

Emollientia bij de behandeling van constitutioneel eczeem

The use of emollients in the treatment of atopic dermatitis

J.E. Wilbrink-Weinbeck¹, dr. M.L.A. Schuttelaar²

SAMENVATTING

Verstoring van de huidbarrière speelt een belangrijke rol in de etiologie van constitutioneel eczeem. Veranderingen in samenstelling van lipiden en eiwitten resulteren in een toename van het transepidermaal vochtverlies en maken het mogelijk dat lichaamsvreemde stoffen de epidermis kunnen binnendringen. Het gebruik van zalven en crèmes (emollientia) is een essentieel onderdeel van de behandeling van constitutioneel eczeem, met als doel de huidbarrière te verbeteren. De emollienskeuze is vaak gebaseerd op persoonlijke ervaringen van een behandelaar en voorkeuren van een patiënt, omdat er op dit moment een gebrek is aan kennis over de effectiviteit van verschillende emollientia. Studieresultaten laten zien dat het gebruik van emollientia de ziekte-ernst vermindert, de kwaliteit van leven verbetert en een corticosteroïden-besparend effect heeft. Als gevolg van heterogeniteit van de etiologie binnen de patiëntenpopulatie van constitutioneel eczeem is het te verwachten dat niet alle eczeempatiënten baat hebben bij dezelfde emolliens. Toch zijn er wel algemene aanbevelingen te doen. Het beste effect van emolliensgebruik mag verwacht worden als een emolliens de huidbarrière daadwerkelijk verbetert en de patiënt deze prettig vindt om te gebruiken. Daarnaast is het belangrijk dat de noodzaak van het smeren duidelijk is voor de patiënt en dat belastende en uitlokkende factoren vermeden worden. Met behulp van voorlichting over de etiologie kan men zelfmanagement verhogen. Door meerdere emollientia uit te laten pro-

beren, en effecten te evalueren, zal men tot de meest optimale productkeuze komen.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2019;19:3-10)

SUMMARY

Disruption of the skin barrier plays an important role in the etiology of atopic dermatitis. Changes in composition of lipids and proteins result in an increase in the transepidermal water loss and allow foreign substances to penetrate the epidermis. The use of ointments and creams (emollients) is an essential part of the treatment of atopic eczema, with the aim of improving the skin barrier. The emollients choice is often based on personal experiences of a specialist and patient preferences because there is currently a lack of knowledge about the effectiveness of different emollients. Study results show that the use of emollients reduces the disease severity, improves the quality of life and has a corticosteroid saving effect. Due to heterogeneity of the etiology within the atopic eczema population, it is expected that not all eczema patients will benefit from the same emollient. Nevertheless, general recommendations can be made. The best effect of emollient use is to be expected when it actually improves the skin barrier and the patient finds the emollient comfortable to use. In addition, it is important that the need for application is clear to the patient and that stressing and provoking factors are avoided. Information on etiology can be used to increase self-management. By testing several emollients, and evaluating effects, one will come to the most optimal product choice.

¹verpleegkundig consultant eczeem, ²dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Correspondentie graag richten aan: mw. J.E. Wilbrink-Weinbeck, verpleegkundig consultant eczeem, afdeling Dermatologie, UMCG, Hanzeplein 1, 9713 GZ, Groningen, tel.: 050 3613287, e-mailadres: j.e.wilbrink@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: constitutioneel eczeem, crèmes, emollientia, huid, huidbarrière, zalven.

Keywords: atopic dermatitis, crèmes, emollients, ointment, skin, skin barrier.

ONTVANGEN 4 JUNI 2018, GEACCEPTTEERD 9 NOVEMBER 2018.

INTRODUCTIE

Constitutioneel eczeem (CE) is een inflammatoire huidziekte met een prevalentie van ongeveer 10-20% van de schoolgaande kinderen en 3-5% van de volwassenen.^{1,2} Kenmerkend voor CE zijn de jeukklachten die resulteren in een verstoring van de slaap en verminderde kwaliteit van leven. De behandeling van CE bestaat in eerste instantie uit het gebruik van topicale corticosteroiden aangevuld met dagelijks gebruik van indifferente zalven en crèmes (emollientia). Er zijn vele soorten emollientia verkrijgbaar, sterk variërend in vetgehalte en werkzame stoffen en soms samengesteld uit een complexe mix van een groot aantal ingrediënten. Er is tot op heden een gebrek aan onderzoeksresultaten die de effectiviteit van verschillende emollientia vergelijken, waardoor het lastig kan zijn om patiënten te adviseren.³ Een behandelaar baseert zijn productkeuze voor een emolliens in veel gevallen op persoonlijke ervaringen of voorkeuren in plaats van onderzoeksresultaten.⁴ In de landelijke richtlijn voor CE wordt geadviseerd om 2 keer daags een emolliens te smeren, maar wanneer wijk je daarvan af en maakt het uit welke emolliens gebruikt wordt? In dit artikel wordt uiteengezet wat de bijdrage van emollientia is bij de behandeling van CE.

