



Nieuwe kindermodule biologics en JAK-remmers in de richtlijn Constitutioneel eczeem (samenvatting)

Marit Masselink¹, Shiarra Stewart²

In 2022–2025 is op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) een nieuwe module ontwikkeld over het gebruik van biologics en JAK-remmers bij kinderen en adolescenten met constitutioneel eczeem (CE), als onderdeel van de herziening van de richtlijn Constitutioneel eczeem. Deze kinder- en adolescentenmodule is opgesteld ter beantwoording van veelvoorkomende vragen specifiek voor de jongere leeftijdsgroep. Vanwege beperkt bewijs zijn de aanbevelingen, daar waar zij afwijken van de richtlijn voor volwassenen, voornamelijk gebaseerd op expert opinie. Bij onvoldoende ervaring bij kinderen wordt geadviseerd door te verwijzen naar een expertisecentrum/dermatoloog met aandachtsgebied kinderdermatologie.

Deze samenvatting beschrijft de belangrijkste aanbevelingen van de module, op basis van de richtlijntekst zoals gepubliceerd in de Richtlijndatabase. Het is belangrijk om de overwegingen, zoals beschreven in de volledige richtlijntekst, in acht te nemen.

SAMENSTELLING RICHTLIJNWERK GROEP

Shiarra Stewart, Pina Middeldamp Hup, Suzanne Pasmans, Elodie Mendels en Marlies de Graaf, allen (kinder) dermatoloog, en Marion van Rossum, kinderarts

Disclaimer Ten tijde van de ontwikkeling van deze module waren uitsluitend dupilumab, tralokinumab en upadacitinib geregistreerd en vergoed voor de behandeling van kinderen met constitutioneel eczeem. Inmiddels zijn ook lebrikizumab, baricitinib en abrocitinib voor specifieke leeftijdsgroepen geregistreerd en is hiervoor een vergoedingsstatus beschikbaar. Deze middelen zijn echter niet meegenomen in de huidige module. Standpunten van de NVDV met betrekking tot nieuwe geneesmiddelen die (nog) niet zijn opgenomen in de richtlijnen zijn te vinden op de pagina 'Standpunten en leidraden' op www.nvdv.nl.

INDICATIESTELLING

Systemische behandeling met dupilumab, tralokinumab of upadacitinib wordt aanbevolen bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig CE, wanneer optimale lokale therapie onvoldoende effect heeft. Deze middelen zijn geregistreerd

voor verschillende leeftijdsgroepen:

- *Dupilumab*: kinderen van 6 maanden t/m 11 jaar (ernstig CE) en adolescenten van vanaf 12 jaar (matig tot ernstig CE)
- *Tralokinumab*: adolescenten van 12 t/m 17 jaar (matig tot ernstig CE)
- *Upadacitinib*: adolescenten van 12 t/m 17 jaar (matig tot ernstig CE)

Voorafgaand aan systemische behandeling is herbeoordeling van de diagnose CE belangrijk, vooral bij therapieresistentie of een atypisch beloop. Indien nodig wordt verwijzing naar een expertisecentrum of een dermatoloog met ervaring in kinderdermatologie geadviseerd.

Hoewel dit voor de vergoeding geen vereiste is, kan voorafgaand aan behandeling met biologics of JAK-remmers gekozen worden voor een conventioneel systemisch middel zoals ciclosporine (vanaf 1 jaar) of methotrexaat (vanaf 2 jaar). De behandelkeuze wordt bij voorkeur gemaakt via samen beslissen, waarbij patiëntkenmerken (zoals leeftijd, voorgeschiedenis, familieanamnese), comorbiditeiten en voorkeuren van de patiënt en ouders (toedieningsvorm en frequentie, mogelijke bijwerkingen en prikangst) worden mee gewogen. Waar mogelijk wordt aanbevolen om patiënten bij start van een biologic of JAK-remmer te registreren in een landelijk register, zoals BioDay (www.BioDay.nl) of TREAT NL (www.treatregister.nl).

