

## Richtlijn constitutioneel eczeem-systemische therapie, dermatocorticosteroiden in de zwangerschap en patiëntenvoorlichting

Guidelines atopic dermatitis - systemic therapy, topical corticosteroids during pregnancy, and patient education

D. Dittmar<sup>1</sup>, dr. M.L.A. Schuttelaar<sup>2</sup>

### Samenvatting

Recent is de richtlijn voor constitutioneel eczeem herzien. In dit artikel worden drie belangrijke veranderingen besproken. Indien constitutioneel eczeem niet goed reageert op lokale therapie moet systemische therapie worden overwogen. Ciclosporine-A is het middel van eerste keus. Er wordt aanbevolen om met een hoge dosis (5 mg/kg per dag) te starten om remissie te induceren waarna afgebouwd kan worden naar een lagere onderhoudsdosis (2,5-3 mg/kg per dag). Bij contra-indicaties, bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit kan gekozen worden voor azathioprine, methotrexaat of mycofenolaat motefil/mycofenolzuur als alternatief. Er zijn nieuwe studies gedaan naar de veiligheid van lokale corticosteroiden tijdens de zwangerschap. Bij potente tot zeer potente lokale corticosteroiden is er gevaar op intra-uteriene groeivertraging. Klasse 1 en 2 lokale corticosteroiden zijn veilig bij zwangeren. Voorlichting en begeleiding van patiënten met constitutioneel eczeem door een verpleegkundige via consulten of e-health zijn effectief en kunnen kosten besparen.

*(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2015;15:119-123)*

### Summary

Recently, the guidelines for atopic dermatitis were revised. This article will review three important modifications. When atopic eczema does not respond to local therapy, systemic therapy must be considered. Cyclosporine-A is the drug of choice. It is recommended to start with a high dose (5 mg/kg a day) to induce remission, after which the dose can be lowered to a maintenance dose (2,5-3 mg/kg a day). When cyclosporine-A is contra-indicated, in the case of side-effects, or when the clinical response is insufficient, azathioprine, methotrexate or mycofenolaat mofetyl/enteric-coated mycophenolic acid are good alternatives. New studies looking at the safety of topical steroids during pregnancy have been performed. The use of potent or very potent topical steroids has a danger of intra-uterine growth retardation. The use of class 1 or 2 topical steroids in pregnant women is considered safe. Patient education and follow-up performed by a nurse, through consultations or through e-health, is effective and can reduce costs.

### Inleiding

In 2014 is de herziene richtlijn voor constitutioneel eczeem (CE) door de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie gepubliceerd.<sup>1</sup> In deze richtlijn worden uitgebreid de diagnostiek, behandeling

<sup>1</sup>student, <sup>2</sup>dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. Marie-Louise A. Schuttelaar, UMC Groningen, afdeling Dermatologie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, e-mail: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl.

Belangenconflict: geen. Financiële ondersteuning: geen.

**Trefwoorden:** constitutioneel eczeem, e-health, patiëntenvoorlichting, richtlijn, systemische therapie, veiligheid

**Keywords:** atopic dermatitis, e-health, guideline, patient education, safety, systemic therapy

Ontvangen 23 juni 2015, geaccepteerd 16 juli 2015.

(lokaal en systemisch), psychosociale gevolgen, invloed van en op arbeid en voorlichting en begeleiding besproken. Dit artikel behandelt drie belangrijke herzieningen: de plaats van systemische immunosuppressieve therapie bij CE, de veiligheid van lokale corticosteroiden bij zwangeren, en voorlichting en begeleiding door de verpleegkundige en/of via e-health.

### Systemische therapie

Bij een deel van de patiënten met matig tot ernstig CE is de behandeling met lokale therapie en/of fotherapie onvoldoende werkzaam. Bij deze groep is systemische therapie met immunomodulerende werking geïndiceerd voor een adequate controle van het CE. Ingedeeld naar werkingsmechanisme zijn de volgende groepen te onderscheiden: calcineurineremmers (ciclosporine-A (CsA), tacrolimus), antiproliferatieve middelen (onder andere azathioprine (AZA), mycofenolaat motefil (MMF)/mycofenolzuur (MPA), methotrexaat (MTX)) en niet-specifieke anti-inflammatoire middelen (corticosteroiden). CsA is het middel van eerste keus en het enige geregistreerde immunosuppressivum voor de behandeling van ernstig of moeilijk behandelbaar CE in Nederland. De andere middelen worden off-label voorgeschreven.

