



Atopische dermatitis: van pathogenese tot behandeling

Dr. Fanny Ickx¹ en dr. Axel De Greef.^{1,2}

1. Afdeling dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain (UCLouvain), Brussel

2. Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Pool pneumologie, NKO en dermatologie (LUNS),
Université catholique de Louvain (UCLouvain), Brussel

Atopische dermatitis is een frequente ontstekingsziekte van de huid die wereldwijd 10-15% van de kinderen en 4-5% van de volwassenen vertonen. Atopische dermatitis behoort samen met rinoconjunctivitis en astma tot de groep van de atopische ziekten die gemedieerd worden door inflammatoire cytokines, en wordt gekenmerkt door chronische jeukende huidletsels die evolueren met opflakkingen en remissies. De ziekte is toe te schrijven aan een disfunctie van de huidbarrière, omgevingsfactoren en een ontregeling van het immuunapparaat. De diagnose wordt klinisch gesteld. Er bestaan meerdere scores om de ernst ervan te evalueren. De behandeling bestaat uit vochtinbrengende crèmes, topische corticosteroiden, topische en systemische immunomodulatoren in geval van een matig ernstige tot ernstige atopische dermatitis. Recente therapeutische opties zijn dupilumab, tralokinumab en januskinaseremmers. Die nieuwe geneesmiddelen hebben een omwenteling teweeggebracht in de behandeling van atopische dermatitis.

Inleiding

Atopische dermatitis of atopisch eczeem is de frequentste ontstekingsziekte van de huid (1). Wereldwijd vertonen 10-15% van de kinderen en 4-5% van de volwassenen een atopische dermatitis (2,3). De ziekte behoort samen met rinitis/rinoconjunctivitis en astma tot de groep van de atopische aandoeningen. Die worden hoofdzakelijk veroorzaakt door de type 2-cytokines van de T-helpercellen (Th2) (4). Atopische dermatitis is een chronische jeukende ziekte die evolueert met opflakkeringen en remissies. De huid is droog en vertoont vlekken van jeukend eczeem op bepaalde delen van het lichaam of over het hele lichaam (**Figuur 1**) (5). Atopische dermatitis en de daarmee samenhangende comorbiditeit hebben invloed op de levenskwaliteit van de patiënten en hun entourage en vormen een zware sociaal-economische belasting (6). Dankzij nieuwe systemische immunomodulatoren is de behandeling van atopische dermatitis sterk verbeterd, vooral bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige vorm ervan.

Pathofysiologie

De pathogenese stoelt op een disfunctie van de huidbarrière, uitlokkende omgevingsfactoren en een ontregeling van de immuuncellen. Dat leidt tot een ontsteking van de huid met hoofdzakelijk een type 2-immuunrespons (interleukine [IL]-4, IL-5, IL-13, IL-31 en IL-33).

Tijdens de chronische fase worden andere Th-cellen geactiveerd zoals Th17-, Th1- en Th22-cellen. Die produceren respectievelijk IL-17, interferon- γ en IL-22, wat uitmondt in chemotaxis van T-cellen, een abnormale vermenigvuldiging van keratinocyten en een verdikking van de opperhuid (7, 8). De IL-22 die de Th22-cellen produceren, blijkt een sleutelrol te spelen in de pathogenese van atopische dermatitis (9). Volgens een recente studie speelt ook IL-22BP (IL-22-bindende proteïne) een belangrijke rol. Patiënten met een atopische dermatitis hebben een verhoogde serumspiegel van IL-22. IL-22BP verhindert de binding van IL-22 aan de membraanreceptor (10). De verhouding tussen de serumspiegel van IL-22 en die van IL-22BP kan nuttig zijn om de activiteit van atopische dermatitis in de klinische praktijk te evalueren (10). De epidermis van patiënten met een atopische dermatitis bevat ook een hogere hoeveelheid IL-24. IL-24 werkt in op de keratinocyten: het vermindert de expressie van de genen die meespelen bij de huidbarrière, zoals filaggrine. Het zou dus best kunnen dat IL-24 meespeelt in de pathogenese van atopische dermatitis (11, 12). Een geringere expressie van filaggrine is een belangrijke oorzaak van disfunctie van de huidbarrière en veroorzaakt of verergert een atopische dermatitis bij patiënten met een genetische

Figuur 1:

Klinisch aspect van een ernstige atopische dermatitis bij een volwassen patiënt.



Tabel 1:

Diagnostische criteria voor atopische dermatitis (14).

A. Essentiële kenmerken (moeten aanwezig zijn)	
1.	Jeuk
2.	Eczeem (acuut, subacuut, chronisch) a. Typische vorm en leeftijds specifieke distributie* b. Chronische of recidiverende huidziekte
B. Belangrijke kenmerken (worden meestal waargenomen en verhogen de diagnostische zekerheid)	
1.	Ziekte ontstaan op jonge leeftijd
2.	Atopie a. Persoonlijke en/of familiale voorgeschiedenis van allergie b. IgE-reactiviteit
3.	Droge huid
C. Begeleidende kenmerken (moeten doen denken aan een atopische dermatitis, maar zijn te weinig specifiek om ze te gebruiken voor de definitie of de detectie van atopische dermatitis)	
1.	Atypische vasculaire reacties (bv. bleek gezicht, witte dermografie)
2.	Keratosis pilaris/palmaire hyperlineariteit/ichtyose
3.	Oogziekte/periorbitale aantasting
4.	Andere regionale observaties (bv. letsels rond de mond of de oren)
5.	Perifolliculaire accentuering/lichenificatie/prurigoletsels

* De specifieke distributie omvat (1) letsels op het gezicht, in de hals en op de strekzijden bij zuigelingen en kinderen, (2) letsels in de buigplooien ongeacht de leeftijdsgroep en (3) geen letsels in de liezen en de oksels.

Tabel 2:

Te mijden irriterende factoren.

Een te warm bad. Beter een douche met lauw water (35°C), dagelijks, 5-10 min. en afdrogen door te deppen, zonder te wrijven.
Zeep en schuimende producten: gebruik bij voorkeur een syndet (dus zonder zeep), zeer vette niet-schuimende producten of badolie. Aanbrengen met de handen in plaats van met een washandje.
Cosmetica die allergiserende bewaarmiddelen, parfums, plantenextracten bevatten.
Wasmiddel: beter poederpastilles en vloeibare zeep, zo mogelijk met een wasverzachter om het textiel zachter, minder ruw te maken, zodat het minder irriteert.
Wol, synthetisch textiel: geef de voorkeur aan katoen, linnen en zijde.
Een te warme ruimte (kamertemperatuur hoogstens 19°C), te warme kleding (zweet irriteert).
Let op met 'bio- of natuurproducten' die niet hypoallergeen zijn.

aanleg of een type 2-ontsteking (12). Patiënten met een mutatie van het filaggrinegen vertonen een langer aansepende ziekte, ontwikkelen vaak huidinfecties met het herpesvirus (eczema herpeticum) en lopen een hoger risico op meerdere allergieën en astma dan patiënten zonder dergelijke mutaties (13).

Diagnose en scores

De diagnose wordt klinisch gesteld (tekenen en symptomen van de patiënt). De meest gebruikte diagnostische criteria zijn de (nu herziene) criteria van Hanifin en Rajka (**Tabel 1**) (14). De *American Academy of Dermatology* (AAD) heeft onlangs een diagnostische consensus gepubliceerd voor de klinische praktijk (15).

Als de diagnose gesteld is, moet men de ernst ervan evalueren. Circa 20-30% van de patiënten heeft een matig ernstige tot ernstige dermatitis (2). Die kan een zeer negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit (6). Bij het evalueren van de ernst van een atopische dermatitis wordt uitgegaan van de verschijnselen en de gevolgen van de ziekte, die in vier groepen worden ingedeeld:

1. Objectieve tekenen beschreven door de arts: ernst en uitgebreidheid van de huidletsels;
2. Subjectieve symptomen gemeld door de patiënt: jeuk, slaapproblemen;
3. Verminderde levenskwaliteit;
4. Evolutie van de ziekte op lange termijn en frequentie van opflakkingen (16).

De behandeling heeft tot doel die vier aspecten van de ziekte te verbeteren en onder controle te brengen (16).

Er bestaan meerdere klinische scores voor evaluatie van een atopische dermatitis:

- Objectieve tekenen: de best gevalideerde scores voor evaluatie van de objectieve tekenen zijn de *Eczema*

Area and Severity Index (EASI) en de *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD) (17, 18). De *Validated Investigator Global Assessment scale for Atopic Dermatitis* (vIGA-AD) wordt ook veel gebruikt, vooral in klinische studies (19).

- Subjectieve symptomen: er zijn verschillende klinische scores gevalideerd voor evaluatie van de subjectieve symptomen, zoals de *Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis* (PO-SCORAD) (20) en de *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) (21). De jeuk wordt geëvalueerd met de *Peak Pruritus Numerical Rating Scale* (PP-NRS) (22) en de vragenlijst over de jeuk (piek of gemiddelde) gedurende een week van het *Patient-Reported Outcomes Information System* (PROMIS) (23).
- Levenskwaliteit: de weerslag op de levenskwaliteit wordt gemeten met een specifieke vragenlijst over de levenskwaliteit in samenhang met huidziekten, aangepast aan de leeftijd van de patiënt, zoals de *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (24).
- De controle van de ziekte en de perceptie van de patiënt kunnen ook worden geëvalueerd met de scores *Recap of atopic eczema* (RECAP) (25) en *Atopic Dermatitis Control Test* (ADCT) (26), die rekening houden met de symptomen en de invloed van de atopische dermatitis op de dagelijkse activiteiten en de psychische toestand van de patiënt tijdens de afgelopen week.

Differentiaaldiagnose

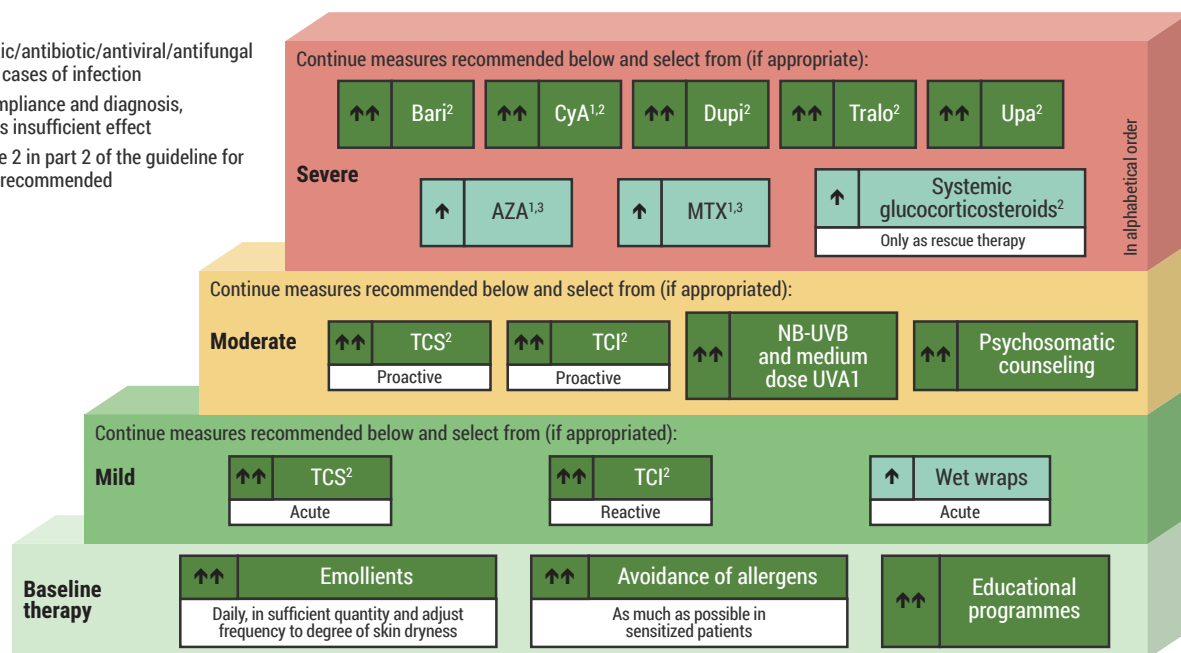
De belangrijkste differentiële diagnoses van atopische dermatitis kunnen variëren volgens de leeftijd waarop de ziekte is verschenen. De belangrijkste zijn: schurfft, seborroïsche dermatitis, allergische contactdermatitis, ichthyose, cutaan lymfoom, psoriasis enzovoort (16).

Figuur 2.**Progressieve behandeling voor volwassenen met atopische dermatitis.**

Naar Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(9):1409-1431.

Abro = abrocitinib; AZA = azathioprine; Bari = baricitinib; CyA = ciclosporine; Dupi = dupilumab; MTX = methotrexaat; TCI = topische calcineurineremmers; TCS = topische corticosteroiden; Tralo = tralokinumab; Upa = upadacitinib; UVA1 = ultraviolet A1; NB-UVB = smalspectrum-uv B.

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to table 2 in part 2 of the guideline for TCS classes recommended



¹refer to guideline text for restrictions, ²licensed indication, ³off-label treatment

Behandeling

Zowel de acute als de chronische fase van atopische dermatitis wordt behandeld met topische middelen: dagelijks een vochtinbrengende crème en topische ontstekingsremmers (27).

Als men dagelijks geschikte emollientia aanbrengt, wordt de huid minder droog en herstelt de huidbarrière, waardoor de tekenen, de symptomen en de ontsteking bij atopische dermatitis verminderen. De crème moet dagelijks worden aangebracht, bij voorkeur net na een bad of

een douche, op een nog licht vochtige huid. In lichte gevallen volstaan emollientia, maar over het algemeen worden ze gecombineerd met andere geneesmiddelen (27).

Irriterende/externe factoren die de xerose van de huid kunnen verergeren, moeten worden vermeden (**Tabel 2**).

Topische corticosteroiden zijn altijd de eerstelijns-therapie, ongeacht de aangetaste zones. Ze grijpen in op meerdere immuuncellen en verminderen de afgifte van pro-inflammatoire cytokines. De meeste studies raden aan om dermocorticoiden tweemaal daags aan te brengen, maar volgens andere zou één keer per dag volstaan (27).

Topische immunomodulatoren/topische calcineurineremmers (tacrolimus 0,1%, tacrolimus 0,03%, pimecrolimus 1%) zijn veilige ontstekingsremmers, die gewoonlijk worden voorgeschreven na dermocorticoiden. Ze verlagen de frequentie van opflakkingen, en dan kan men de topische corticosteroiden minder vaak aanbrengen (27).

Sommige patiënten reageren niet op de standaardbehandelingen. Bij die patiënten moet men denken aan micro-organismen zoals *Malassezia* en *Staphylococcus aureus*, waarvan bewezen is dat ze atopische dermatitis verergeren (28).

Topische corticosteroiden zijn altijd de eerstelijns-therapie, ongeacht de aangetaste zones.

Een goede lokale behandeling verlaagt de frequentie en de ernst van opflakkingen van atopische dermatitis en is nog altijd de hoeksteen bij de behandeling.

Patiënten met een matig ernstige tot ernstige atopische dermatitis kunnen echter een systemische behandeling nodig hebben. Tot voor kort waren immunosuppressiva met een brede werking, zoals systemische corticosteroïden, ciclosporine (het enige klassieke immunosuppressivum dat officieel is goedgekeurd bij de behandeling van atopische dermatitis vanaf de leeftijd van 16 jaar), azathioprine, mycopenolaat mofetil en methotrexaat, de enige mogelijke opties voor een matig ernstige tot ernstige atopische dermatitis.

Dankzij een beter inzicht in de immunopathogenese van atopische dermatitis kunnen die patiënten nu baat hebben bij nieuwe systemische immunomodulerende middelen.

Die behandeling heeft tot doel de ziekte op lange termijn goed onder controle te krijgen en moet veilig zijn.

Systemische immunomodulerende middelen zijn biologische geneesmiddelen (gehumaniseerde monoklonale antilichamen die worden geïnjecteerd) en JAK-remmers. De biologische geneesmiddelen dupilumab (IL-4R α -antagonist) en tralokinumab (IL-13-antagonist) worden in België terugbetaald bij volwassenen en adolescenten. Baricitinib, een JAK1/2-remmer, en abrocitinib, een JAK1-remmer, zijn de enige JAK-remmers die in België te verkrijgen zijn en worden terugbetaald na mislukken van een biologisch geneesmiddel (dus als derdelijns therapie). Het EDF (*European Dermatology Forum*) heeft zijn richtlijnen onlangs (2022) bijgewerkt op grond van recent bewijsmateriaal en geeft adviezen over het beleid en de behandeling van atopische dermatitis ongeacht de ernst ervan, de leeftijdsgroep, en voor specifieke groepen (kinderen, adolescenten, zwangerschap, borstvoeding) (**Figuur 2**) (29, 30). ■

Referenties op www.medi-sfeer.be

Intens vermoeid? Stress? Spierkrampen?

Het antwoord: Magnesium Quatro 900



Waarom kiezen voor Magnesium Quatro 900?



Synergie van 3
magnesiumzouten



+ vit. B6 voor een
betere opname



Geproduceerd
in België, in
ons eigen
laboratorium



100%
plantaardige
verpakking
zonder plastic

Meer info over
Magnesium
Quatro 900?
Scan de QR-
code!