SCREENING EN MONITORING

Voorafgaand aan de behandeling

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Bij aanvang van systemische therapie is het belangrijk een gerichte anamnese af te nemen, met aandacht voor groei en ontwikkeling, atopische comorbiditeiten (zoals voedselallergie,

¹ Arts-onderzoeker, NVDV

² Dermatoloog, IJsselland ziekenhuis

astma rhinoconjunctivitis), medicatiegebruik, infecties (zoals herpes, recidiverende huidinfecties, doorgemaakte varicella), vaccinatiestatus, reisplannen en eventuele pre-existente oogklachten. Vraag bij meisjes in de vruchtbare leeftijd naar seksuele activiteit, een eventuele kinderwens, zwangerschap en lactatie.

Bij behandeling met upadacitinib wordt aanvullend gelet op (persoonlijke of familiale) voorgeschiedenis van maligniteiten, cardiovasculaire aandoeningen, nier- of leverziekten, roken en trombo-embolische gebeurtenissen.

Tijdens lichamelijk onderzoek wordt het eczeem beoordeeld met gevalideerde meetinstrumenten (zie module 'Meetinstrumenten'). Besteed extra aandacht aan tekenen van een onderliggende immuunstoornis of genodermatose, secundaire infecties en oogafwijkingen.

Vaccinatiestatus

Voorafgaand aan systemische therapie is het van belang om de vaccinatiestatus te controleren conform het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Dit programma is steeds in ontwikkeling. Zo wordt de tweede BMR-vaccinatie (booster vaccinatie) sinds 2025 niet meer op 9-jarige leeftijd, maar rond de leeftijd van 3 jaar toegediend. Deze wijziging geldt voor kinderen die vanaf 2022 zijn geboren; oudere kinderen krijgen deze vaccinatie tussen de leeftijd van 5 en 9 jaar, afhankelijk van hun geboortjaar. Wanneer een patiënt niet gevaccineerd wil worden, heeft behandeling met dupilumab of tralokinumab de voorkeur boven een JAK-remmer.

Tijdens behandeling met immunosuppressiva zijn levende vaccins gecontra-indiceerd. Indien toediening van een levend vaccin tijdens behandeling met een biologic toch noodzakelijk is, wordt geadviseerd te overleggen met een kinderimmunoloog/infectioloog over de te hanteren intervallen voor het staken, toedienen en hervatten van de behandeling. Een uitzondering vormt de bovengenoemde tweede BMR-vaccinatie (booster vaccinatie) bij dupilumab of tralokinumab, die tijdens behandeling mag worden toegediend, al kan vervroegen vóór start van de behandeling worden overwogen. Voor praktische handvatten kan tabel 3 worden gebruikt.

Bij twijfel over een doorgemaakte varicella-infectie wordt aanbevolen om serologisch onderzoek naar varicella-antistoffen te verrichten in de volgende situaties:

- als het onbekend is of het kind varicella heeft doorgemaakt;
- bij een atypisch beloop
- of als de infectie vóór de leeftijd van 1 jaar is doorgemaakt.

Indien varicella-antistoffen niet aantoonbaar zijn, wordt geadviseerd om met de patiënt (en ouders) de mogelijkheid van vaccinatie te bespreken. Houd er rekening mee dat deze vaccinatie niet standaard wordt vergoed.

Zwangerschapspreventie

Bij meisjes die seksueel actief zijn, wordt aangeraden om zwangerschap expliciet te bespreken en bij twijfel een zwangerschapstest uit te voeren. Anticonceptie is aanbevolen tijdens de behandeling en tot minimaal:

- 3 maanden na staken van dupilumab of tralokinumab;
- 4 weken na staken van upadacitinib.

Behandeldoelen

Formuleer vóór start van behandeling samen met patiënt en ouders de behandeldoelen. Bij gecontroleerde ziekte of bijwerkingen kan in overleg het toedieningsinterval bij biologics worden verlengd (bij dupilumab betreft dit off-label gebruik). Besteed ook aandacht aan de 'kernadviezen kindzorg' die verderop in deze samenvatting worden besproken.

Tijdens de behandeling

Monitoring

Tijdens de behandeling is het belangrijk om het eczeem periodiek te evalueren met meetinstrumenten (zie module 'meetinstrumenten'). Vraag actief naar bijwerkingen, infecties, verergering van comorbiditeiten en nieuwe klachten, en bespreek bij gebruik van injectietherapie hoe het toedienen van de injecties verloopt. Daarnaast is het belangrijk om groei en ontwikkeling te monitoren (bijvoorbeeld via JGZ/groeicurves) en afwijkingen te bespreken met een kinderarts.