De werkzaamheid van CsA wordt verklaard door de remming van proliferatie van T-lymfocyten, en daarmee remming van de transcriptie van T-cel-cytokinegenen (zoals IL-2). Verder is er ook een remmend effect op IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF-alfa- en IFN-gamma-expressie beschreven. Er is veel wetenschappelijke onderbouwing voor de effectiviteit van CsA in vergelijking met placebo bij ernstig CE.<sup>2</sup> In vier RCT's is bij een behandelduur van tien dagen tot acht weken een klinische verbetering beschreven van 53% tot 95%.<sup>3-6</sup> Eén studie heeft gekeken naar kwaliteit van leven als primaire uitkomstmaat, waarbij CsA een grotere verbetering in kwaliteit van leven gaf dan een placebo.<sup>7</sup>

Verder zijn er ook studies gedaan waarin CsA met andere immunosuppressiva werd vergeleken. Bij de behandeling van een exacerbatie is CsA significant effectiever gebleken dan prednison.<sup>8</sup> Ook bleek CsA effectiever dan intraveneuze immunoglobulines en ultraviolet A/ultraviolet B.<sup>9,10</sup> In één studie is CsA met MPA vergeleken; hieruit bleek dat na achttien weken de ziekteactiviteit in beide groepen vergelijkbaar was.<sup>11</sup>

Bij de behandeling van CE met CsA wordt vaak gekozen om met een hoge dosis te starten (5 mg/kg per dag), om zo remissie te induceren. CsA werkt snel, over het algemeen binnen twee weken. Na klinische verbetering

wordt zo snel mogelijk, veelal na zes weken, afgebouwd naar een lagere onderhoudsdosis (2,5-3 mg/kg per dag). De dagelijkse dosis orale CsA kan het beste in twee doses worden voorgeschreven en op vaste tijdstippen worden ingenomen voor maximaal resultaat.<sup>12</sup> Een behandelperiode van 6-12 weken als crisisinterventie is gebruikelijk. Een maximale behandelduur is lastig aan te geven. Er zijn voldoende aanwijzingen dat CsA voor een behandelperiode tot één jaar veilig gegeven kan worden bij zowel kinderen als volwassenen.<sup>3,4,7,10,11</sup>

De belangrijkste bijwerkingen zijn hypertensie en nefrotoxiciteit. Zowel de bloeddruk als het creatinine moeten daarom vóór aanvang van de behandeling, en in week 4, 8 en 12 na start van de behandeling worden gecontroleerd, en vervolgens tijdens de onderhoudsdosering elke drie maanden.

Wanneer er contra-indicaties zijn voor CsA, indien er bijwerkingen optreden tijdens de behandeling met CsA, of indien CsA onvoldoende effectief is, kan gekozen worden voor een alternatief middel. Alternatieven zijn AZA, MTX en MMF/MPA. Over het algemeen treedt de werking bij deze middelen pas na acht tot twaalf weken op. Het is daarom te overwegen om bij een forse exacerbatie in de eerste weken prednison toe te voegen. Welk van deze middelen de voorkeur heeft, is onder andere afhankelijk van comorbiditeit, comedicatie en gevoeligheid voor bijwerkingen.

De werking van AZA wordt verklaard door de remming van de de novo-purinesynthese, waardoor cytotoxische en immunosuppressieve effecten optreden. In drie RCT's is bij een behandelduur van meer dan twaalf weken een klinische verbetering beschreven van 26% tot 39%.<sup>13-15</sup> Voordat het voorgeschreven kan worden moet het thiopurine S-methyltransferase(TMPT)-gehalte bepaald worden en normaal zijn (> 37,5 nmol/g HB/uur), omdat er een verhoogd risico bestaat op beenmergsuppressie. Indien het TMPT-gehalte normaal is, kan meteen gestart worden met een dosis van 2,5-3 mg/kg/dag. Bij een TMPT-waarde tussen de 2 en 37,5 kan een dosis van 1 mg/kg/dag gegeven worden, waarbij laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, g-GT, ALAT) elke twee weken gedurende acht weken herhaald moet worden. De meest voorkomende bijwerkingen van AZA zijn gastro-intestinale bijwerkingen, stijging in leverenzymen en afwijkingen in het bloedbeeld, zoals leukopenie.

MTX is een foliumzuurantagonist en wordt voorgeschreven bij chronische inflammatoire aandoeningen zoals psoriasis en reumatoïde artritis. In één RCT bij patiënten met CE is bij een behandelduur van 24 we-

ken een klinische verbetering beschreven van 48%.<sup>15</sup> In een prospectieve open studie is een klinische verbetering beschreven van 52%.<sup>16</sup> Er wordt aangeraden om te starten met een proefdosis van 5 mg per week, en dit op geleide van bloedcontroles op te hogen naar maximaal 25 mg per week. De meeste bijwerkingen zijn infecties, gastro-intestinale bijwerkingen en afwijkingen in het bloedbeeld en leverwaarden.

MMF en MPA remmen de de novo-purinebiosynthese en de proliferatieve respons van zowel B- als T-lymfocyten. In twee open cohortstudies naar de effectiviteit van MMF is een klinische verbetering beschreven van 55% en 68%.<sup>17,18</sup> In een open prospectieve studie naar de effectiviteit van MPA is een significante klinische verbetering beschreven.<sup>19</sup> De aanbevolen onderhoudsdosis voor MMF is 2 gram per dag en voor MPA 1440 mg per dag. De meest voorkomende bijwerkingen van MMF zijn gastro-intestinale bijwerkingen, hematologische bijwerkingen, moeheid en hoofdpijn. Voor MPA zijn dit moeheid en hoofdpijn.

## Veiligheid van lokale corticosteroiden bij zwangeren

Een nieuw onderwerp in de herziene richtlijn is de veiligheid van gebruik van lokale corticosteroiden tijdens de zwangerschap. Deze nieuwe aanbevelingen zijn gebaseerd op twee grote 'population-based' cohortstudies<sup>20,21</sup> en op de aanbevelingen van het Lareb. Het Lareb, en dan specifiek de Teratologie Informatie Service (TIS), is het kenniscentrum op het gebied van de mogelijke effecten van geneesmiddelen op de zwangerschap, het ongeboren kind en de lactatieperiode.

Factoren die ertoe kunnen leiden dat lokale corticosteroiden invloed kunnen hebben op de foetus zijn de percutane absorptie en het metabolisme van de corticosteroiden in de placenta.

De percutane absorptie wordt door veel huid- en steroidgerelateerde factoren bepaald: het vehikel (crème of zalf), de eigenschappen van het corticosteroid, de epidermale barrièrefunctie, de locatie van de aangedane huid, het gebruik van occlusief verband, de oppervlakte die behandeld wordt, de frequentie van het smeren en langdurig gebruik, en wanneer het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt (er kunnen verschillen zijn per trimester). De percutane absorptie ligt tussen < 0,5% en 7% bij gebruik op intacte huid. De hoeveelheid van het geabsorbeerde corticosteroid dat de placenta penetreert na metabolisme, en dus de foetus bereikt, verschilt per lokaal corticosteroid. Zo is dit bij hydrocortison maar 10-12%, terwijl dit bij dexa-

methason al rond de 67% ligt. Bij fluticason zou dit zelfs rond de 100% kunnen liggen.

In een grote cohortstudie uit 2011 werd een groep van 35.503 zwangere vrouwen die lokale corticosteroiden gebruikten vergeleken met een groep van 48.630 vrouwen die geen lokale corticosteroiden gebruikten.<sup>20</sup> De uitkomstmaten waren onder andere: orofaciale schisis, intra-uteriene groeivertraging, foetale dood en vroegtijdige bevalling. Er werd een relatie gevonden tussen een intra-uteriene groeivertraging en het gebruik van (zeer) potente lokale corticosteroiden, maar geen relatie tussen lokale corticosteroiden en welke andere uitkomst dan ook.

In 2013 kwam er een vervolg op deze studie, waarin 2658 zwangere vrouwen die lokale corticosteroiden gebruikten, werden vergeleken met een groep van 7246 vrouwen die dit niet deden.<sup>21</sup> Hierin werden dezelfde resultaten gevonden: intra-uteriene groeivertraging bij het gebruik van meer dan 300 mg (zeer) potente lokale corticosteroiden gedurende de gehele zwangerschap. Het Lareb concludeert dat de lokale corticosteroiden van klasse 1 en 2 gebruikt kunnen worden tijdens de zwangerschap, omdat de percutane absorptie hiervan verwaarloosbaar is. Wel wordt de kanttekening gemaakt dat als deze klassen lokale corticosteroiden op grote huidoppervlakken gesmeerd worden en/of op beschadigde huid, beperkte opname via de huid niet kan worden uitgesloten. Daarnaast wordt genoemd dat bij langdurig gebruik farmacologische effecten wel op kunnen treden. Hierbij wordt het risico het grootst geacht bij gebruik van klasse 3 en 4 lokale corticosteroiden.

Samengevat moet het gebruik van (zeer) potente lokale corticosteroiden tijdens de zwangerschap beperkt worden in verband met het gevaar op intra-uteriene groeivertraging. Klasse 1 en 2 lokale corticosteroiden kunnen gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

## Voorlichting en begeleiding

Veel patiënten hebben moeite met de dagelijkse verantwoordelijkheid van zelfmanagement, wat kan leiden tot meer klachten, verergering van de ziekte en een toegenomen medische consumptie. Voorlichting en begeleiding, gericht op zowel somatische als psychosociale aspecten, vormen een essentieel onderdeel van de behandeling van patiënten met CE. Voorlichting en begeleiding kunnen individueel gegeven worden, in groepsverband of door middel van e-health. Individuele voorlichting en begeleiding worden vaak door de dermatoloog zelf of door een eczeemverpleeg-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Ciclosporine-A is het middel van eerste keus in de behandeling van ernstig, moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem, en heeft een goed bewezen effectiviteit.
2. Er zijn voldoende aanwijzingen dat ciclosporine-A voor een behandelperiode tot één jaar veilig gegeven kan worden bij zowel kinderen als volwassenen. De belangrijkste bijwerkingen zijn hypertensie en nefrotoxiciteit. Het is daarom belangrijk om regelmatig de bloeddruk en het serumcreatinine te meten.
3. Azathioprine, methotrexaat en mycofenolaat motefil/mycofenolzuur zijn alternatieve middelen bij patiënten met ernstig CE en bijwerkingen van, een contra-indicatie voor, of onvoldoende respons op ciclosporine.
4. Bij de behandeling van constitutioneel eczeem bij zwangere vrouwen moet voorzichtig omgegaan worden met zeer potente lokale corticosteroiden. Klasse 1 en 2 lokale corticosteroiden kunnen veilig worden gebruikt.
5. Voorlichting en begeleiding van patiënten met constitutioneel eczeem door een verpleegkundige, via consulten of via e-health, zijn effectief en kunnen kosten besparen.

kundige gegeven. Een studie in het UMC Groningen heeft aangetoond dat behandeling, voorlichting en begeleiding van kinderen met CE door een verpleegkundig specialist in plaats van door een dermatoloog, een vergelijkbare verbetering geven van de ernst van het eczeem en de kwaliteit van leven.<sup>22,23</sup> Verder bleek uit deze studie dat de ouders van kinderen met CE meer tevreden waren over de behandeling door de verpleegkundig specialist, en dat het vervangen van de dermatoloog door de verpleegkundig specialist kosteneffectief en kostenbesparend kan zijn.

### E-health

E-health wordt omschreven als het gebruik van informatie- en communicatietechnologie (ICT) ter ondersteuning of verbetering van de gezondheid en de gezondheidszorg. Een voorbeeld is de online zelfmanagementtraining Leef! Met eczeem. Deze training (zie [www.leefmeteczeem.nl](http://www.leefmeteczeem.nl)) is gericht op volwassen patiënten met CE en ouders van jonge kinderen met CE en bevat naast informatie ook ervaringsverhalen, instructievideo's en oefeningen met feedback. Patiënten worden verwezen naar de training door dermatologieverpleegkundigen, dermatologen en huisartsen uit heel Nederland.

