



Schilferende huid - dagelijkse zorg en toekomst voor ichthyosispatiënten

A.H. Gostyński

Ichthyosis is een groep heterogene aandoeningen die de verhoorning van de huid aantasten. Er wordt een onderverdeling gemaakt tussen erfelijke en verworven vormen en tussen syndromale, bijvoorbeeld Sjögren-Larsson syndroom, Netherton syndroom, en niet-syndromale varianten, zoals ichthyosis vulgaris (IV), X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI), autosomaal recessieve congenitale ichthyosis (ARCI) en epidermolytische ichthyosis (EI). IV en XRI zijn de meest voorkomende vormen, met een prevalentie van respectievelijk 1:250 en 1:6000, en veroorzaken meestal milde symptomen. [1] Harlekijn ichthyosis, een zeldzame en meest ernstige vorm van ARCI, bevindt zich aan de andere kant van het spectrum van de niet-syndromale ichthyosis, met een geschatte prevalentie van 1:300 000 - 1:1 000 000. [2] De syndromale varianten en ARCI zijn meestal aanwezig bij de geboorte, vaak met de aanwezigheid van een collodiummembraan. IV en XRI kunnen zich bij de geboorte of later in het leven voordoen. Alle vormen van ichthyosis worden gekenmerkt door uitgebreide schilfering, hyperkeratose en regelmatig erytheem of erythrodermie. Veel patiënten rapporteren angst en depressie, en de meeste van hen ervaren een beperking van de kwaliteit van leven. [2-4]

Van meer dan 50 genen is bekend dat ze leiden tot het ichthyosis-fenotype. [5] Vier processen bij huidverhoorning kunnen betrokken zijn bij de pathofysiologie: het proces van desquamatie, stoornis in de keratinesynthese, stoornis in de synthese van de *cornified envelope* of stoornis in de organisatie van de extracellulaire lipidenmatrix van het stratum corneum. Dit leidt tot een defecte epidermale barrière en verhoogd transepidermaal waterverlies (TEWL).

HUIDIGE RICHTLIJN

Recent gepubliceerde Europese richtlijnen geschreven door het netwerk van Europese expertisecentra (European Reference Network – Skin) presenteren een overzicht van de huidige therapeutische opties voor patiënten met ichthyosis; zowel wat betreft huidmanifestaties als andere bijbehorende symptomen en problematiek. [6,7] Behandeling en begeleiding van patiënten met ichthyosis kent meerdere onderdelen, waarvan de belangrijkste zijn:

- Aanpak van huidklachten;
- Aanpak van mogelijke complicaties;
- Genetische diagnostiek en counseling;

- Psychologische ondersteuning;
- Onderwijs aan patiënten, familie en omgeving.