Bij gebruik van dupilumab of tralokinumab is het belangrijk alert te zijn op oogklachten zoals conjunctivitis; bij aanhou-

Tabel 1. Te overwegen laboratoriumcontroles (dupilumab en tralokinumab)

Parameter	Bij intake	Tijdens de behandeling
Volledig bloedbeeld incl. leukocyten differentiatie	(X)	(X)
Serum kreatinine (incl. eGFR)	(X)	(X)
ALAT	(X)	(X)
Hepatitis B/C en HIV*	(X)	
Screening op parasitaire infecties**	(X)	
Screening op varicella-antistoffen***	(X)	

(X) = op indicatie; bij afwijkingen bij start dupilumab/tralokinumab herhaling van lab controle tijdens de behandeling.

* Op indicatie: patiënten met risicofactoren voor een dergelijke infectie. HBV zit sinds 2011 in het Rijksvaccinatieprogramma.

** Anamnestic inventariseren (reisanamnese, klachten) en testen als daar een indicatie voor is op basis van klachten en/of risico op blootstelling.

*** Test varicella-antistoffen bij twijfel over het doormaken van waterpokken ná leeftijd van 1 jaar, of een atypisch beloop in verband met het eventueel vaccineren voor waterpokken.

Tabel 2. Aanbevolen laboratoriumcontroles (upadacitinib)

Parameter	Bij intake	Bij 4 weken	Bij 12-16 weken	Tijdens onderhoudsdosering (elke 3-6 maanden)
Bloedonderzoek				
Hb, leukocyten met differentiatie, trombocyten	X	X	X	X
ALAT	X	X	X	X
Serum kreatinine (eGFR)	X	X	X	X
CK*	(X)	(X)	(X)	(X)
Cholesterol (HDL, LDL en totaal) en triglyceriden	X		X	Jaarlijks
Hepatitis B/C en HIV**	(X)			
Zwangerschap***	X	X	X	X
TBC screening****	X			
Screening op varicella-antistoffen*****	(X)			

De behandeling mag niet gestart worden bij patiënten met een absolute lymfocytentelling van $< 0,5 \times 10^9/L$, een absolute neutrofielentelling van $< 1 \times 10^9/L$ of met een hemoglobine waarde $< 5 \text{ mmol/L}$. De behandeling kan worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn.

Grenswaarden:

Hemoglobine $< 5 \text{ mmol/L}$ → de behandeling moet worden onderbroken en mag worden hervat als het boven deze waarde is teruggekeerd.

Absoluut lymfocyt aantal $< 0,5 \times 10^9/L$ → de behandeling moet worden onderbroken en mag worden hervat als het boven deze waarde is teruggekeerd.

Absoluut neutrofielen aantal $< 1 \times 10^9/L$ de behandeling moet worden onderbroken en mag worden hervat als het boven deze waarde is teruggekeerd.

Leukocyten $< 3,0 \times 10^9/L$ → de behandeling moet worden onderbroken en mag worden hervat als het boven deze waarde is teruggekeerd.

Trombocyten $< 50 \times 10^9/L$ → de behandeling moet worden onderbroken en mag worden hervat als het boven deze waarde is teruggekeerd, streef naar $> 100 \times 10^9/L$. Bij $2x$ trombocyten tussen de $50-100 \times 10^9/L$: overweeg ook te onderbreken.

ALAT $\geq 3x$ de bovengrens van normaalwaarde → overleg/verwijzen kinder(MDL-)arts.

Cholesterol en triglyceriden → indien van toepassing overleg met kinderarts bij afwijkingen.

Serum kreatinine (eGFR) $> 130\%$ boven de uitgangswaarde van de patiënt → intensivering frequentie van controles en evt. aanpassing van de dosering.

CK $> 5x$ bovengrens van normaalwaarde à (sport)anamnese uitvragen, opnieuw controle binnen een week, indien persistent overleg met kinderreumatoloog/-immunoloog.

