Behandeling van epidermale differentiatiestoornissen: van publicatie naar patiënt

Otte Borghouts[1], Anna Pasmooij[2,3], Julia Clabbers[4], Antoni Gostyński[4]

Voor patiënten met epidermale differentiatiestoornissen (EDDs), een groep aandoeningen waartoe onder andere ichthyosis en palmoplantaire keratodermieën behoren, was de boodschap jarenlang: er bestaan geen goede behandelingen, hooguit symptoombestrijding. Maar dat beeld begint te kantelen door onder andere de toepassing van biologicals, JAK-remmers, enzymvervangende therapieën en gentherapieën. Nieuwe inzichten in de moleculaire mechanismen achter aandoeningen zoals *SPINK5*-sEDD (Netherton syndroom), *ATP2A2*-nEDD (morbus Darier) en erfelijke palmoplantaire keratodermieën (pEDDs) hebben geleid tot een groeiend aantal gerichte therapieën, soms met bijzonder positieve resultaten. De grootste uitdaging is tegenwoordig niet altijd het vinden van een potentiële behandeling, maar het daadwerkelijk toegankelijk maken van die behandeling voor de patiënt. Hoe vertaal je een veelbelovende publicatie naar de spreekkamer? En wat is ervoor nodig om innovatieve therapieën buiten de reguliere zorg vergoed en verantwoord toe te passen?

Introductie

Epidermale differentiatiestoornissen (EDDs) vormen een heterogene groep erfelijke huidaandoeningen waarbij de differentiatie en barrièrefunctie van de epidermis zijn verstoord. De in 2025 geïntroduceerde, op pathogenese-gebaseerde classificatie onderscheidt niet-syndromale, syndromale en palmoplantaire EDDs. [1] Hieronder vallen aandoeningen die voorheen onder meer werden aangeduid als ichthyosis, palmoplantaire keratodermieën (PPK), morbus Hailey-Hailey en morbus Darier. [1] Deze nieuwe classificatie beoogt genetische diagnostiek en de ontwikkeling van gerichte therapieën te bevorderen. [1] De behandeling van EDDs bestaat namelijk vooral uit symptoombestrijding met emolliens, keratolytica, lokale ontstekingsremmers en lokale of systemische retinoiden (voor een samenvatting van de meest recente managementrichtlijnen, zie Debeuf et al. in ditzelfde nummer). [2,3] Deze behandelingen zijn vaak beperkt effectief en grijpen niet aan op het onderliggende ziektemechanisme. [4] In de afgelopen jaren zijn echter nieuwe inzichten opgedaan omtrent de pathofysiologie van EDDs. [4] Zo liet immuunfenotypering verhoogde activatie van de Th17/IL-23-as zien bij verschillende EDD-subtypen. [4] Dit heeft vervolgens de rationale gevormd voor behandeling met biologicals die oorspronkelijk voor psoriasis of atopisch eczeem zijn ontwikkeld. [4] Deze toepassing van bestaande geneesmiddelen voor een andere indicatie, ook wel *drug repurposing* genoemd, is vaak substantieel sneller en goedkoper dan het ontwikkelen van een nieuw medicijn. Biologicals blijken in ongeveer 18-46% effectief bij EDDs. [5] Ook JAK-inhibitoren, zoals tofacitinib en upadacitinib, tonen positieve effecten in 3D-modellen en enkele case-reports. [6] Naast hergebruik van bestaande medicijnen wordt ook gewerkt aan nieuwe gerichte behandelopties, zoals enzymvervangende therapieën en gentherapie. [4] Voorbeelden van gentherapeutische strategieën zijn retrovirale TGM1-correctie, adenine-base-editing van TGM1 en ABCA12-gentransfer, die preklinisch zijn onderzocht, evenals de HSV-1-vector KB105, die in fase 1-2 klinisch onderzoek is getest. [7] Hoewel de bewijskracht soms nog beperkt is, komen er voor EDDs dus steeds vaker rationele behandelopties.

Casus: van bewijs naar behandeling

In de dagelijkse praktijk kan een potentiële, gerichte therapie echter niet altijd direct aan de patiënt worden voorgeschreven. Zo blijkt ook uit de volgende casus. Een 42-jarige man met genetisch bevestigde *SLURP1*-pEDD (PPK type Mal de Meleda) werd verwezen in verband met zeer uitgebreide

1. Arts-onderzoeker, afdeling dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), Expertisecentrum voor Genodermatosen, Maastricht
2. Hoofd van de afdeling Wetenschap bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Utrecht
3. Universitair hoofddocent Bètawetenschappen, farmaceutische wetenschappen en farmaco-epidemiologie en klinische farmacologie, universiteit Utrecht, Utrecht
4. Dermatoloog, afdeling dermatologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), Expertisecentrum voor Genodermatosen, Maastricht



Afbeelding 1. Klinische presentatie van patiënt met SLURP1-pEDD, gekenmerkt door diffuse hyperkeratose met onderliggend erytheem op de handen (a, b) en voeten (c), voorafgaand aan behandeling middels erlotinib.

transgradiënte hyperkeratose van de handen en voeten (afbeelding 1). De klachten waren fors beperkend in het dagelijks leven en de patiënt rapporteerde een NRS-pijnscore van 8. Hij werd eerder off-label behandeld met adalimumab op code 970 (*zie hieronder 'Vergoeding extramurale off-label medicatie', weesindicatie*) met onvoldoende effect. Vanwege de hoge ziektelast en het ontbreken van effectieve alternatieven werd behandeling met erlotinib, een tyrosinekinaseremmer, overwogen. Erlotinib is geregistreerd voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom, maar in de literatuur diverse malen beschreven als effectieve behandeling voor pijnlijke pEDDs, zoals *TRPV3*-pEDD (Olmsted syndroom), *KRT6A*- en *KRT16A*-pEDD-PC (Pachyonychia congenita). [8,9] De rationale hiervoor is gebaseerd op de blokkade van de epidermal growth factor receptor signaalcascade. Immunohistochemisch onderzoek toonde aan dat deze signaalcascade bij diverse pEDDs, waaronder *SLURP1*, verhoogd tot expressie komt. Omdat dit geen standaardindicatie betreft, werd een gemotiveerd verzoek tot vergoeding bij de zorgverzekeraar gedaan. De aanvraag werd echter afgewezen omdat de zorgverzekeraar de 'stand van de wetenschap en praktijk' (SWP) voor deze indicatie onvoldoende aangetoond achtte. Hoewel dit binnen het huidige beoordelingskader verklaarbaar is, vormt de zeldzaamheid van *SLURP1*-pEDD een belangrijk knelpunt: robuust klinisch bewijs is nauwelijks haalbaar. Behandeling met gestructureerde evaluatie van effectiviteit en veiligheid kan in dergelijke situaties zowel de patiëntenzorg als verdere bewijsvorming ondersteunen. De verzekeraar stelde vervolgens een gefaseerde route voor: de eerste twaalf behandelweken betaald vanuit de Beschikbaarheidsbijdrage Academische Zorg (BBAZ), waarna op basis van de gedocumenteerde behandelrespons opnieuw vergoeding vanuit de zorgverzekeraar aangevraagd kan worden. Hierop kon patiënt deze alsnog starten met deze behandeling.

Theoretisch kader

Registratiestatus en voorwaarden off-label voorschrijven

De eerste stap is het vaststellen van de registratiestatus via de geneesmiddeleninformatiebank van het College ter Beoordeling-Geneesmiddelen (CBG). [10] Of een geneesmiddel *off-label*, buiten de goedgekeurde indicaties, kan worden voorgeschreven, hangt af van de professionele standaard binnen de beroepsgroep. Daarbij is met name van belang of de toepassing wordt ondersteund door een landelijke richtlijn, standaard of protocol. [10] Wanneer een toestemmend protocol nog in ontwikkeling is, is onder andere overleg met een apotheker noodzakelijk. [10] Ontbreekt een standaard of protocol, dan is off-label voorschrijven volgens de IGJ in beginsel niet mogelijk buiten onderzoeksverband. [10]

Vergoeding extramurale off-label medicatie

De bekostiging van off-label medicatie verloopt via een apart verzekerings- en bekostigingstraject. Het type geneesmiddel (extramuraal of intramuraal) speelt hierbij een rol. Extramurale geneesmiddelen zijn op recept van een arts verkrijgbaar bij de apotheek. [11] Deze geneesmiddelen komen voor vergoeding uit het basispakket in aanmerking als deze door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) zijn geselecteerd en opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). [11] Het Zorginstituut Nederland (ZIN) en Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseren hierin. [11] Soms zijn er aanvullende voorwaarden gesteld aan vergoeding (zogenoemde bijlage 2-medicatie). [11] Het kan bijvoorbeeld gaan om het beperken van vergoeding tot bepaalde indicaties of patiëntengroepen. De wijze waarop wordt gecontroleerd of aan de aanvullende vergoedingsvoorwaarden wordt voldaan, verschilt per geneesmiddel. [12] Afhankelijk van het middel kan: 1) geen aanvullende toetsing nodig zijn; 2) controle door de apotheek plaatsvinden aan de hand van een apotheekinstructie; 3) een artsenverklaring in combinatie met

een apotheekinstructie vereist zijn; of 4) beoordeling door de zorgverzekeraar nodig zijn. [12]

Voor een aantal geneesmiddelen bestaat daarnaast een bijzondere vergoedingsmogelijkheid bij een niet-geregistreerde, zeer zeldzame indicatie, ook wel 'weesindicatie' genoemd (code 970). [12,13] Hiervoor geldt onder meer dat:

- De aandoening in Nederland niet vaker voorkomt dan 1: 150.000 inwoners.
- De werkzaamheid van het geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd.
- Er in Nederland geen andere behandeling (beschikbaar) is voor die indicatie.

Een voorbeeld betreft zileuton bij *ALDH3A2*-sEDD (Sjögren-Larsson syndroom). De behandelend arts kan voor dergelijke aanvragen rechtstreeks bij de zorgverzekeraar een gemotiveerde vergoedingsaanvraag indienen.

Vergoeding van intramurale off-label medicatie

Intramurale geneesmiddelen worden toegepast als onderdeel van een medisch-specialistische behandeling. [14] In plaats van het GVS moeten deze, om in aanmerking te komen voor vergoeding uit het basispakket, voldoen aan de SWP. [14] Dit wettelijke criterium houdt in dat voldoende bewijs beschikbaar moet zijn over de effectiviteit van de behandeling. [14] Dit geldt zowel voor geregistreerd als voor off-labelgebruik.
De kosten van intramurale geneesmiddelen worden in beginsel bekostigd via het DBC-zorgproduct. [14] Wanneer onzekerheid bestaat over de aanspraak of bekostiging, kan het ziekenhuis vooraf toestemming bij de zorgverzekeraar vragen. De procedure hiervoor verschilt per zorgverzekeraar.

Voor bepaalde geneesmiddelen binnen de medisch-specialistische zorg is een afzonderlijke *add-onprestatie* vastgesteld. De kosten van het geneesmiddel kunnen afzonderlijk, naast het DBC-zorgproduct, bij de zorgverzekeraar worden gedeclareerd. [15] Een add-on is daarmee vooral een wijze van bekostiging en declaratie. [15] Biologicals, maar ook erlotinib zoals in het voorbeeld, zijn add-on geneesmiddelen. Bijbehorende indicaties van een add-on geneesmiddel zijn vastgelegd in de add-ondatabank. Deze gegevens worden gepubliceerd in de G-standaard van Z-index, een geneesmiddelendatabank. [13,15] In de G-standaard is per indicatie de aanspraakstatus opgenomen. Een positieve aanspraakstatus ('Ja') betekent dat het geneesmiddel voor die indicatie als verzekerde zorg kan worden gedeclareerd. [15] Voor een off-label indicatie geldt een aparte route. Wanneer een add-on geneesmiddel structureel voor een off-label indicatie bij een patiëntengroep wordt toegepast, kan de betreffende wetenschappelijke vereniging deze indicatie ter beoordeling indienen bij de Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen (CieBAG) van Zorgverzekeraars Nederland. [15] De CieBAG beoordeelt op populatieniveau of de toepassing voldoet aan de SWP. [15] Bij een positieve beoordeling wordt de off-label indicatie in de G-standaard verwerkt en kan deze als add-on worden gedeclareerd.

Ontbreekt een positieve aanspraakstatus, dan kan voor een individuele patiënt een machtiging bij de zorgverzekeraar worden aangevraagd. [15] Een vergoedingsaanvraag bij de zorgverzekeraar bevat bij voorkeur de bevestigde diagnose en ziektelast; eerder toegepaste behandelingen en het ontbreken van alternatieven; de mechanistische rationale en beschikbare literatuur; verwachte voordelen en risico's; een nulmeting en gestandaardiseerde uitkomstmaten; start-, evaluatie- en stopcriteria; en een plan voor veiligheidsmonitoring. [12,14]

Ontbrekende vergoeding vanuit zorgverzekeraar

Wanneer een zorgverzekeraar de vergoedingsaanvraag afwijst, zijn er nog enkele andere mogelijke routes, waaronder een intern ziekenhuis- of innovatiebudget, academische instellingsgelden, financiering via onderzoek of subsidie of ondersteuning door een fabrikant. Een universitair medisch centrum (UMC) kan soms intern onderzoeken of tijdelijke financiering past binnen middelen voor topreferente academische zorg, waaronder de BBAZ. Deze middelen ondersteunen onder meer het ontwikkelen en evalueren van nieuwe behandelingen voor complexe patiënten zonder passende standaardbehandeling binnen de academische zorgsetting. BBAZ is geen individuele aanspraak of rechtstreeks aan te vragen vergoeding, maar een vorm van instellingsfinanciering waarover het UMC zelf besluit. [16]

Pakketsluis

Een afzonderlijke beperking geldt voor geneesmiddelen in de 'pakketsluis'. Een middel (of indicatie) in de sluis is tijdelijk wettelijk uitgesloten van het basispakket. Vergoeding wordt pas mogelijk nadat de sluisprocedure is afgerond, vaak na afspraken over gepast gebruik en prijsonderhandelingen.
Een geneesmiddel kan daarbij voor nieuwe en toekomstige indicaties in de sluis blijven, terwijl reeds toegelaten indicaties expliciet van de sluis zijn uitgezonderd. Ook geprotocolleerd of gestandaardiseerd off-labelgebruik kan hierbij als een nieuwe indicatie worden beschouwd. Hierdoor kan hetzelfde geneesmiddel voor de ene indicatie wel en voor een andere, nieuwe off-label indicatie niet uit het basispakket worden vergoed. Zo is guselkumab voor plaque psoriasis bij volwassenen uitgezonderd van de sluis, terwijl de toepassing bij kinderen en adolescenten vanaf 6 jaar in augustus 2026 nog in de sluis is opgenomen. Behandeling met middelen in de sluis is alleen mogelijk wanneer een andere partij de kosten draagt, bijvoorbeeld een onderzoekssponsor, fabrikant of het ziekenhuis zelf. [17]

Vergoeding van niet-geregistreerde en experimentele geneesmiddelen

Vergoeding van medicatie die tijdelijk niet verkrijgbaar is, een middel zonder handelsvergunning in Nederland (of de Europese Unie), een experimenteel middel waarvoor nog registratieonderzoek loopt of een apotheekbereiding verloopt grofweg via twee routes: de levering op artsenverklaring (*Named Patient Use*, NPU) en een *Compassionate Use Programma* (CUP). [10]

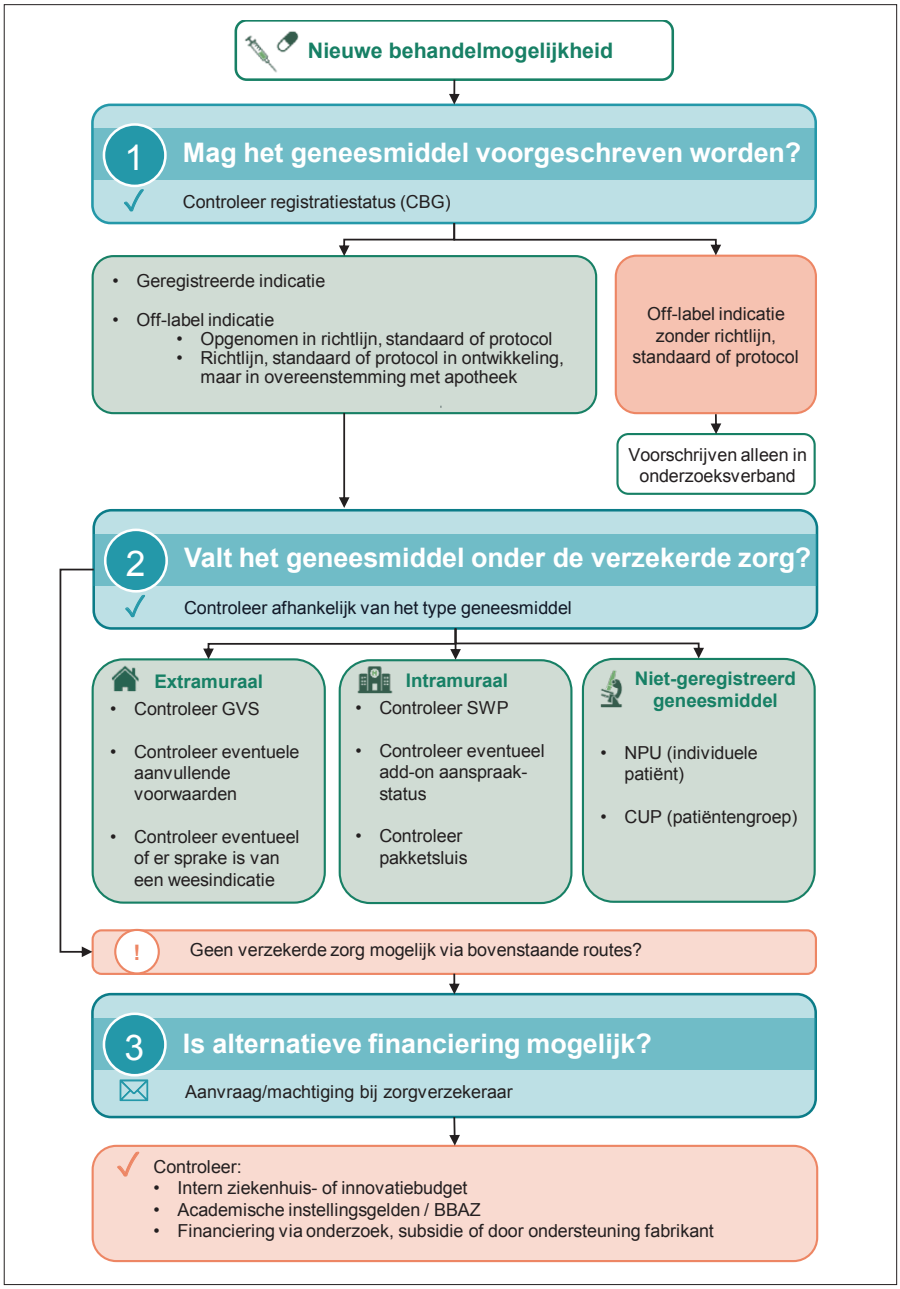
De levering op artsenverklaring is bedoeld voor individuele patiënten voor wie behandeling met in Nederland toegelaten en beschikbare geneesmiddelen niet mogelijk is. [10] De

behandelend arts doet een toestemmingsaanvraag bij de IGJ. Vergoeding is hiermee niet automatisch gegarandeerd. [18]

Een CUP is bedoeld voor een groep patiënten met een chronische, ernstig invaliderende of levensbedreigende aandoening die onvoldoende met een geregistreerd middel kan worden behandeld. [10,18] Bovendien moet voor dit middel een registratieaanvraag zijn ingediend of moet er klinisch onderzoek naar het middel lopen. De fabrikant dient zelf de aanvraag in bij de CBG. De kostenverdeling moet binnen het programma worden vastgelegd en kan bij de fabrikant, het ziekenhuis, de verzekeraar of een andere financierder liggen. [10]

Conclusie

Voor EDDs ontstaan door nieuwe moleculaire inzichten en drug repurposing steeds meer gerichte behandelopties, zoals off-label toepassing van biologicals of proteïnekinaseremmers, waaronder erlotinib. De toepassing hiervan is in de praktijk echter complex en tijdrovend vanwege vereisten rondom off-label voorschrijven, wetenschappelijke onderbouwing en bekostiging. Juist omdat deze routes niet bij iedere zorgverlener bekend zijn, blijven mogelijkheden soms onbenut. UMC's en expertisecentra spelen hierbij een belangrijke rol door het afwegen van behandelopties en het verkennen van mogelijke routes voor vergoeding of andere toegang tot een geneesmiddel. Ook patiënten en patiëntenorganisaties kunnen hieraan bijdragen door ziektelast, behandelprioriteiten en relevante uitkomsten vanuit patiëntperspectief in te brengen. Overleg met een expertisecentrum kan helpen om behandelopties en mogelijke vergoedingsroutes zorgvuldig te beoordelen.



Afbeelding 2. Stroomschema voor off-label voorschrijven en vergoeding. Deze figuur is gemaakt door de auteurs, waarbij sommige illustratieve onderdelen zijn vervaardigd met behulp van ChatGPT en BioRender.

Leerpunten

- Moleculaire inzichten in de pathofysiologie creëren nieuwe behandelmogelijkheden voor epidermale differentiatiestoornissen (voorheen bekend als o.a. ichthyosis, palmoplantaire keratodermie, Morbus Darier en Morbus Hailey-Hailey).
- Het organiseren van toegang tot die therapie kan in de praktijk een uitdaging vormen.
- Klinische zorg, onderzoek en organisatie van financiering zijn natuurlijkerwijs met elkaar verbonden bij zeldzame huidaandoeningen zoals EDDs.

Trefwoorden

Epidermale differentiatiestoornissen – innovatieve therapieën – off-label behandeling – vergoeding

Gemelde (financiële) belangenverstrengeling

Geen

Financiële ondersteuning

De auteurs ontvingen geen financiële ondersteuning voor de totstandkoming van dit manuscript.

AI statement

Tijdens het opstellen van dit manuscript heeft auteur OB ChatGPT (OpenAI) gebruikt ter ondersteuning van de taalkundige redactie, onder meer door suggesties te vragen voor mogelijke verbeteringen in formulering, stijl en leesbaarheid. Deze suggesties zijn door de auteur kritisch beoordeeld en, waar passend, aangepast en verwerkt. De auteur heeft alle AI-ondersteunde tekstuele en visuele bijdragen gecontroleerd en blijft volledig verantwoordelijk voor de inhoud, juistheid en integriteit van het manuscript.

Literatuur

1. *Hernández-Martín Á, et al. A proposal for a new pathogenesis-guided classification for inherited epidermal differentiation disorders. British Journal of Dermatology. 193.3 (2025):544-548.*
2. *Mazereeuw-Hautier J, Paller AS, Dreyfus I, Sprecher E, et al. Management of congenital ichthyoses: guidelines of care: Part one: 2024 update, British Journal of Dermatology, Volume 193, Issue 1, July 2025:16–27.*
3. *Has C, et al. Consensus recommendations for management of Darier Disease: A practical approach. Dermatology and Therapy, (2026):1-32.*
4. *Joosten MDW, Clabbers JMK, Jonca N, Mazereeuw-Hautier J, Gostyński AH. New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. Orphanet J Rare Dis. 2022 Jul 15;17(1):269. doi: 10.1186/s13023-022-02430-6. PMID: 35840979; PMCID: PMC9287901.*
5. *Mazereeuw-Hautier J, Granier Tournier C, Hernández-Martín A, et al. Biologics in congenital ichthyosis: are they effective? Br J Dermatol. 2025;192:327–334.*
6. *Lin YC, Hong YK, Aala WJF, Hitomi K, Akiyama M, McGrath JA, Hsu CK. Tofacitinib ameliorates skin inflammation in a patient with severe autosomal recessive congenital ichthyosis. Clin Exp Dermatol. 2024 Jul 19;49(8):887-892. doi: 10.1093/ced/llae080. PMID: 38469681.*
7. *Koutsoukos SA, Bilousova G. Highlights of gene and cell therapy for epidermolysis bullosa and ichthyosis. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Sep;14(9):2379-2392. doi: 10.1007/s13555-024-01239-4. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39112824; PMCID: PMC11393223.*
8. *Basset J, Marchal L, Hovnanian A. EGFR signaling is overactive in pachyonychia congenita: effective treatment with oral erlotinib. Journal of Investigative Dermatology. 143.2 (2023): 294-304.*
9. *Greco C, et al. Use of epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib to treat palmoplantar keratoderma in patients with Olmsted syndrome caused by TRPV3 mutations. JAMA dermatology. 156.2 (2020): 191-195.*
10. *Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. (2026, May 13). Standpunt IGJ over off-label voorschrijven. Ministerie Van Volksgezondheid, Welzijn En Sport.*
11. *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2023, March 20). Vergoeding van extramurale geneesmiddelen (GVS). Ministerie Van Volksgezondheid, Welzijn En Sport.*
    Zorgverzekeraars Nederland. (2024, November 27).
12. *ZN formulieren - Zorgverzekeraars Nederland. https://www.zn.nl/zn-formulieren/*
13. *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2026, August 18). Excel-bestand Add-on GS september 2026. Ministerie Van Volksgezondheid, Welzijn En Sport. https://www.farmatec.nl/documenten/2026/08/18/excel-bestand-add-on-gs-september-2026*
14. *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2025c, December 2). Beoordeling van nieuwe zorg. Ministerie Van Volksgezondheid, Welzijn En Sport.*
15. *Zorgverzekeraars Nederland. (2025, June 18). CieBAG-criteria en standpunten - Zorgverzekeraars Nederland.*
16. *Beleidsregel Beschikbaarheidbijdrage academische zorg 2026 - BR/REG-26142 - Nederlandse Zorgautoriteit. (n.d.).*
17. *Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. (2026, May 7). Sluis voor dure geneesmiddelen. Ministerie Van Volksgezondheid, Welzijn En Sport.*
18. *Timmerman A, et al. Factors influencing pharmaceutical companies' decisions to pursue compassionate use programs in the EU: a qualitative study in The Netherlands. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice. 19.1 (2026): 2605391.*

Correspondentieadres

Otte Borghouts

E-mail: genodermatose@mumc.nl