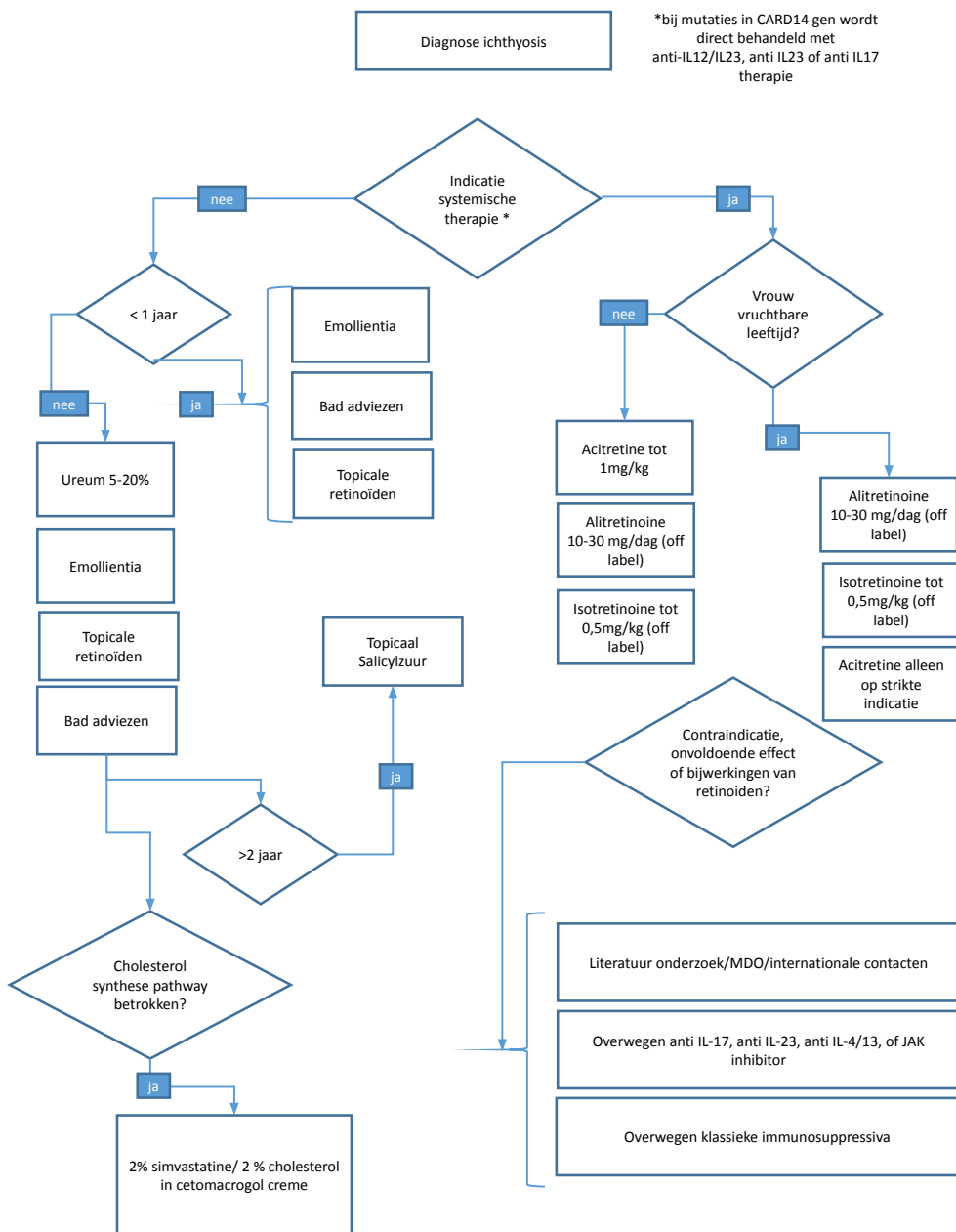
De huidige behandeling van de huidklachten bij ichthyosis, zoals schilfering, erytheem, jeuk en pijn, is gericht op symptoomverlichting en omvat emollientia, keratolytica, en zowel topicale als orale retinoiden. De resultaten van deze behandelingen kunnen de kwaliteit van leven en de mate van schilfering verbeteren, maar geen van deze behandelingen is curatief. [1,7-9] Uit onderzoek weten we dat pijn en jeuk de symptomen zijn die de grootste invloed hebben op de kwaliteit van leven bij patiënten met ichthyosis. [4] Daarom is het van belang om ook deze klachten goed te monitoren, met bijvoorbeeld de numeric rating scale.

In het Maastricht UMC+ hebben we tevens een flowdiagram ontwikkeld (figuur 1) om de juiste behandeling toe te passen. De belangrijkste aspecten hier zijn de eventuele indicatie voor systemische therapie, leeftijd en geslacht van patiënt. Er is geen duidelijke richtlijn wanneer systemische therapie geïndiceerd is, en daarom is een gesprek met de patiënt over zijn/haar verwachtingen van belang. Wij nemen de beslissing samen met patiënt, na afwegen van de mogelijke therapeutische effecten tegenover potentiële bijwerkingen, beperkingen (zoals zwangerschapspreventie) en noodzakelijke follow-up (laboratorium controles).