In het UMC Utrecht is een kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd naar het effect van voorlichting en begeleiding door middel van e-health in vergelijking met de

gebruikelijke zorg bij zowel ouders van kinderen met CE als bij volwassenen met CE.<sup>24</sup> Er bleek geen verschil te zijn in verbetering van de ernst van het eczeem, jeuk en kwaliteit van leven. Wel is er een aanzienlijke kans dat e-health kan leiden tot kostenreductie, met name door minder verzuim.

### Conclusie

De herziene richtlijn voor CE is onder andere aangevuld met informatie uit studies over systemische therapie, de veiligheid van lokale corticosteroiden tijdens de zwangerschap, en over de behandeling, begeleiding en voorlichting door verpleegkundig specialisten, verpleegkundigen en/of via e-health. CsA is het middel van eerste keus voor patiënten met ernstig CE die onvoldoende respons tonen op intensieve lokale therapie en/of fotherapie. Als alternatief kan AZA, MTX of MMF/MPA voorgeschreven worden. Tijdens de zwangerschap moet er voorzichtig omgegaan worden met het gebruik van (zeer) potente lokale corticosteroiden, vanwege het gevaar van intra-uteriene groeivertraging. Bij de behandeling van kinderen met CE lijkt het vervangen van de dermatoloog door de verpleegkundig specialist kosteneffectief en kostenbesparend. Voorlichting en begeleiding door een verpleegkundige via consulten of via e-health zijn belangrijke interventies om het zelfmanagement van patiënten met CE te bevorderen.

## Referenties

1. Nederlandse Vereniging van Dermatologie. Richtlijn - Constitutioneel Eczeem, 2014 Beschikbaar via: <http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/eczeem/Richtlijn%20Constitutioneel%20Eczeem%20update%202014.pdf>.
2. Roekevisch E, Spuls P, Keuster D. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-38.
3. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338(8760):137-40.
4. Munro C, Levell N, Shuster S. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994;130:376-80.
5. Joost T van, Heule F, Korstanje M, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994;130:634-40.
6. Wahlgren C, Scheynius A, Hägermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1990;70:323-9.
7. Salek M, Finlay A, Luscombe D, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1993;129:422-30.
8. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, et al. Prednisolone vs. cyclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010;162:661-8.
9. Bermanian M, Movahedi M, Farhoudi A, et al. High doses intravenous immunoglobulin versus oral cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis. *Iranian Journal Of Allergy, Asthma and Immunology* 2005;4:139-43.
10. Granlund H, Erkkö P, Remitz A, et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001;81:22-7.
11. Haeck I, Knol M, Ten Berge O, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1074-84.
12. Sidbury R, Davis D, Cohen D, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327-49.
13. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147:324-30.
14. Meggitt S, Gray J, Reynolds N. Azathioprine dosed by thio-purine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):839-46.
15. Schram M, Roekevisch E, Leeflang M, et al. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-9.
16. Weatherhead S, Wahie S, Reynolds N. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-51.
17. Grundmann-Kollmann M, Korting H, Behrens S, et al. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1999;141:175-6.
18. Neuber K, Schwartz I, Itschert G, et al. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000;143:385-91.
19. Velsen S van, Haeck I, Bruijnzeel-Koomen C, et al. First experience with enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic) in severe recalcitrant adult atopic dermatitis: an open label study. *Br J Dermatol* 2009;160:687-91.
20. Chi C, Mayon-White R, Wojnarowska F. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2011;131:884-91.
21. Chi C, Wang S, Mayon-White R, et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatology* 2013;149:1274-80.
22. Schuttelaar M, Vermeulen K, Drukker N, et al. A randomized controlled trial in children with eczema: nurse practitioner vs. dermatologist. *Br J Dermatol* 2010;162:162-70.
23. Schuttelaar M, Vermeulen K, Coenraads P. Costs and cost-effectiveness analysis of treatment in children with eczema by nurse practitioner vs. dermatologist: results of a randomized, controlled trial and a review of international costs. *Br J Dermatol* 2011;165:600-11.
24. Os-Medendorp H van, Koffijberg H, Eland-de Kok P, et al. E-health in caring for patients with atopic dermatitis: a randomized controlled cost-effectiveness study of internet-guided monitoring and online self-management training. *Br J Dermatol* 2012;166:1060-8.