderzocht of een eliminatiedieet als behandeling van CE effectief is en of er schadelijke effecten zijn. [1] Deze systematische review vond, op basis van studies met een hoog risico op bias, dat er mogelijk een kleine, irrelevante verbetering in de ernst van het eczeem wordt gevonden bij patiënten met een mild tot matig CE. Dit moet echter worden afgewogen tegen de potentiële risico's van eliminatiedieën, waaronder het ontwikkelen van een IgE-gemedieerde voedselallergie bij jonge kinderen en het gebruik van een eliminatiedieet als monotherapie waardoor veel effectievere behandelopties voor CE achterwege gelaten worden. Op basis van het pathomechanisme is het ook niet waarschijnlijk dat eczeem door een voedselallergie wordt veroorzaakt. Een IgE gemedieerde voedselallergie is een type 1 reactie waarbij door crosslinking van IgE, degranulatie van mastcellen plaatsvindt. Hierbij komen o.a. histamines en cytokines vrij, die de klachten bij een allergische reactie veroorzaken. Een type 1 reactie betreft een snelle reactie, dat wil zeggen dat de reactie binnen minuten, maar in ieder geval binnen 2 uur na ingestie plaatsvindt. De huidklachten die optreden bij een type 1 reactie worden gekenmerkt door urticaria en angio-oedeem en niet door eczeem.

Al met al zijn er op basis van klinische studies en het pathomechanisme onvoldoende aanwijzingen dat het vermijden van voedingsmiddelen effectief is in de behandeling van eczeem en dient dit dan ook ontraden te worden.

VOEDSELALLERGIE DOOR ECZEEM?

Omgekeerd aan de vorige vraag, kan men zich ook afvragen of een voedselallergie door eczeem wordt veroorzaakt. Onderzoek heeft aangetoond dat 53-66% van de patiënten met CE gesensibiliseerd is voor voedingsmiddelen. [2] Patiënten met CE hebben een 6x hoger risico op sensibilisatie voor voedingsmiddelen dan controles zonder CE. [2] Als we kijken naar hoeveel CE-patiënten daadwerkelijk een voedselallergie hebben, dan blijkt dat maar liefst 1/3 van de patiënten met een matig-ernstig CE tevens een voedselallergie heeft. [3] Daarnaast blijkt dat hoe ernstiger het eczeem is, des te groter het risico op een voedselallergie. [2,4] Al deze resultaten tezamen zijn een indicatie dat CE een risicofactor is voor het ontwikkelen van sensibilisatie voor voedselallergenen en een voedselallergie. Een mogelijke verklaring hiervoor is de duale allergeen expositie hypothese. Deze gaat ervan uit dat bij CE sprake is van een gestoorde huidbarrière. Bij contact met voedselallergenen op de defecte huid kan sensibilisatie van voedselallergenen via de huid optreden in plaats van de tolerantie die ontstaat bij reguliere blootstelling via het maag-darmkanaal. Deze sensibilisatie via de huid kan uiteindelijk leiden tot een voedselallergie. Het is daarom van belang om CE in een vroeg stadium actief te behandelen om sensibilisatie voor voedselallergenen en voedselallergie te voorkomen. In een Japanse studie is inderdaad gebleken dat actieve behandeling van CE met corticosteroiden in een zo vroeg mogelijk stadium na het optreden van eczeem, het risico van een voedselallergie op 2-jarige leeftijd verlaagt. [5]

DERMATOLOOG EN PREVENTIE VOEDSELALLERGIE

Lange tijd werd gedacht dat de introductie van hoog-allergene voedingsmiddelen zoals pinda en kippen-ei bij zuigelingen met een hoog risico op voedselallergie vermeden moest wor-

¹ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis

³ Kinderarts, afdeling Algemene pediatrie en Kinderallergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis

⁴ Kinderarts-allergoloog, afdeling Kinderallergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis

⁵ Kinderarts-allergoloog, afdeling Allergologie, Diaconessenhuis, Utrecht

⁶ Hoogleraar, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

den om de kans op het ontwikkelen van een voedselallergie te verkleinen. Echter, de LEAP-trial die in 2015 in de NEJM gepubliceerd werd, bracht verandering in deze gedachte. [6]. In deze studie bleek dat vroege introductie van pinda tussen de leeftijd van 4-11 maanden bij zuigelingen met een verhoogd risico op voedselallergie (d.w.z. zuigelingen met een matig-ernstig CE en/of kippenei allergie) leidde tot een relatieve risicoreductie van 81% op het ontwikkelen van pinda-allergie ten opzichte van de groep die pinda vermeed. Een recente Nederlandse studie heeft in aanvulling hierop aangetoond dat introductie van pinda op een leeftijd van ≥ 8 maanden bij kinderen met matig tot ernstig CE resulteerde in een sterk verhoogd risico op pinda allergie vergeleken met introductie vóór de leeftijd van 8 maanden. [7]

Andere studies hebben ook voor kippenei aangetoond dat vroege introductie bij kinderen met CE het risico op het ontwikkelen van een kippenei-allergie verlaagt. [8]. Voor andere hoog-allergene voedingsmiddelen, zoals noten, is het effect van vroege introductie op het voorkomen van allergie nog niet goed onderzocht. In de EAT-trial werd vroege introductie van zes verschillende allergenen (pinda, gekookt kippenei, koemelk, sesam, witvis en tarwe) op de leeftijd van 3 maanden naast borstvoeding onderzocht in een normale populatie zuigelingen. [9] Hier werd geen lager risico op voedselallergie gevonden bij zuigelingen die niet 'therapietrouw' waren (d.w.z. niet voldoende wekelijkse inname van het allergeen hadden), terwijl in de groep die zich wel aan het schema hield een lager relatief risico op een pinda- en kippenei-allergie werd gevonden. Dit onderstreept dat het belangrijk is om na een succesvolle introductie, de inname van het voedingsmiddel wekelijks te continueren. Op basis van het mechanisme is het aannemelijk dat vroege introductie ook voor andere allergenen effectief zal zijn, maar de uitkomsten van de EAT-trial laten zien dat meer onderzoek hiernaar nodig is. Concluderend is duidelijk aangetoond dat kinderen met een matig-ernstig CE een verhoogd risico op een voedselallergie hebben en dat vroege introductie van veelvoorkomende allergenen vóór de leeftijd van 8 maanden dit grotendeels kan voorkomen. Aangezien dermatologen deze jonge kinderen met een matig-ernstig CE op het spreekuur zien, is er een cruciale rol voor hen weggelegd om ouders te wijzen op het advies om

pinda en kippenei voor de leeftijd van 8 maanden te introduceren. Geadviseerd wordt om bij deze groep kinderen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van voedselallergie om de voedingsmiddelen volgens een schema te introduceren, [10] waarbij het allergeen in oplopende doseringen wordt gegeven. Na een succesvolle introductie is het van belang om wekelijkse inname van het voedingsmiddel te continueren. Als dermatoloog kunt u door ouders van zuigelingen met een matig-ernstig CE op deze adviezen te wijzen de ontwikkeling van een voedselallergie wellicht voorkomen.

TREFWOORDEN

voedselallergie - eczeem - vroege introductie

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Oykhman P, Dookie J, Al-Rammahy H, de Benedetto A, Asiniwasis RN, LeBovidge J, et al. Dietary elimination for the treatment of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(10):2657-66 e8.
2. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1071-8.
3. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(2):95-100.
4. Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(5):421-7.
5. Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1721-4 e6.
6. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2016;375(4):398.
7. Verhoeven DHJ, Herpertz I, Hol J, Klok T, Fleuren SPM, Hendriks T, et al. Reactions to peanut at first introduction in infancy are associated with age ≥ 8 months and severity of eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(6):e13983.
8. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):276-86.
9. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1733-43.
10. <https://www.nvk.nl/over-nvk/vereniging/dossiers-en-standpunten/standpunt?componentid=25329677&tagtitles=Allergologie>

KLINISCHE IMPLICATIES

- Constitutioneel eczeem (CE) wordt niet door een voedselallergie veroorzaakt. Het is daarom niet zinvol om voedingsmiddelen te mijden als behandeling van CE.
- Patiënten met CE hebben door een gestoorde huidbarrière een hoger risico op sensibilisatie voor voedingsmiddelen en het ontwikkelen van een voedselallergie. Adequate behandeling van eczeem in een zo vroeg mogelijk stadium is daarom cruciaal.
- Dermatologen spelen een essentiële rol in de preventie van voedselallergie door ouders van zuigelingen met een matig-ernstig CE te adviseren kippenei en pinda tussen de leeftijd van 4 en 8 maanden te introduceren en inname vervolgens te continueren.

CORRESPONDENTIEADRES

Thuy-My Le

E-mail: t.t.m.le-2@umcutrecht.nl



Therapie voor voedselallergie: komt er een einde aan diëten?

A.C. Knulst¹, T.M. Le²

Een curatieve behandeling van IgE gemedieerde voedselallergie komt steeds dichterbij. De laatste 20 jaar is er belangrijke vooruitgang geboekt. De focus heeft daarbij sterk gelegen op orale immunotherapie (OIT) met name voor pinda allergie bij kinderen. Ook andere toedieningswegen voor immunotherapie worden onderzocht: epicutaan, sublinguaal en subcutaan. De komst van biologics lijkt tevens kansen te bieden. Dit artikel geeft een overzicht van de stand van zaken ten aanzien van de verschillende therapeutische opties die mogelijk in de toekomst voor voedselallergie beschikbaar komen.

ORALE IMMUNOTHERAPIE

Studies naar effectiviteit van orale immunotherapie (OIT) zijn verricht in verschillende landen en vaak met verschillende protocollen en (veelal niet-geregistreerde) producten. Een meta-analyse van meer dan 1000 patiënten in 12 randomized trials liet zien dat OIT voor pinda gepaard gaat met frequente en soms ernstige bijwerkingen (risico op anafylaxie 22%) en daarom meer frequent gebruik van de adrenaline-autoinjector, zowel in de opdoseer- als in de onderhoudsfase. [1] Dat maakt het een intensieve en belastende therapie voor een aanzienlijk deel van de patiënten. Ook betekent het een behoorlijke belasting voor behandelaars. Een deel (12%) van de patiënten staakt de therapie vanwege bijwerkingen. [2] Soms is er weerstand om de therapie in te nemen, vanwege angst of i.v.m. de smaak. Daarnaast ontwikkelden enkele patiënten eosinofiele oesophagitis of gastroenteritis.

Intussen is het eerste middel voor OIT bij pinda allergie door zowel de FDA als EMA geregistreerd voor kinderen van 4-17 jaar. De registratie trial van dit middel toonde aan dat OIT voor pinda bij kinderen van 4-17 jaar effectief was, 67% van de kinderen kon na een jaar behandeling 600 mg pinda-eiwit verdragen wat gelijk staat aan enkele pinda's. Echter, bij volwassenen bleek het middel niet effectief. [2] In Nederland is er nog geen vergoeding voor dit middel. Succesvolle OIT is ook beschreven voor koemelk en kippenei. Het gaat daarbij om ongeregistreerde producten. [3]

Meer onderzoek is nodig naar de effectiviteit bij andere voedselallergieën, m.n. voor noten, naar de duur van de behandeling en of er langdurige tolerantie optreedt, of tijdelijke desensitisatie. Ook is het belangrijk dat er meer duidelijkheid komt over het effect op de kwaliteit van leven.

EPICUTANE IMMUNOTHERAPIE

Een andere optie is toediening van pinda via een pleister op de huid, ook wel epicutane immunotherapie (EPIT) genoemd.

Hier zijn intussen meerdere studies naar verricht die effectiviteit laten zien: minimaal 10x verhoging van de drempelwaarde bij meer dan 35-50% van de kinderen van 4-11 jaar na 1 jaar behandeling. [4,5] Bij adolescenten en volwassenen werd geen effectiviteit waargenomen.

De effectiviteit lijkt minder dan bij OIT, hoewel er geen vergelijkende studies zijn uitgevoerd. De bijwerkingen van EPIT zijn gemiddeld genomen veel milder dan bij OIT en vooral beperkt tot de huid, hoewel ook enkele ernstige reacties zijn gemeld. Het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was 0,9 - 3,3%. [4,6]

Recent werden gunstige resultaten gerapporteerd bij een studie in zuigelingen van 1-3 jr. [6] Bij 67% van de met het middel behandelde patiënten werd een minimaal 30-voudige verhoging van de drempelwaarde gevonden, na 1 jaar behandeling. Het is nog onduidelijk hoe lang de behandeling moet worden voortgezet en of er tolerantie dan wel (tijdelijke) desensitisatie optreedt. Dit middel is nog niet goedgekeurd.

OVERIGE IMMUNOTHERAPIE OPTIES

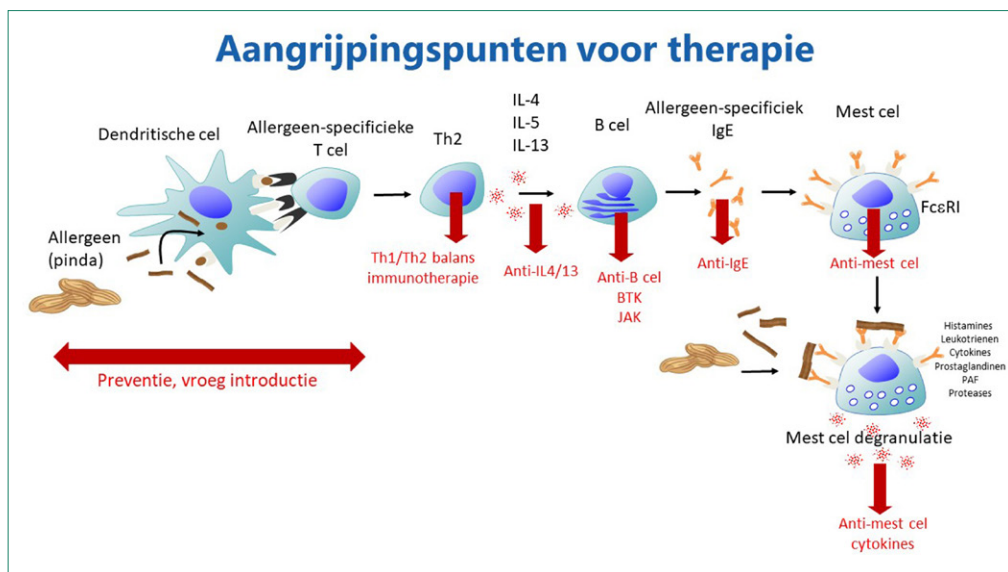
Ook de subcutane en sublinguale route, de meest bekende routes bij immunotherapie voor inhalatieallergenen, worden onderzocht bij voedselallergie. In één van de studies wordt daarbij gebruikt gemaakt van (pinda)peptiden, in een andere studie van gemodificeerd pinda eiwit. [7] Ook is er een studie verricht naar het effect van subcutane immunotherapie bij visallergie met een hypoallergene variant van het major allergeen parvalbumine. Al wat langer geleden werden resultaten gerapporteerd van rectale en intralymfatische IT. Daarna zijn er echter geen resultaten van vervolgstudies verschenen.

BIOLOGICS

De laatste jaren staan biologics meer en meer in de belangstelling. Voor constitutioneel eczeem blijkt dupilumab zeer effectief. Datzelfde geldt voor omalizumab bij chronische

¹ Hoogleraar, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



Figuur 1. Schematische weergave van de IgE gemedieerde (type 1) allergische reactie en potentiële aangrijpingspunten voor therapie

urticaria. Recent is dupilumab door de FDA goedgekeurd voor behandeling van eosinofiele oesophagitis. Een belangrijk voordeel van deze middelen zou kunnen zijn dat het werkingsmechanisme niet allergeenspecifiek is, waardoor ze bij een voedselallergie voor welk voedingsmiddel dan ook inzetbaar zijn. Al in 2003 werd beschreven dat talizumab (anti-IgE), een gunstig effect had bij pinda allergie en de drempelwaarde gemiddeld 9x verhoogde. [7] Een recent systematisch review en meta-analyse bevestigt de effectiviteit van monotherapie met omalizumab zowel voor één als voor meerdere voedingsmiddelen. Ook werd effectiviteit gezien in combinatie met immunotherapie. [8] Van dupilumab (anti-IL 4/13 receptor) is aangetoond dat het de IgE vorming onderdrukt, waardoor het (specifiek) IgE geleidelijk daalt met wel 80% over 3 jaar. [9] Of dit ook resulteert in vermindering van de ernst van de voedselallergie is nog onvoldoende duidelijk. Inmiddels lopen er ook studies met ligelizumab, een anti-IgE met een iets ander aangrijpingspunt dan omalizumab en een grotere affiniteit. [10]

Op dit moment wordt het effect onderzocht van anti-IL33, JAK remmers en BTK remmers. [11,12] In de toekomst is het te verwachten dat het effect van andere biologics en nieuwe geneesmiddelen bij voedselallergie zal worden onderzocht. Te denken valt aan remmers van TSLP, IL-25 en Siglec-8.

OVERIGE MIDDELEN

Al langer geleden werden studies verricht naar het effect van probiotica al of niet in combinatie met immunotherapie, echter effectiviteit is nog niet bewezen. Op dit moment wordt ook het effect van faecetransplantatie onderzocht. [11]

IMMUNOTHERAPIE VS BIOLOGICS

De ontwikkeling van curatieve behandelingen voor voedselallergie heeft lange tijd geduurd. De afgelopen jaren is er flinke vooruitgang geboekt, zowel op het gebied van immunotherapie als met de komst van biologics en andere nieuwe geneesmiddelen.

Immunotherapie heeft het nadeel dat het dient te worden

toegepast voor ieder voedingsmiddel afzonderlijk. OIT heeft daarbij het probleem van frequente en soms ernstige bijwerkingen. Biologics hebben als voordeel dat het effect breed is (alle voedselallergieën) en ze mogelijk minder bijwerkingen hebben. Een nadeel is dat ze duur zijn. Voor beide behandelopties geldt dat er geen duidelijkheid is over behandelduur en een eventueel langetermijneffect na staken.

KOMT ER EEN EINDE AAN DIËTEN BIJ VOEDSELALLERGIE?

Immunotherapie is na 1 jaar behandeling in staat de drempelwaarde 10x te verhogen bij een deel van de patiënten, bij sommige patiënten is het effect groter. Echter bij een minderheid van de patiënten is dat voldoende om het dieet te kunnen staken. Wel is het risico op onverwachte reacties door contaminatie van voedsel met het allergeen sterk verminderd. Of immunotherapie of biologics in de toekomst in staat zullen zijn om de drempelwaarde zodanig te verhogen dat een meerderheid of zelfs alle patiënten het betreffende voedingsmiddel zonder problemen kunnen nuttigen is nog de vraag. Daarbij is het zeer interessant of er meerwaarde is van combinatiebehandeling. Voor omalizumab in combinatie met OIT zijn er al gunstige resultaten gemeld. [8]

TREFWOORDEN

Voedselallergie – immunotherapie – toedieningswegen – biologics – effectiviteit

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

ACK participeerde in een studie naar het effect van epicutane immunotherapie bij pinda allergie (DBV) en gaf presentaties hierover voor DBV. ACK en TML participeerden in een studie naar het effect van Ligelizumab bij pinda allergie (Novartis).

