

UZ
GENT



UNIVERSITEIT
GENT

Behandeling van atopisch eczeem

Wat brengt de toekomst?

Prof. Dr. H. Lapeere

15 september 2018
Diegem



Inleiding

Wat is atopisch eczeem?

- ▶ Jeuk !
- ▶ Gestoorde slaap
- ▶ Impact op beroep, hobby, sociaal leven,...
- ▶ Geassocieerde aandoeningen:
 - ▶ Hooikoorts
 - ▶ Astma
 - ▶ Voedselallergie



Inleiding SCORAD

A: EXTENT: Please indicate the area involved

B: INTENSITY

**C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS+SLEEP LOSS**

SCORAD $A/5+B/2=C$

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	
Oedema/papulation	
Oozing/crust	
Excoriation	
Lichenification	
Dryness*	

MEANS OF CALCULATION

INTENSITY ITEMS
(average representative area)
0 = absence
1 = mild
2 = moderate
3 = severe

*Dryness is evaluated
on uninvolved areas

Visual analogue scale
(average for the last
3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10)

SLEEP LOSS (0 to 10)

0

10



Inleiding EASI

Recording the EASI score

Body region	Redness	Thickness	Scratching	<u>Lichenification</u>	Severity score	Area score	Multiplier	Region score
Head/neck	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.1 (If ≤7 yrs, X 0.2)	=_____
Trunk	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.3	=_____
Upper limbs	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.2	=_____
Lower limbs	_____	+_____	+_____	+_____	=_____	X_____	X 0.4 (If ≤7 yrs, X 0.3)	=_____
The final <u>EASI</u> score: add up the 4 region scores								=_____ (0-72)



Inleiding

Informatiebron

Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II

A. Wollenberg,^{1,2,*} S. Barbarot,³ T. Bieber,⁴ S. Christen-Zaech,⁵ M. Deleuran,⁶ A. Fink-Wagner,⁷ U. Gieler,^{8,9} G. Girolomoni,¹⁰ S. Lau,¹¹ A. Muraro,¹² M. Czarnecka-Operacz,¹³ T. Schäfer,¹⁴ P. Schmid-Grendelmeier,^{15,16} D. Simon,¹⁷ Z. Szalai,¹⁸ J.C. Szepietowski,¹⁹ A. Taieb,²⁰ A. Torrelo,²¹ T. Werfel,²² J. Ring,^{16,23} For the European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS)



Behandelingsrichtlijnen

(a) Treatment recommendation for atopic eczema: adult

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema

Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A ², short course of oral glucocorticosteroids², dupilumab ^{1,2}, methotrexate³, azathioprin ³, mycophenolate mofetil ³; PUVA ¹; alitretinoin ^{1,3}

MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema

Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids³, wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy

MILD: SCORAD <25 / or transient eczema

Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors², antiseptics incl. silver², silver coated textiles ¹

BASELINE: Basic therapy

Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)



Welke behandelingsopties zijn er?

- ▶ Vermijden uitlokkende factoren
- ▶ Basis huidzorg
- ▶ Educatie, psychologische interventies
- ▶ Lokale behandelingen:
 - ▶ Huidige en toekomstige lokale behandeling
- ▶ Lichttherapie
- ▶ Systeemtherapie
 - ▶ Huidige opties
 - ▶ Toekomst



Niet specifieke uitlokkende factoren

- ▶ Mechanische irritatie (vb wol)
 - ▶ Zachte, ademende kledij
 - ▶ Zilver geïmpregneerde kledij beperkt effect
- ▶ Chemisch (vb water, solvent, zuren)
- ▶ Luchtpollutie, tabaksrook
- ▶ Allergenen (boom- en graspollen, huisstofmijt):
 - ▶ Kunnen opstoten uitlokken bij allergische patiënten
- ▶ Huisdieren:
 - ▶ Bij klachten te vermijden



Basis huidzorg

- ▶ Reinigen:
 - ▶ Zacht, kort
 - ▶ Badolie, bleekwater badjes
- ▶ Hydrateren
 - ▶ Bij mild-matig eczeem minder TCS nodig
 - ▶ Onderhouden stabiele fase



Basis huidzorg

- ▶ Welke producten?
 - ▶ Te vermijden: gekende allergenen (parfum, bewaarmiddelen, arachide olie)
 - ▶ Aangenaam in gebruik maar ook voldoende hydraterend effect
 - ▶ Magistrale bereiding of commercieel product
- ▶ Hygiënisch bewaren !