In het flowdiagram kunt u zien dat wat betreft systemische therapie retinoiden nog steeds de eerste behandelstap vormen. Acitretine is het enige Europees geregistreerde middel voor ichthyosis, en is zelfs toegestaan bij pasgeborenen. In de meeste gevallen is een dosering < 0,5mg/kg voldoende effectief, maar zo nodig is 1mg/kg met een maximum van 75mg/dag toegestaan. Er is wel voorzichtigheid geïndiceerd bij jonge vrouwen met een (mogelijke) zwangerschapswens, gezien de verplichte zwangerschapspreventie van 3 jaar na het stoppen van acitretine. Wij adviseren, op basis van literatuur en eigen ervaring, het (off-label) gebruik van alitretinoïne (10-30mg/dag) bij vrouwen in vruchtbare leeftijd. [10]

De huidige richtlijn adviseert verder om jaarlijks het vitamine D-niveau te controleren, omdat patiënten met ichthyosis duidelijk meer kans hebben op een deficiëntie. Tevens is het van belang om klachten van de ogen, oren en bij kinderen de groei

Dermatoloog, afdeling dermatologie Maastricht UMC+ en Catharina Ziekenhuis Eindhoven; Maastricht UMC+ Expertise Centrum voor Genodermatosen, Lid van de ERN-Skin.



Figuur 1.

uit te vragen en op indicatie consulten bij de oogarts, KNO-arts of kinderarts aan te vragen. Er zijn in Nederland momenteel drie expertisecentra voor ichthyosis, Maastricht UMC+, Erasmus MC en UMC Groningen. Er is een waardevolle samenwerking met de patiëntenvereniging (Ichthyosis Netwerken). Zij verzorgen informatiematerialen en dragen bij aan educatie, bijvoorbeeld over oververhitting bij ichthyosis. De patiëntenvereniging is ook actief betrokken bij het (mede) ontwikkelen van wetenschappelijke projecten samen met de expertisecentra.

TOEKOMST

De toekomstige aanpak van ichthyosis kunnen we het best verdelen in al lopende klinische onderzoeken en preklinische ontwikkelingen. In de presentatie en dit artikel focussen we

op de eerste groep. Het beste voorbeeld hiervan is gebruik van biologicals voor ichthyosis.

Biologicals zijn monoklonale antilichamen die gericht zijn op bijvoorbeeld tumornecrosefactor-alfa (TNF- α), interleukine-13 (IL-13), interleukine-17 (IL-17) en interleukine-23 (IL-23). Er is al veel ervaring met het gebruik van biologicals bij bepaalde inflammatoire aandoeningen, zoals psoriasis, constitutioneel eczeem (CE) en verschillende vormen van artritis. De achterliggende gedachte voor het gebruik van biologicals voor ichthyosis is gebaseerd op een onderzoek van Paller et al. [11] In deze studie werd het immuunprofiel van de belangrijkste vormen van ichthyosis (d.w.z. ARCI, EI en NS) onderzocht en vergeleken met gezonde controles en patiënten met CE en psoriasis. De Ichthyosis Area Severity Index (IASI) en 5-D Itch-schaal werden gebruikt om de ernst van de ziekte te meten.

Verder is de TEWL gemeten en vergeleken. Een IL-17-dominant profiel, vergelijkbaar met psoriasis, werd gevonden bij alle vormen van ichthyosis. NS-patiënten vertoonden de hoogste inductie van IL-17- en interleukine-22 (IL-22)-pathway-genen. De IASI-E (Ichthyosis Area and Severity index - erythema) score toonde een significante correlatie met IL-17A-niveaus en TEWL. De IASI-S (Ichthyosis Area and Severity index - scaling) en de 5-D Itch-schaal vertoonden geen significante correlatie. Vergelijkbare resultaten werden getoond door Czarnowicki et al. en Malik et al. [12,13], waar verhoogde IL-17- en TNF- α -niveaus in huid- en bloedmonsters werden gevonden. Het is nog onduidelijk of de hoge niveaus van ontstekingsmarkers een oorzaak zijn van ichthyosis-symptomen, of dat ze een gevolg zijn van de verstoorde barrièrefunctie.