LITERATUUR

1. Chu DK, Wood RA, French S et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*. 2019;393(10187):2222-32.
2. Vickery BP, Vereda A, Casale TB. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *NEJM*. 2018;379(21):1991-2001.
3. Lodge CJ, Waidyatillake N, Peters RL et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy for peanut, cow's milk, and hen's egg allergy: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Transl Allergy*. 2023; 3:e12268.
4. Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH et al. Effect of varying doses of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein exposure among patients with peanut sensitivity. *JAMA*. 2017;318:1798-1809.
5. Fleischer DM, Greenhawt M, Sussman G et al. Effect of epicutaneous Immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein ingestion among children with peanut allergy. The PEPITES randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:946-955.
6. Greenhawt M, Sindher SB, Wang J. Phase 3 trial of epicutaneous immunotherapy in toddlers with peanut allergy. *N Engl J Med*. 2023;388:1755-66.
7. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986-93.
8. Zuberbier T, Wood RA, Bindslev-Jensen et al. Omalizumab in IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;1134-46.
9. Spekhorst LS, van der Rijst LP, de Graaf M et al. Dupilumab has a profound effect on specific-IgE levels of several food allergens in atopic dermatitis patients. *Allergy*. 2023;78: 875-8.
10. Wood RA, Chinthrajah RS, Eggel A et al. Rationale for development of ligelizumab in food allergy. *World Allergy Organization J*. 2022;15:100690.
11. Albuhari S, Rachid R. Biologics and novel therapies for food allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2021;41:271-83.
12. Sindher SB, Barshow S, Tirumalasetty J et al. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:595-606.

CORRESPONDENTIEADRES

André Knulst

E-mail: a.c.knulst@umcutrecht.nl



De verschillende gezichten van een soja-allergie: reacties op voeding en medicatie?

S. Huisman¹, P. Smeets¹, A.M. van Dijk², M.N. Blaauw³, E.V. Uijtendaal⁴, H. Röckmann-Helmbach⁵, T.M. Le⁵, A.C. Knulst⁶

Een voedselallergie voor soja kan ernstige, soms levensbedreigende, klachten geven. Soja zit verwerkt in heel veel voedingsmiddelen. Echter, wat velen niet weten, is dat sojaboonolie ook in veel medicijnen wordt gebruikt. Een soja-allergie geeft dus niet alleen problemen bij inname van een voedingsmiddel met soja erin, in sommige gevallen kan het er ook voor zorgen dat behandelaars worden beperkt in hun medicijnkeuze. Een soja- (en/of pinda)-allergie wordt namelijk beschreven als contra-indicatie voor bepaalde medicijnen, bijvoorbeeld isotretinoïne. In dit artikel bespreken wij een patiënt met ernstige klachten op sojamelk en bespreken wij de veiligheid van isotretinoïne bij patiënten met een soja- (en/of pinda)-allergie.

HOE EEN VOEDSELALLERGIE VAST TE STELLEN?

Het diagnosticeren van een voedselallergie begint met een grondige anamnese. Een voedselallergie is waarschijnlijk wanneer de klachten optreden binnen enkele minuten tot 2 uur na ingestie van het betreffende voedingsmiddel en de klachten reproduceerbaar zijn. Bij een voedselallergie op plantaardige voedingsmiddelen, zoals fruit, groenten en noten, heeft de overgrote meerderheid klachten van orale allergie symptomen (d.w.z. jeuk en tintelingen in mondholte) en is er vaak sprake van een allergische rhinoconjunctivitis voor pollen. Klachten die daarnaast bij een IgE gemedieerde reactie kunnen passen, zijn urticaria, angio-oedeem, respiratoire klachten, gastro-intestinale klachten en/of bloeddrukdaaling.

Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen een primaire en een secundaire voedselallergie. Een primaire allergie betreft een IgE-gemedieerde reactie direct tegen (eiwitten van) het betreffende voedingsmiddel. Een secundaire allergie wordt ook wel een kruisallergie genoemd. Het paraberksyndroom is de meest voorkomende secundaire allergie in Nederland. Hierbij is men primair gesensibiliseerd voor berkenpollen en door kruisreactiviteit kunnen er vervolgens ook klachten optreden bij het eten van bepaalde plantaardige voedingsmiddelen zoals roos- en tropisch fruit, bepaalde groenten, noten en peulvruchten zoals soja. De kruisreactiviteit treedt op omdat de allergenen in plantaardige voedingsmiddelen gelijkenis vertonen met allergenen van berkenpollen. Het immuunsysteem kan deze allergenen dan niet meer van elkaar onderscheiden.

Door middel van huidpriktesten en/of specifieke IgE-antistoffen (sIgE) tegen het allergeen in het bloed kan sensibilisatie worden aangetoond. Deze testen maken gebruik van het extract van het gehele allergeen. Deze extracten bestaan uit relevante maar ook irrelevante eiwitten. Hierdoor bestaat er een kans op fout-negatieve en fout-positieve uitslagen door bijvoorbeeld klinisch irrelevante kruisreactiviteit. Echter, inmiddels kan componentdiagnostiek het diagnostisch traject verbeteren. Hiermee wordt het bloed getest op specifieke allergene eiwitten (onderdelen van het gehele allergeen), ook wel componenten genoemd. Voorbeelden hiervan zijn de PR-10 eiwitten en de opslageiwitten. PR-10 eiwitten zijn kruisreactieve homologen van Bet v 1, het belangrijkste berkenpollenallergeen. Aanwezigheid hiervan is geassocieerd met het paraberksyndroom terwijl aanwezigheid van opslageiwitten geassocieerd is met een primaire allergie.

Het is echter belangrijk om te beseffen dat sensibilisatie niet per definitie betekent dat iemand ook daadwerkelijk allergisch is. Daarnaast correleert de hoogte van het sIgE niet met de ernst van een eventuele allergie. De kans op een allergie is echter wel groter bij een hogere sIgE titer of grotere reactie in de huidpriktest.

De gouden standaard voor het diagnosticeren van een voedselallergie is een dubbelblind placebo-gecontroleerde voedselprovocatietest. Hierbij wordt het voedingsmiddel of placebo in oplopende dosering aan patiënt toegediend.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie/allergologie, UMC Utrecht

² Diëtist, afdeling Diëtetiek, UMC Utrecht

³ Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie/allergologie, UMC Utrecht

⁴ Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Apotheek, UMC Utrecht

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/allergologie, UMC Utrecht

⁶ Hoogleraar, afdeling Dermatologie/allergologie, UMC Utrecht

PARABERKSYNDROOM: ALTIJD MILD?

Casus

Op ons voedselallergie spreekuur zagen wij een 19-jarige man voor analyse naar een mogelijke sojamelkallergie. Hij kreeg binnen 30 minuten na het drinken van 400 ml sojamelk klachten van urticaria, angio-oedeem en kortademigheid. Dit werd behandeld met ipratropium/salbutamol vernevelingen, clemastine en dexamethason intramusculair. Bij eerdere ingestie van sojameel (in koekjes en brood) ondervond hij geen klachten. Het was onduidelijk of patiënt sojasaus, ketjap, tofu of vleesvervangers kon verdragen. Wel had hij al meerdere jaren orale allergieklachten (irritatie en tintelingen van de slijmvliezen) direct na het eten van verse appels. Verse appels werden daarom vermeden. Appelmoes of verhitte appel kon de patiënt wel eten zonder problemen. Verder was hij bekend met een allergische rhinoconjunctivitis en had daarvan klachten van februari tot en met oktober. Er werd aanvullend onderzoek verricht, de resultaten staan in tabel 1.

In het geval van bovenstaande patiënt is het na de anamnese al zeer waarschijnlijk dat de klachten berusten op een IgE gemedieerde reactie: de klachten treden namelijk binnen 2 uur na ingestie op en passen bij een type 1 allergie (orale allergieklachten, urticaria, angio-oedeem, dyspnoe). Gezien het klachtenpatroon, het feit dat patiënt bekend is met een allergische rhinoconjunctivitis, de verantwoordelijke voedingsmiddelen en het aanvullend onderzoek kan gedacht worden aan het paraberksyndroom. Het aanvullend onderzoek toont namelijk sensibilisatie voor soja Gly m 4 en appel Mal d 1, zogenoemde PR-10 eiwitten die homoloog zijn aan het belangrijkste berkenpollen allergeen Bet v 1. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat patiënt een voedselallergie heeft voor sojamelk en appel in het kader van het paraberksyndroom met daarbij milde klachten op rauwe appel en ernstige klachten op sojamelk. Patiënt werd geadviseerd om sojazuivel te vermijden, (producten met) sojameel mocht patiënt blijven eten. Ten aanzien van appel werd geadviseerd om rauwe appel te eten op geleide van de klachten. Bewerkte appel kon patiënt blijven eten.

Bespreking

In Nederland is het paraberksyndroom de meest voorkomende voedselallergie. Als er gedacht wordt aan het paraberksyndroom is het belangrijk om te vragen naar hooikoortsklachten. Het gaat om rhinoconjunctivitis-klachten die optreden in het voorjaar, ook wel het bloeiseizoen van de berk (en andere bomen zoals de els en hazelaar). Daarnaast ondersteunt het de diagnose als men geen klachten heeft op bewerkte of verhitte producten. Typisch voor het paraberksyndroom is namelijk dat de allergenen thermolabiel zijn. Dat wil zeggen dat na verhitting of bewerking de specifieke eiwitten die verantwoordelijk zijn voor het paraberksyndroom (PR-10-eiwitten) denatureren, hierdoor worden ze niet meer door het immuunsysteem herkend en kunnen de bewerkte voedingsmiddelen meestal zonder problemen gegeten worden. De invloed van verhitting en bewerkingen geldt met name voor fruit en groente. Noten en pinda's kunnen na bewerking nog steeds (mildere) klachten geven. [1]

Tabel 1. Het aanvullend onderzoek van patiënt

Allergeen	Huidpriktest in mm [#]	slgE in kU/L (normaalwaarde 0 – 0.35 kU/L)
Berk	6	>100
Appel	9	25.3
Appel rMald1*		>100
Soja	3	1.73
Soja rGly m4*		93

slgE = specifiek IgE * PR-10 eiwitten # positieve controle 4 x 4 mm

Klachten in het kader van paraberksyndroom zijn over het algemeen mild en blijven meestal beperkt tot orale allergieklachten. Dit komt omdat de eiwitten die verantwoordelijk zijn voor het paraberksyndroom niet goed bestand zijn tegen digestie en na inname dus al snel afgebroken worden. Daardoor blijven klachten vaak beperkt tot de mond- en keelholte. Echter, voor sommige voedingsmiddelen, bijvoorbeeld sojamelk en tropisch fruit (o.a. jackfruit en kakifruit), zijn in de literatuur ernstige reacties met anafylaxie beschreven. [1,2] Zo is ook te zien in onze casus, waarbij patiënt ernstige klachten ontwikkelde op sojamelk en alleen milde klachten had van appel.

Het is niet geheel bekend waarom zuivelproducten op basis van soja vaak een ernstigere voedselallergie veroorzaken dan andere paraberksyndroomgerelateerde voedingsmiddelen. Er wordt gedacht dat de meeste sojaproducten (bijvoorbeeld sojameel en sojasaus) worden gemaakt met soja-eiwit dat langdurig wordt verhit. Hierdoor kunnen de specifieke PR-10-eiwitten denatureren en worden deze producten meestal wel goed verdragen. Daarentegen worden zuivelproducten op basis van soja waarschijnlijk minder verhit en blijven de labiele hittegevoelige PR-10 eiwitten aanwezig. Dit kan leiden tot ernstigere reacties. [3]

Recente literatuur laat zien dat subcutane immunotherapie (SCIT) met berkenpollen kan zorgen voor een afname van allergische klachten op soja. [4,5] Meer onderzoek is nodig voordat dit geïmplementeerd kan worden in de dagelijkse praktijk.

IS ISOTRETINOÏNE VEILIG VOOR PATIËNTEN MET EEN PINDA- OF SOJA-ALLERGIE?

Praktijkdilemma

Soja(boon)olie is vaak aanwezig als hulpstof in verschillende soorten medicijnen. Het zit bijvoorbeeld in isotretinoïne, alitretinoïne, propofol, sommige orale anticonceptiva en calcium/vitamine-D preparaten. Regelmatig krijgen wij, op onze polikliniek allergologie, de vraag of een bepaald medicijn veilig gebruikt kan worden als de patiënt bekend is met een soja-en/of pinda-allergie. Zo kent iedereen de acnepatiënt met een indicatie voor isotretinoïne, waarbij tevens een pinda-allergie speelt. In de bijsluiters, het farmacotherapeutisch kompas en SmPC staat vermeld dat overgevoeligheid voor pinda's of soja een contra-indicatie is voor isotretinoïne. Dit komt doordat isotretinoïne soja-olie bevat. Doordat patiënten met een pinda-allergie mogelijk kunnen kruis reageren op soja is er een

contra-indicatie voor zowel soja als pinda overgevoeligheid afgegeven. Maar is dit relevant? Wat is hiervoor het bewijs? Wij hebben het voor u op een rijtje gezet.

Bespreking

Acne vulgaris is een veel voorkomende ziekte. Pinda-allergie is een van de meest voorkomende voedselallergieën bij kinderen en volwassenen. [6] Het is daarom niet ongewoon om deze combinatie in de spreekkamer tegen te komen. Een primaire soja-allergie is daarentegen een stuk zeldzamer. [7] Een allergische reactie wordt veroorzaakt door een eiwit, ook wel het allergeen genoemd. Maar hoeveel van dit allergeen zit er in 1 capsule isotretinoïne en kan dit tot een allergische reactie leiden?

In medicijnen wordt meestal gezuiverde soja-olie gebruikt, maar het is onbekend wat de hoeveelheid soja-allergeen hierin is. Ruwe plantaardige olie bevat ongeveer 100-300 µg/ml eiwit. Gezuiverde olie bevat een factor 100 minder eiwit. Dit is voor zo ver wij weten nooit getest voor soja-olie, maar er wordt van uitgegaan dat gezuiverde sojaolie maximaal 10 µg/ml eiwit bevat. [8,9] Een capsule isotretinoïne bevat minder dan 1 ml gezuiverde soja-olie wat neerkomt op maximaal 10 µg soja-eiwit. [10] In het geval van pinda, cashew, melk en kippen-ei is er blootstelling nodig aan minstens 100 µg eiwit om een allergische reactie op te wekken. [11] Ervan uitgaande dat dit voor soja ook geldt, zit er in 1 capsule isotretinoïne te weinig soja-eiwit om een significante allergische reactie te veroorzaken. Voor zover wij weten is er inderdaad nog geen casus beschreven van een patiënt allergisch voor pinda of soja met een allergische reactie op isotretinoïne.

Er zijn wel enkele casus beschreven, waarbij er een allergische reactie optrad na infusie of injectie van een medicijn wat soja-olie bevat. [12,13] Echter, in deze case reports is het niet aangetoond of dit was op basis van een soja-allergie of op basis van een allergie voor een andere (hulp)stof. Ghatak et al beschrijven een casus van anafylaxie tijdens infusie van de eerste flacon intralipid emulsie, een medicament wat voor groot gedeelte bestaat uit gezuiverde soja-olie. [14] Nadien bleek er een positieve anamnese te zijn voor soja-allergie. Intracutane test en specifiek IgE voor soja waren positief. Een allergische reactie op het medicijn intralipid op basis van een onderliggende soja-allergie, lijkt in deze casus zeker mogelijk. De precieze samenstelling en de hoeveelheid van deze intralipid emulsie is niet beschreven. De huidige intralipid 1000 ml bevat 200 µg gezuiverde soja-olie. Grof geschat zou dit betekenen dat 1 flacon intralipid 2000 µg soja-eiwit kan bevatten. Dit overstijgt de theoretische drempelwaarde van een allergische reactie duidelijk. Intralipid is parenterale intraveneuze voeding voor patiënten die geen vetten als voedsel via de mond of de darm tot zich kunnen nemen. De hoge dosering sojaolie in intralipid bevat voor het lichaam noodzakelijke vetzuren. De werkzame stof bij intralipid is soja-olie, terwijl in andere medicijnen soja-olie een hulpstof is en in veel lagere doseringen voorkomt, waardoor de kans op een reactie ook veel kleiner is dan bij intralipid.

Ook propofol is een medicijn dat soja-olie bevat en wat intraveneus toegediend wordt. Een studie uit Denemarken uit 2016 vond geen associatie tussen een allergie voor propofol en een allergie voor soja of pinda. Zij beschrijven dat van de 153 patiënten die aan propofol blootgesteld werden, 4 patiënten (2,6%) een propofol allergie hadden. Geen van deze 4 patiënten had symptomen bij het eten van pinda of soja. Omgekeerd hebben de onderzoekers ook gekeken naar 99 patiënten met een sensibilisatie voor kippen-ei, soja of pinda en vonden dat geen van de patiënten bij blootstelling aan propofol klachten had. Dit is een indicatie dat propofol (en waarschijnlijk ook andere medicatie die soja-olie bevatten) veilig is voor patiënten met een soja/pinda-allergie. [15]

De European Food and Safety Authority (EFSA) en de American Food and Drug Administration (FDA) geven vrijstelling van de noodzaak om geraffineerde sojaolie als allergeen te vermelden in voedingsmiddelen. [16,17] Echter, dit gaat over voedingsmiddelen en niet over medicatie. In de SmPC (summary of product characteristics) voor isotretinoïne staat sojaolie wel genoteerd als hulpstof en wordt er een contra-indicatie afgegeven voor patiënten met een pinda- en/of soja-allergie. [18] De reden dat pinda-allergie hier genoemd staat als contra-indicatie, is omdat patiënten met een pinda-allergie door kruisreactie ook kunnen reageren op soja. Echter, klinische kruisreactiviteit tussen pinda en soja komt niet zo vaak voor, dus pinda-allergische patiënten hoeven geen soja te vermijden als dit goed verdragen wordt. Gezien soja in veel voedingsmiddelen verwerkt zit, is het vaak goed te achterhalen of er ooit een allergische reactie op soja is geweest. Hoewel pinda- en soja-allergie als contra-indicatie vermeld staat bij isotretinoïne, wordt in geneesmiddelen vaak gezuiverde sojaboonolie gebruikt, waarbij het risico op een allergische reactie minimaal is. [19]

Concluderend is de kans op ernstige allergische klachten na inname van isotretinoïne door pinda- en/of soja-allergische patiënten minimaal. Er wordt in geneesmiddelen veelal gebruik gemaakt van gezuiverde soja-olie in kleine hoeveelheden. Case reports over allergische reacties op isotretinoïne bij pinda- en soja allergische patiënten ontbreken en ook bij een studie met propofol dat soja-olie bevat zijn geen aanwijzingen gevonden dat het onveilig is voor pinda- of soja-allergische patiënten. Wij adviseren om bij een medicijn met een vermelde contra-indicatie voor pinda- en of soja-allergie allereerst na te gaan welke (hulp)stof in het medicijn zit en of dit soja-olie betreft of pinda/arachide-olie (dit laatste wordt bijna niet meer gebruikt in medicatie). Vervolgens dient er te worden nagegaan of patiënt allergisch is voor het desbetreffende voedingsmiddel, dat wil zeggen als er bijvoorbeeld soja-olie in het geneesmiddel zit nagaan of patiënt ook echt een soja-allergie heeft. Als dit het geval is, adviseren wij om alleen bij patiënten die ernstige klachten hebben op een zeer kleine hoeveelheid allergeen, de eerste gift in het ziekenhuis te geven. De overige pinda- en/of soja-allergische patiënten kunnen thuis met een lage dosering starten en als er geen klachten ontstaan, kan de dosis worden opgehoogd.