Voeding

- ▶ Bij atopisch eczeem ook vaak voedselallergie
 - ▶ Bij type 1 klachten onmiddellijk reactie < 1 uur:
 - ▶ jeuk, tintelingen, zwelling lippen, mond, braken, diarree
 - ▶ Ook toename eczeem.
- ▶ Zeer complex, nog steeds weinig over gekend. Bij de meeste patiënten heeft voeding GEEN invloed op eczeem.
- ▶ Testen met huidpriktest, bloedtest, provocatietest



Voeding

- ▶ Borstvoeding tot de leeftijd van minstens 4 maanden
- ▶ Indien borstvoeding niet mogelijk, flesvoeding op basis van koemelk of hypoallergenen melk (te bespreken).
- ▶ Introductie gevarieerde vaste voeding tussen 4-6 maanden, bij alle kinderen.
- ▶ LEAP en LEAP on
 - ▶ 600 kids 4 -11 m
 - ▶ Pinda 3x/week tot 5 jaar: 3% pinda allergie
 - Na 1 jaar vermijden 4,8% allergisch
 - ▶ Pinda vermeden: 17% pinda allergie
 - Na 1 jaar 18,6% allergisch



Lokale behandeling

Topische corticosteroiden

- ▶ Voldoende sterk, voldoende hoeveelheid, correct aanbrengen
- ▶ Eerste lijnsbehandeling, acute fase !
- ▶ Verschillende moleculen, sterkte, formulering
- ▶ Meestal 1x/dag
- ▶ Productkeuze is afhankelijk van:
 - ▶ Ernst van het eczeem
 - ▶ Lokalisatie
 - ▶ Leeftijd



Lokale behandeling

Topische corticosteroiden

- ▶ Bijwerkingen bij langdurig gebruik:
 - ▶ Verdunning van de huid
 - ▶ Couperose
 - ▶ Blauwe plekken
 - ▶ Striemen
 - ▶ Toegenomen beharing

- ▶ Deze producten zijn VEILIG in gebruik onder medisch toezicht



Lokale behandeling

Topische corticosteroiden

- ▶ Vingertopregel



	3-6 maanden	1-2 jaar	3-5 jaar	6-10 jaar	volwassenen
Hoofd en hals	1 (vingertip-unit)	1.5	1.5	2	4
1 arm en hand	1	1.5	2	2.5	6
1 been en voet	1.5	2	3	4.5	8
Romp voorzijde	1	2	3	3.5	7
Romp achterzijde inclusief glutei	1.5	3	3.5	5	7