DE HUIDBARRIÈRE

De pathogenese van CE bestaat uit een complexe interactie van diverse factoren zoals een verstoorde huidbarrièrefunctie, het immuunsysteem, neuro-endocrine invloeden en het huidmicrobioom. Het disfunctioneren van de huidbarrière en de disregulatie van aangeboren afweer en T-cel-functie kunnen zowel het gevolg zijn van mutaties in genen als van epigenetische veranderingen als reactie op omgevingsfactoren.⁵⁻⁷ Dit onderstreept de bijdrage van het (auto-)immuunmechanisme en de huidbarrière in de pathogenese van CE. Recentelijk onderzoek laat zien dat er op basis van serummarkers verschillende endotypen constitutioneel eczeem te onderscheiden zijn.⁸

De belangrijkste functie van de huidbarrière is het voorkomen van transepidermaal vochtverlies ('transepidermal water loss': TEWL) en van het binnendringen van lichaamsvreemde stoffen via de epidermis. Een verstoorde barrière maakt het mogelijk dat omgevingsfactoren, zoals irriterende stoffen, allergenen en (metaboliëten van) bacteriën, de epidermis penetreren en zo een ontstekingsreactie uitlokken. Bij CE-patiënten blijkt het TEWL van zowel de aangedane als de niet-aangedane huid verhoogd.⁹ Andere factoren die de huidbarrière bepalen, zijn de hydratatie van het stratum corneum (SC), de lipidenmatrix en de aanwezigheid van 'natural moisturising factors' (NMFs) en de samenstelling van vetten in het SC.

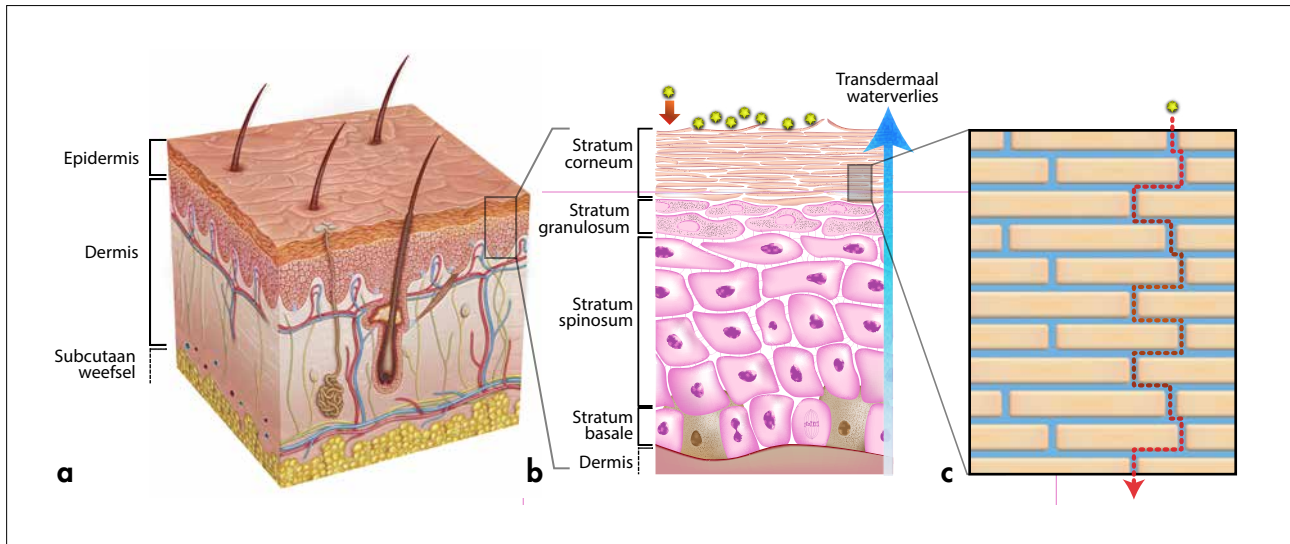
De huidbarrière wordt gevormd in het SC en bestaat uit ongeveer 25 lagen corneocyten met huidvetten ertussen (ook wel vergeleken met een muur van bakstenen verbonden door cement, zie *Figuur 1*). De buitenste laag van de corneocyten bevat keratinefilamenten en heeft een verhoornd omhulsel bestaand uit dicht op elkaar gepakte eiwitten, waaronder filaggrine. Het eiwit filaggrine blijkt cruciaal voor de structuur (uitlijning) en binding van keratine in de cel en essentieel voor de vochtbehouding in de huid.¹⁰ Vele componenten die de vochtvasthoudende capaciteit in de hoornlaag bepalen (NMFs) zijn afkomstig van afbraakproducten van filaggrine.¹⁰ Verschillende mutaties in het filaggrine-gen (*FLG*) zijn sterk geassocieerd met CE en ichthyosis vulgaris.¹¹⁻¹² Filaggrine-expressie blijkt naast het genotype ook beïnvloed te kunnen worden door ontstekingsfactoren en exogene factoren.¹³

Naast filaggrine hebben ook de intercellulaire vetten een belangrijke functie in de regulatie van de huidbarrièrehomeostase en de vochtvasthoudende capaciteit. De vetten in het SC bestaan hoofdzakelijk uit ceramiden, cholesterol en vrije vetzuren. Bij CE-patiënten blijkt de productie van ceramiden te zijn verminderd en de samenstelling van de ceramiden te verschillen van gezonde individuen, zowel op aangedane als op niet-aangedane huid.^{9,14-17}

De lipidencompositie is bepalend voor de structuur van de lipidenmatrix tussen de keratinocyten en veranderingen leiden tot een minder solide lamellaire organisatie (zwakker cement) en daarmee tot verzwakking van de huidbarrière.¹⁰ Deze veranderingen blijken in bepaalde mate geassocieerd te zijn met de ziekte-ernst van CE.¹⁸

Het is onduidelijk wat deze veranderingen in de samenstelling van de lipiden veroorzaakt. *FLG*-mutaties blijken niet gecorreleerd aan de samenstelling van de lipiden in het SC of aan de lipidenstructuur.^{19,20} Een afname aan NMFs blijkt wel in bepaalde mate te correleren aan SC-lipiden en het functioneren van de huidbarrière bij CE-patiënten.²¹ Mogelijk beïnvloedt filaggrine op indirecte wijze de samenstelling van lipiden in het SC, aangezien een groot aandeel van de afbraakproducten van NMFs van filaggrine zijn.

Andere factoren die mogelijk invloed hebben op de lipiden-samenstelling zijn inflammatoire regulerende factoren.¹⁰ De expressie van verschillende enzymen die lipiden in het SC omzetten blijkt verandert op zowel gen- als eiwitniveau na blootstelling aan cytokines zoals interferon- γ , interleukine-4 en de pro-inflammatoire cytokine tumornecrosefactor- α .²² Deze bevindingen suggereren dat onderdrukking van de ontstekingsreactie bijdraagt aan een verbeterde huidbarrière. Men vermoedt dat naast ontstekingsfactoren



FIGUUR 1. De vergelijking van het stratum corneum met een muur, waarbij corneocyten en stratumcorneum-lipiden respectievelijk bakstenen en cement voorstellen, aangepast uit Van Smeden *et al.*¹⁰

ook factoren zoals het huidmicrobioom en pH van het SC de synthese van lipiden kunnen beïnvloeden.¹⁰

De afgelopen jaren is er veel belangstelling voor de 'atopische mars'. De hypothese is dat immunologische veranderingen bij het ontstaan van eczeem op jonge leeftijd in de daaropvolgende jaren resulteren in voedselallergieën en uiteindelijk in respiratoire problemen en allergieën zoals astma en hooikoorts.²³ Door preventieve maatregelen, zoals neonataal emollientia-gebruik, zou voorkomen kunnen worden dat kinderen CE en voedselallergieën ontwikkelen. Op dit moment is er echter alleen indirect bewijs.²⁴ Als gevolg van het toenemende inzicht in de rol van de huidbarrière in de pathogenese van CE is het herstellen van de huidbarrière een van de belangrijkste onderdelen van therapie geworden. CE-patiënten wordt aangeraden een emolliens te gebruiken om de barrièrefunctie van het SC te verbeteren door deze van vocht en vetten te voorzien.

EFFECT GEBRUIK EMOLLIENTIA

Uit meerdere studies blijkt dat het dagelijks gebruik van emollientia de ernst van het eczeem en de frequentie van exacerbaties vermindert.²⁵⁻²⁷

Bij zowel volwassenen als kinderen leidt frequent gebruik van emollientia tot een hogere kwaliteit van leven.²⁸⁻³⁰ Een ander voordeel van het gebruik van emollientia is dat eczeempatiënten minder corticosteroidhoudende zalven hoeven te gebruiken.²⁹⁻³¹ De toevoeging van emollientia aan topicale anti-inflammatoire middelen verhoogt de effectiviteit van de behandeling en leidt tot een vermindering van het aantal exacerbaties.³²

Ondanks het feit dat uit onderzoeken naar voren komt dat het gebruik van verschillende soorten emollientia afzonderlijk effectief is, zijn er nauwelijks onderzoeken die de effectiviteit van emollientia vergelijken. Het is daardoor lastig patiënten te adviseren over de effecten en voordelen van de ingrediënten en samenstellingen van de beschreven crèmes of zalven.^{28,33,34}