CONCLUSIE

Het paraberksyndroom is de meest voorkomende voedselallergie in Nederland. Allergische klachten in het kader van het paraberksyndroom zijn over het algemeen mild. Echter het is belangrijk om te beseffen dat voor onder andere soja-melk ernstigere reacties met anafylaxie zijn beschreven. Sojaolie kan als hulpstof aanwezig zijn in verschillende medicijnen, waaronder isotretinoïne. De kans op ernstige allergische klachten na inname van isotretinoïne door pinda- en/of soja-allergische patiënten is minimaal.

TREFWOORDEN

Voedselallergie - soja-allergie - pinda-allergie – paraberksyndroom - isotretinoïne

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079-1090.
2. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(6):561-578.
3. Lyons SA, Dijk AMV, Knulst AC, Alquati E, Le TM, Os-Medendorp HV. Dietary interventions in pollen-related food allergy. *Nutrients*. 2018;10(10):1520.
4. Treudler R et al. "BASALIT trial: double-blind placebo-controlled allergen immunotherapy with rBet v 1-FV in birch-related soya allergy." *Allergy*. 2017;72,8:1243-1253.
5. Hamada M, Kagawa M, Tanaka I. Evaluation of subcutaneous immunotherapy with birch pollen extract for pollen-food allergy syndrome. *Asia Pac Allergy*. 2021 Oct 19;11(4):e39
6. Lieberman J, et al. The global burden of illness of peanut allergy: A comprehensive literature review. *Allergy*. 2021;76:1367-1384
7. Spolidoro G et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023 Jul 5.
8. Crevel R, et al. Allergenicity of refined vegetable oils. *Food Chem Toxicol*. 2000;38:385-393.
9. European Guidelines Agency. Final position paper on the allergenic potency of herbal medicinal products containing soya or peanut protein. June 2004. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/position/working-party-herbal-medicinal-products-final-position-paper-allergenic-potency-herbal-medicinal_en.pdf.
10. Ostlere L, Bansal A. Management of soya and peanut allergic patients taking oral isotretinoin. Comment on: 'Four-year data from use of the nut and soya testing protocol before treatment with isotretinoin and alitretinoin'. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45:1070.
11. Blom W, et al. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:172-179.
12. Andersen H, Nissen I. Presumed anaphylactic shock after infusion of Intralipid. *Ugeskr Laeger*. 1993;155(28):2210-2211.
13. Weidmann B, et al. Hypersensitivity reactions to parenteral lipid solutions. *Support Care Cancer*. 1997;5(6):504-505.
14. Ghatak T, et al. Anaphylactic shock with intravenous 20% lipid emulsion in a young patients: Should we ask about soybean allergy beforehand? *Asian J Transfus Sci*. 2014;8(2):143-144.
15. Asserhoj, et al. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth*. 2016;116(1):77-82.
16. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to a notification from FEDIOL and IMACE on fully refined soybean oil and fat pursuant to Article 6, paragraph 11 of Directive 2000/13/EC- for permanent exemption from labelling. *The EFSA Journal*. 2007;570:1-9.
17. Questions and answers regarding food allergens, including the food allergen labeling requirements of the federal food, drug, and cosmetic act (Edition 5): Guidance for Industry. Draft Guidance November 2022.
18. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) isotretinoïne. Laatst herzien 30 maart 2022. Te raadplegen op: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h27578_smpc.pdf.
19. Chan N. Rol van arachideolie bij pinda-allergie. *Pharmaceutisch weekblad*. 2011, 9 september. Beschikbaar via: <https://www.pw.nl/vaste-rubrieken/knmp/2011/rol-van-arachideolie-bij-pinda-allergie>. Geraadpleegd 2023 augustus 31.

CORRESPONDENTIEADRES

Sanne Huisman

E-mail: s.huisman-6@umcutrecht.nl



Therapieresistente chronisch spontane urticaria: handvatten voor de dagelijkse praktijk

R. Soegiharto¹, M. Alizadeh Aghdam², P. Kentie³, A.C. Knulst⁴, H. Röckmann⁵

Chronisch spontane urticaria (CSU) treft 0,5-1% van de algemene bevolking. De meeste patiënten zijn goed te behandelen met antihistaminica 1-4 maal daags. De richtlijn adviseert om bij antihistamine-refractaire CSU-patiënten, add-on te behandelen met omalizumab (anti-IgE-antilichaam) en bij onvoldoende controle over te gaan op ciclosporine. Met deze behandelstrategie kunnen de meeste patiënten goed geholpen worden, echter zien wij regelmatig patiënten die hierop onvoldoende reageren en veel last houden. Dit artikel bespreekt aandachtspunten bij de diagnostiek en behandeling van *moeilijk behandelbare CSU*.

INLEIDING

Chronisch spontane urticaria (CSU) wordt gekenmerkt door verspringende jeukende galbulten en/of angio-oedeem zonder uitlokkende factor gedurende minimaal 6 weken. [1] CSU gaat meestal spontaan in remissie, echter is de ziekte duur onvoorspelbaar en varieert van maanden tot jaren. [2] De pathogenese van CSU is slechts gedeeltelijk bekend. Mestcelactivatie speelt een belangrijke rol, waarbij twee pathomechanismen gesuggereerd worden: auto-allergisch (type I) en auto-immuun (type IIb). Bij auto-allergische CSU vermoedt men dat IgE-antilichamen tegen auto-allergenen de mestcel activeren, terwijl bij auto-immuun CSU IgG-lichamen tot mestcelactivatie leiden. Beide mechanismen leiden tot mestceldegranulatie en het vrijkomen van diverse specifieke mediators zoals histamine. [3] Conform de nationale en internationale richtlijn start de eerstelijnsbehandeling van CSU met tweedegeneratie niet-sederende antihistaminica. Bij onvoldoende verbetering onder een viervoudige dosering, wordt in secundaire of tertiaire centra behandeld met omalizumab, een anti-IgE monoklonaal antilichaam, in standaarddosering van 300mg/4weken. [1] De meerderheid (80%) van de CSU-patiënten heeft hierop goede of complete respons die wordt gemonitord via gevalideerde scorelijsten (UAS7 en UCT). [1,4] Bij onvoldoende ziektecontrole raadt de richtlijn aan om de omalizumab dosering te verhogen en bij persisterende klachten te vervangen door ciclosporine. [1]

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 32-jarige vrouw werd verwezen naar de polikliniek

Allergologie met persisterende klachten van CSU ondanks behandeling met levocetirizine 5mg 2dd2. Patiënte presenteert zich in de spreekkamer met sterk jeukende uitgebreide erythemateuze urticariële plaques die dagelijks aanwezig zijn, niet langer dan 24 uur op dezelfde locatie persisteren en zonder verkleuring of littekenvorming verdwijnen. De klachten ontstaan spontaan en zonder associatie met een specifieke trigger. Patiënte heeft geen bijkomende klachten zoals koorts, malaise of gewrichtspijn en geen (auto-immuun) comorbiditeiten. Additionele behandeling met omalizumab (300mg/4weken) wordt gestart. Vanwege vier maanden lang persisterend hoge ziekteactiviteit (USA7=32) bij onveranderde klinische presentatie wordt histologisch onderzoek ingezet, zonder aanwijzingen voor urticariële vasculitis of tekenen van urticaria in het kader van een auto-inflammatoir syndroom, en de dosering omalizumab verhoogd naar 600mg/4weken. Desondanks behoudt patiënte dagelijks ondraaglijke klachten en wordt na 3 maanden ciclosporine 4mg/kg/dag aan de behandeling toegevoegd. Binnen enkele dagen zijn haar klachten volledig verdwenen. In twee maanden wordt de ciclosporine dosering succesvol gereduceerd tot 2mg/kg/dag, maar bij pogingen tot dosisreductie van ciclosporine of omalizumab krijgt patiënte opnieuw last van urticae en jeukklachten (USA7=14). De huidige behandeling waarmee klachten stabiel onder controle blijven zijn levocetirizine 5mg 2dd2, omalizumab 600mg/4weken, ciclosporine 2mg/kg/dag. Na een periode van stabiele ziektecontrole zal opnieuw worden gepoogd de behandeling af te bouwen.

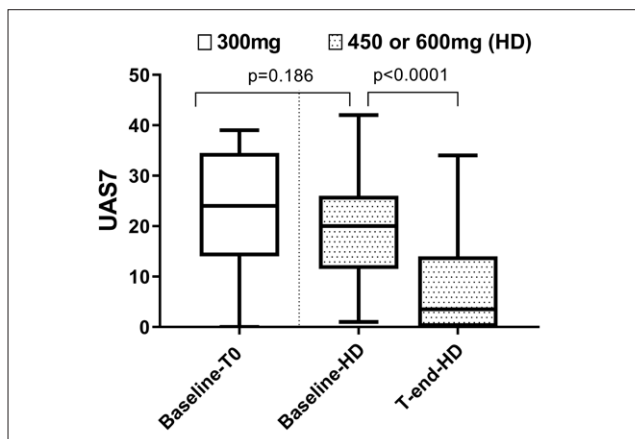
¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁴ Hoogleraar, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



Figuur 1. Ziekteactiviteit in patiënten met verhoogde dosis omalizumab. Afkortingen: HD, verhoogde dosis; UAS7, urticaria activiteit score. Ziekteactiviteit is uitgedrukt in UAS7 scores. Baseline-To: voor start standaard dosis omalizumab; mediane UAS7=24 (IQR 14-34.5). Baseline-HD: voor start verhoogde dosis omalizumab (450 of 600mg); mediane UAS7=20 (IQR 11.3-26). T-end-HD: einde verhoogde dosis omalizumab of ten tijde van data-lock; mediane UAS7=3.3 (IQR, 0.0-14.0).

BESCHOUWING

Overweeg opnieuw de differentiaal diagnose van CSU bij onvoldoende respons op standaardtherapie

Urticaria lijkt een makkelijke diagnose à vue. Toch is het belangrijk de diagnose steeds kritisch af te wegen. Belangrijkste differentiaal diagnoses van CSU zijn urticaria vasculitis, chronisch urticaria in het kader van auto-inflammatoire syndromen (bv *Muckle-Wells*, *Schnitzler syndroom* of *Still's disease*) en diverse urticariële dermatosen (o.a. *urticariële dermatitis*, *non-bulleus pemphigoid* of *Well's syndroom*). *Urticariële vasculitis* (UV) is gekenmerkt door erythemateuze vaak livide urticae die langer dan 24 uur persisteren. De histologie laat een beeld van leukocytoclastische vasculitis zien. Echter kan ook bij UV het klinisch beeld zeer lijken op klassieke urticaria of histologisch niet te onderscheiden zijn. [5] Het huidbeeld bij chronische urticaria in het kader van auto-inflammatoire syndromen is vaak niet te onderscheiden van klassieke urticaria. Het is belangrijk om klachten die hierop kunnen wijzen zoals recidiverende koorts, artralgie en/of malaise goed uit te vragen. Ook hier zijn er (zeldzame) gevallen, waarbij er geen bijkomende klachten zijn. Aanvullend lab (CRP, BSE, C4) en overleg met een immunoloog kan zinvol zijn om auto-inflammatoire syndromen uit te sluiten, als patiënten niet reageren op therapie. Verschillende dermatosen, zoals *Well's syndroom*, *non-bulleus pemphigoid*, zijn gekenmerkt door huidafwijkingen die kunnen lijken op urticariële plaques. Bij twijfel is het aan te raden laagdrempelig differentiërend aanvullend onderzoek in te zetten zoals specifiek laboratoriumonderzoek of histologie.

Therapie-escalatie bij CSU-patiënten met onvoldoende controle op standaard dosis omalizumab

Bij onvoldoende effect van omalizumab in standaard dosering adviseren nationale en internationale richtlijnen de

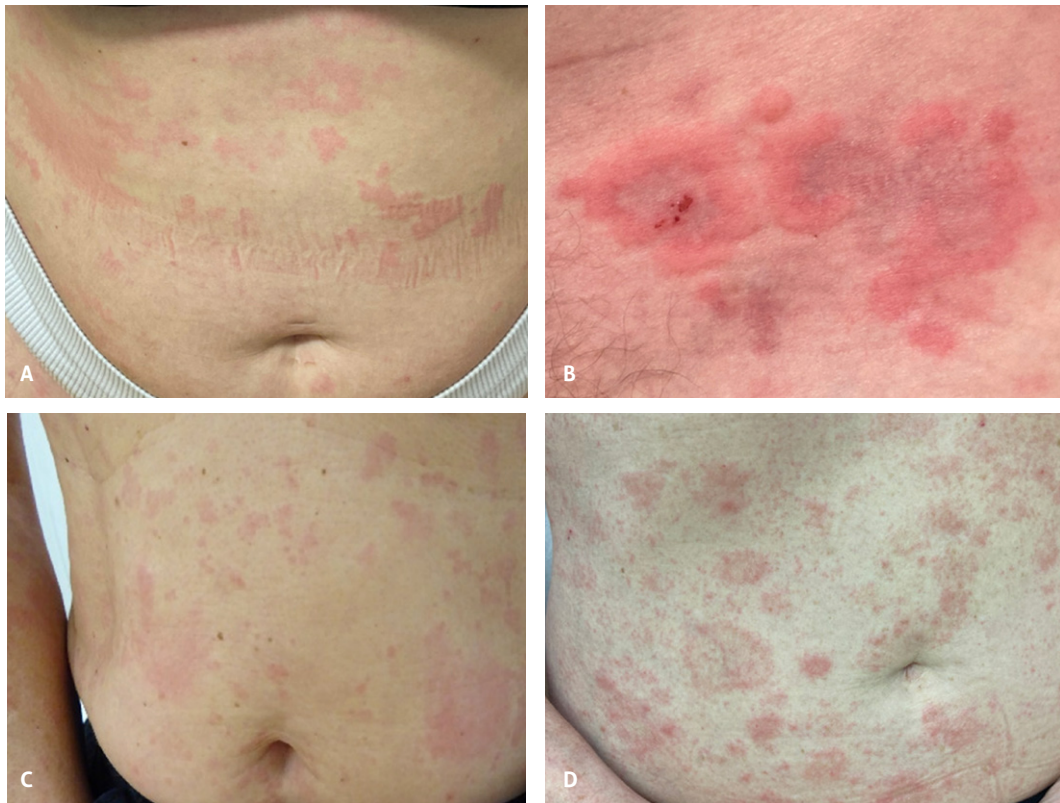
dosis te verhogen tot maximaal 600mg/2weken. Men dient zich ervan bewust te zijn en de patiënt te informeren dat het gaat om off-label gebruik. [1] Er is inmiddels veel bewijs voor effectiviteit en veiligheid van dosisverhoging bij CSU-patiënten. Een eigen studie (n= 44) liet zien, dat dosisverhoging tot een significante daling van de mediane UAS7 van 20 naar 3 (figuur 1) leidde, en bij 61% (n=27) resulteerde in complete of goede ziektecontrole. [6] In een review uit 2020 werden 9 studies geanalyseerd (n=2.286) waarbij samenvattend dosisverhoging in 32-75% van de CSU-patiënten met daarvoor onvoldoende respons op standaard dosis omalizumab leidde tot complete ziektecontrole. [4] In de praktijk wordt dosisverhoging geadviseerd bij onvoldoende verbetering op standaarddosering na 3 tot 6 maanden behandeling. Mogelijke voorspellers voor een indicatie voor een goed effect op hogere dosis omalizumab zijn een laag serum IgE, hogere leeftijd en hoog BMI. [4]

Bij onvoldoende respons op (hoge dosis) omalizumab, adviseert de internationale richtlijn om omalizumab te vervangen voor ciclosporine. [1] Men vermoedt dat patiënten met het auto-immuun CSU mechanisme minder effect hebben van anti-IgE therapie, maar eerder van ciclosporine, omdat dit onder andere de proliferatie van T- en B-cellen remt met als gevolg een verminderde productie van IgG-antilichamen. [3] Patiëntkarakteristieken, die kunnen wijzen op auto-immuun CSU en mogelijk gunstig effect op ciclosporine zijn lage serum IgE levels en een positieve basofielenactivatietest. [3]

De effectiviteit van ciclosporine in de behandeling van CSU is in een beperkt aantal studies onderzocht. Een meta-analyse (n=909) rapporteerde dat 73% van de antihistaminica-refractaire CSU patiënten vermindering van ziekteactiviteit heeft na 12 weken behandeling met ciclosporine met een dosering tussen <2 tot 5mg/kg/dag. [7] Een cross-over studie uit 2020 (n=458) onderzocht CSU patiënten met onvoldoende verbetering op zowel omalizumab als ciclosporine afzonderlijk en rapporteerde dat 73% goede ziektecontrole bereikt met een combinatie van omalizumab 300mg/4w en ciclosporine 3mg/kg/dag. [8] Bij stabiele en goede ziektecontrole kan vervolgens de dosering van ciclosporine en omalizumab stapsgewijs worden afgebouwd.

HANDVATTEN VOOR STRATEGIE BIJ MOEILIJK BEHANDELBARE PATIËNTEN MET CSU IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

- Heroverweeg zo nodig de diagnose: urticariële vasculitis/ dermatosen en urticaria in het kader van auto-inflammatoire syndromen kunnen lastig te onderscheiden zijn van CSU.
- Wees niet te terughoudend met therapie-escalatie en neem hierbij mogelijk voorspellende patiëntkarakteristieken zoals laag serum IgE, hogere leeftijd en hoog BMI in acht.



Figuur 2. Diagnosen met urticariële plaques waar differentiaal diagnostisch aan CSU gedacht kan worden.

Afkortingen: CSU, chronisch spontane urticaria.

(A) Patiënt met chronisch spontane urticaria (casus hier beschreven). (B) Patiënt met urticariële vasculitis met klinisch beeld van urticariële plaques persistent gedurende drie dagen. Diagnose bevestigd middels histologie. (C) Patiënt met Schnitzler syndroom met het klinische beeld van urticariële plaques die korter dan 24 uur aanhouden. Histologie toonde een opvallende neutrofilie, met in het lab monoclonale IgM gammopathie en een laag C4. Diagnose gesteld op basis van specifieke criteria na analyse door immunoloog. (D) Patiënt met non-bulleus bulleus pemphigoid. diagnose bevestigd via serologisch onderzoek.

Als behandeling met ciclosporine en/of omalizumab niet tot verbetering leidt, worden in de internationale richtlijn diverse andere middelen geadviseerd zoals o.a. methotrexaat, dapson, hydroxychloroquine en UVB. [1] Hoewel het wetenschappelijke bewijs voor effectiviteit van deze medicatie laag is en gebaseerd op case-series, kunnen zij effectief zijn voor de individuele patiënt.

Op dit moment worden wereldwijd verschillende fase 1, 2 en 3 klinische trials uitgevoerd met nieuwe middelen voor de behandeling met CSU, met een ander werkingsmechanisme dan omalizumab en ciclosporine. Voorbeelden hiervan zijn BTK-remmers, anti-KIT antilichamen en anti-Siglec-8 antilichamen. Op dit moment worden in Nederland trials uitgevoerd met BTK-remmers en anti-KIT antilichamen. De verwachting is dat deze nieuwe middelen effectief zullen zijn voor zowel CSU-patiënten met auto-allergisch als met auto-immuun mechanisme, omdat ze op een later moment in de mestcelactivatie-cascade aangrijpen dan anti-IgE therapie. [3] De eerste berichten over het effect van deze middelen voor patiënten met CSU lijken gunstig [3] en beschikbaarheid van nieuwe middelen in de zorg voor CSU-patiënten is te verwachten in de komende jaren.