Lokale behandeling

Topische corticosteroiden

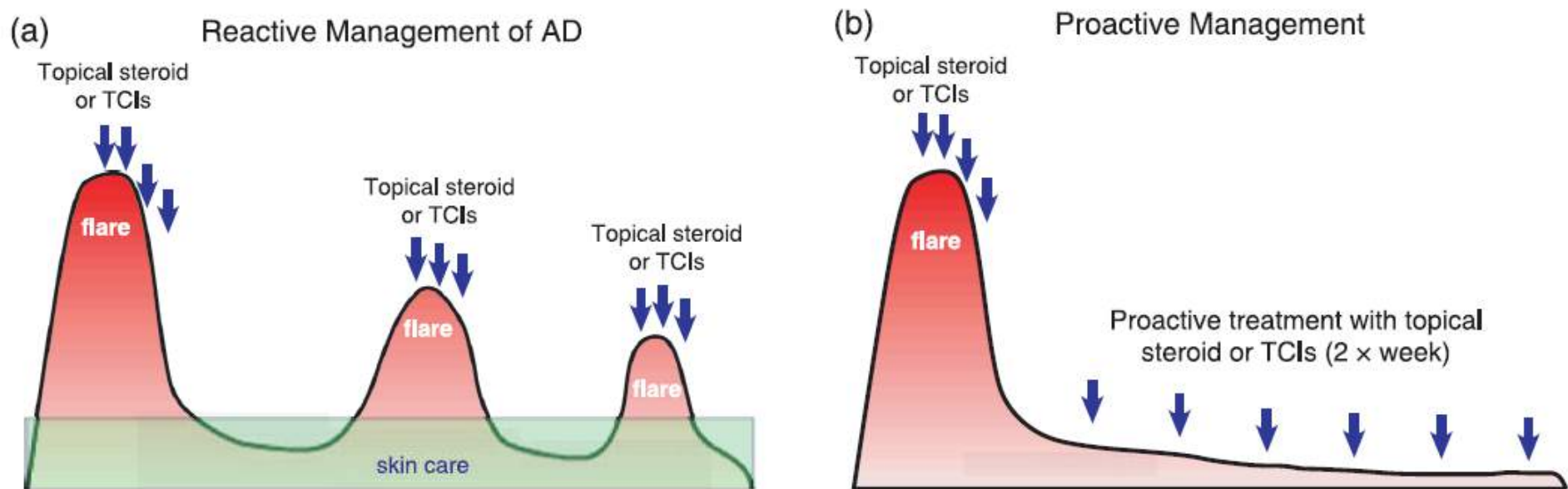
- ▶ Stoppen?
 - ▶ Als de jeuk vermindert
 - ▶ Afbouwen ter preventie opstoot (geen studies)
 - Dosis verminderen
 - Minder frequent smeren



Lokale behandeling

Topische corticosteroiden

- ▶ Reactief versus proactief smeren



Lokale behandeling

Topische immunomodulatoren

- ▶ Producten:
 - ▶ Protopic (tacrolimus) zalf 0,1% en 0,03%
 - ▶ Elidel (pimecrolimus) crème
- ▶ Ook pro-actieve behandeling
 - ▶ Kosten effectief met tacrolimus bij matig tot ernstig eczeem.
- ▶ Mag op gevoelige zone's
- ▶ TCS en TIM niet in dezelfde zone, wel op verschillende zone's.



Lokale behandeling

Topische immunomodulatoren

- ▶ Bijwerkingen:
 - ▶ Zeer veilig
 - ▶ Preventief zonbescherming tijdens zomer
 - ▶ Warm, prikkerig, branderig gevoel binnen 5 minuten tot 1 uur
 - Verbetert na een aantal dagen.
 - Eerst TCS



Lokale behandeling

Nieuwe behandelingen

- ▶ Crisaborole
 - ▶ Topische PDE4 inhibitor
mild/matig eczeem, >2jaar
 - ▶ Nog niet in Europa
 - ▶ Branderigheid, werkzaamheid ?



Lokale behandeling

Nieuwe behandelingen

- ▶ Tapinarof 1% crème
 - ▶ Aryl hydrocarbon receptor agonist
 - ▶ Fase I studie
- ▶ Topisch tofacitinib
 - ▶ Fase II a studie
 - ▶ Vervolg?