Waarden met een klinische consequenties zijn een veelvoud hiervan, waarbij > 10.000 vaak pas sprake kan zijn van rhabdomyolyse of myositis. Een verhoogd CK behoeft maar zelden tot staken van de medicatie te leiden.

(X) = op indicatie

* Op indicatie bij spierzwakte, spierstijfheid, verminderde inspanningstolerantie, snel optredende spierpijn met spierkrampen na inspanning, roodbruine urine, verwardheid

** Op indicatie: patiënten met risicofactoren voor een dergelijke infectie. HBV zit sinds 2011 in het Rijksvaccinatieprogramma.

*** Anamnestic uitsluiten en bij twijfel testen middels zwangerschapstest

**** Op basis van risico-inventarisatielijst: Mantoux of IGRA voorafgaand aan start JAK-remmer bij patiënt zonder risicofactoren, en Mantoux + IGRA + X-thorax bij patiënt met risicofactoren. Zie Screening op latente Tbc-infectie bij kinderen - Richtlijn NVALT.***** Test varicella-antistoffen bij twijfel over het doormaken van waterpokken ná leeftijd van 1 jaar, of een atypisch beloop in verband met het eventueel vaccineren voor waterpokken.

dende of verergerende klachten wordt verwijzing naar een oogarts geadviseerd.

Bij onvoldoende behandelrespons wordt het staken van de therapie overwogen na 12–16 weken.

Bij gecontroleerde ziekte of bijwerkingen kan het interval worden verlengd of, indien van toepassing, de dosis verlaagd. Overweeg om de dosis te verlagen of de behandeling tijdelijk te onderbreken bij het optreden van bijwerkingen (zoals ernstige infecties of laboratoriumafwijkingen) of relevante comorbiditeiten (zoals maligniteiten of cardiovasculaire events), met name bij behandeling met upadacitinib. Op geleide van de ziekteactiviteit kunnen topische corticosteroiden geleidelijk worden afgebouwd; emolliëns blijven dagelijks aanbevolen.

Vaccinatie tijdens behandeling

Controleer jaarlijks de vaccinatiestatus. Tijdens behandeling met een biologic en JAK-remmer wordt vaccinatie met een levend (verzwakt) vaccin ontraden. Een uitzondering hierop is de BMR booster ten tijde van gebruik van biologics. Voor praktische handvatten verwijzen wij naar tabel 3 in de richtlijn. Aanvullende algemene adviezen zijn te vinden in de module 'Vaccinaties bij juveniele idiopathische artritis (JIA)'. Vaccinatie bij kinderen met immunosuppressieve therapie is complex en vraagt om een individuele afweging. Daarbij

spelen factoren zoals leeftijd, het type en de combinatie van immunosuppressiva en of een kind niet of onvolledig is gevaccineerd een rol. In complexe of uitzonderlijke situaties en bij twijfel wordt overleg met een kinderinfectioloog of kinderimmunoloog geadviseerd.

Aanvullend onderzoek

- Dupilumab en tralokinumab: Routinematig laboratoriumonderzoek is niet nodig, ook niet voorafgaand aan de behandeling. Bij klachten, bijwerkingen of verdenking op comorbiditeit kan gericht onderzoek worden ingezet. Zie tabel 1 in de module voor indicaties.
- Upadacitinib: Voor behandeling met upadacitinib is laboratoriummonitoring vereist. Dit omvat o.a. bloedbeeld, lever- en nierfunctie, lipidenprofiel en op indicatie varicella-serologie. Controles vinden plaats voorafgaand aan de behandeling, bij 4 weken, 12–16 weken, en vervolgens elke 3–6 maanden. Zie tabel 2 voor grenswaarden en frequentie van monitoring.

Na het staken van de behandeling

Na beëindiging van de systemische behandeling blijft het belangrijk de ziekteactiviteit te monitoren en behandelwensen van de patiënt opnieuw te evalueren. Bij meisjes in de

vruchtbare leeftijd is het advies anticonceptie te continueren gedurende:

- 3 maanden na stoppen van dupilumab of tralokinumab;
- 4 weken na stoppen van upadacitinib.