TREFWOORDEN

Urticaria - angio-oedeem – behandeling – omalizumab - ciclosporine

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen belangenverstremgeling specifiek voor dit artikel. MAA heeft een sprekersfee ontvangen voor Novartis. ACK heeft fees ontvangen voor adviesraad activiteiten van ALK, DBV en Novartis. HR heeft fees ontvangen voor adviesraad activiteiten van Sanofi, Third Harmonic Bio en Novartis, en heeft research funding ontvangen van Pharming en Novartis.

LITERATUUR

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;77(3):734–66.
2. Balp MM, Halliday AC, Severin T, Leonard SA, Partha G, Kalra M, et al. Clinical remission of chronic spontaneous urticaria (CSU): a targeted

- literature review. Vol. 12, *Dermatology and Therapy*. Adis; 2022:15–27.
3. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. Vol. 149, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Elsevier Inc.; 2022:1819–31.
 4. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab up dosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. Vol. 59, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Springer; 2020:38–45.
 5. Puhl V, Bonnekoh H, Scheffel J, Hawro T, Weller K, von den Driesch P, et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2021 Apr 1;11(2).
 6. Alizadeh Aghdam M, van den Broek F, Rijken F, Knulst AC, Röckmann H. High-dose omalizumab use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Apr 1;8(4):1426–1427.e1.
 7. Kulthanan K, Chaweeikulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018 Mar 1;6(2):586–99.
 8. Sánchez J, Alvarez L, Cardona R. Cyclosporine and omalizumab together: A new option for chronic refractory urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Jun 1;8(6):2101–3.

CORRESPONDENTIEADRES

Reineke Soegiharto

E-mail: R.Soegiharto@umcutrecht.nl



Biologicals voor constitutioneel eczeem: Waar staan we anno 2023?

M.S. de Bruin-Weller¹, L.F. van der Gang², C.M. Boesjes², C.C. Dekkers², M. de Graaf³

In de afgelopen jaren zijn de behandelopties voor patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem enorm uitgebreid. De biologicals dupilumab en tralokinumab blijken een effectieve en relatief veilige behandeling te zijn voor patiënten met eczeem. De huidige dagelijkse praktijkervaring met deze biologicals zal in dit artikel aan bod komen. Daarnaast zal worden besproken wat te verwachten valt van de nieuwe biologicals die men momenteel onderzoekt in klinische trials.

De behandelingsmogelijkheden voor patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE) zijn de afgelopen jaren sterk uitgebreid. Tot 2018 waren alleen breed werkende, veelal off-label systemische immunosuppressiva beschikbaar. Veel patiënten stakten deze middelen vanwege bijwerkingen en/of ineffectiviteit, wat resulteerde in een beperkte drug survival. In 2018 kwam dupilumab, een monoclonaal antilichaam gericht tegen de interleukine (IL)4-receptor alpha, op de Nederlandse markt. Op dit moment wordt dupilumab op grote schaal voorgeschreven voor patiënten met matig tot ernstig CE, voor zowel volwassenen als kinderen. Dupilumab is ook geregistreerd voor ernstig allergisch astma, chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, eosinofiele oesophagitis en recent ook voor prurigo nodularis.

Sinds eind 2021 is tralokinumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen IL-13, beschikbaar voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig CE. Recent is er ook indicatie uitbreiding gekomen voor adolescenten. Studies in jongere kinderen zijn momenteel in volle gang. Zowel dupilumab als tralokinumab zijn uitgebreid onderzocht in grote fase 3 studieprogramma's. In dit artikel worden de meest recente dagelijkse praktijkervaringen besproken. Daarnaast wordt kort ingegaan op de nieuwe biologicals voor CE die momenteel uitgebreid in studie zijn.

DAGELIJKSE PRAKTIJKERVARING MET DUPILUMAB

Sinds de marktintroductie van dupilumab zijn er wereldwijd vele multicenter eczeemregisters opgericht, zoals het Nederlandse BioDay register. In dit register worden de effectiviteit en veiligheid van nieuwe behandelingsopties voor patiënten met CE vervolgd. Inmiddels doen 18 ziekenhuizen in Nederland mee aan dit register en zijn er ruim 1700 patiënten geïnccludeerd, zowel volwassenen als kinderen (figuur 1). De drug survival van dupilumab, onderzocht bij 715 volwassen



Figuur 1. Overzichtskartaal van Nederlandse ziekenhuizen die deelnemen aan het BioDay register.

1. Bravis ziekenhuis, 2. Catharina ziekenhuis, 3. DermaTeam, 4. Diakonessenhuis, 5. HagaZiekenhuis, 6. IJsselland ziekenhuis, 7. Isala Dermatologisch centrum, 8. Maastricht UMC, 9. Meander Medisch Centrum, 10. Medisch Centrum Leeuwarden, 11. Radboudumc, 12. Reinier de Graaf Gasthuis, 13. Spaarne Gasthuis, 14. St. Antonius ziekenhuis, 15. TerGooi MC, 16. UMC Groningen, 17. UMC Utrecht, 18. ZorgSaam ziekenhuis. Donkerblauw: academisch centrum, lichtblauw: perifeer centrum.

¹ Hoogleraar, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Tabel 1. Redenen voor stoppen in 1286 CE-patiënten tot aan 5 jaar behandeling met dupilumab.

Status van dupilumab behandeling	n (%)	Duur van dupilumab behandeling in weken, mediaan (IQR)
Actief	938 (72.0)	107.0 (43.0-175.5)
Gestaakt	305 (23.7)	54.0 (28.0-109.0)
Uit zorg	43 (3.3)	77.0 (38.0-109.0)
Redenen van staken		
Gecontroleerde ziekte	10 (0.8)	145.5 (115.5-218.8)
Ineffectiviteit	85 (6.6)	51.0 (24.0-98.5)
Adverse events	98 (7.6)	44.0 (26.3-95.5)
Ineffectiviteit en adverse events	28 (2.2)	59.5 (32.5-125.0)
Zwangerschapswens	28 (2.2)	82.0 (39.0-128.8)
Op wens patiënt	34 (2.6)	61.5 (19.5-114.0)
Overleden	6 (0.5)	43.5 (5.5-122.8)
Anders	16 (1.2)	39.0 (15.8-63.8)
Bijwerkingen als reden van staken		
Oogheelkundige condities	50 (3.9)	
Conjunctivitis (DAOSD)	39 (3.0)	64.0 (18.0-129.0)
Limbitis (DAOSD)	6 (0.5)	32.0 (19.3-39.0)
Uveitis	3 (0.2)	28.0 (4.0-.)
Cornea perforatie (DAOSD)	1 (0.1)	17.0 (.)
Retina ablatio	1 (0.1)	98.0 (.)
Dermatologische condities	13 (1.0)	
Lymfomatoïde reactie	6 (0.5)	56.0 (8.8-137.8)
Psoriatische laesies	2 (0.2)	74.0 (65.0-.)
Rosacea	3 (0.2)	91.0 (3.0-.)
Head neck dermatitis	1 (0.1)	21.0 (.)
Alopecia areata	1 (0.1)	44.0 (.)
Spier- en gewrichtsklachten	10 (0.8)	
Spier- en gewrichtspijn	8 (0.6)	70.0 (48.0-162.0)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.1)	30.0 (.)
Cervicale myelopathie	1 (0.1)	42.0 (.)

Maligniteiten	5 (0.4)	
Systemisch T-cellymfoom	1 (0.1)	159.0 (.)
Pancreas carcinoom	1 (0.1)	224.0 (.)
Nodulair paraganuloom (ziekte van Hodgkin)	1 (0.1)	94.0 (.)
Adenocarcinoom	1 (0.1)	12.0 (.)
Mycosis fungoides ^a	1 (0.1)	60.0 (.)
Algemene klachten	6 (0.5)	
Agitatie	1 (0.1)	133.0 (.)
Malaise	1 (0.1)	18.0 (.)
Hoofdpijn	1 (0.1)	31.0 (.)
Maagpijn	1 (0.1)	92.0 (.)
Angio-oedeem	1 (0.1)	49.0 (.)
Paresthesie	1 (0.1)	4.0 (.)
Combinatie van AEs	14 (1.1)	
DAOSD, gewrichtspijn	2 (0.2)	56.0 (31.0-.)
DAOSD, HND	1 (0.1)	155.0 (.)
DAOSD, misselijkheid	1 (0.1)	42.0 (.)
DAOSD, verruca filiformis	1 (0.1)	40.0 (.)
DAOSD, rosacea, spier- en gewrichtspijn	1 (0.1)	81.0 (.)
DAOSD, haarverlies, gewichtstoename	1 (0.1)	91.0 (.)
DAOSD, haarverlies, vermoeidheid	1 (0.1)	6.0 (.)
DAOSD, HND, haarverlies	1 (0.1)	19.0 (.)
LR, psoriasis	1 (0.1)	54.0 (.)
Paresthesie, hoofdpijn	1 (0.1)	38.0 (.)
Gewichtstoename, gewrichtspijn	1 (0.1)	34.0 (.)
Haarverlies, vermoeidheid, gewrichtspijn	1 (0.1)	28.0 (.)
Malaise, spier- en gewrichtspijn	1 (0.1)	42.0 (.)

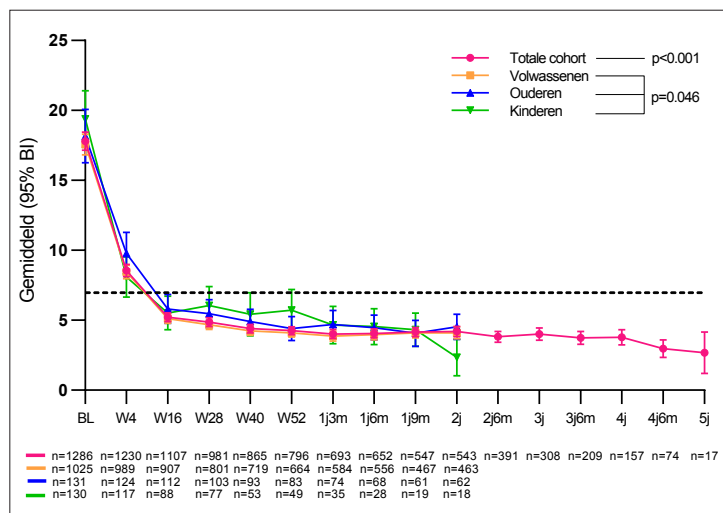
^aIn retrospect werd patiënt gediagnosticeerd met mycosis fungoides, wat al aanwezig bleek te zijn voor de start van dupilumab en wat verergerde door dupilumab behandeling. N: aantal; IQR: interquartile range; DAOSD: Dupilumab Associated Ocular Surface Disease; LR: Lymfomatoïde reactie; HND, Head Neck Dermatitis; AEs: adverse events.

CE-patiënten was 90%, 86% en 79% na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar behandeling. [1] Dit is een stuk hoger dan bij de conventionele immunosuppressieve middelen.

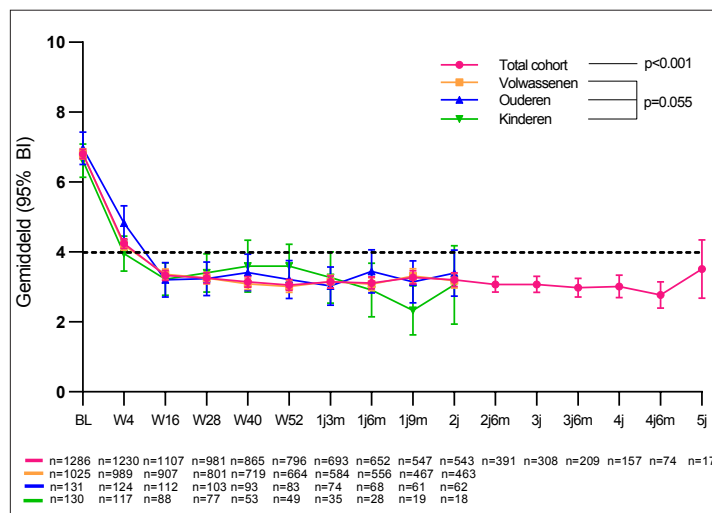
Een recente analyse van 1286 patiënten (waarvan 130 kinderen) die behandeld zijn met dupilumab tussen oktober 2017 en december 2022 en opgenomen zijn in het BioDay register, laat een aanhoudend positief effect van dupilumab zien op de eczeem- en jeukscore (figuur 2a/b). [2] Dupilumab werd gestaakt bij 305 patiënten (305/1286: 24%) met als meest voorkomende reden ineffectiviteit (7%), bijwerkingen (8%) of een combinatie van deze factoren (2%). In totaal stopten 50 patiënten (4%) met dupilumab in verband met oogklachten (tabel 1). Hoewel de gebruikelijke dosis van dupilumab 300 mg/2 weken is, gebruikten veel patiënten (70%) in bovenstaande analyse een lagere dosis, gebaseerd op het pragmatische patiëntgerichte afbouwprotocol binnen BioDay. [3] Dit protocol werd eerder onderzocht in een prospectieve studie bij patiënten die minimaal 1 jaar behandeld waren met

dupilumab en minimaal 6 maanden een lage eczeemscore hadden (figuur 3a). In deze studie was dosisreductie succesvol, gedefinieerd als behoud van minimale ziekte activiteit (Eczema Area Severity Index [EASI] ≤ 7, Numeric Rating Scale [NRS] jeuk ≤ 4), in 83% van de 401 patiënten; de meeste patiënten gebruikten dupilumab 300mg per 3 of 4 weken (figuur 3b). [3]

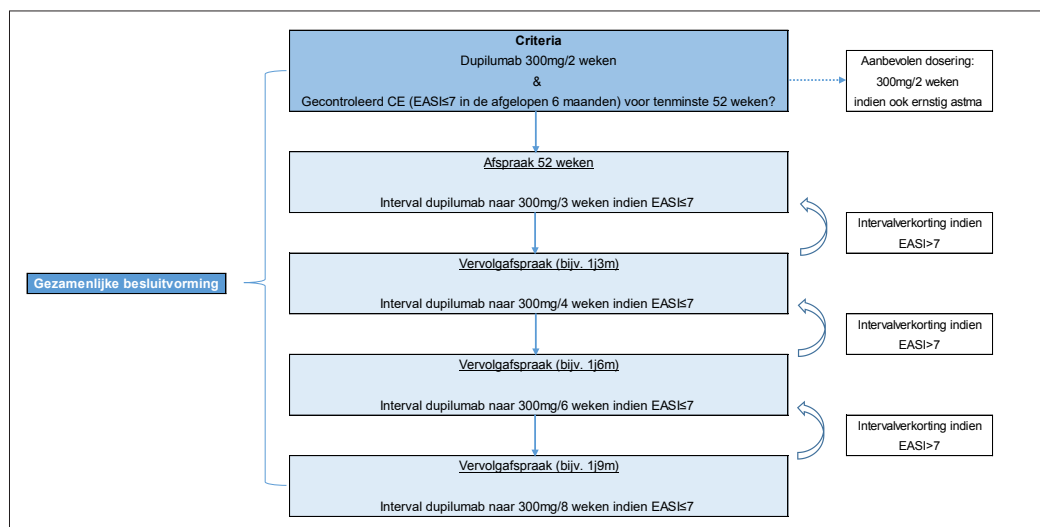
Een voordeel van dupilumab is dat er ook positieve effecten te verwachten zijn op andere atopische ziekten bij CE-patiënten. Studies binnen het BioDay register laten positieve effecten zien op astma en sensibilisaties voor voedselallergenen bij patiënten die behandeld worden met dupilumab voor hun CE. [4,5] Geconcludeerd kan worden dat dupilumab effectief en veilig is gebleken in de dagelijkse praktijk, ook bij langdurig gebruik. Ons onderzoek zal de komende jaren onder andere gericht zijn op de behandeling van jonge kinderen en het zoeken naar voorspellers voor succesvol staken/onderbreken van de behandeling met dupilumab.



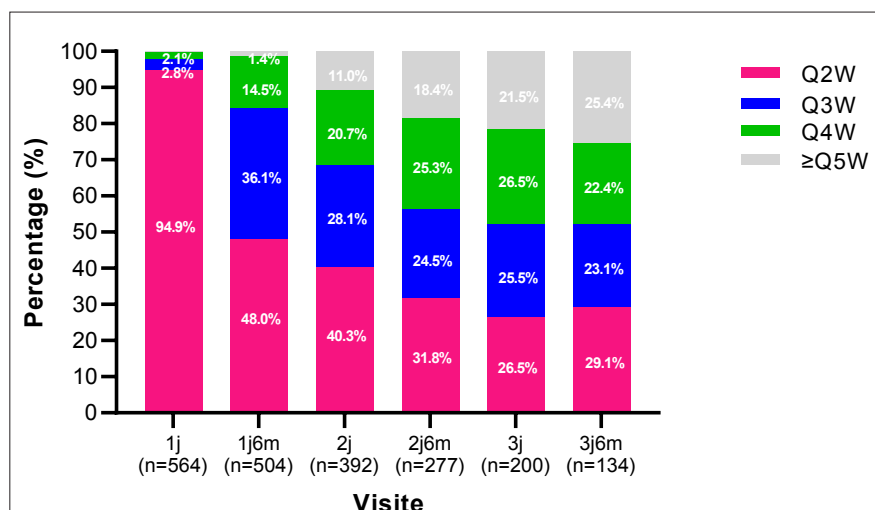
Figuur 2a. Gemiddelde EASI score van 1286 CE patiënten tot aan 5 jaar behandeling met dupilumab, onderverdeeld in volwassenen (≥ 18 jaar, <65 jaar), ouderen (≥ 65 jaar) en kinderen (<18 jaar). De p-waarde voor het totale cohort geeft een significante daling in EASI score aan over de tijd. De p-waarden tussen de leeftijdsgroepen geeft aan of er een significant verschil is tussen deze groepen. BI: betrouwbaarheidsinterval; n: aantal; BL: baseline; W: week; j: jaar; m: maand.



Figuur 2b. Gemiddelde NRS jeuk van 1286 CE patiënten tot aan 5 jaar behandeling met dupilumab, onderverdeeld in volwassenen (≥ 18 jaar, <65 jaar), ouderen (≥ 65 jaar) en kinderen (<18 jaar). De p-waarde voor het totale cohort geeft een significante daling in NRS jeuk over de tijd aan. De p-waarden tussen de leeftijdsgroepen geeft aan of er een significant verschil is tussen deze groepen. BI: betrouwbaarheidsinterval; n: aantal; BL: baseline; W: week; j: jaar; m: maand.



Figuur 3a. Pragmatisch patiëntgerichte dosisprotocol voor dupilumab behandeling binnen het BioDay register. EASI: Eczema Area Severity Index; CE: constitutioneel eczeem; bijv: bijvoorbeeld; j: jaar; m: maand.



Figuur 3b. Overzicht van de verschillende dosis intervallen in CE-patiënten behandeld met dupilumab. Q2W: 1x per 2 weken; Q3W: 1x per 3 weken; Q4W: 1x per 4 weken; Q5W: 1x per 5 weken; n: aantal; j: jaar; m: maand.