Fototherapie

- ▶ Ongeveer 90% van de AD patiënten gaat beter tijdens de zomer
- ▶ Pathway:
 - ▶ Immunosuppressief, immunomodulerend, anti-inflammatoir effect
 - ▶ Jeuk stillend effect
 - ▶ Anti-microbieel effect (minder kolonisatie met *S. aureus*)
 - ▶ Vitamine D productie



Fototherapie

- ▶ Vormen:
 - ▶ PUVA
 - Psoralenen + UVA
 - Lange termijn verhoogd risico op huidkanker
 - ▶ nbUVB (311-313 nm)
 - 3-5x/week
 - Hoofdhuid, plooien?
 - ▶ Blue light(> 380 nm): geen studies



Behandelingen met beperkt effect

- ▶ Anti-histaminica: 1^e en 2^{de} generatie: weinig effect op de jeuk, enkel indien lokale behandeling onvoldoende.
- ▶ Immunotherapie boompollen, graspollen, ...
 - ▶ Enkel te overwegen indien toename eczeem in pollenseizoen
 - ▶ Vooral bij hooikoortsklachten die onvoldoende onder controle zijn.



Behandelingen die niet aanbevolen zijn

- ▶ Biologics: omalizumab, ustekinumab,
- ▶ Tofacitinib, ketotifen, montelukast,
- ▶ Voedingssupplementen, fytotherapie, chinese kruiden,...



Systemtherapie

Huidige behandeling

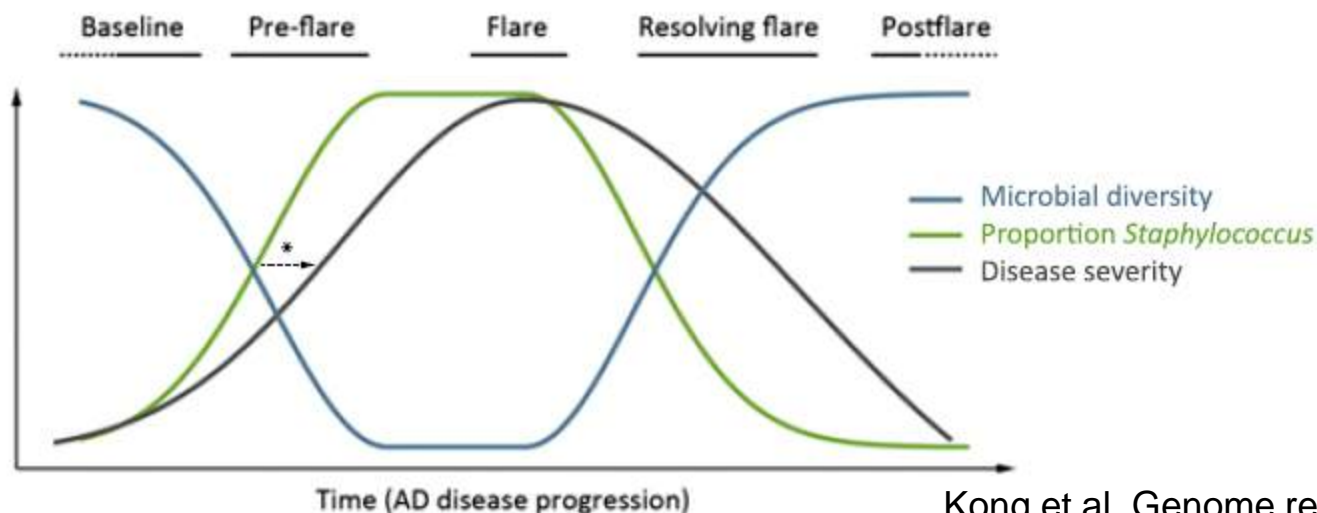
- ▶ Anti-infectieuze behandelingen
- ▶ Immunosuppressieve behandelingen:
 - ▶ Corticosteroiden
 - ▶ Cyclosporine A
 - ▶ Azathioprine
 - ▶ Mycophenolate mofetil
 - ▶ Methotrexate
- ▶ Biologics
- ▶ JAK inhibitoren



Systemtherapie

Anti-infectieuze behandeling

- ▶ Antibacterieel
 - ▶ 90% van de AD patiënten zijn gekoloniseerd met *S. aureus*.
 - ▶ *S. aureus* lokt AD opstoten uit
 - ▶ Verstoring van het microbiom speelt een rol in de pathofysiologie