Momenteel zijn er vier lopende randomized clinical trials (RCTs) met biologicals voor ichthyosis, namelijk secukinumab (NCT 03041038), ustekinumab (NCT 04549792), imsidolimab (IL36R inhibitor, NCT 04697056) en dupilumab (NCT 04244006). Buiten deze RCTs worden er ook regelmatig case reports gepubliceerd en de resultaten hiervan worden regelmatig besproken op congressen. [14-19]

Uitdagingen liggen momenteel met name in de vergoeding als gevolg van nog te weinig kwalitatief goede wetenschappelijke onderbouwing. Het variabele fenotype en genotype van ichthyosis maakt tot nu toe geproduceerde data lastig te interpreteren. Daarom hebben de drie Nederlandse expertisecentra afgesproken om patiënten die off-label behandeld worden op een uniforme wijze op te volgen. In Nederland worden momenteel met name IL-13 en IL-17 inhibitoren voorgeschreven bij enkele patiënten met ichthyosis. In de Verenigde Staten loopt er momenteel ook een fase I/II onderzoek met een topische genterapie (KB105, NCT04047732) bij autosomale recessieve ichthyosis veroorzaakt door een deficiëntie van transglutaminase 1 (TGM1). KB105 is een crème welke het HSV-virus als vector bevat om het TGM1 eiwit te laten aanmaken

in de keratinocyten. De tot nu toe gepresenteerde data zijn nog niet zeer overtuigend, echter voldoende om dit onderzoek uit te breiden.

Bovengenoemde ontwikkelingen worden al in kliniek toegepast of staan op het punt om verder onderzocht te worden. Er zijn ook veel andere ontwikkelingen, welke momenteel nog in de preklinische fase staan en kort genoemd zullen worden tijdens de presentatie.

DISCUSSIE

De systemische behandelingsmogelijkheden van ichthyosis zijn momenteel nog beperkt met systemische retinoiden als eerste stap indien er geen contra-indicaties zijn. Nieuwe ontwikkelingen zorgen langzaam voor verandering en kunnen duidelijke verbetering van kwaliteit van leven voor patiënten met zich meebrengen. Om deze nieuwe ontwikkelingen verder te kunnen onderzoeken en toepassen, is het van belang om de Nederlandse populatie van ichthyosis patiënten goed te karakteriseren. Het doel is om in de toekomst per patiënt een gepersonaliseerde therapeutische aanpak te kunnen aanbieden, op basis van het genotype en fenotype. Het belang van genetisch diagnostiek bij ichthyosis werd door collega's van Vugt, Clabbers en Rossel gepresenteerd tijdens de landelijke dag van het Maastricht UMC+ afgelopen november, en ook collega Bolling uit Groningen beschrijft in deze uitgave hoe belangrijk het is om genetisch onderzoek uit te voeren in het kader van therapie. [20-21]

Samenvattend, is het verstandig om bij patiënten met verdenking op ichthyosis altijd genetisch onderzoek aan te bieden en hun ziektebeeld goed te karakteriseren. Met behulp van deze gegevens krijgen patiënten de kans om te participeren in trials naar nieuwe therapeutische opties en komen zij in aanmerking voor gepersonaliseerde behandeling op basis van de nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen.

LEERPUNTEN

- Ichthyosis heeft een duidelijke impact op de kwaliteit van leven, niet alleen door huidklachten.
- Het is van belang om het fenotype en genotype van ichthyosispatiënten goed in kaart te brengen om de juiste informatie te kunnen geven, ook in de vorm van genetische counseling en therapeutische keuze te maken.
- Er komen ontwikkelingen in de vorm van gepersonaliseerde therapie, zoals biologicals en genterapie.
- Biologicals (IL-17 en IL-13 inhibitoren) worden in Nederland al gegeven voor ichthyosispatiënten met, bij sommige, een indrukwekkend effect.