DAGELIJKE PRAKTIJKERVARING MET TRALOKINUMAB

Aangezien tralokinumab enkele jaren later dan dupilumab op de markt is gekomen, zijn de dagelijkse praktijkdata nog beperkter. Een dagelijkse praktijkstudie, verricht in 16 Spaanse ziekenhuizen bij 85 volwassen patiënten met matig tot ernstig CE, laat na 16 weken een daling in de EASI score zien van gemiddeld 70%: de jeukscore daalde met 57%. Een EASI daling van 75% of meer (EASI-75) werd bereikt in 58% van de patiënten. [6] Hetzelfde beeld werd gezien in de verbetering van kwaliteit van leven. De groep patiënten, voor wie tralokinumab het eerste nieuwe systemische middel was (N=27), liet een sterkere verbetering zien ten opzichte van de groep die al eerder nieuwe middelen gebruikt had. De meest voorkomende bijwerkingen waren conjunctivitis en roodheid in het gelaat (beide N=5). Eén patiënt was gestopt met tralokinumab vanwege conjunctivitis. Twee van de vijf patiënten met conjunctivitis klachten hadden dit eerder ook gehad tijdens dupilumab behandeling. Een recente Italiaanse studie beschrijft een drug survival van tralokinumab van 86% na 52 weken (N=171). [7] De resultaten van 80 patiënten die 6 maanden behandeld zijn met tralokinumab binnen het BioDay register worden in het najaar van 2023 verwacht.

FASE 3 RESULTATEN VAN LEBRIKIZUMAB

Lebrikizumab is een monoklonaal antilichaam dat met een hoge affiniteit en een langzame dissociatie snelheid bindt aan IL-13. De resultaten van twee identieke dubbelblinde, placebo-gecontroleerde monotherapie studies met lebrikizumab gedurende 16 weken bij patiënten van matig tot ernstig CE (vanaf 12 jaar) lieten een significant verschil zien tussen de lebrikizumab groep (startdosis 500 mg subcutaan, daarna 250 mg/2 weken) en de placebogroep voor alle uitkomstmaten. [8] De bijwerkingen waren over het algemeen mild: conjunctivitis kwam vaker voor in de lebrikizumab groepen (+/- 7%) dan in de placebogroepen (2-3%). De patiënten met een klinische respons op 16 weken (EASI-75 of Investigator Global Assessment Score van 0 of 1 met ≥ 2 -punten verbetering) werden opnieuw gerandomiseerd in 3 groepen: lebrikizumab 250 mg 1x/2 weken, lebrikizumab 250 mg 1x/4 weken of placebo 1x/2 weken. Na 52 weken bleek het grootste deel van de patiënten het klinische effect te behouden in alle 3 de groepen. Hoewel er meer patiënten in de placebogroep de klinische respons verloren, is het opvallend dat in deze groep toch nog 66% van de patiënten een EASI-75 had na 52 weken (versus 82% en 78% in de lebrikizumab groepen). [9]

Eind 2023 wordt van de European Medicines Agency (EMA) goedkeuring verwacht voor lebrikizumab en hopen we vanaf begin 2024 patiënten die behandeld worden met lebrikizumab op te nemen in het BioDay register.

WAT BIEDT DE TOEKOMST?

Nemolizumab, een monoclonaal antilichaam gericht tegen IL-31, is onderzocht als behandeloptie voor jeuk/prurigo nodularis en CE. De studies bij volwassenen en kinderen met CE laten goede resultaten zien op de jeuk, maar het effect op het eczeem is minder overtuigend. [10,11]

Een nieuwe groep biologicals die momenteel onderzocht wordt voor de behandeling van CE zijn de zogenaamde OX40-remmers. OX40 komt met name tot expressie op effector T-cellen en regulatoire T-cellen; de OX40 ligand is aanwezig op geactiveerde antigeen-presenterende cellen, zoals dendritische cellen, endotheelcellen, macrofagen en geactiveerde B-cellen. De OX4-OX40 ligand-as speelt een belangrijke rol in de pathogenese van CE. Er zijn 2 biologicals in studie voor de behandeling van CE: rocatinlimab, een monoclonaal antilichaam gericht tegen OX40 en amlitelimab, een monoclonaal antilichaam gericht tegen de OX40 ligand.

Een recent gepubliceerde fase 2b studie met rocatinlimab bij 274 volwassen patiënten met matig tot ernstig CE liet een significante daling zien in de EASI score op 16 weken in alle 4 de dosisgroepen (48-61% daling in rocatinlimab groepen versus 15% daling in de placebogroep). EASI-75 werd bereikt in 39-54% van de patiënten in de rocatinlimab groepen versus 11% van de patiënten in de placebogroep [12]. De jeukscore daalde van 26-48% in de rocatinlimab groepen versus 6% in de placebogroep. De meest voorkomende bijwerkingen in de rocatinlimab groepen waren koorts en rillingen na de eerste injecties, nasofaryngitis, hoofdpijn, aften en misselijkheid. In een recent gepubliceerde fase 2a proof-of-concept studie bij 89 volwassen patiënten met matig tot ernstig CE bleek ook OX40-ligand blokkade door amlitelimab in 2 verschillende doses een positief effect te hebben op de EASI. [13]

Kortom, er is nog veel in ontwikkeling op het gebied van nieuwe behandelingsopties voor patiënten met matig tot ernstig CE. Data uit de dagelijkse praktijk zal een essentiële rol spelen in de plaatsbepaling van deze nieuwe biologicals in het behandelalgoritme voor CE.

TREFWOORDEN

Constitutioneel eczeem – biologicals – behandeling – effectiviteit - dagelijkse praktijk

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

MdB is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Almirall, , Amgen, Aslan, Eli Lilly, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Pfizer, Regeneron and Sanofi. LG is spreker voor AbbVie en Sanofi. CB is spreker voor AbbVie en Eli Lilly. MdG is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Almirall, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron, and Sanofi.

LITERATUUR

1. Spekhorst LS, de Graaf M, Zuithoff NPA, et al. Dupilumab drug survival and associated predictor sine patients with moderate to severe atopic dermatitis. Long-term results from the daily practice BioDay registry. *JAMA Dermatol.* 2022;158(9):1048-56.
2. Boesjes CM, Kamphuis E de Graaf, M, et al Long-term clinical effectiveness and reasons for discontinuation of dupilumab treatment in atopic dermatitis; 5-year results from the BioDay registry. Manuscript

under review

3. Spekhorst LS, Boesjes CM, Loman L, et al. Successful tapering of dupilumab in atopic dermatitis patients with low disease activity: a large pragmatic daily practice study from the BioDay registry. *Br J Dermatol.* 2023;ljad159.
4. Spekhorst LS, de Graaf M, van der Rijst LP, et al. The positive effect of dupilumab on comorbid asthma in patients with atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy.* 2023;13(1):e1221.
5. Spekhorst LS, van der Rijst LP, de Graaf M, et al. Dupilumab has a profound effect on specific-IgE levels of several food allergens in atopic dermatitis patients. *Allergy.* 2023;78(3):875-78.
6. Pereyra-Rodriguez JJ, Herranz P, Ruiz-Villaverde R, et al. Treatment of severe atopic dermatitis with Tralokinumab in real clinical practice. Short-term effectiveness and safety results *Clin Exp Dermatol.* 2023;llad153.
7. Pezzolo E, Schena D, Gambardella A, et al. Survival, efficacy, and safety of tralokinumab after 32 and 52 weeks of treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a multicentre real-world study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;doi: 10.1111/jdv.19382.
8. Silverberg JJ, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate to severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1080-91.
9. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol.* 2023;188(6):740-48.
10. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki, et al. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):642-51.
11. Igarashi A, Katsunuma T, Matsumura T, et al. Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: Results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Br J Dermatol.* 2023;ljad268.
12. Guttman-Yassky E, Simpson EL, Reich K, et al. An anti-OX40 antibody to treat moderate- to-severe atopic dermatitis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet.* 2023;401(10372):204-14.
13. Weidinger S, Bieber T, Cork MJ, et al. Safety and efficacy of amlitelimab, a fully human, non-depleting, non-cytotoxic anti-OX40 Ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2023;ljad240.

CORRESPONDENTIEADRES

Marjolein de Bruin-Weller

E-mail: m.s.debruin-weller@umcutrecht.nl



Just another JAK: effectiviteit en veiligheid van de JAK-remmers voor constitutioneel eczeem in de dagelijkse praktijk

C.M. Boesjes¹, M. de Graaf², E. Kamphuis³, M.L.A. Schuttelaar⁴, M.S. de Bruin-Weller⁵

Doordat er in korte tijd meerdere biologicals en JAK-remmers op de markt zijn gekomen voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem, kan het lastig zijn om een keuze te maken tussen deze nieuwe systemische middelen. Data over de dagelijkse praktijk kunnen helpen om hier meer inzicht in te geven. Zo blijkt dat JAK-remmers baricitinib, upadacitinib en abrocitinib ook effectief kunnen zijn voor patiënten die eerder gefaald hebben op dupilumab behandeling, maar kan het ook zinvol zijn om te switchen tussen JAK-remmers onderling. De korte termijn effectiviteit en veiligheid van de drie JAK-remmers zal hieronder verder uiteen worden gezet.

INTRODUCTIE

Constitutioneel eczeem (CE) is een van de meest voorkomen- de chronische inflammatoire huidaandoeningen met een wereldwijde prevalentie oplopend tot 10% bij volwassenen. [1] CE is een primair T-helper (Th)₂ gedreven ziekte waarbij een breed scala aan pro-inflammatoire cytokines een rol speelt, hetgeen een mogelijk aangrijpingspunt is voor nieuwe behandelingen. Tot voor kort waren adequate systemische behandelopties voor patiënten met matig-ernstig CE beperkt. De komst van nieuwe systemische therapieën, biologicals en Janus Kinase (JAK)-remmers, heeft geleid tot een grote doorbraak in de zorg voor patiënten met matig-ernstig CE. De JAK-remmers grijpen intracellulair aan op de JAK-STAT signaleringsroute en remmen daarmee de Th₂- maar ook Th₁-, Th₁₇- en Th₂₂-gerelateerde cytokines, wat leidt tot afname van inflammatie en herstel van de huidbarrière. Eczeem klachten zullen vervolgens afnemen of zelfs in remissie komen. [1,2] Belangrijke uitkomstmaten die gebruikt kunnen worden om het effect van behandeling te evalueren zijn de Numeric Rating Scale (NRS)-jeuk en de Eczema Area Severity Index (EASI). De Dermatology of Life Quality Index (DLQI) kan worden gebruikt om de impact van CE op de kwaliteit van leven (KvL) te beoordelen. Het behalen van gecontroleerde ziekte, geen dan wel mild CE, is door internationale consensus gedefinieerd als EASI₇ en/of NRS-jeuk₄ (Treat-to-Target). Een ander na te streven behandeldoel is dat het CE geen tot weinig impact heeft op de KvL (DLQI₅). [3]

Recent heeft de European Medicines Agency (EMA) het advies gegeven dat het risico op ernstige bijwerkingen tijdens JAK-remmer behandeling, zoals trombo-embolische events en maligniteiten, beperkt moet worden. Het advies houdt in dat een andere systemische behandeling de voorkeur heeft indien patiënten ≥ 65 jaar oud zijn en/of een verhoogd risico hebben op kanker of cardiovasculaire problematiek. Indien er geen alternatieve behandeling is, kan een JAK-remmer alsnog overwogen worden. Het advies is gebaseerd op twee klinische trials met tofacitinib en baricitinib in patiënten met reumatoïde artritis. [4] In studies met CE-patiënten is tot op heden geen verhoogde incidentie gemeld van trombo-embolische events en maligniteiten. [2] Lange termijn data van JAK-remmers bij CE-patiënten worden de komende jaren verzameld, zowel tijdens langlopende klinische studies als in de dagelijkse praktijk.

De effectiviteit en veiligheid van de drie beschikbare JAK-remmers baricitinib, upadacitinib en abrocitinib in de eerste 16 behandelweken van matig-ernstige CE-patiënten, zijn inmiddels onderzocht in de dagelijkse praktijk en zullen hieronder besproken worden. De bevindingen zijn gebaseerd op data uit het BioDay register, een Nederlands CE register waar 18 academische en perifere ziekenhuizen aan deelnemen. In dit register worden gegevens verzameld over de effectiviteit en veiligheid van biologicals en JAK-remmers bij patiënten met CE en hun atopische comorbiditeiten. [5]

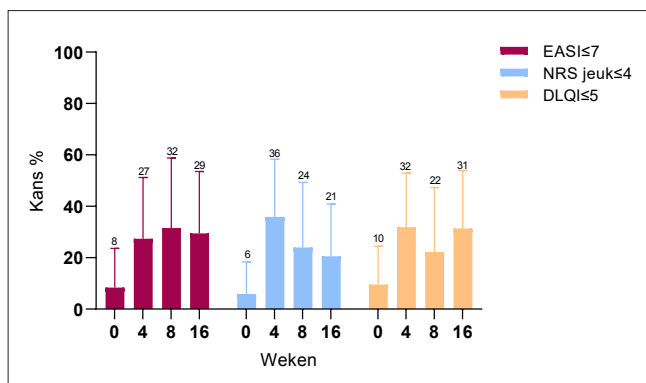
¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

⁵ Hoogleraar, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



Figuur 1. De geschatte kans (%; 95% BI) op het behalen van EASI ≤ 7, NRS-jeuk ≤ 4 en DLQI ≤ 5 bij start en na 4, 8 en 16 weken baricitinib behandeling. EASI: Eczema Area and Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; DLQI: Dermatology Life Quality Index; BI: betrouwbaarheidsinterval.

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN BARICITINIB

Baricitinib, een JAK1/2-remmer, is de eerste JAK-remmer die sinds december 2020 beschikbaar is voor de behandeling van matig-ernstige CE-patiënten van 18 jaar of ouder. Baricitinib is daarnaast geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis en alopecia areata. [5,6]

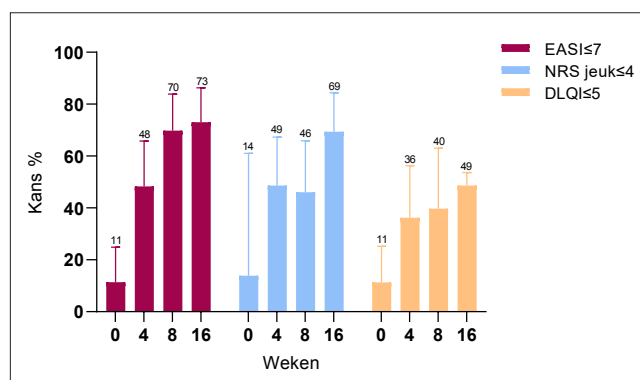
In 51 volwassen CE-patiënten die met baricitinib behandeld werden, was de kans op het behalen van EASI ≤ 7 na 4 weken behandeling 27%; na 16 weken behandeling was dit 29%. Van deze patiënten maakte 21-36% kans op het behalen van NRS-jeuk ≤ 4 na respectievelijk 4 tot 16 weken behandeling. De kans op verbetering van KvL (DLQI ≤ 5) lag rond de 22-32% (figuur 1). De effectiviteit van baricitinib is daarmee heterogeen aangezien ongeveer een derde van de populatie kans maakt op goed gecontroleerde ziekte in de eerste 16 behandelweken. Er werd geen verschil in effectiviteit gezien tussen patiënten die eerder dupilumab gestopt hadden vanwege ineffectiviteit en patiënten die gestopt waren vanwege bijwerkingen of nooit eerder behandeling met dupilumab hadden gehad. Baricitinib kan dus zeker overwogen worden bij patiënten die eerder onvoldoende effect hadden op behandeling met dupilumab. Onze klinische ervaring is tot op heden dat vooral mannen, ouderen (≥ 65 jaar) en/of patiënten met CE sinds de volwassen leeftijd en/of weinig tot geen atopische comorbiditeiten, goed effect hebben van behandeling met baricitinib. Dit moet nog bevestigd worden in een grotere patiëntengroep waarin voorspellende factoren voor succesvolle behandeling onderzocht worden. In ons cohort staakte 40% van de patiënten in de eerste 16 weken met baricitinib; een derde van de patiënten stopte vanwege ineffectiviteit en 10% stopte vanwege bijwerkingen. In totaal rapporteerde 57% van de patiënten tenminste één bijwerking, waarvan de meeste mild waren en misselijkheid (n=6, 12%), urineweginfecties (n=5, 10%) en herpes simplex infecties (n=4, 8%) het vaakst werden gemeld. Er werden geen trombo-embolische events of maligniteiten gemeld in deze korte termijn studie. [7]

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN UPADACITINIB

Upadacitinib, een selectieve JAK1-remmer, is de tweede JAK-remmer die sinds augustus 2021 beschikbaar is voor de behan-

deling van matig-ernstige CE-patiënten vanaf 12 jaar of ouder. Het is daarmee de enige JAK-remmer die beschikbaar is voor adolescenten. Daarnaast is upadacitinib geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica, axiale spondyloartritis en colitis ulcerosa. [5,8]

In een cohort van 47 volwassen CE-patiënten was de kans op het behalen van EASI ≤ 7 na 4 weken behandeling 48%. Dit percentage steeg naar 73% na 16 weken behandeling. De kans op het behalen van NRS-jeuk ≤ 4 was 49% na 4 weken en 69% na 16 weken behandeling. CE had geen tot weinig impact op de KvL (DLQI ≤ 5) in 36-49% van de patiënten tijdens de eerste 16 behandelweken (figuur 2). Upadacitinib is daarmee een effectieve behandeling voor de meeste matig-ernstige CE-patiënten [9]. Daarnaast blijkt ook handeczeem bij deze CE-patiënten (n=32) goed te behandelen met upadacitinib, waarbij na 16 weken 75% van de patiënten geen tot bijna geen handeczeem meer had gebaseerd op de photographic guide. [10] Upadacitinib bleek ook effectief voor patiënten die eerder gestaakt waren met dupilumab of baricitinib behandeling vanwege ineffectiviteit. Desondanks werd in 30% van de patiënten in de eerste 16 behandelweken upadacitinib gestaakt; 9% van de patiënten stopte vanwege ineffectiviteit (allen behandeld met 30mg/dag), 15% vanwege bijwerkingen (allen behandeld met 15mg/dag) en 6% vanwege zowel ineffectiviteit als bijwerkingen. Ongeveer driekwart van de patiënten rapporteerde tenminste één bijwerking, waarvan de meeste mild waren en acne (n=10, 21%), herpes simplex infecties (n=6, 13%), misselijkheid en bovenste luchtweginfecties (beide n=4, 9%) het vaakst werden gemeld. Ook in deze korte termijn studie werden geen trombo-embolische events of maligniteiten gemeld. [9]



Figuur 2. De geschatte kans (%; 95% BI) op het behalen van EASI ≤ 7, NRS-jeuk ≤ 4 en DLQI ≤ 5 bij start en na 4, 8 en 16 weken upadacitinib behandeling. EASI: Eczema Area and Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; DLQI: Dermatology Life Quality Index; BI: betrouwbaarheidsinterval.

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN ABROCITINIB

Abrocitinib, een selectieve JAK1-remmer, is de derde JAK-remmer die sinds maart 2022 beschikbaar is voor de behandeling van matig-ernstige CE-patiënten van 18 jaar of ouder. Tot op heden heeft abrocitinib geen andere behandelindicaties. [5,11]

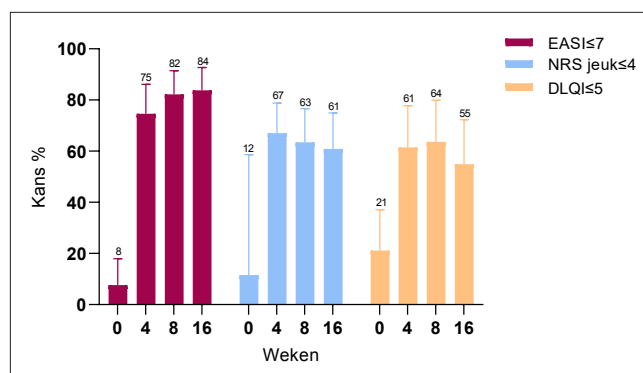
Tabel 1. Baseline en patiënt karakteristieken

*Refentiecategoriën: kindereleeftijd (<12 jaar), adolescentie (12-18 jaar), volwassenleeftijd (≥18 jaar). n: aantal; CE: constitutioneel eczeem; JAK: Janus Kinase; EASI: Eczema Area and Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; DLQI: Dermatology Life Quality Index; SD: standaard deviatie.

	Baricitinib cohort (n=51)	Upadacitinib cohort (n=47)	Abrocitinib cohort (n=78)
Man, n (%)	34 (66.7)	31 (66.0)	50 (64.1)
Leeftijd (jaren), gemiddeld (SD)	39.5 (15.5)	37.0 (14.0)	36.9 (14.2)
Leeftijd ontstaan CE*, n (%)			
Kindereleeftijd	40 (78.4)	41 (87.2)	67 (85.9)
Adolescentie	3 (5.9)	5 (10.6)	5 (6.4)
Volwassen leeftijd	8 (15.7)	1 (2.1)	6 (7.7)
Atopische comorbiditeiten, n (%)			
Allergisch astma	23 (45.1)	28 (59.6)	49 (62.8)
Allergisch rinitis	29 (56.9)	33 (70.2)	52 (66.7)
Allergische conjunctivitis	28 (54.9)	32 (68.1)	44 (56.4)
Voedselallergie	17 (33.3)	19 (40.4)	33 (42.3)
≥ 2 atopische comorbiditeiten	29 (56.9)	33 (70.2)	52 (66.7)
Therapeutische voorgeschiedenis, n (%)			
Ciclosporine A	43 (84.3)	43 (91.5)	73 (93.6)
Methotrexaat	20 (39.2)	20 (42.6)	34 (43.6)
Mycofenolaat mofetil	9 (17.6)	11 (23.4)	7 (6.8)
Azathioprine	4 (6.1)	2 (4.3)	6 (7.7)
Oraal tacrolimus	0 (0)	3 (6.4)	1 (1.3)
Gebruik van ≥ 2 conventionele immuunsuppressiva	24 (47.1)	26 (55.3)	36 (46.2)
Eerder gebruik van biologicals, n (%)			
Dupilumab	38 (74.5)	44 (93.6)	64 (82.1)
Tralokinumab	0 (0)	1 (2.1)	5 (6.4)
Eerder gebruik van JAK-remmers, n (%)			
Baricitinib	0 (0)	15 (29.4)	15 (19.2)
Upadacitinib	0 (0)	0 (0)	28 (35.9)
Abrocitinib	2 (3.9)	3 (6.4)	1 (1.3)
In washout van immunosuppressieve behandeling bij start JAK-remmer, n (%)	28 (54.9)	32 (68.1)	40 (51.3)
EASI score, gemiddeld (SD)	18.3 (13.5)	16.6 (10.4)	17.7 (12.2)
NRS jeuk, gemiddeld (SD)	6.6 (2.2)	7.0 (2.1)	7.0 (2.2)
DLQI score, gemiddeld (SD)	12.0 (5.9)	11.3 (5.5)	12.8 (7.9)

In 78 volwassen CE-patiënten werd gevonden dat de kans op het behalen van EASI≤7 na 4 weken behandeling 75% was. Na 16 weken behandeling verbeterde dit percentage naar 84%. Daarnaast verbeterde ook de jeukklachten met een kans op het behalen van NRS-jeuk≤4 van 67% na 4 weken en 61% na 16 weken behandeling. Bij 55-64% van de patiënten had CE geen tot weinig impact meer op de KvL (DLQI≤5) in de eerste 16 behandelweken (figuur 3). Ook abrocitinib is daarmee voor veel matig-ernstige CE-patiënten een effectieve behandeling. Het handeczeem bij deze CE-patiënten (n=31) verbeterde ook waarbij, gebaseerd op de photographic guide, 77% geen tot bijna geen handeczeem meer had na 16 weken behandeling. Abrocitinib bleek ook een goede behandeloptie te zijn voor zowel patiënten die eerder gestopt waren met dupilumab of upadacitinib behandeling vanwege ineffectiviteit. In 26% van de patiënten werd in de eerste 16 weken de behandeling gestaakt; 12% van de patiënten stopte vanwege ineffectiviteit en 9% vanwege bijwerkingen. In totaal gaf 79% aan tenminste één bijwerking te hebben, waarvan de meeste mild waren en acne (n=24, 31%), misselijkheid (n=21, 27%) en hoofdpijn

(n=10, 8%) het vaakst werden gemeld. Wederom werden er geen trombo-embolische events of maligniteiten gemeld in deze korte termijn studie. [12]



Figuur 3. De geschatte kans (%; 95% BI) op het behalen van EASI≤7, NRS-jeuk≤4 en DLQI≤5 bij start en na 4, 8 en 16 weken abrocitinib behandeling. EASI: Eczema Area and Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; DLQI: Dermatology Life Quality Index; BI: betrouwbaarheidsinterval.

SAMENVATTING EN ADVIEZEN VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

In deze vier BioDay studies werd gevonden dat JAK-remmers een effectieve behandeling kunnen zijn voor matig-ernstige CE-patiënten. Upadacitinib en abrocitinib lijken echter het meest effectief te zijn. Desalniettemin is er ook een specifieke patiëntengroep waarbij tijdens baricitinib behandeling mild CE wordt behaald of CE in remissie komt. De eerste resultaten uit het BioDay register laten zien dat vooral mannen, ouderen (≥65 jaar) en/of patiënten met CE sinds de volwassen leeftijd en/of weinig tot geen atopische comorbiditeiten, goed effect hebben van baricitinib. Daarnaast kan het zinvol zijn om te switchen van een biological naar een JAK-remmer, of om te switchen tussen JAK-remmers indien er onvoldoende respons is op de huidige behandeling. De bijwerkingen die kunnen optreden tijdens JAK-remmer behandeling laten een vergelijkbaar profiel zien. Wel werden er relatief minder bijwerkingen gemeld tijdens baricitinib behandeling vergeleken met andere JAK-remmers.

De systemische behandelopties voor matig-ernstige CE-patiënten zijn de laatste jaren gelukkig sterk uitgebreid. Naast biologicals, hebben JAK-remmers een belangrijke plaats ingenomen in het behandelalgoritme. Toekomstig klinisch en translationeel onderzoek zal gericht zijn op lange termijn effectiviteit en veiligheid van de JAK-remmers, individueel doseren en het voorspellen van klinische respons en bijwerkingen.

TREFWOORDEN

Constitutioneel eczeem - JAK-remmers – behandeling – effectiviteit - veiligheid

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

CB is spreker voor Eli Lilly en AbbVie. MdG is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Almirall, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron, and Sanofi. MLS is consultant, adviseur, spreker en/of onderzoeker voor AbbVie, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron, Sanofi, Eli Lilly and Galderma. MdB is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Almirall, Arena, Aslan, Eli Lilly, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Pfizer, Regeneron, Sanofi-Genzyme.

LITERATUUR

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345-60.
2. Nezamgololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020;9:2020-8-5.
3. De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, et al. Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies. *Acta Derm Venereol*. 2021;17:101-2.
4. European Medicines Agency. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. Available via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>. Bezocht op 3 juli 2023.
5. BioDay. Beschikbaar via: www.bioday.nl. Bezocht op 3 juli 2023.
6. European Medicines Agency. Olumiant. Beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>. Bezocht op 3 juli 2023.
7. Boesjes CM, Kamphuis E, Zuithoff NPA et al. Daily practice experience of baricitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis: results from the BioDay registry. *Acta Derm Venereol*. 2022;24:102:advoo820.
8. European Medicines Agency. Rinvoq. Beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>. Bezocht op 3 juli 2023.
9. Boesjes CM, Van der Gang LF, Zuithoff NPA, et al. Effectiveness of upadacitinib in patients with atopic dermatitis including those with inadequate response to dupilumab and/or baricitinib: results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:advoo872.
10. Kamphuis E, Loman L, Han HL, et al. Experiences from daily practice of upadacitinib treatment on atopic dermatitis with a focus on hand eczema: Results from the BioDay registry. *Contact dermatitis*. 2023;88:351-62.
11. European Medicines Agency. Cibinqo. Beschikbaar via: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo>. Bezocht op 3 juli 2023.
12. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, et al. Real-world experience of abrocitinib treatment in patients with atopic dermatitis and hand eczema: up to 28-week results from the BioDay registry. Manuscript submitted.

CORRESPONDENTIEADRES

Celeste Boesjes

E-mail: c.m.boesjes-2@umcutrecht.nl



The new roaring twenties: therapeutische ontwikkelingen voor kinderen en adolescenten met constitutioneel eczeem

L.P. van der Rijst¹, M.S. de Bruin-Weller², M. de Graaf³

De therapeutische ontwikkelingen op het gebied van constitutioneel eczeem leiden tot een steeds breder scala aan behandelopties voor kinderen en adolescenten. Dankzij deze nieuwe effectieve behandelingen, kunnen ziektecontrole en een verbetering van kwaliteit van leven op jonge leeftijd bereikt worden. Omdat de nieuwe middelen relatief kort op de markt zijn voor deze jonge populatie, zijn langetermijn- en dagelijkse praktijkdata schaars, waardoor het een uitdaging kan zijn om een middel te kiezen. In dit artikel worden de overwegingen en huidige kennislacunes omtrent de therapeutische ontwikkelingen voor kinderen en adolescenten uiteengezet.

INLEIDING

Constitutioneel eczeem (CE) is de meest voorkomende chronische huidziekte bij kinderen en adolescenten en kent een hoge ziektelast. [1,2] Waar tot voor kort enkel conventionele systemische immunosuppressiva (off-label) beschikbaar waren, zijn er de afgelopen jaren nieuwe systemische middelen op de markt gekomen voor kinderen en adolescenten met matig tot ernstig CE. Dupilumab, een monoklonaal antilichaam dat de signalering van interleukine (IL)-4 en IL-13 remt, was de eerste biological die werd geregistreerd voor de behandeling van CE voor patiënten van ≥6-17 jaar, en is sinds maart 2023 goedgekeurd voor kinderen vanaf ≥6 maanden. [3] Upadacitinib, een selectieve en reversibele orale Janus Kinase (JAK)-remmer, van voornamelijk JAK1 en in mindere mate JAK2 en JAK3, en tralokinumab, een monoklonaal antilichaam dat specifiek gericht is tegen IL-13 signalering, zijn respectievelijk per augustus 2021 en oktober 2022 geregistreerd voor de behandeling van adolescenten (≥12 jaar) met matig tot ernstig CE. [4] Dankzij de komst van deze nieuwe, goed onderzochte en geregistreerde behandelopties kan ziektecontrole en een verbetering van kwaliteit van leven bij een groter deel van de kinderen bereikt worden. Omdat er nog maar weinig langetermijn en dagelijkse praktijkdata bij kinderen en adolescenten met CE beschikbaar zijn, kan het echter een uitdaging zijn om een keuze te maken voor behandeling met één van deze systemische middelen. De overwegingen en huidige kennislacunes van de nieuwe middelen worden daarom nader uiteengezet.

BIOLOGICAL VERSUS JAK-REMMER

De keuze voor een systemisch middel wordt per patiënt afgewogen en is, naast de voorkeur van patiënt en/of ouder en de

beschikbaarheid naar leeftijd, afhankelijk van meerdere factoren, waaronder de effectiviteit, het bijwerkingenprofiel, de toedieningsvoorkeur, en het effect op comorbiditeiten.

Effectiviteit

Gerandomiseerde trials hebben de effectiviteit van dupilumab, tralokinumab en upadacitinib bij kinderen en/of adolescenten aangetoond. [3-5] Zij tonen een significante verbetering van zowel de ziekte-ernst, op basis van de Eczema Area Index Score (EASI), en de jeukscore (Numeric Rating Scale (NRS)), als ook een verbetering van de kwaliteit van leven. Dagelijkse praktijkstudies tonen vergelijkbare uitkomsten (figuur 1). Zo wordt in een cohort van 61 patiënten (≥6-17 jaar) die gedurende 28 weken werden behandeld met dupilumab, een daling van zowel de EASI-score (68,3%) als de NRS-jeukscore (45,3%) beschreven. [2] Een vergelijkbare studie in 91 kinderen (≥6-11 jaar) toont een sterkere daling van de EASI-score (88,8%) en de NRS-jeukscore (78,9%) na 52-weeken behandeling. [6] In een cohort van 43 adolescenten en volwassenen die werden behandeld met upadacitinib, wordt eveneens een daling van de EASI-score (83,5%) en de NRS-jeukscore (69,1%) beschreven na 16 weken behandeling. [7] Dagelijkse praktijkstudies voor tralokinumab, lange-termijn- en vergelijkende head-to-head studies ontbreken momenteel nog voor deze populatie.

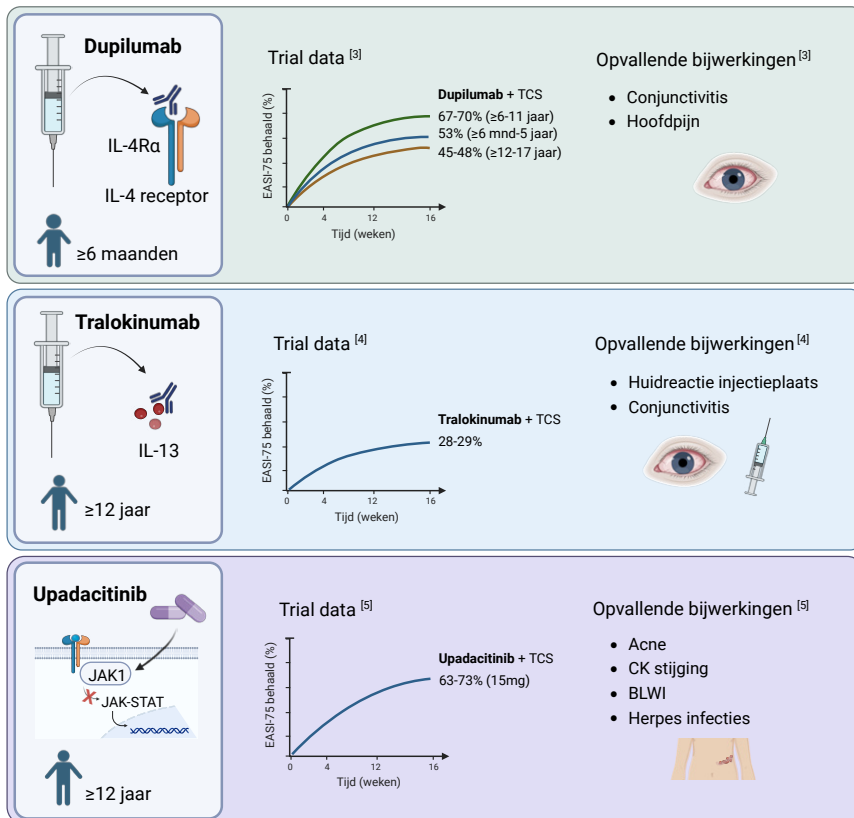
Potentiële bijwerkingen

Conjunctivitis is de meest voorkomende bijwerking van dupilumab bij kinderen en adolescenten, zowel in de trials als in dagelijkse praktijkstudies (trials: 4-20,6%, dagelijkse praktijkstudies: 8,3-16,4%). [2,3,6] Het is opvallend dat deze bijwerking vaak gemeld wordt bij de behandeling van CE-patiënten,

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis

² Hoogleraar, dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis



Figuur 1. Overzicht van belangrijke effectiviteits- en veiligheidsdata van dupilumab, tralokinumab en upadacitinib bij kinderen en adolescenten met constitutioneel eczeem.

EASI-75: Eczema Area and Severity Index, 75% reductie behaald; NRS: Numeric Rating Scale; IL: interleukine; CK: creatinekinase. Dit is geen volledig overzicht van alle beschikbare publicaties, maar het geeft enkele informatieve publicaties van trials en real-world evidence weer.

in tegenstelling tot studies met dupilumab bij patiënten met ernstig astma waarin conjunctivitis niet vaak wordt gerapporteerd. Conjunctivitis lijkt minder vaak op te treden in de behandeling met tralokinumab (trials: 3,1-4,1%). [4] Ook wordt deze bijwerking minder vaak gerapporteerd in zowel trials bij kinderen en/of adolescenten behandeld met dupilumab (≥6 maanden-17 jaar) als tralokinumab (≥12-17 jaar) in vergelijking met de trials en dagelijkse praktijkstudies bij volwassenen. Toekomstige dagelijkse praktijkstudies bij kinderen en adolescenten zullen het voorkomen van conjunctivitis verder moeten uitwijzen. [4]

Een huidreactie op de injectieplaats wordt ook frequent gerapporteerd in studies naar de behandeling met tralokinumab (7,2-9,2%). [4] Dit komt minder vaak voor in studies met dupilumab behandeling, waarbij de bijwerkingen hoofdpijn (6,6%) en haarverlies (4,9%) vaker worden gerapporteerd. [2]

JAK-remmers remmen meerdere pro-inflammatoire cytokines wat een breder bijwerkingenpalet als gevolg kan hebben. Vergelijkbaar met studies in volwassenen, worden acne (5,4-16,5%), hoofdpijn (4,2-7,0%), bovenste luchtweginfecties (5,3-12,8%), nasofaryngitis (5,8-14,2%), herpes simplex infecties (2,1-8,5%) en creatinekinase (CK) stijging (3,3-6,2%) het meest frequent gerapporteerd bij adolescenten die werden behan-

deld met upadacitinib. [5] Herpes zoster wordt minder vaak gezien bij adolescenten in vergelijking met volwassenen. Bij 1,1-4,5% van de patiënten leidde bijwerkingen tot het staken van de behandeling, waarvan persisterende CK stijging de meest voorkomende reden is. [5]

Toedieningsvorm

Zowel de toediening van subcutane injecties (biologicals), als de inname van orale tabletten (JAK-remmers), kunnen een uitdaging zijn voor zowel het kind als de ouder. De toediening van tweewekelijkse of maandelijks subcutane injecties kan thuis, via de huisarts, of in het ziekenhuis plaatsvinden. Eigen regie hebben over de toediening is tijd- en kostenbesparend voor zowel de patiënt als de zorgverleners, en kan leiden tot een betere kwaliteit van leven door grotere onafhankelijkheid en minder frequente ziekenhuisbezoeken. Het zelf toedienen van injecties is echter niet altijd haalbaar voor kinderen en hun families omdat het een aanzienlijke stressfactor kan zijn. [8] Prikangst, bij zowel kinderen als ouders, kan leiden tot weerstand of zelfs vroegtijdig stoppen van de behandeling. Gespecialiseerde begeleiding middels psychologische, pedagogische en/of medische ondersteuning, al dan niet op een dagbehandeling, kan hierin essentieel zijn (NVDV-standpunt Dupilumab bij kinderen van 6 maanden tot 6 jaar met CE).

De JAK-remmer upadacitinib wordt eenmaal daags gedoseerd. Door de korte halfwaardetijd ($T_{1/2}$ upadacitinib=9-14 uur) kan onvoldoende therapietrouw leiden tot ongecontroleerde ziekte. De haalbaarheid van dagelijkse inname moet daarom actief besproken worden met patiënt (en ouders). Praktische tips (dagelijks alarm zetten, innemen bij avondmaaltijd, gebruik van apps) zouden de therapietrouw kunnen bevorderen.