Systemtherapie

Anti-infectieuze behandeling

- ▶ Antibacterieel
 - ▶ Behandeling:
 - Perorale antibiotica en lokale antibiotica enkel bij opstoten
 - Anti-septica (vb bleekwater badjes) bij frequente bacteriële infecties



Systemtherapie

Anti-virale en anti-fungale behandeling

- ▶ Anti-virale behandeling:
 - ▶ Uitgebreide infecties met herpes simplex: eczema herpeticum
 - ▶ Dringende behandeling met aciclovir



Systemtherapie

Anti-fungale behandeling

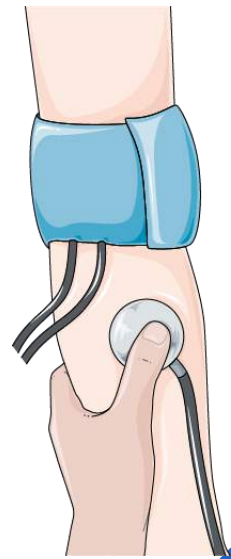
- ▶ Anti-fungalebehandling:
 - ▶ Malassezia spp rol bij immuunrespons en barrière functie
 - ▶ Behandeling zinvol bij:
 - Head and neck dermatitis
 - IgE tegen malassezia



Systemtherapie

Immunosuppressieve behandelingen

- ▶ Orale corticosteroïden
 - ▶ Uitsluitend korte periode, in noodgevallen
- ▶ Cyclosporine A (Neoral ®)
 - ▶ Eerste keuze bij ernstig eczeem waarvoor systeemtherapie noodzakelijk is
 - ▶ Snelle verbetering symptomen, snel hervat bij stop
 - ▶ Dosis 5 mg/kg en verlagen volgens klinisch beeld
 - ▶ Periode's van 3-6 maanden, max 2 jaar
 - ▶ Bijwerkingen:
 - Hoge bloeddruk, verminderde nierwerking



Systemtherapie

Immunosuppressieve behandelingen

- ▶ Azathioprine (Imuran ®)
 - ▶ Effectiviteit aangetoond in verschillende studies
 - ▶ Bijwerkingen: daling witte bloedcellen, aantasting leverwerking
- ▶ Mycophenolate mofetil (Myfenax, Cellcept®)
 - ▶ Werkzaamheid vergelijkbaar met cyclosporine
 - ▶ Gastro-intestinale last, daling witte bloedcellen
- ▶ Methotrexate (Ledertrexate ®)
 - ▶ Werkzaamheid vergelijkbaar met azathioprine, cyclosporine
 - ▶ Gastro-intestinale last, daling witte bloedcellen, leverfunctiestoornis



Systemtherapie

Immunsuppressive behandelung

Table 4 Systemic drugs for treatment of severe atopic eczema

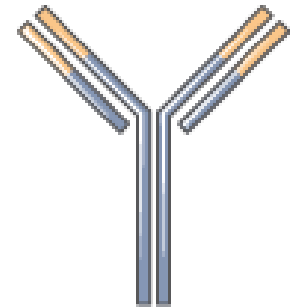
	Cyclosporine	Methotrexate	Azathioprine	Mycophenolic acid	Corticosteroids
Overall recommendation	++ acute flare intervention	++ long-term maintenance	Can be used long term	++ little toxicity	Outdated‡
Time to respond (weeks)§	2	8–12	8–12	8–12	1–2
Time to relapse (weeks)	<2	>12	>12	>12	<2
Most important side-effects	Serum creatinine ↑ blood pressure ↑	Haematological liver enzymes ↑ gastrointestinal	Haematological liver enzymes ↑ gastro-intestinal	Haematological skin infections gastro-intestinal	Cushing's osteoporosis diabetes
Starting dose adult	4–5 mg/kg/day‡	5–15 mg/week	50 mg/day‡	MMF 1–2 g/day (EC-MPA 1.44 g/day)	0.2–0.5 mg/kg/day
Maintenance dose adult	2.5–3 mg/kg/day	Most often 15/week; can increase to max 25 mg/week	2–3 mg/kg/day†	MMF 2–3 g/day (EC-MPA 1.44 g/day)	Not for maintenance‡