Emollientia kunnen op basis van hun relatieve percentage vethoudende bestanddelen onderverdeeld worden in crèmes, vet-crèmes en zalven, zie *Tabel 1* op pagina 6. Voor CE worden vanwege de droge huid meestal zalven voorgeschreven. De meestvoorgeschreven zalven bestaan uit bestanddelen zoals paraffine, vaseline, cetomacrogolwas, wolvet, Cetiol V, cera alba (witte bijenwas) en arachideolie. De werking van zalven is grotendeels gebaseerd op de vorming van een oppervlakkige occlusieve laag, die voorkomt dat het SC uitdroogt en irriterende omgevingsfactoren het SC kunnen passeren. Het aanbrengen van deze zalven heeft een direct herstellende werking op de huidbarrière van een droge huid.³⁵ Het occlusieve effect van zalf versterkt de werking van andere aanwezige werkzame stoffen. Zalven zijn daardoor de eerste keus voor emollientia voor CE-patiënten.³⁶ Occlusie van de huid remt echter ook de perspiratie en leidt tot een stijging van de temperatuur van de huid. Men dient er rekening mee te houden dat occlusie bij sommige patiënten voor een toename van jeukklachten en irritatie zorgt; zalf wordt dan als zeer onprettig ervaren.³⁷ Deze nadelen zijn gedeeltelijk te voorkomen door de zalf dun aan te brengen en niet te gebruiken op bepaalde lichaamsdelen. Afsluitende zalven kunnen ook klachten geven indien

TABEL 1. Overzicht emollientia onderverdeeld op basis van vetpercentage in zalven, vet-crèmes en crèmes.

Soorten emollientia	Generieke naam	Eczeem-type	Voordelen	Mogelijke nadelen
zalven	<ul style="list-style-type: none"> • oculentum simplex • koelzalf (unguentum leniens) • cetomacrogolzalf • lanettezalf • paraffine-vaseline 	<ul style="list-style-type: none"> • droge huid • droog eczeem 	<ul style="list-style-type: none"> • relatief langer effect • effectiefst tegen TEWL 	<ul style="list-style-type: none"> • trekt langzaam in • onprettige huidsensatie na applicatie (warmte, jeuk, plakkerig)
vet-crèmes	<ul style="list-style-type: none"> • vaselinecetomacrogolcrème • vaselinelanettecrème 	<ul style="list-style-type: none"> • droog eczeem 	<ul style="list-style-type: none"> • vaak geschikt 	<ul style="list-style-type: none"> • niet vet genoeg
crèmes	<ul style="list-style-type: none"> • cétomacrogolcrème • lanettecrème 	<ul style="list-style-type: none"> • nattend eczeem 	<ul style="list-style-type: none"> • trekt snel in • sluit niet af • koelend effect 	<ul style="list-style-type: none"> • relatief kort effect • uitdrogend effect

TEWL= transepidermaal vochtverlies.

ze vlak voor lichamelijke activiteit worden gebruikt, direct voor het naar bed gaan of bij warme weersomstandigheden. Naast zalven zijn er ook vet-crèmes, die hun werking slechts gedeeltelijk danken aan hun occlusieve effect. Doordat ze de huid minder afsluiten worden ze door veel patiënten beter verdragen, al zijn ze niet altijd vet genoeg voor de zeer droge huid. Crèmes blijken in de praktijk vaak niet vet genoeg en worden vaak als minder prettig ervaren.³⁶ Toch zijn er situaties waarbij crèmes de voorkeur hebben, zoals bij nattend eczeem of hevige transpiratie.

BESTANDELEN VAN EMOLLIENTIA

Zoals beschreven bestaat het effect van zalven voornamelijk uit het creëren van een occlusieve laag; de bestanddelen blijven voornamelijk op het huidoppervlak aanwezig. Er zijn echter ook bestanddelen die werkzaam zijn doordat ze gedeeltelijk door de huid geabsorbeerd worden, zoals vele vochtbindende bestanddelen, zie *Tabel 2*. Andere bestanddelen, zoals ceramiden, worden mogelijk gemetaboliseerd in het SC.

Ureum, hyaluronzuur, glycerol en propyleenglycol zijn de meestvoorkomende vochtbindende bestanddelen die aan emollientia toegevoegd worden. Van alle ingrediënten van emollientia blijkt het effect van ureum het best onderzocht en beschreven.³ De bewijsvoering van het klinisch effect van de toevoeging van ureum aan emollientia is tot op heden matig overtuigend en niet eenduidig. Een toevoeging van 4-10% ureum lijkt een positief effect te hebben op de ziekte-ernst. Er is bewijs dat het de huidbarrièrefunctie verbetert doordat het zowel de TEWL als de gevoeligheid voor contact-geïnitieerde irritatie vermindert, bij zowel CE als op de gezonde huid.²⁸ Er werden echter ook enige bijwerkingen

gerapporteerd onder de ureum-gebruikers, waarbij huidirritatie en een branderig of prikkend gevoel na applicatie het meest voorkwamen. Als behandelaar dient men bij het gebruik van ureum in concentraties van boven de 5% rekening te houden met een verhoogd risico op irritatie.

Ceramiden die in ruime hoeveelheden toegevoegd worden aan emollientia zouden door keratinocyten opgenomen moeten worden en na omzetting in de 'lamellar bodies' opnieuw uitgescheiden moeten worden om zo een deel van de dermale matrix te vormen.³⁸⁻⁴⁰ Vooralsnog is dit mechanisme beschreven voor gepatenteerde commercieel verkrijgbare ceramiden, maar nog niet wetenschappelijk gepubliceerd.³⁷ Tot op heden is de effectiviteit van het toevoegen van ceramiden, maar ook van pseudo-ceramiden of NMFs, onvoldoende bewezen. Onderzoekresultaten blijken tegenstrijdig en inconsequent.³⁷

HULPSTOFFEN

Naast vetten en vochtbindende bestanddelen bevatten emollientia vaak hulpstoffen zoals emulgatoren, antioxidanten en conserveermiddelen. Men vermoedt dat de toevoeging van sommige bestanddelen, zoals bepaalde emulgatoren, de huidbarrière zelfs kan verzwakken. Op deze manier is het dus mogelijk dat het gebruik van emollientia op een gezonde huid een averechts effect heeft.⁴¹⁻⁴³ Indien CE-klachten aanhouden of verergeren na het aanbrengen van emollientia kan er sprake zijn van een contactallergie voor bepaalde bestanddelen. Contactallergieën voor bijvoorbeeld sorbinezuur (een conserveermiddel in lanettecrème en cetomacrogolcrème), wolvet (aanwezig in oculentum simplex) of wolvetalcoholen (cetylalcohol, stearylalcohol of cetostearylalcohol, aanwezig in Groningerbadolie, lanettezalf en lanettecrème) komen geregeld voor.

TABEL 2. Veelvoorkomende emolliensbestanddelen ingedeeld naar functie.

Klasse	Werking	Surrogaat voor	Voorbeelden
Vochtbindende bestanddelen	vocht vasthouden in SC en epidermis	'natural moisturizing factors' in corneocyten	<ul style="list-style-type: none"> • glycerol • alfa-hydroxyzuren • sorbitoloplossing • ureum • hyaluronzuur • propyleenglycol
Afsluitende bestanddelen	hydrofobe laag om TEWL tegen te gaan	intercellulaire lipidenlagen, ceramiden, cholesterol, vrije vetzuren	<ul style="list-style-type: none"> • paraffine • vaseline • wolvet • Cetiol V • siliconen

SC= *stratum corneum*, TEWL= *transepidermaal vochtverlies*.

Bij een verdenking op een contactallergie voor een bestanddeel van een emolliens dienen plakproeven verricht te worden of kan een 'Repeated Open Application Test' (ROAT) door de patiënt zelf worden gedaan. De ROAT bestaat uit het 2 keer daags dun insmeren van 1 elleboogplooi met 1 product, op 14 achtereenvolgende dagen.⁴⁴ Bij een lage verdenking op een contactallergie kan men eerst een ROAT doen en indien er jeuk, roodheid of induratie ontstaat, kan met aanvullend plakproefonderzoek achterhaald worden om welk bestanddeel het gaat.

TOEPASSING VAN EMOLLIENTIA

De effectiviteit van emollientia is behalve van de samenstelling van ingrediënten ook afhankelijk van de dosering: de concentraties van de werkzame bestanddelen en de frequentie van smeren.³⁴ Omdat de gewenste frequentie van applicatie van emollientia onvoldoende is onderzocht, worden patiënten over het algemeen geadviseerd om minstens 2 keer daags emollientia te gebruiken. Het is van belang dat patiënten weten dat er in principe geen beperking is voor wat betreft het aantal malen dat emollientia per dag aangebracht kan worden. Voor ureumhoudende zalven wordt een dosering aangeraden van 2 tot maximaal 3 keer daags.

Het effect van emollientiagebruik wordt gedeeltelijk tenietgedaan als belastende handelingen, zoals reinigen met heet water en het gebruik van zeep, niet gestaakt worden. In de praktijk komt het geregeld voor dat CE-patiënten juist tijdens exacerbaties frequenter en veel heter douchen, omdat dit de jeukklachten kortdurend vermindert. Blootstelling aan heet water droogt het SC extra uit als gevolg van vet- en vochtverlies. Het heeft de voorkeur direct na het douchen of handen wassen emollientia te gebruiken, omdat het SC dan water geabsorbeerd heeft.³⁷

Naast heet water heeft ook het gebruik van reinigingsproducten die zeep of alcohol bevatten een uitdrogend effect op het SC. Reinigingsproducten met irriterende of allergene bestanddelen zoals cocamidopropylbetaine, natriumlaurylsulfaat (schuimvormende middelen), pindaolie, parabenen en parfumstoffen kunnen eveneens beter vermeden worden.

Het bewijs voor effectiviteit van badolie is niet heel overtuigend, maar toch zijn er aanwijzingen dat het gebruik van badoliën de droge huid verbeteren.⁴⁵ CE-patiënten wordt daarom aangeraden om niet vaker dan 2 à 3 keer per week maximaal 10 minuten met lauw water te douchen of in bad te gaan en daarbij een geschikte badolie te gebruiken.

VOORLICHTING EN EVALUATIE

Om patiënten daadwerkelijk tot dagelijks emollientiagebruik te motiveren is het van belang belemmerende factoren te inventariseren en alternatieven aan te bieden.⁴⁶ Zo wordt de smeefrequentie in de dagelijkse praktijk grotendeels bepaald door zalfeigenschappen zoals smeerbaarheid, intrektijd, huidsensatie na aanbrengen (bijvoorbeeld plakkerig, pijnlijk of warmtesensatie) en esthetische factoren (of de huid glimt na aanbrengen van zalf). Ook andere praktische zaken zoals geur, risico op vlekken in kleding en vergoeding zijn zaken die patiënten meewegen in hun besluit emollientia wel of niet te gebruiken. Door al deze aspecten te bespreken, en door patiënten verschillende crèmes en zalven uit te laten proberen, schep je als behandelaar realistische verwachtingen.⁴⁷ Aanvullend advies over het aanpassen van het type emolliens, de smeerdikte en de frequentie aan de huidlocatie, weersomstandigheden en activiteiten zoals sporten leidt tot een optimale basis voor zelfmanagement. Tot slot kunnen krabkleding

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Uitgebreide voorlichting over de functie van de huidbarrière (het muurtje) verduidelijkt het nut van emollientiegebruik en draagt daardoor bij aan optimalisering van zelfmanagement.
- 2** Neem klachten over emollientia serieus, investeer tijd, bijvoorbeeld door patiënten door te sturen naar een gespecialiseerde eczeemverpleegkundige, om verschillende emollientia uit te proberen en effecten te evalueren.
- 3** Zorg dat patiënten verzorgings- en reinigingsproducten vermijden die irriterende stoffen bevatten (zoals natriumlaurylsulfaat en cetylalcohol) evenals veelvoorkomende contactallergenen (zoals parfumstoffen en parabenen).
- 4** Wees erop verdacht dat bij ureumhoudende zalven en occlusieve zalven irritatie regelmatig voorkomt.
- 5** Denk bij een toename van klachten na het aanbrengen van emollientia aan contactallergieën, zoals voor wolvet of wolvetalcoholen. Bij een milde verdenking kan de patiënt zelf een 'Repeated Open Application Test' uitvoeren, bij een sterke verdenking kan een epicutane allergietest ingezet worden.
- 6** Laat patiënten bij voorkeur minimaal 2 soorten emollientia (zoals een zalf en een vetzalf) in huis hebben, zodat ze hun emollientiegebruik kunnen aanpassen op factoren zoals weersomstandigheden, inspanning en smeerfrequentie.
- 7** Een optimaal effect van emollientia kan alleen bereikt worden bij het gelijktijdig naleven van was-, bad- en doucheadviezen.
- 8** Schep realistische verwachtingen: patiënten zullen pas na enige tijd het resultaat van hun onderhoudsregime gaan merken.

en verbandmiddelen ingezet worden om de uitvoerbaarheid van dagelijks emollientiegebruik te verhogen. Het doorverwijzen van patiënten naar gespecialiseerde eczeemverpleegkundige sprekers is om deze reden effectief.⁴⁷⁻⁴⁹

EMOLLIENTIA EN HET MICROBIOOM: TARGET VOOR DE TOEKOMSTIGE EMOLLIENTIA?

Omdat bekend is dat het huidmicrobioom lokaal het immuunsysteem beïnvloedt, is het microbioom een interessant target voor therapeutische mogelijkheden.⁵⁰ De samenstelling van een microbioom verschilt per individu en blijkt locatiespecifiek.⁵¹ Bij CE-patiënten blijkt de microbiële diversiteit op de aangedane huid verminderd te zijn ten opzichte van die bij niet-CE patiënten; en de microbiële diversiteit en 'community'-samenstelling op de aangedane huid blijkt te verschillen van de niet-aangedane huid.⁵² Op de aangedane huid is het geslacht *Staphylococcus* (*S.*) oververtegenwoordigd en is de bacteriële diversiteit juist relatief afgenomen.⁵² Het is bekend dat metaboliëten afkom-

stig van *S. aureus* T-cellen direct stimuleren.⁵³ Het is onduidelijk of er een causaal verband is tussen veranderingen van het microbioom en ziekte-ernst. Het is mogelijk dat het microbioom verandert als gevolg van veranderingen in de huidbarrière of als gevolg van interactie met het immuunsysteem.

Het gebruik van emollientia kan bijdragen aan het herstel van het microbioom. De studie van Seite *et al.* laat zien dat behalve een klinische verbetering ook het microbioom van de aangedane laesies na wekenlang emollientiegebruik meer gelijkenis vertoont met het microbioom van de niet-aangedane huid. De initiële samenstelling van het microbioom, met name de aanwezigheid van het geslacht *Stenotrophomonas*, bleek bepalend voor het te verwachten effect.⁵⁴

Door pre- en/of probiotica aan emollientia toe te voegen zou het theoretisch mogelijk zijn om gericht de groei van wenselijke bacteriestammen te bevorderen en pathogene bacteriën te remmen. *In vitro* blijkt dat toevoeging van α -glucan oligosaccharide als prebiotica selectief de groei

van commensale bacteriën stimuleert, waarbij als gevolg van competitie de groei van *S. aureus* geremd werd.⁵⁵ Recentere studies laten zien dat het toevoegen van bacteriën (zoals *Vitreoscilla filiformis*) aan emollientia de samenstelling van het microbioom kan beïnvloeden.⁵⁶ Meer kennis over de mogelijkheden om het microbioom te beïnvloeden met emollientia zou kunnen resulteren in nieuwe therapeutische mogelijkheden in de toekomst.

CONCLUSIE

Het gebruik van emollientia is een belangrijk onderdeel van de behandeling van CE. De combinatie van voorlichting, begeleiding en evaluatie van emollientiegebruik is essentieel voor goed zelfmanagement en draagt aanzienlijk bij aan het te verwachten effect van de behandeling. De basis van de voorlichting is het overdragen van kennis van de functie van de huidbarrière (Figuur 1), de negatieve impact van lang en heet douchen, het gebruik van geschikte reinigingsproducten en het vermijden van uitlokkende factoren. Voor patiënten is het vaak een totaal nieuw in-

zicht dat de behandeling geen kwestie is van 2 keer per dag smeren, maar dagelijkse keuzes gericht op het herstellen en onderhouden van de huidbarrière. Uiteraard is het daarnaast van belang dat bij exacerbaties adequaat behandeld wordt met corticosteroiden of calcineurine-remmers. Zalven en vet-zalven zijn over het algemeen de eerste keus voor patiënten met CE; en bij nattend eczeem en hevige transpiratie zijn crèmes beter geschikt. Ondanks dat bepaalde bestanddelen, zoals ureum, een positieve bijdrage kunnen leveren door de TEWL te verminderen, is er voornamelijk geen algemene aanbeveling te doen voor bepaalde bestanddelen. De effectiviteit van een emollient is gebaseerd op 2 criteria: de zalf (of crème) dient de huidbarrière te herstellen en de patiënt moet hem willen gebruiken. Er is behoefte aan grootschalig kwalitatief onderzoek dat de effectiviteit van verschillende emollientia vergelijkt. In de toekomst zou de emollientiakeuze gebaseerd kunnen zijn op genotype, fenotype, lipidensamenstelling in het SC, serummarkers en microbioom, en zo onderdeel kunnen vormen van een geïndividualiseerde behandeling.

REFERENTIES

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
2. Schmitt J, Langan S, Stamm T, et al. Core Outcome Domains for Controlled Trials and clinical recordkeeping in eczema: international multiperspective Delphi consensus process. *J Invest Dermatol* 2011;131:623-30.
3. Lindh JD, Bradley M. Clinical effectiveness of moisturizers in atopic dermatitis and related disorders: A systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:341-59.
4. Lichterfeld A, Hauss A, Surber C, et al. Evidence-based skin care: A systematic literature review and the development of a basic skin care algorithm. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2015;42:501-24.
5. Paternoster L, Standl M, Waage J, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2015;47:1449-56.
6. Liang Y, Chang C, Lu Q. The Genetics and epigenetics of atopic dermatitis-flaggrin and other polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:315-28.
7. Yoon NY, Wang HY, Jun M et al. Simultaneous detection of barrier- and immune-related gene variations in patients with atopic dermatitis by reverse blot hybridization assay. *Clin Exp Dermatol* 2018;43:430-6.
8. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:730-7.
9. Ishikawa J, Narita H, Kondo N, et al. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 2010;130:2511-4.
10. Van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum corneum lipids: Their role for the skin barrier function in healthy subjects and atopic dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol* 2016;49:8-26.
11. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:214-9.
12. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006;38:337-42.
13. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:792-9.
14. Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, et al. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1991;283:219-23.
15. Farwana H, Raith K, Neubert RH, et al. Ceramide profiles of the uninvolved skin in atopic dermatitis and psoriasis are comparable to those of healthy skin. *Arch Dermatol Res* 2005;296:514-21.
16. Imokawa G, Abe A, Jin K, et al. Decreased levels of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991;96:523-6.
17. Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:215-23.
18. Janssens M, Van Smeden J, Gooris GS, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res* 2012;53:2755-66.
19. Van Smeden J, Janssens M. The importance of free fatty acid Chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients. *Exp Dermatol* 2014;23:45-52.
20. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010;65:911-8.

21. Janssens M, Van Smeden J, Gooris GS, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res* 2012;53:2755-66.
22. Hatano Y, Terashi H, Arakawa S, et al. Interleukin-4 suppresses the enhancement of ceramide synthesis and cutaneous permeability barrier functions induced by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in human epidermis. *J Invest Dermatol* 2005;124:786-92.
23. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118-27.
24. Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:145-51.
25. Hoare C, Li Wan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
26. Williams H, Thomas K, Smethurst D, et al. Atopic eczema. In: *Evidence Based Dermatology*. BMJ Books, Blackwell Publishing Ltd; 2001: p. 144-218.
27. Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1267-72.
28. Bissonnette R, Maari C, Provost N, et al. A double-blind study of tolerance and efficacy of a new urea-containing moisturizer in patients with atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:16-21.
29. Giordano-Labadie F, Cambazard F, Guillet G, et al. Evaluation of a new moisturizer (Exomega milk) in children with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2006;17:78-81.
30. Msika P, De Bellivsky C, Piccardi N, et al. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol* 2008;25:606-12.
31. Grimalt R, Ménégaud V, Cambazard F. Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatol* 2007;214:61-7.
32. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM. Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2017;177:1256-71.
33. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2011;10:531-7.
34. Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:771-88.
35. Lodén M. The increase in skin hydration after application of emollients with different amounts of lipids. *Acta Derm Venereol* 1992;72:327-30.
36. Moncrieff G, Cork M, Lawton S, et al. Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:231-8.
37. Lun Hon K, Leung AKC, Barankin B. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:389-99.
38. Sajic D, Asinwasis R, Skotnicki-Grant S. A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides. *Skin Therapy Lett* 2012;17:6-9.
39. Anderson PC, Dinulos JG. Are the new moisturizers more effective? *Curr Opin Pediatr* 2009;21:486-90.
40. Sugarman JL. The epidermal barrier in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:108-14.
41. Buraczewska I, Berne B, Lindberg M, et al. Changes in skin barrier function following long-term treatment with moisturizers, a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007;156:492-8.
42. Held E, Sveinsdóttir S, Agner T. Effect of long-term use of moisturizer on skin hydration, barrier function and susceptibility to irritants. *Acta Derm Venereol* 1999;79:49-51.
43. Zachariae C, Held E, Johansen JD, et al. Effect of a moisturizer on skin susceptibility to NiCl₂. *Acta Derm Venereol* 2003;83:93-7.
44. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986;14:221-7.
45. Kottner J, Kanti V, Dobos G, et al. The effectiveness of using a bath oil to reduce signs of dry skin: A randomized controlled pragmatic study. *Int J Nurs Stud* 2017;65:17-24.
46. Nicol NH. Use of moisturizers in dermatologic disease: the role of healthcare providers in optimizing treatment outcomes. *Cutis* 2005;76:26-31.
47. Nicol NH, Ersser SJ. The role of the nurse educator in managing atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:369-83.
48. Cork MJ, Britton J, Butler L, et al. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003;149:582-9.
49. Agner T. Compliance among patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 2005;215:33-5.
50. Grice EA. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease. *Semin Cutan Med Surg* 2014;33:98-103.
51. Grice EA, Kong HH, Conlan S. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009;324:1190-2.
52. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. NISC Comparative Sequence Program. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
53. Hepburn L, Hijnen DJ, Sellman BR, et al. The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies. *Br J Dermatol* 2017;177:63-71.
54. Seite S, Flores GE, Henley JB, et al. Microbiome of affected and unaffected skin of patients with atopic dermatitis before and after emollient treatment. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1365-72.
55. Branco TB, Guimaraes JP. Modulation of skin microbiota by topical prebiotics. *Skin Care* 2015;10:21-7.
56. Seité S, Zelenkova H, Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients - relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;10:25-33.