Bij comorbide astma of allergische rhinoconjunctivitis of voedselallergie, kan een toename van de klachten plaatsvinden door exacerbatie na het staken van dupilumab; het is belangrijk om deze patiënten hierop te wijzen.

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID

Bij kinderen en adolescenten met matig tot ernstig CE zijn dupilumab en tralokinumab effectieve behandelingen als optimale topicale therapie tekortschiet. Klinische studies tonen een duidelijke verbetering van het eczeem en de kwali-

teit van leven ten opzichte van placebo. Oogheelkundige bijwerkingen, zoals conjunctivitis, komen geregeld voor, vooral bij dupilumab. Deze klachten vragen om actieve monitoring; bij persisterende klachten wordt verwijzing naar een oogarts aanbevolen.

Langetermijngegevens over effectiviteit en veiligheid bij jonge kinderen zijn nog beperkt. Daarom wordt geadviseerd behandeling te starten in centra met ervaring in kinderdermatologie, bij voorkeur met registratie in een landelijk register (BioDay of TREAT NL/BE).

Upadacitinib biedt een snel werkzame, orale behandeloptie voor adolescenten met matig tot ernstig CE. Uit klinisch onder-

Tabel 3. Handvat: overzicht van vaccinaties bij kinderen met CE die behandeld worden met dupilumab, tralokinumab of upadacitinib. Gebaseerd op de module Vaccinaties bij JIA (2025) - Richtlijn - Richtlijndatabank en aangevuld met expert opinion.

Rijksvaccinatieprogramma (RVP) 2025 vaccinaties ¹	Niet levend ²	Levend (verzwakt) ³	Opmerkingen
Rotavirus		X	Niet veilig
DKTP-Hib-HepB	X		
Pneumokokken	X		Voorkeur voor breed pneumokokkenvaccin
BMR		X	Niet veilig
BMR booster		X	Niet veilig bij JAK-remmer ⁴ . Wel veilig bij biologic ⁵
MenACWY	X		
DKT	X		
HPV (2x)	X		Extra booster 3-dosisschema (0-1-6 maanden) aanbevolen
DTP	X		
Aanvullende vaccinaties buiten RVP	Niet levend ²	Levend (verzwakt) ³	Opmerkingen
Pneumokokken (PCV13 of PCV15 of PPSV-23)	X		Aanbevolen bij kinderen die nog niet adequaat tegen pneumokokken zijn gevaccineerd via het RVP
Tetanusbooster	X		Aanbevolen na trauma, val of beet
Griep	X		Jaarlijks aanbevolen
Covid-19	X		Aanbevolen wanneer er een oproep is vanuit de GGD of RIVM
Meningokokken B	X		Kan additioneel overwogen worden; wordt niet vergoed
Varicella (pre-en post expositieprofylaxe)		X (Provarivax)	Niet veilig. Doormaak waterpokken onzeker of doormaak <1 jaar: bepaal antistoffen ⁶
Varicella zoster (secundaire preventie)	X (Shingrix)		Geen passend advies mogelijk vanwege onvoldoende bewijs over gebruik van Shingrix bij kinderen ⁷
Gele koorts (bij reizen)		X	Niet veilig. Aanbevolen bij reizen naar risicogebied, conform advies reizigersvaccinatie
Overige levende vaccins		X	Niet veilig

1. Check jaarlijks de vaccinatiestatus en adviseer het Rijksvaccinatieprogramma te volgen.
2. Niet-levende vaccins kunnen veilig worden toegediend tijdens behandeling met biologics en JAK-remmers en zijn meestal effectief.
3. Vaccineer niet met een levend (verzwakt) vaccin tijdens en vlak vóór de behandeling met een biologic of JAK-remmer. Indien toediening van een levend vaccin tijdens behandeling toch noodzakelijk is, wordt geadviseerd te overleggen met een kinderinfectioloog/immunoloog over de te hanteren intervallen voor het staken, toedienen en hervatten van de behandeling.
4. Bij kinderen die in deze groep vallen, wordt aanbevolen om deze BMR-booster te vervroegen alvorens te starten met de JAK-remmer. Het minimale interval tussen de eerste en tweede BMR-vaccinatie is 28 dagen. Zie verder onder voetnoot 3.
5. Een uitzondering voor het geven van een levend (verzwakt) vaccin is de tweede BMR vaccinatie, die zonder problemen gegeven kan worden tijdens gebruik van een biologic. Overweeg de tweede BMR-vaccinatie naar voren te halen. Het minimale interval tussen de eerste en tweede BMR-vaccinatie is 28 dagen.
6. Als varicella-antistoffen niet aantoonbaar zijn, is het advies om met patiënten de optie tot vaccinatie te bespreken. Wordt niet standaard vergoed.
7. Over het gebruik van Shingrix bij kinderen is onvoldoende bewijs beschikbaar om op dit moment een passend advies te geven, overleg met een kinderinfectioloog/immunoloog kan worden overwogen