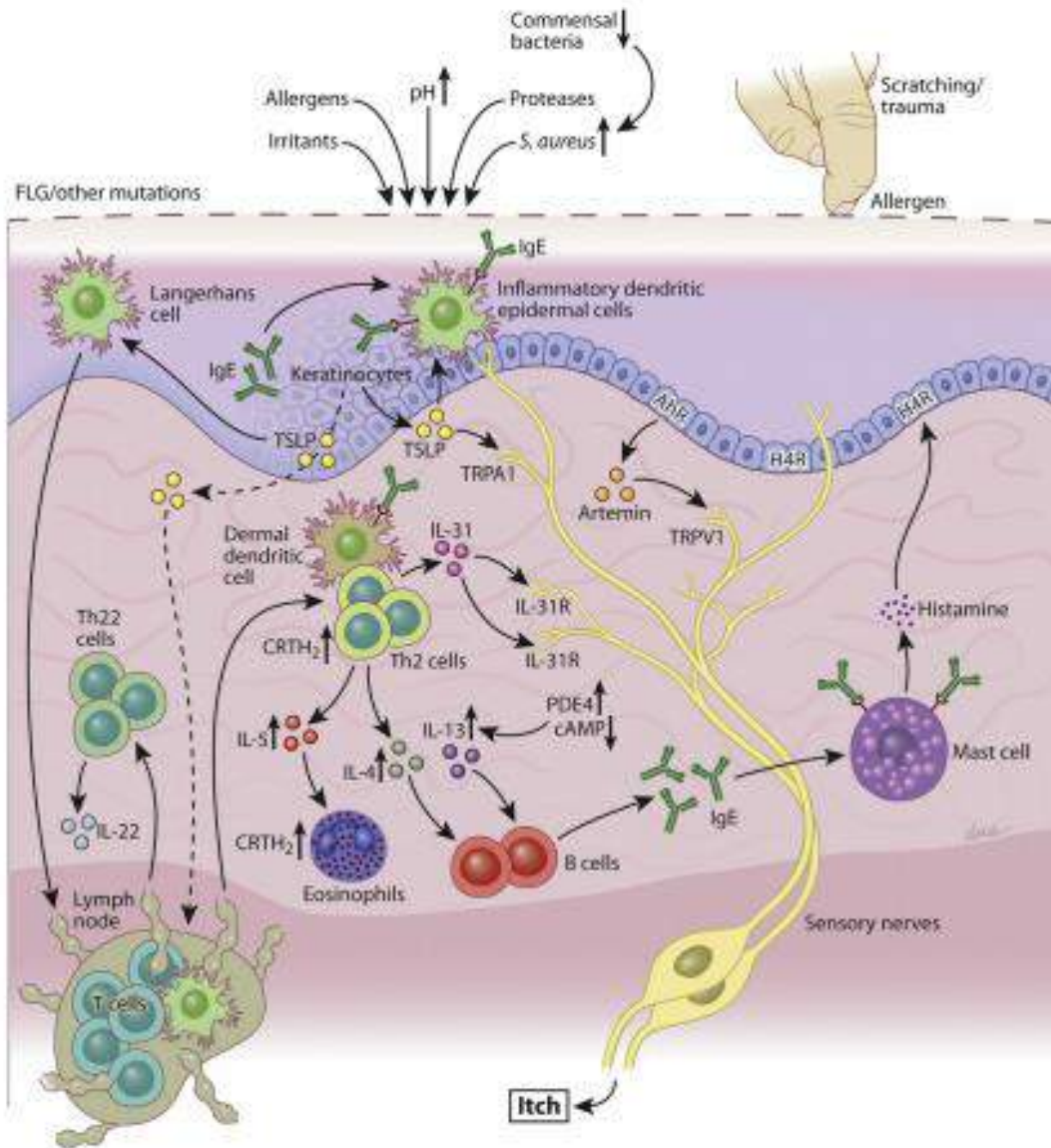


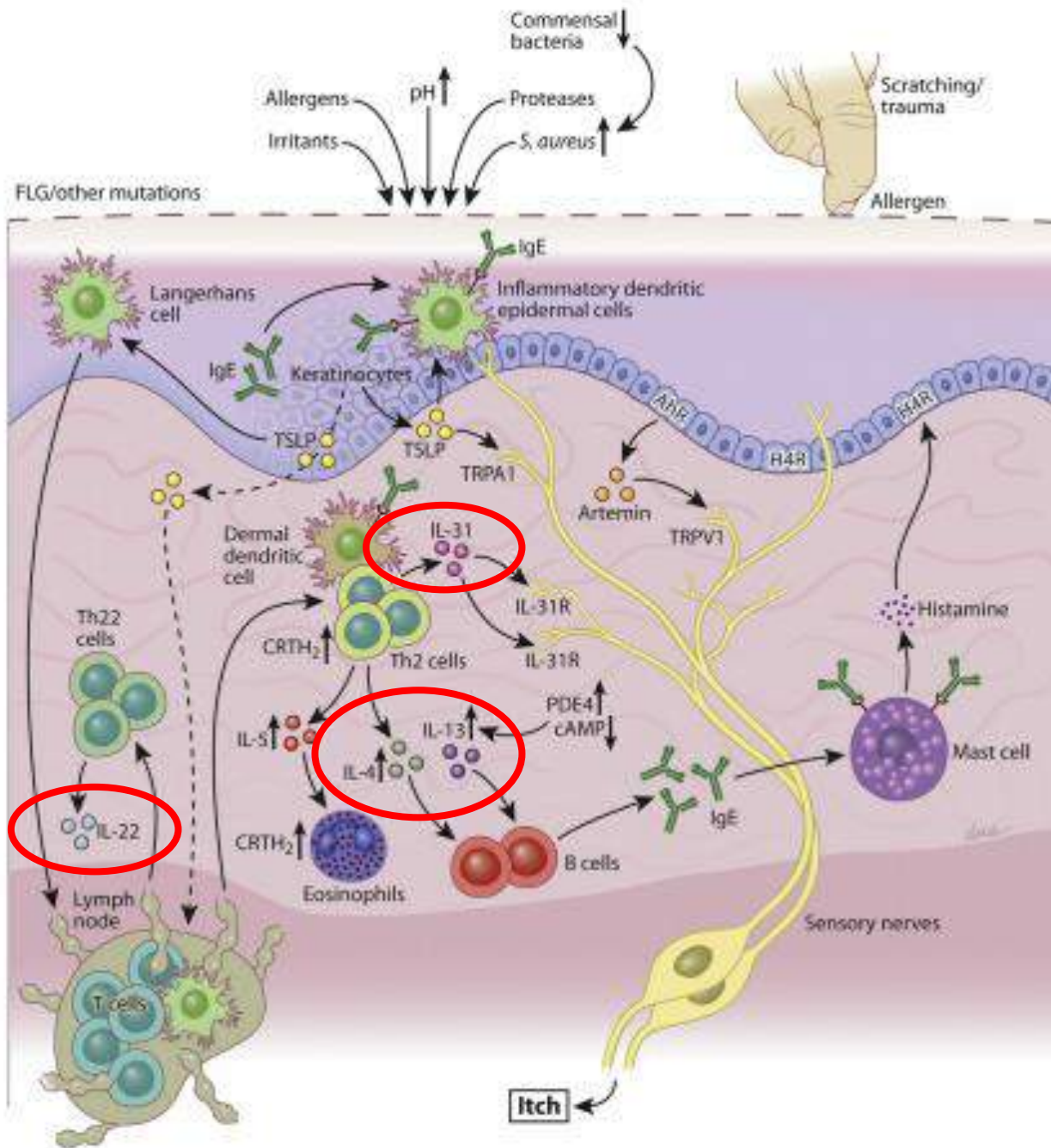
Stysteemtherapie

Biologics ?

- ▶ Biologics:
 - ▶ Worden geproduceerd door levende organismen
 - ▶ Zeer complexe samenstelling
 - ▶ Monoclonaal antilichaam
- ▶ Medicijnen:
 - ▶ zijn moleculen die via chemische processen geproduceerd worden
 - ▶ Structuur molecule is exact gekend







Systemetherapie

Biologics IL4 en IL13

- ▶ Dupilumab: blokkeert IL4R α en dus functie IL4 en IL 13
- ▶ Injecties SC 300 mg: 2 bij start en daarna 1 om de 2 weken
- ▶ Effect:
 - ▶ EASI 75 na 16 weken :
 - 44%-51% zonder lokale therapie
 - 63% samen met TCS gebruik (65% na 52 w)
- ▶ Bijwerkingen:
 - ▶ Conjunctivitis
 - ▶ Injectieplaats reactie
 - ▶ Orale herpes infecties
 - ▶ Let op parasitaire infecties!



Systemtherapie

Biologics IL4 en IL13

- ▶ Sinds 03/2017 beschikbaar in USA.
“treatment of adult patients with moderateto-severe AD whose disease is not adequately controlled with topical therapies, or when those therapies are not advisable”
- ▶ Terugbetalingsdossier is aangevraagd in België



Stysteemtherapie

Biologics IL13

- ▶ Tralokinumab:
 - ▶ monoclonaal antilichaam injectie SC
 - ▶ Fase II studie 300 mg om de 2 weken
 - EASI 75 op week 12 bij 42,5%
 - Aanvaardbaar veiligheidsprofiel
- ▶ Lebrikizumab:
 - ▶ Fase II studie 125 mg om de 4 weken + TCS
 - EASI 50 op week 12 bij 82,4%
 - Milde bijwerkingen



Systemtherapie

Biologics IL22 en IL 31

- ▶ Fezakinumab
 - ▶ monoclonaal antilichaam tegen IL22
 - ▶ Fase II studie 300 mg om de 2 weken IV
 - ▶ BSA 12,4% naar 6,2%
- ▶ Nemolizumab
 - ▶ Monoclonaal antilichaam tegen IL31 receptor A
 - ▶ Fase II studie 2mg/kg om de 4 weken
 - ▶ Na 12 weken EASI – 41%
 - ▶ Na 52 weken EASI – 79%
 - ▶ Vooral jeuk stillend effect



Systemtherapie

JAK inhibitoren

- ▶ Janus Kinase inhibitoren, blokkeren de JAK STAT signaal pathway in cellen die geactiveerd wordt door cytokines
- ▶ Weinig ervaring in atopische dermatitis, wel toepassing in reumatologie, hematologie
- ▶ Upadacitinib
 - ▶ 30mg orale inname/dag, EASI90 bij 50% na 16 weken
- ▶ Baricitinib
 - ▶ Klinische studie !



Wat moet je onthouden

- ▶ Nieuwe behandelingen met gunstig (bij)werkingsprofiel worden onderzocht en komen beschikbaar
- ▶ Geen enkele behandeling geeft 100% beterschap
 - ▶ Gepaste behandeling voor ieder individu !
- ▶ Systeembehandeling vervangt de lokale behandelingen NIET
- ▶ “Oudere” behandelingen hebben nog steeds een plaats



HILDE LAPEERE

Kliniekhoofd

Dermatologie

Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
T +32 (0)9 332 21 11
E info@uzgent.be

www.uzgent.be

Volg ons op