TREFWOORDEN

genodermatose – ichthyosis – behandeling - xerosis cutis - genetische diagnostiek

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

- Adviesraad voor onder andere Leo Pharma, Sanofi, Novartis, UCB, Abbvie
- Aandelen in Novartis, UCB, GSK, Pfizer, Abbvie, Johnson&Johnson, Sanofi, AstraZeneca, Krystal Biotech, Incyte Corp

LITERATUUR

1. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soresze 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):607-41.
2. Sun Q, Ren I, Zaki T, Maciejewski K, Choate K. Ichthyosis affects mental health in adults and children: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):951-4.

3. Troiano G, Lazzeri G. A review of quality of life of patients suffering from ichthyosis. *J Prev Med Hyg.* 2020;61(3):E374-E8.
4. Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Barbarot S, Serrentino L, Bourdon-Lanoy E, Ezzedine K, et al. Factors influencing quality of life in patients with inherited ichthyosis: a qualitative study in adults using focus groups. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):646-8.
5. Fischer J, Bourrat E. Genetics of Inherited Ichthyoses and Related Diseases. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(7):adv00096.
6. Mazereeuw-Hautier J, Hernandez-Martin A, O'Toole EA, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):484-95.
7. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol.* 2019;180(2):272-81.
8. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis: etiology, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(2):81-95.
9. Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):351-64.
10. Onnis G, Chiaverini C, Hickman G, Dreyfus I, Fischer J, Bourrat E, et al. Alitretinoin reduces erythema in inherited ichthyosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):46.
11. Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, Esaki H, Oliva M, Huynh TN, et al. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):152-65.
12. Czarnowicki T, He H, Leonard A, Malik K, Magidi S, Rangel S, et al. The Major Orphan Forms of Ichthyosis Are Characterized by Systemic T-Cell Activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 Polarization in Blood. *J Invest Dermatol.* 2018;138(10):2157-67.
13. Malik K, He H, Huynh TN, Tran G, Mueller K, Doytcheva K, et al. Ichthyosis molecular fingerprinting shows profound TH17 skewing and a unique barrier genomic signature. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):604-18.
14. Munoz-Bellido FJ, Moreno E, Davila I. Dupilumab: a review of present indications and uses out of indication. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021:0.
15. Murase C, Takeichi T, Taki T, Yoshikawa T, Suzuki A, Ogi T, et al. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome. *J Dermatol Sci.* 2021;102(2):126-9.
16. Poulton C, Gratton D, Murray K, Baynam G, Halbert A. Autosomal recessive congenital ichthyosis due to homozygous variants in NIPAL4 with a dramatic response to ustekinumab. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(6):1002-3.
17. Hernandez-Martin A, Kennedy-Batalla R, Canedo E, Bernaldo-de-Quiros E, Carazo-Gallego B, Vera A, et al. Imbalance in T-Helper 17 cells and targeted therapy in an infant with SAM-like syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2176-8.
18. Paller AS, Czarnowicki T, Renert-Yuval Y, Holland K, Huynh T, Sadlier M, et al. The spectrum of manifestations in desmoplakin gene (DSP) spectrin repeat 6 domain mutations: Immunophenotyping and response to ustekinumab. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):498-505 e2.
19. Sussmuth K, Traupe H, Loser K, Stander S, Kessel C, Wittkowski H, et al. Response to dupilumab in two children with Netherton syndrome: Improvement of pruritus and scaling. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):e152-e5.
20. Van Vugt LJ, Steijlen PM, Van Geel M, Vreeburg M, Gostynski A. Common ichthyosis, belang van diagnostiek. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2021;31(9):24-6.
21. Bolling MC. Het belang van genetische diagnostiek voor therapie en prognose van genodermatosen. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol.* 2021;32(4):41-5.

CORRESPONDENTIEADRES

Antoni Gostyński

E-mail: antoni.gostynski@mumc.nl