zoek blijkt een gunstig effectiviteitsprofiel. De meest voorkomende bijwerkingen zijn acne en gastro-intestinale klachten. Er is beperkte ervaring bij kinderen en er zijn onvoldoende langetermijnveiligheidsdata beschikbaar. Bijwerkingen of risicofactoren (zoals cardiovasculaire of maligne aandoeningen) vereisen zorgvuldige afweging en monitoring.

KERNADVIEZEN KINDZORG BIJ SYSTEMISCHE BEHANDELING VAN CE

Met dank aan Anne-Moon van Tuyl van Serooskerken en Suzanne Pasmans voor hun bijdrage namens de domeingroep Kinderdermatologie.

In de kindermodule wordt daarnaast benadrukt dat behandeling van kinderen met CE vraagt om een kindvriendelijke benadering, afgestemd op de ontwikkelingsleeftijd. Aandacht voor procedurele comfortzorg, betrokkenheid van het kind en samenwerking met andere disciplines zoals kinderartsen, kinderpsychologen en pedagogisch medewerkers zijn daarbij onder andere van belang. Zo wordt recht gedaan aan zowel de lichamelijke als emotionele behoeften van het kind. De domeingroep Kinderdermatologie heeft algemene adviezen opgesteld bij het voorschrijven van systemische medicatie aan kinderen en adolescenten met CE:

- **Kindvriendelijke benadering en ondersteuning (door alle betrokken zorgverleners)**
 - Betrek het kind actief bij de diagnose en behandeling, afgestemd op de ontwikkelingsleeftijd.
 - Zorg voor een kindvriendelijke behandeling en stel vooraf een behandelplan op.
 - Wees bekend met procedurele comfortzorg (zie PROSA Network).
 - Zorg voor een kindvriendelijke omgeving, om de kans op het ontstaan van onder andere prikangst bij het kind zo klein mogelijk te houden (zie PROSA/Comaster video tutorials en EDU-line podcast)
- Maak gebruik van helpend taalgebruik (zie folder helpend taalgebruik).
- Handel in lijn met de rechten van het kind (zie o.a. kinderrechten artikel 24 - gezondheidzorg, Rights-based standards en 10 criteria voor goede zorg voor kinderen)
- Wees bekend met de meldcode huiselijk geweld en kindermishandeling.
- Overleg en samenwerking met kinderartsen is (24 uur per dag) mogelijk.
- Zorg dat een kind 24 uur per dag toegang heeft tot kindzorg, met duidelijke instructies voor ouders over hoe contact gelegd kan worden.
- **Eczeeminhoudelijk**
 - Zorg voor een goede basisbehandeling, begeleiding en evaluatie van CE (conform NCEP), waarbij aandacht wordt besteed aan zelfmanagement op het niveau van het kind en/of ouders.
 - Verricht screening op prikangst:
 - Verwijs zo nodig naar een gespecialiseerd psychologisch of sociaal medewerker.
 - Overweeg inzet van een pedagogisch medewerker voor begeleiding bij medische handelingen.
 - Controleer de vaccinatiestatus (in relatie met systemische medicatie) en heb aandacht voor een verhoogd risico op infecties bij niet-gevaccineerde kinderen.
 - Wees alert op (atopische) comorbiditeit en maak waar nodig gebruik van een multidisciplinaire benadering.
 - Wees ervaren met het voorschrijven van systemische medicatie bij kinderen.

CORRESPONDENTIEADRES

Bureau NVDV

E-mail: secretariaat@nvdv.nl