KENNISLACUNES

Langetermijndata naar het gebruik van biologicals en JAK-remmers bij kinderen en adolescenten zijn schaars. Aangezien dupilumab het eerste nieuwe middel was dat beschikbaar kwam, zijn hier al enkele langetermijndata – van overwegend volwassenen – van bekend. Er is nog weinig bekend over het effect van biologicals op jonge kinderen (leeftijd ≥ 6 maanden). Achten et al. beschreef in een volwassen CE-populatie dat dupilumab leidt tot een afname van het aantal en de functie van conjunctivale slijmbekercellen. Slijmbekercellen zijn ook aanwezig in respiratoire- en gastro-intestinale epithelia, het is echter onduidelijk of dupilumab ook een effect heeft op deze organen. [9] Daarnaast is het onduidelijk of remming van type-2 inflammatie met biologicals op jonge leeftijd leidt tot een shift naar Th-1 en Th-17 gemedieerde immuunziekten, zoals enthesitis/enthesopathie, inflammatoire darmziekten en psoriasis. [2,10] Eveneens zijn potentiële langetermijneffecten van JAK-remmers bij adolescenten nog onbekend door het gebrek aan langetermijnstudies.

CE komt vaak voor in het kader van het atopisch syndroom, waarbij de ontwikkeling van de allergische comorbiditeiten voedselallergie, allergische rhinitis en astma elkaar sequentieel volgen. Omdat nieuwe systemische middelen voor steeds jongere leeftijd op de markt komen, kan ziektecontrole vroegtijdig bereikt worden. Vroegtijdige ziektecontrole zou potentiële invloed kunnen hebben op de ontwikkeling van atopische comorbiditeiten, doordat de herstelde huidbarrière het risico op sensibilisatie van allergenen zou kunnen verkleinen of doordat het immuunsysteem zelfs gemoduleerd zou worden. Langetermijnstudies naar het gebruik van biologicals en JAK-remmers zijn noodzakelijk om meer inzicht in de potentiële lange-termijn effecten te krijgen.

TOEKOMSTIGE MIDDELEN VOOR KINDEREN MET CE

Meer systemische en topicale behandelopties voor kinderen worden in de toekomst verwacht. Klinische studies naar lebrikizumab, een specifiek monoclonaal antilichaam gericht tegen IL-13, en baricitinib, een selectieve en reversibele JAK-remmer van voornamelijk JAK1 en JAK2, toonden gunstige effectiviteitsdata met een acceptabel bijwerkingenprofiel voor patiënten van respectievelijk ≥ 12 -17 en ≥ 17 jaar. [11,12] Fase-II en fase-III studies lopen momenteel naar de behandeling voor jongere kinderen met respectievelijk tralokinumab (≥ 2 -11 jaar) [NCT05388760] en lebrikizumab (≥ 6 maanden-17 jaar) [NCT0559359]. Tot slot zullen in de toekomst ook topicale JAK-remmers mogelijk een rol gaan spelen in de behandeling van kinderen met CE. [13]

CONCLUSIE

Dankzij de therapeutische ontwikkelingen op het gebied van CE zijn er effectieve behandelingen beschikbaar gekomen voor kinderen en adolescenten, waardoor ziektecontrole en verbetering van kwaliteit van leven in een groter deel van de kinderen bereikt kan worden. Het verbredende scala aan therapeutische opties biedt ruimte om, indien geïndiceerd, per patiënt een afgewogen keuze voor een bepaald middel te maken. Toekomstige langetermijn- en dagelijkse praktijkstudies zullen meer inzicht moeten geven in potentiële bijwerkingen en lange-termijn effecten van deze nieuwe middelen.

TREFWOORDEN

Constitutioneel eczeem - systemische therapie – biologicals - JAK-remmers - kinderen

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Lisa van der Rijst is een spreker voor AbbVie. Marjolein de Bruin-Weller is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Almirall, Arena, Aslan, Eli Lilly, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Pfizer, Regeneron, Sanofi. Marlies de Graaf is consultant, adviseur en/of spreker voor AbbVie, Almirall, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron en Sanofi.

LITERATUUR

1. Achten R, Van der Rijst L, Piena M, et al. Economic and humanistic burden in paediatric patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv00881.
2. Kamphuis E, Boesjes CM, Loman L, et al. Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 28-week clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(12):e13887.
3. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10356):908-19.
4. Paller AS, Blauvelt A, Soong W, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results of the phase 3 ECZTRA 6 trial. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.* 2022;6(29).
5. Paller AS, Ladizinski B, Mendes-Bastos P, et al. Efficacy and safety of upadacitinib treatment in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of the measure up 1, measure up 2, and AD up randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2023;159(5):526-35.
6. Patruno C, Fabbrocini G, Lauletta G, et al. A 52-week multicenter retrospective real-world study on effectiveness and safety of dupilumab in children with atopic dermatitis aged from 6 to 11 years. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2246602.
7. Pereyra-Rodriguez JJ, Herranz P, Figueras-Nart I, et al. Treatment of severe atopic dermatitis with upadacitinib in real clinical practice. Short-term efficacy and safety results. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2022;0.
8. Sørensen K, Skirbekk H, Kvarstein G, Wøien H. I don't want to think

about it: a qualitative study of children (6-18 years) with rheumatic diseases and parents' experiences with regular needle injections at home. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):8.

9. Achten RE, Bakker DS, van Luijk CM, et al. Ocular surface disease is common in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(6):801-5.
10. Bridgwood C, Wittmann M, Macleod T, et al. T Helper 2 IL-4/IL-13 Dual blockade with dupilumab is linked to some emergent T helper 17-type diseases, including seronegative arthritis and enthesitis/enthesopathy, but not to humoral autoimmune diseases. *J Invest Dermatol*. 2022;142(10):2660-7.
11. Silverberg JJ, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2023;388(12):1080-91.

12. Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol*. 2023;189(1):23-32.
13. Sadeghi S, Mohandesi NA. Efficacy and safety of topical JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis in paediatrics and adults: A systematic review. *Exp Dermatol*. 2023;32(5):599-610.

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies de Graaf

E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl



Oogafwijkingen bij patiënten met constitutioneel eczeem vóór en tijdens behandeling met dupilumab en tralokinumab

C.C. Dekkers¹, R.E. Achten², D.S. Bakker², M. de Graaf³, C.M. van Luijk⁴, J.H. de Boer⁵, M.S. de Bruin-Weller⁶

Oogafwijkingen komen regelmatig voor bij patiënten met constitutioneel eczeem. Deze afwijkingen kunnen zowel veroorzaakt worden door de chronische inflammatie als door behandeling met dupilumab en tralokinumab, waarbij oogafwijkingen als bijwerking kunnen ontstaan. In het geval van pre-existente oculaire pathologie is het aan te raden om vóór start van een biological een oogheelkundige screening te verrichten. Tevens is adequate voorlichting van patiënten van belang om de signalen vroegtijdig te herkennen. Bij het ontstaan van oogafwijkingen tijdens de behandeling met een biological is een multidisciplinaire aanpak door dermatoloog en oogarts belangrijk. In dit artikel worden oogafwijkingen bij patiënten met constitutioneel eczeem vóór en tijdens behandeling met dupilumab en tralokinumab besproken en geven wij handvatten voor de dagelijkse praktijk.

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische recidiverende inflammatoire huidziekte met een complexe pathofysiologie, waarin sterke genetische predispositie, aantasting van de barrièrefunctie van de opperhuid en T-cel gedreven inflammatie centraal staan. [1] Meer inzicht in deze complexe pathofysiologie heeft in de afgelopen jaren geleid tot de ontwikkeling van nieuwe doelgerichte therapieën, waaronder biologicals en Janus-kinase(JAK)-remmers.

Op dit moment zijn er voor de behandeling van patiënten met matig tot ernstig CE twee biologicals beschikbaar die zich richten tegen cytokinen die een belangrijke rol spelen bij CE. Het betreft de monoklonale IgG4-antilichamen dupilumab en tralokinumab. Dupilumab bindt zich aan de interleukine(IL)-4 receptor alfa en blokkeert daarmee de signaaltransductie van zowel IL-4 als IL-13, terwijl tralokinumab zich specifiek bindt aan IL-13 waardoor interactie met de IL-13-receptoren wordt geremd en de biologische activiteit van IL-13 wordt geneutraliseerd. [1] Zowel in klinische als in dagelijkse praktijk studies worden oogafwijkingen als één van de meest voorkomende bijwerkingen van deze biologicals gerapporteerd. In dit artikel wordt deze bijwerking besproken en geven wij handvatten voor de dagelijkse praktijk.

PRE-EXISTENTE OOGAFWIJKINGEN BIJ PATIËNTEN MET MATIG TOT ERNSTIG CE

Oogafwijkingen komen vaak voor bij patiënten met matig tot ernstig CE: een prospectief onderzoek van Achten et al. liet zien dat 90% van deze patiëntengroep al tekenen van *ocular surface disease* (OSD) had voor het starten van behandeling met een biological. [2] OSD is een verzamelnaam voor verschillende oppervlakkige ontstekingen van het oog en ooglid, zoals bijvoorbeeld conjunctivitis en blefaritis. Een conjunctivitis is een ontsteking van de conjunctivae (zowel palpebraal als bulbaal) en presenteert zich met rode, waterige ogen, conjunctivale zwelling, jeuk en irritatie, met daarbij een normale visus. [3] Daarentegen kenmerkt blefaritis zich door een verdikking van de ooglidranden met soms conjunctivale hyperemie en dit gaat vaak ook gepaard met jeuk en irritatie. [3]

Verschillende vervolgonderzoeken hebben meer inzicht gegeven in het onderliggend mechanisme van CE-gerelateerde OSD. Vergeleken met gezonde controles, werden in het traanvocht van patiënten met CE verhoogde waardes gemeten van biomarkers die gerelateerd zijn aan de ernst van CE. [4] Dit ondersteunt de gedachte dat oogafwijkingen bij deze patiënten vaak gerelateerd zijn aan CE en niet voortkomen uit bijvoorbeeld allergische rhinitis. Daarnaast worden er bij

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

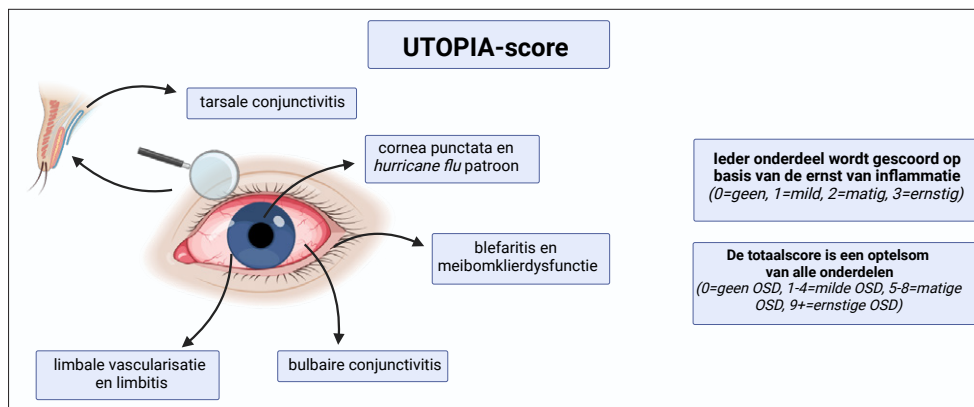
² Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

³ (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

⁴ Oogarts, afdeling Oogheelkunde, UMC Utrecht

⁵ Hoogleraar, afdeling Oogheelkunde, UMC Utrecht

⁶ Hoogleraar, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht



Figuur 1. Overzicht van de Utrecht Ophthalmic Inflammatory and Allergic disease (UTOPIA)-score.

patiënten minder conjunctivale slijmbekercellen gezien. [2] Opvallend is dat slechts de helft van de patiënten met OSD-klachten rapporteerde.

Bij matig tot ernstig CE zijn pre-existente oogafwijkingen geen contra-indicatie voor het opstarten van een biological. Een oogheelkundige screening vóór start van deze behandeling kan echter wel van toegevoegde waarde zijn, omdat een groot percentage van de patiënten al CE-gerelateerde OSD heeft – al dan niet met klachten. Onderzoek van Achten et al. heeft aangetoond dat patiënten met pre-existente oculaire pathologie of ooglidcezem een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van OSD als bijwerking tijdens behandeling met dupilumab. [5] Daarom adviseren we om pre-existente oculaire pathologie altijd uit te vragen vóór start van een biological en is het aan te raden om bij patiënten met deze risicofactoren een oogheelkundige screening te verrichten.

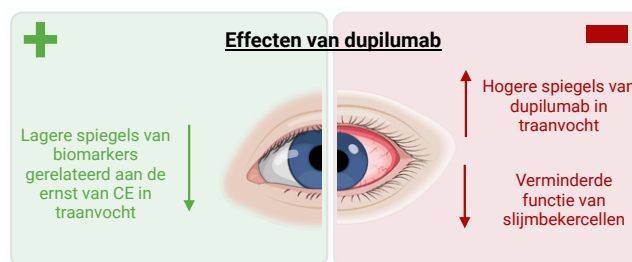
BEOORDELING VAN OSD

Met behulp van de *Utrecht Ophthalmic Inflammatory and Allergic disease* (UTOPIA)-score kan OSD beter in kaart gebracht worden. Deze score bestaat uit acht onderdelen die tijdens oogheelkundig onderzoek gescoord worden op basis van de ernst van inflammatie, waarbij de uiteindelijke score een optelsom is van deze onderdelen (figuur 1). Een belangrijk onderdeel van de UTOPIA-score is de beoordeling van de limbus. Vroegtijdige herkenning van limbale betrokkenheid bij OSD is namelijk van groot belang. Een limbitis wordt vaak gekenmerkt door limbale zwelling en limbale vascularisatie en kan onbehandeld leiden tot limbale stamceldeficiëntie, wat uiteindelijk kan resulteren in permanente visuele schade. [6]

HET ONDERLIGGEND MECHANISME VAN OSD

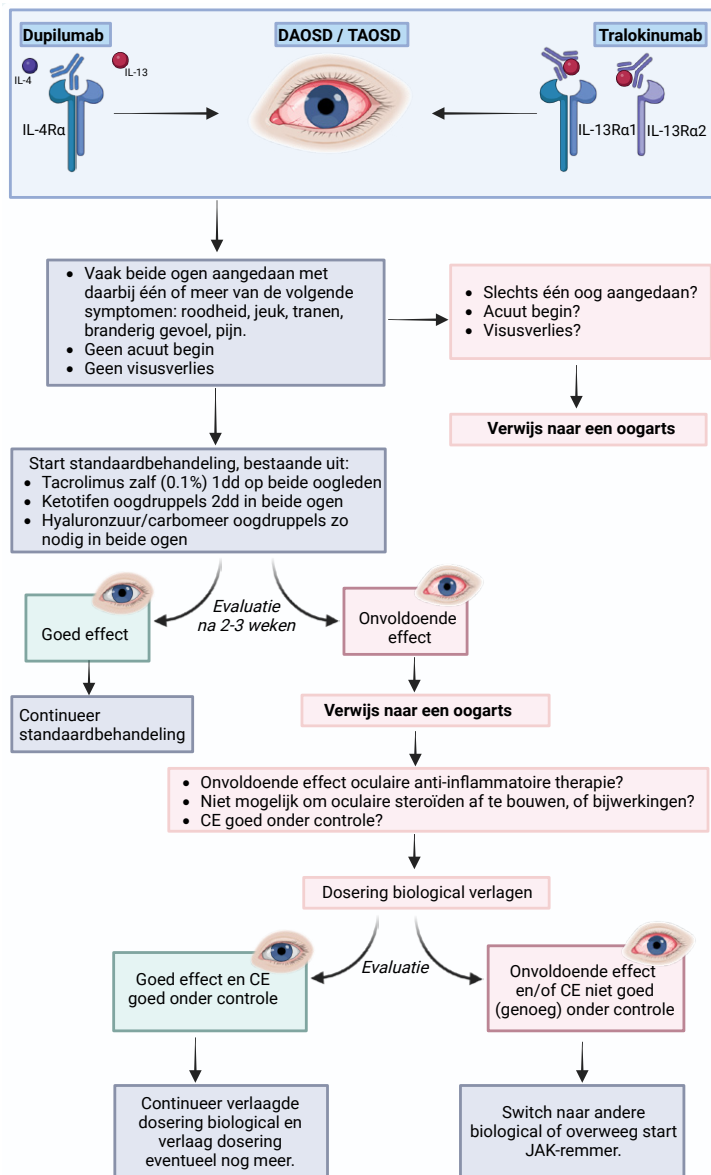
Het onderliggend mechanisme van OSD als bijwerking van behandeling met biologicals is nog niet volledig opgehelderd. Mogelijk speelt een tekort aan conjunctivale slijmbekercellen voor de start van de behandeling bij patiënten met CE hierbij een rol. [7] In recent onderzoek van onze groep werd namelijk gezien dat de functie van conjunctivale slijmbekercellen verslechtert gedurende behandeling met dupilumab, wat een extra probleem kan opleveren als het aantal slijmbekercellen al laag is. [8,9] Door het traanvocht van patiënten met CE

gedurende behandeling met dupilumab te onderzoeken is gebleken dat biomarkers die gerelateerd zijn aan de ernst van CE gedurende behandeling met dupilumab dalen. Echter, bij patiënten met matig tot ernstige *dupilumab-associated OSD* (DAOSD) bleken de dupilumab spiegels in het traanvocht significant hoger te zijn dan bij patiënten zonder of met milde DAOSD. Hieruit blijkt dat een verhoogde lokale beschikbaarheid van dupilumab in het oog een mogelijke rol speelt in het ontstaan van DAOSD. Figuur 2 laat schematisch de effecten van dupilumab op het oog zien.



Figuur 2. Effecten van dupilumab op het oog.

De resultaten van een recente in-vitro studie suggereren dat de proliferatie van conjunctivale slijmbekercellen beïnvloed wordt door zowel IL-4 als IL-13. [10] Ook zorgen beide cytokinen voor een verhoogde expressie van oculaire mucinen, de belangrijkste structurele moleculen in mucus, die een belangrijke rol spelen bij de bescherming van het epitheel van het oogoppervlak. [10] Aangezien tralokinumab specifiek werkt dan dupilumab door zich alleen te richten op IL-13, bestaat de hypothese dat zowel de proliferatie van slijmbekercellen als de expressie van mucinen in slijmbekercellen minder gestoord wordt waardoor mogelijk minder (ernstige) OSD zou kunnen ontstaan gedurende behandeling met tralokinumab. Hoewel in fase-3 trials met tralokinumab minder OSD wordt gerapporteerd vergeleken met fase-3 trials met dupilumab (respectievelijk 7,5% vs. 8,6-22,1%), kunnen deze trials niet één-op-één met elkaar worden vergeleken. [11] Toekomstig onderzoek, gebaseerd op gegevens uit de dagelijkse praktijk, zal inzicht kunnen geven in de mogelijke verschillen tussen dupilumab en tralokinumab. Een case-serie waarin vier



Figuur 3. Aanbevelingen voor het beleid bij OSD tijdens behandeling met dupilumab en tralokinumab bij patiënten met matig tot ernstig CE. Afkortingen: DAOSD; dupilumab-associated ocular surface disease, TAOSD; tralokinumab-associated ocular surface disease, CE; constitutioneel eczeem.

patiënten met DAOSD switchen van dupilumab naar tralokinumab laat zien dat oogklachten af kunnen nemen gedurende behandeling met tralokinumab en/of dat er minder potente oculaire medicatie nodig is om de klachten te behandelen. [11] Het wisselen van dupilumab naar tralokinumab bij het optreden van oculaire klachten kan dus de moeite waard zijn, al is er verder onderzoek nodig om hier harde uitspraken over te kunnen doen. Aangezien uit eerder onderzoek is gebleken dat ook een verhoogde lokale beschikbaarheid van dupilumab in het oog een mogelijke rol speelt in het ontstaan van DAOSD, zou ook een verhoogde lokale beschikbaarheid van tralokinumab een rol kunnen spelen bij het ontstaan van tralokinumab-associated OSD (TAOSD). Op dit moment zijn er geen gegevens bekend in de literatuur over patiënten met TAOSD die stoppen met tralokinumab en wisselen naar

dupilumab.

DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN OSD

Figuur 3 geeft schematisch onze aanbevelingen weer voor het beleid bij OSD tijdens behandeling met dupilumab en tralokinumab bij patiënten met matig tot ernstig CE. Een belangrijke eerste stap is het uitvragen van de klachten. Kenmerkend voor DAOSD/TAOSD is dat patiënten vaker klachten rapporteren dan bij OSD in het kader van CE. Vaak zijn beide ogen aangedaan met daarbij één of meer van de volgende symptomen: roodheid, jeuk, tranen, branderig gevoel, pijn. Bovendien hebben de klachten bij DAOSD/TAOSD geen acuut begin en treedt er bij aanvang geen visusverlies op. Mocht er sprake zijn van éézijdige klachten, een acuut begin van de klachten of visusverlies, dan adviseren wij de patiënt(e) door te verwijzen naar een oogarts. Als er op basis van de anamnese aan DAOSD/TAOSD wordt gedacht, adviseren wij te starten met een standaardbehandeling bestaande uit: tacrolimuszalf (0.1%) één keer per dag op beide oogleden, ketotifen oogdruppels twee keer per dag in beide ogen en hyaluronzuur/carbomeer oogdruppels zo nodig in beide ogen.

Bij onvoldoende effect van deze behandeling is het raadzaam patiënt(e) alsnog door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van inflammatie van de oogleden, conjunctiva en de limbus en het eventueel starten van meer potente oculaire medicatie, zoals anti-inflammatoire oogdruppels. Bij goede controle van CE is er ook een mogelijkheid om de dosering van dupilumab of tralokinumab te verlagen door bijvoorbeeld het interval te verlengen naar 300mg/4 weken. Als dat goed effect heeft op de oogklachten en het eczeem blijft tevens goed onder controle, kan de dosering eventueel nog verder verlaagd worden door het interval te verlengen naar 300mg/5-6 weken. Als het afbouwen van de dosering onvoldoende effect heeft op de oogklachten en/of het CE is niet goed (genoeg) onder controle, adviseren we te switchen naar een ander biological of een JAK-remmer.

De ernst van door een biological geïnduceerde OSD kan worden verminderd door vroegtijdige diagnose en behandeling. Om die reden is niet alleen een multidisciplinaire aanpak van oogklachten met betrokkenheid van zowel dermatoloog

TREFWOORDEN

Conjunctivitis - constitutioneel eczeem – dupilumab – tralokinumab – biologicals - ocular surface disease (OSD) - dupilumab-associated OSD (DAOSD) - tralokinumab-associated OSD (TAOSD)

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

MdB is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Almirall, Amgen, Aslan, Eli Lilly, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Pfizer, Regeneron en Sanofi. DB is spreker voor Sanofi Genzyme. MdG is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Almirall, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron en Sanofi.

als oogarts van belang, maar is ook het goed voorlichten van patiënten essentieel. Als patiënten goed ingelicht worden over de mogelijke oogklachten die kunnen ontstaan door het gebruik van een biological, kunnen de symptomen tijdig herkend worden en kan indien nodig behandeling gegeven worden.

LITERATUUR

1. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. Vol. 21, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Research. 2022;21–40.
2. Achten R, Thijs J, van der Wal M, et al. Dupilumab-associated ocular surface disease in atopic dermatitis patients: Clinical characteristics, ophthalmic treatment response and conjunctival goblet cell analysis. *Allergy*. 2023 Mar 29.
3. Gutermuth J, Delbeke H, Hillary T, et al. Beleid van oculaire manifestaties bij atopische dermatitis en dupilumab-geassocieerde conjunctivitis. *Skin (Los Angeles)*. 2021;24(1).
4. Achten R, Thijs J, van Luijk C, et al. Biomarkers in tear fluid of dupilumab-treated moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *Clinical & Experimental Allergy*. 2023 Feb 22;53(2):239–43.
5. Achten R, Van Luijk C, Van der Rijst L, et al. Identification of risk factors for dupilumab-associated ocular surface disease in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2022 Mar 10;102:adv00666.
6. Le Q, Xu J, Deng SX. The diagnosis of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf*. 2018 Jan;16(1):58–69.
7. Bakker D, Ariens L, Luijk C, et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2019 May 4;180(5):1248–9.
8. Achten R, Bakker D, van Luijk C, et al. Ocular surface disease is common in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *Clinical & Experimental Allergy*. 2022 Jun 18;52(6):801–5.
9. Achten R, Thijs J, van der Wal M, et al. Dupilumab-associated ocular surface disease in atopic dermatitis patients: Clinical characteristics, ophthalmic treatment response and conjunctival goblet cell analysis. *Allergy*. 2023 Mar 29.
10. Hansen P, Tollenaere M, Hedengran A, et al. IL-4 and IL-13 both contribute to the homeostasis of human conjunctival goblet cells in vitro. *Allergy*. 2022 Aug 6;77(8):2555–8.
11. Achten R, Dekkers C, Bakker D, et al. Switching from dupilumab to tralokinumab in atopic dermatitis patients with ocular surface disease: Preliminary case series. *Clinical & Experimental Allergy*. 2023 May 16;53(5):586–9.

CORRESPONDENTIEADRES

Coco Dekkers

E-mail: c.c.dekkers-8@umcutrecht.nl



Neonaat met een bont patroon aan lentigines: Carney Complex

S. Mekić¹, C.J. Nanninga¹, J.J. van der Smagt², M. de Graaf³

Bij pigmentvlekken op de huid bij een pasgeborene heeft de dermatoloog vaak een brede differentiaal diagnose, waaronder diverse genodermatosen. Het tijdig stellen van de juiste diagnose kan consequenties hebben voor screening en follow up van patiënt en (toekomstige) familieleden. Deze casus laat zien hoe bij een neonaat die aanvankelijk verdacht werd van neurofibromatose type 1 uiteindelijk de zeldzamere diagnose Carney Complex werd gesteld.

CASUS

Een vier weken oude neonaat werd door een perifeer dermatoloog verwezen in verband met multipale pigmentvlekken verdacht voor neurofibromatose type 1. Rondom de geboorte waren ouders meerdere bruine vlekjes op de huid van het meisje opgevallen. De zwangerschap was ongecompliceerd verlopen en het meisje was het tweede kind van ouders. Ouders waren niet consanguin en de familieanamnese vermeldde geen bijzonderheden. Het meisje liet tot op heden een normale (neurologische) ontwikkeling zien.

Top-teen onderzoek liet verspreid over romp en ledematen acht lenticulaire, licht bruine, scherp begrensde, ovale tot lineaire maculae zien (figuur 1 en 2). Bij dermatoscopie werd een wat grillig pigmentnetwerk geobserveerd (figuur 3). Er werden geen andere kenmerken van neurofibromatose gezien, zoals (plexiforme) neurofibromen of axillary freckling. Daarnaast werden er geen dysmorphe kenmerken waargenomen.

Klinisch vonden wij de bevindingen bij lichamelijk onderzoek niet typisch voor café-au-lait maculae (CALM) en dachten wij niet aan neurofibromatose type 1. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan lentigines (mogelijk in het kader van een lentiginose, zoals Carney Complex (CNC), Noonan syndroom met multipale lentigines (LEOPARD syndroom) en Peutz-Jeghers syndroom (PJS)) [1], naevi naevocellularis en hypermelanosis nno. Patiënte werd besproken in ons multidisciplinair overleg (MDO) genodermatosen, waar werd bevestigd dat de pigmentafwijkingen niet verdacht waren voor neurofibromatose type 1, maar beter zouden passen bij lentigines in plaats van CALM.

Patiënte werd derhalve naar de klinisch geneticus verwezen voor genetische diagnostiek en uitleg aan ouders. In een gen

panel van ~630 genen voor erfelijke huidziekten werden o.a. de volgende genen onderzocht; PPKAR1A (CNC), STK11 (PJS syndroom), PTEN (PTEN overgrowth hamartoma syndroom –Cowden), PTPN11, RAF1/BRAF (LEOPARD syndroom), NF1 (neurofibromatose type1) en SASH1 (DUH1). Bij patiënte



Figuur 1. Overzichtsfoto waarop twee gehyperpigmenteerde maculae op de thorax zichtbaar zijn.

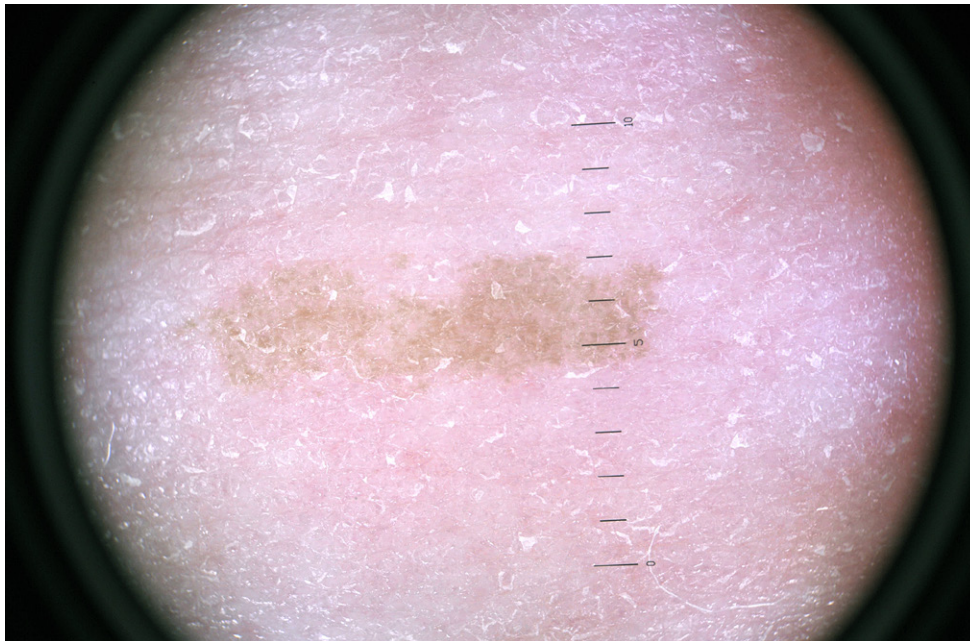


Figuur 2: Detailfoto thorax met een tweetal gehyperpigmenteerde maculae.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

² Klinisch geneticus, afdeling Genetica, UMC Utrecht

³ (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis



Figuur 3: Dermatoscopisch beeld van gehyperpigmenteerde macula op de thorax

werd in het *PPKAR1A* gen een deletie (c.932_933del p.Glu-311Valfs*3) gevonden die een frameshift en een voortijdige stop tot gevolg heeft. Dit leidt waarschijnlijk tot messenger RNA decay, en volledig verlies van functie van de aangedane *PPKAR1A* kopie. Deze mutatie is nooit gevonden in duizenden gezonde controles, maar ook niet eerder beschreven bij ziekte. De aard en het verwachte effect van de mutatie passen volkomen binnen het mutatiespectrum dat wordt waargenomen bij Carney Complex type 1 (CNC1).

BESPREKING

CNC is een zeldzame autosomaal dominante aandoening waarbij er sprake kan zijn van lentigines en multipele (endocriene) neoplasieën. [2] Wereldwijd zijn er tot op heden circa 700 gevallen beschreven. Er zijn 2 loci ontdekt voor CNC, namelijk het CNC1 locus op chromosoom 17q22–24 waar het *PPKAR1A* gen ligt, en het CNC2 locus op chromosoom 2p16 waar nog geen gen is ontdekt. [2] In de meeste gevallen betreft het een mutatie in het *PPKAR1A* gen die leidt tot verlies van functie van één van beide kopieën van het *PPKAR1A* gen en dus tot CNC1.

Gemiddeld erven ongeveer 7 van de 10 mensen met CNC1 de aanleg van één van beide ouders, en bij ongeveer 3 op de 10 is de mutatie de novo ontstaan. Bij deze casus bleek na genetische diagnostiek dat vader van patiënte dezelfde mutatie, en dus ook CNC1, heeft.

Klinische manifestaties van CNC ontwikkelen zich langzaam door de kinderjaren heen waarbij er een piek is in de adolescentie. In een cohortstudie van 235 patiënten was de mediane leeftijd waarop de diagnose CNC werd gesteld 23 jaar. [3] Er is een grote heterogeniteit in het ziektebeeld, waarbij de hoeveelheid verschijnselen en de ernst hiervan zich niet laat voorspellen.

CNC1 wordt klassiek gekenmerkt door hyperpigmentaties van de huid of slijmvliezen van de mond, ogen of genitaal. Deze afwijkingen kunnen vanaf de geboorte aanwezig zijn en overal op het lichaam voorkomen. De lentigines zijn vaak het eerste en soms het enige symptoom bij CNC1 en komen in 70-80% van de gevallen voor. Andere veel voorkomende huidafwijkingen zijn onder andere blue naevi en cutane myxomen.

Naast de beschreven klassieke huidafwijkingen kunnen er ook afwijkingen in andere organen voorkomen. Cardiale myxomen zijn de meest voorkomende niet-cutane afwijkingen en komen in 20-40% van de patiënten voor bij een gemiddelde leeftijd van 20 jaar. [4] Cardiale myxomen zijn verantwoordelijk voor meer dan 50% mortaliteit in CNC. Borst myxomen bij vrouwen komen in circa 20% van de gevallen voor. [2] De meest voorkomende endocriene afwijking is een primaire gepigmenteerde nodulaire adrenale dysplasie (PPNAD) in de bijnier en komt voor in 25-60% van de gevallen. Dit kan leiden tot het syndroom van Cushing. Een ander orgaan dat vaker betrokken is, is de hypofyse. Circa 12% van de patiënten ontwikkelt acromegalie. Meer dan de helft van de patiënten met CNC ontwikkelt een cysteuze of multijnodulaire schildklier, met name folliculaire adenomen worden beschreven. [3] Bij circa 40% van de mannen is er sprake van grootcellig verkalkende sertoli-cel tumoren, welke meestal asymptomatisch zijn. [5] Ovariële afwijkingen, zoals cysten en adenomen komen in circa 14-66% van de vrouwen voor. [6] Andere zeldzame afwijkingen die in minder dan 10% van de gevallen voorkomen zijn osteochondromyxomen en schwanomen. [7,8] Daarnaast zijn er sporadische casus beschreven bij CNC patiënten met o.a. pancreas-, hepatocellulaire, colon- en maagcarcinomen alsook adenomen. [2,3,5]

De follow-up vindt plaats bij meerdere specialisten en is afhankelijk van leeftijd en geslacht. [2,9] Over het algemeen

vinden er met regelmaat screenende echo's plaats van meerdere organen (hart, testes, ovaria, schildklier) en screenend urineonderzoek (op onder andere IGF-1 en vrij cortisol).

Voorheen werd de gemiddelde levensverwachting rond de 55 jaar geschat, maar met goede follow-up kan de levensverwachting van CNC-patiënten normaal zijn. [9] Hart-gerelateerde afwijkingen, post-operatieve complicaties na onder andere cardiale chirurgie en het metastaseringsrisico van bijvoorbeeld het melanotische schwannoom kunnen de prognose verslechteren. [3]

Bij de hierboven beschreven casus is de diagnose CNC1 tijdig gesteld en wordt patiënte nu nauwlettend vervolgd. Bij aanvullend cardiologisch en endocrinologisch onderzoek werden tot op heden (nog) geen afwijkingen gevonden bij deze inmid-

dels bijna 2-jarige patiënte. Ook voor familieleden heeft de diagnose verstrekkende gevolgen gehad, omdat bij vader ook de diagnose CNC1 kon worden gesteld. Vader had bij dermatologische evaluatie net als zijn dochter een beperkt aantal lenticulaire egaal bruin gepigmenteerde maculae. Daarnaast liet screening bij de cardioloog en endocrinoloog geen CNC-verschijnselen zien, behalve mannelijke subfertiliteit. Dit is een minder bekend symptoom van CNC. [10] Zijn beide kinderen werden geboren na IVF (In Vitro Fertilisatie) en ICSI (Intracytoplasmatic Sperm Injection).

Bij onbegrepen pigmentafwijkingen op jonge leeftijd is het dan ook aangewezen de mogelijkheid van een genodermatose te overwegen en de patiënt te verwijzen naar een genodermatosen-spreekuur voor eventuele aanvullende (genetische) diagnostiek en genetisch advies/counseling.

LEERPUNTEN

- Denk bij lentigineuze huidafwijkingen (bij een neonaat) of atypische CALM ook aan lentiginosen.
- Bij CNC1 kunnen er naast hyperpigmentaties op huid en slijmvlies, ook blue naevi en cutane myxomen voorkomen.
- Het is belangrijk tijdig de juiste diagnose te stellen, omdat dit consequenties heeft voor follow up en screening op maligniteiten, zoals (endocriene) neoplasieën in o.a. hart, schildklier, testes, ovaria, bijnier en hypofyse.
- Mannelijke subfertiliteit is een vaak over het hoofd gezien verschijnsel bij CNC1.
- Daarnaast kan de diagnose consequenties hebben

voor (toekomstige) familieleden, waardoor genetische counseling is aangewezen.

- Voorheen werd de gemiddelde levensverwachting van CNC-patiënten rond de 55 jaar geschat, maar met goede follow-up kan deze tegenwoordig normaal zijn.

TREFWOORDEN

Lentigines – Lentiginosen – Carney Complex (CNC) – neonaat – endocriene neoplasieën – café au lait macula (CALM)

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. de Graaf M. Pigmentvlekken bij kinderen als uiting van een syndroom, een klinische benadering. *NTvDV*. 2022:4.
2. Kamilaris CDC, Fauz FR, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):156-64.
3. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(9):4041-6.
4. Espiard S, Bertherat J. Carney complex. *Front Horm Res*. 2013;41:50-62.
5. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2085-91.
6. Stratakis CA, Papageorgiou T, Premkumar A, Pack S, Kirschner LS, Taymans SE, et al. Ovarian lesions in Carney complex: clinical genetics and possible predisposition to malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4359-66.
7. Carney JA, Boccon-Gibod L, Jarka DE, Tanaka Y, Swee RG, Unni KK, et al. Osteochondromyxoma of bone: a congenital tumor associated with lentigines and other unusual disorders. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(2):164-76.
8. Watson JC, Stratakis CA, Bryant-Greenwood PK, Koch CA, Kirschner LS, Nguyen T, et al. Neurosurgical implications of Carney complex. *J Neurosurg*. 2000;92(3):413-8.
9. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M85-97.
10. Burton KA, McDermott DA, Wilkes D, Poulsen MN, Nolan MA, Goldstein M, et al. Haploinsufficiency at the protein kinase A RI alpha gene locus leads to fertility defects in male mice and men. *Mol Endocrinol*. 2006;20(10):2504-13.

CORRESPONDENTIEADRES

Marlies de Graaf

E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl