



Het beleid bij moeilijk behandelbaar handeczeem

M.L.A. Schuttelaar

Handeczeem is een veelvoorkomende ziekte. In de algemene bevolking werd in Zweden een éénjaarsprevalentie van 9,7% gevonden en in Noorwegen werd een levensprevalentie van 11,3% gerapporteerd. [1,2] De prevalentie van handeczeem is hoger bij vrouwen dan bij mannen, wat waarschijnlijk te verklaren is door een verschil in blootstelling. [3,4] Risicofactoren voor het ontwikkelen van handeczeem zijn constitutioneel eczeem, contactallergieën en het doen van nat werk.

CLASSIFICATIE

Handeczeem is een klinische diagnose. Tot op heden is er nog geen consensus bereikt over de classificatie van handeczeem. Handeczeem kan geclassificeerd worden op basis van morfologische kenmerken en op basis van etiologie. De Deense Contact Dermatitis Group heeft een indeling van handeczeem gepubliceerd waarbij een klinisch subtype wordt gegeven en waarbij daarnaast één of meer etiologische diagnoses mogelijk zijn. [5] De klinische subtypen die hierbij gebruikt worden, zijn recurrent vesiculeus handeczeem, hyperkeratotisch palmair handeczeem, chronisch gefissureerd handeczeem, pulpitis, interdigitaal handeczeem en nummulair handeczeem. De pathogenese van de klinische subtypen, zoals hyperkeratotisch handeczeem en recurrent vesiculeus handeczeem, is grotendeels onbekend.

De etiologische diagnoses zijn irritatief contacteczeem, allergisch contacteczeem, atopisch handeczeem en proteïnege-relateerd contacteczeem. Voor het stellen van de diagnose irritatief contacteczeem dienen uitgebreid frequentie en duur van blootstelling aan irritatieve factoren, zoals watercontact, frictie, contact met zepen of schoonmaakmiddelen in kaart te worden gebracht. Ook arbeidgerelateerde blootstelling aan irritatieve stoffen dient meegenomen te worden bij het stellen van deze etiologische diagnose. Voor het stellen van de diagnose allergisch contacteczeem is het verrichten van epicutaan allergologisch onderzoek noodzakelijk. Volgens verschillende Europese richtlijnen dient bij iedere patiënt met chronisch handeczeem epicutaan allergologisch onderzoek plaats te vinden met de Europese basisreeks, aangevuld met patiëntspecifieke reeksen op basis van eventuele blootstellingen. [6] De samenstelling van de Europese basisreeks wordt regelmatig geüpdatet; de meest recente basisreeks werd in 2019 gepubliceerd. [7] De diagnose atopisch handeczeem wordt gesteld indien een patiënt ten tijde van de diagnose constitutioneel eczeem heeft of dat in het verleden heeft gehad. Proteïnege-relateerd contacteczeem wordt veroorzaakt door contact met

proteïnen (voornamelijk voedselproteïnen) wat een urticariële reactie geeft en na herhaaldelijk optreden vervolgens handeczeem.

MONITORING

Om de ernst van het handeczeem en de effectiviteit van een behandeling te evalueren, kunnen verschillende meetinstrumenten worden gebruikt. Een meetinstrument om snel de ernst van het handeczeem te bepalen is de gevalideerde *Photographic guide* van Coenraads et al. [8] Hierbij wordt de ernst van het handeczeem in vijf categorieën ingedeeld (geen eczeem, bijna geen eczeem, matig, ernstig, zeer ernstig) waarbij er per categorie vier foto's als referentie dienen. Een ander gevalideerd scoresysteem is de HECSI (*Hand Eczema Severity Index*). De HECSI meet de ernst van het handeczeem in vijf verschillende gebieden (vingertoppen, vingers, handpalmen, handruggen en polsen). Er wordt een score bepaald van 0 tot 360. De interpreteerbaarheid van deze score is recent gepubliceerd. [9,10]

Patient Reported Outcome Measures (PROMs) worden in toenemende mate toegepast in klinische studies en in de dagelijkse praktijk. Om de impact van het hebben van handeczeem te meten, is de *Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire* (QOLHEQ) ontwikkeld. [11] Dit ziektespecifieke instrument meet verlies van gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven in vier domeinen: symptomen, emoties, functioneren en preventie. Het meetinstrument kan de behandelaar in de dagelijkse praktijk ondersteunen bij het optimaliseren van de zorg voor de patiënt met handeczeem. Ook in klinische studies wordt dit meetinstrument gebruikt om ziektespecifieke kwaliteit van leven te meten bij patiënten met handeczeem. Deze vragenlijst is recent vertaald en gevalideerd voor de Nederlandse populatie. [12]

BEHANDELING VAN HANDECZEEM

Blootstelling aan irritatieve factoren en contactallergenen dient zoveel als mogelijk uitgesloten te worden. Een goede be-

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Groningen

handeling begint dan ook met voorlichting over blootstelling. Daarnaast is uitleg over huidbescherming en huidverzorging essentieel. Om zelfmanagement te bevorderen richt de voorlichting en de begeleiding zich op zowel de lichamelijke als psychosociale aspecten van het hebben van handeczeem en de behandeling daarvan. Indien een adequate en veilige onderhoudsbehandeling met lokale corticosteroiden (en/of topicale calcineurineremmers) eventueel in combinatie met lichttherapie onvoldoende effect geeft, kan behandeld worden met systemische therapie.

Alitretinoïne

Alitretinoïne (*9-cis-retinoic acid*) is een retinoïd en het enige geregistreerde systemische middel voor de behandeling van handeczeem. Retinoïden remmen de activatie van proteïne 1, een transcriptiefactor die keratine genexpressie reguleert. Bovendien zorgen retinoïden voor remming van de *vascular endothelial growth factor* die differentiatie en proliferatie van keratinocyten reguleert. [13,14] Alitretinoïne is, in tegenstelling tot andere retinoïden, een pan-retinoïd-receptorantagonist die bindt aan alle zes de retinoïdreceptoren (RAR- α , - β , - γ , en RXR- α , - β , - γ). [15,16] Het exacte werkingsmechanisme van alitretinoïne bij handeczeem is onbekend.

Het is de eerste keuze systemische therapie voor volwassenen met ernstig chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden. [6] Meerdere grote studies hebben de effectiviteit van alitretinoïne aangetoond. [17,24] Alitretinoïne is het meest effectief bij de behandeling van hyperkeratotisch handeczeem en minder effectief bij de behandeling van vesiculeus handeczeem. De aanbevolen startdosis voor alitretinoïne is 30 mg eenmaal daags. Na 12 weken wordt de effectiviteit geëvalueerd. Voor patiënten bij wie het handeczeem nog steeds ernstig is, dient stoppen van de behandeling te worden overwogen. Indien na 12 weken behandeling verbetering is opgetreden, wordt aanbevolen patiënten tot 24 weken te behandelen en daarna behandeling te staken. Na 24 weken behandeling wordt meestal gestopt, omdat langdurige behandeling met alitretinoïne niet is onderzocht. Indien een recidief optreedt na het staken van de behandeling met alitretinoïne wordt een herbehandeling van 24 weken aanbevolen. Het middel is teratogeen en daarom is zwangerschapspreventie vereist van 1 maand voor, gedurende, tot 1 maand na beëindiging van de behandeling. [25]

MOEILIK BEHANDELBAAR HANDECZEEM

Indien uitgebreid gekeken is naar de oorzaken van het handeczeem (inclusief arbeidgerelateerde blootstelling), adequate voorlichting en begeleiding heeft plaatsgevonden, en alitretinoïne (na lokale therapie) onvoldoende effectief is of niet getolereerd wordt, kan gesproken worden van moeilijk behandelbaar handeczeem.

Een off-labelbehandeling waarvoor vervolgens gekozen kan worden is ciclosporine (CsA).

CsA is een immunosuppressivum in de vorm van een calcineurineremmer. Het is een cyclisch polypeptide dat de proliferatie van T-lymfocyten remt. CsA is geregistreerd voor de

Om zelfmanagement te bevorderen richt de voorlichting en de begeleiding zich op zowel de lichamelijke als psychosociale aspecten van het hebben van handeczeem en de behandeling daarvan.

behandeling van constitutioneel eczeem. Het is niet geregistreerd voor de behandeling van geïsoleerd handeczeem, maar wordt voor deze indicatie regelmatig off-label voorgeschreven. CsA lijkt op basis van een *drug survival*-studie met name bij recurrent vesiculeus handeczeem effectief te zijn. [26] Overige systemische middelen waarvoor off-label gekozen kan worden zijn methotrexaat, azathioprine of acitretine. [6] Er zijn geen goede RCTs gedaan en er is dus geen overtuigend wetenschappelijk bewijs om een van deze middelen boven een ander aan te bevelen. Een *drug survival*-studie laat zien dat bij gebruik van acitretine een groter aantal patiënten de behandeling stopt vanwege bijwerkingen dan bij gebruik van alitretinoïne. [27] De keuze dient gebaseerd te worden op patiëntgebonden factoren zoals contra-indicaties of een eventuele zwangerschapswens.

ONTWIKKELINGEN IN BEHANDELING HANDECZEEM Dupilumab

Dupilumab (remt signaaltransductie van interleukine-4 en interleukine-13) is geregistreerd voor de behandeling matig tot ernstig constitutioneel eczeem bij volwassenen. De behandeling van constitutioneel eczeem wordt vergoed in Nederland sinds januari 2018 voor volwassen patiënten die onvoldoende reageren op lokale therapie en therapiefalen hebben op ten minste één oraal immunosuppressivum (gebruik in een adequate dosering minimaal vier maanden). De behandeling bestaat uit subcutaan een oplaaddosis van 600 mg, gevolgd door 300 mg om de twee weken. Dupilumab is recent ook geregistreerd voor de behandeling van matig tot ernstig constitutioneel eczeem bij adolescenten (twaalf jaar en ouder). Sinds september 2019 wordt deze behandeling ook vergoed voor adolescenten.

Dupilumab is niet geregistreerd voor de behandeling van (geïsoleerd) handeczeem. In een recent gepubliceerde case-serie van 47 patiënten werd de effectiviteit van dupilumab op

eczeem aan de handen onderzocht bij patiënten die werden behandeld met dupilumab vanwege constitutioneel eczeem en minimaal matig handeczeem hadden bij start van de behandeling. [28] De primaire uitkomstmaat was een minimale verbetering van 75% van de HECSI na 16 weken (HECSI-75); dit werd door 60% van de patiënten gehaald. Het onderzoek liet geen verschil in effectiviteit zien bij vesiculeus handeczeem en chronisch gefissureerd handeczeem. De conclusie van de studie was dat dupilumab een gunstig effect laat zien van handeczeem bij patiënten met constitutioneel eczeem die behandeld worden met dupilumab. De vraag is of dupilumab ook effectief is bij geïsoleerd handeczeem. Momenteel wordt de effectiviteit van dupilumab bij handeczeem onderzocht in twee placebogecontroleerde studies in Europa. [29] Er loopt een dubbelblinde placebogecontroleerde (behandeling dupilumab vs. placebo 1:1) multicenter studie in Frankrijk waarbij patiënten met matig tot ernstig handeczeem refractair voor sterke lokale corticosteroiden geïnccludeerd worden. In het UMC Groningen loopt een mono center placebogecontroleerde studie (behandeling dupilumab vs placebo 2:1) waarbij patiënten met ernstig handeczeem geïnccludeerd worden die onvoldoende effect hadden op een eerdere behandeling met alitretinoïne of daarmee moesten stoppen vanwege bijwerkingen.

Delgocitinib

Een ander nieuw middel dat op dit moment wordt onderzocht voor de behandeling van handeczeem is delgocitinib. Het is een nieuwe, pan-JAK-remmer specifiek voor JAK1, JAK2, Jak3 en TYK2, voor topicaal gebruik. [30] Recent werd de eerste *proof-of-concept*-studie gepubliceerd waarin de effectiviteit en veiligheid van topicaal delgocitinib bij 91 patiënten met chronisch handeczeem onderzocht werd. In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 2a-studie, werden patiënten behandeld met delgocitinibcrème 30 mg/g of vehiculumcrème, gedurende 8 weken. [31] De gemiddelde HECSI-score na 8 weken was significant lager in de delgocitinibgroep in vergelijking met de vehiculumgroep. De incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar in beide groepen en geen reden tot stoppen van de behandeling. Vervolgstudies zijn noodzakelijk om de effectiviteit van delgocitinib te onderzoeken. Op dit moment loopt multicenter (Europa en de VS) een vervolgstudie; een fase 2b-dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde (vehiculum vs. delgocitinibcrème 1, 3, 8, of 20 mg/g) studie van 16 weken waarbij patiënten met mild tot ernstig chronisch handeczeem geïnccludeerd worden. [29]

CONCLUSIE

Handeczeem is een heterogene aandoening met verschillende klinische en etiologische subtypen. De pathogenese van de klinische subtypen, zoals hyperkeratotisch handeczeem en recurrent vesiculeus handeczeem, is grotendeels onbekend. Handeczeem dat onvoldoende verbetert op alitretinoïne, het enige systemische geregistreerde middel voor handeczeem, kan beschouwd worden als moeilijk behandelbaar handeczeem. Indien alitretinoïne onvoldoende effectief is, zijn op dit moment alleen off-labelbehandelingen beschikbaar. Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van handeczeem zijn

dupilumab en het topicale delgocitinib. Nieuwe vergelijkende studies zijn nodig om de meest geschikte behandeling voor de verschillende subtypen vast te stellen.

LITERATUUR

1. Meding B, Jarvholm B. Hand eczema in Swedish adults - changes in prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol* 2002;118(4):719-23.
2. Vindenes HK, Svanes C, Lygre SHL, Hollund BE, Langhammer A, Bertelsen RJ. Prevalence of, and work-related risk factors for, hand eczema in a Norwegian general population (The HUNT Study). *Contact Dermatitis* 2017;77(4):214-23.
3. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population—prevalence and main findings*. *Contact Dermatitis* 2010;62(2):75-87.
4. Mollerup A, Veien NK, Johansen JD. An analysis of gender differences in patients with hand eczema -everyday exposures, severity, and consequences. *Contact Dermatitis* 2014;71(1):21-30.
5. Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis* 2011;65(1):3-12.
6. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(1):e1-22.
7. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 2019;80(1):1-4. doi: 10.1111/cod.13155. Epub 2018 Nov 12.
8. Coenraads PJ, Van Der Walle H, Thestrup-Pedersen K, et al. Construction and validation of a photographic guide for assessing severity of chronic hand dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;152(2):296-301.
9. Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol* 2005;152(2):302-7.
10. Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Responsiveness and interpretability of the Hand Eczema Severity Index. *Br J Dermatol* 2019 Jul 1. doi: 10.1111/bjd.18295. [Epub ahead of print].
11. Ofenloch RF, Weisshaar E, Dumke AK, Molin S, Diepgen TL, Apfelbacher C. The Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ): validation of the German version of a new disease-specific measure of quality of life for patients with hand eczema. *Br J Dermatol* 2014;171(2):304-312.
12. Oosterhaven JA, Ofenloch RF, Schuttelaar ML. Validation of the Dutch Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). Submitted to the *Br J Dermatol*
13. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79(6):759-71.
14. Torma H. Regulation of keratin expression by retinoids. *Dermatolendocrinol* 2011;3(3):136-40.
15. Petersen B, Jemec GB. Alitretinoïne—its use in intractable hand eczema and other potential indications. *Drug Des Devel Ther* 2009;3:51-7.

De complete literatuurlijst is vanaf drie weken na publicatie van dit artikel te vinden op www.nvdv.nl.

CORRESPONDENTIEADRES

Marie-Louise Schuttelaar

E-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl