

Constitutioneel eczeem

Richtlijn 2019

Colofon

© 2019 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030 2006 800

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Definitieve versie: [18-12-2019]

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen.

Inhoudsopgave

VERANTWOORDING	4
DOEL EN DOELGROEP	4
SAMENSTELLING WERKGROEP	4
BELANGENVERKLARINGEN	6
INBRENG PATIËNTENPERSPECTIEF	6
IMPLEMENTATIE	6
WERKWIJZE	7
AUTORISATIE	11
LITERATUUR	11
AFKORTINGENLIJST	12
SAMENVATTING RICHTLIJN CONSTITUTIONEEL ECZEEM	14
BEHANDELING	14
CONVENTIONELE SYSTEMISCHE THERAPIE	16
BIOLOGICALS	17
VROEGE INTRODUCTIE VOEDINGSALLERGENEN BIJ KINDEREN MET CONSTITUTIONEEL ECZEEM	17
ALGEMENE INLEIDING	19
UITGANGSVRAGEN	21
OVERZICHT VAN AANBEVELINGEN	23
DIAGNOSTIEK	37
DIAGNOSTISCHE CRITERIA CE (2007)	37
SCORESYSTEMEN (2014)	41
ONTWIKKELING ASTMA EN ALLERGISCHE RINITIS (2007)	48
SPECIFIEK IGE BEPALING (2007)	50
ALLERGOLOGISCHE DIAGNOSTIEK (2014)	54
INHALATIEALLERGENEN (2014)	63
VOEDINGSALLERGENEN (2014)	65
NIET-ALLERGISCHE FACTOREN (2007)	68
DIAGNOSTISCHE CRITERIA GEÏNFECTEERD CE (2007)	70
LOKALE THERAPIE	73
INLEIDING	73
DERMATOCORTICOSTEROÏDEN (2007 EN 2014)	73
LOKALE IMMUNOMODULATOREN (LOKALE CALCINEURINE REMMERS) (2007)	99
TEERDERIVATEN (2014)	106
BUFEXAMAC (2014)	111
LOKALE ANTIBACTERIËLE EN ANTI MYCOTISCHE THERAPIE (2007)	111
INDIFFERENTE MIDDELEN (EMOLLIENS) BIJ CE (2014)	114
FOTO(CHEMO)THERAPIE (2014)	117
VERBANDMIDDELEN (2014)	127
HOOGGEBERGTEBEHANDELING (2014)	132
CONVENTIONELE SYSTEMISCHE IMMUNOSUPPRESSIEVE THERAPIE (2019)	135
INLEIDING	135
CICLOSPORINE (CsA) (2019)	137
AZATHIOPRINE (AZA) (OFF-LABEL) (2019)	149
MYCOFENOLAATMOFETYL (MMF) (OFF-LABEL) EN ENTERIC-COATED MYCOFENOLZUUR (MPA) (OFF-LABEL) (2019)	159
METHOTREXAAT (MTX) (OFF-LABEL) (2019)	167
ORALE CORTICOSTEROÏDEN (2019)	175
STUDIES NAAR HET GEBRUIK VAN CONVENTIONELE SYSTEMISCHE IMMUNOSUPPRESSIVA BIJ CE IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK (2019)	180

RISICO'S BIJ HET GEBRUIK VAN CONVENTIONELE SYSTEMISCHE IMMUNOSUPPRESSIVA BIJ CE (2019)	183
OVERWEGINGEN BIJ HET MAKEN VAN EEN KEUZE (2019)	185
BIOLOGICALS (2019)	188
DUPILUMAB.....	188
OVERIGE SYSTEMISCHE THERAPIE.....	197
ANTI-HISTAMINICA (2014)	197
ANTI-INFECTIEUZE MIDDELEN (2007).....	199
INTRAVENEUZE THERAPIE (2007).....	201
OVERIGE SYSTEMISCHE MIDDELEN (2007)	203
VEILIGHEID VAN DERMATOCORTICOSTEROÏDEN IN DE ZWANGERSCHAP EN TIJDENS BORSTVOEDING (2014).....	210
PSYCHOSOCIALE GEVOLGEN (2014)	213
GEVOLGEN CE OP SOMATISCH, PSYCHISCH EN SOCIAAL GEBIED	213
GEVALIDEERDE VRAGENLIJSTEN	233
ARBEID (2014)	235
BIJDRAGE WERKPLEK AAN ONTSTAAN / VERERGEREN VAN CE	235
BEROEPSKEUZEADVISING	237
WERKPLEKINTERVENTIES	239
BESCHERMENDE MAATREGELEN	241
TE VERMIJDEN ALLERGENE PRODUCTEN EN / OF STOFFEN	242
VOORLICHTING EN BEGELEIDING (2014)	246
EFFECTIVITEIT INTERVENTIES	246
THERAPIETROUW (2014).....	256
ADDENDUM UREUM-BEVATTENDE INDIFFERENTE MIDDELEN (2019)	260
UREUM BIJ CONSTITUTIONEEL ECZEEM	261
UREUM BIJ ICHTHYOSIS	265
ADDENDUM VROEGE INTRODUCTIE VOEDINGSALLERGENEN BIJ KINDEREN MET CONSTITUTIONEEL ECZEEM (2019).....	268
AFSTEMMING SAMENWERKING (2014)	274
OVERZICHT BIJLAGENDOCUMENT	276
BIJLAGE A: BELANGENVERKLARINGEN	276
BIJLAGE B: ZOEKSTRATEGIEËN.....	276
BIJLAGE C: EVIDENCE TABELLEN	276
BIJLAGE D: REGISTRATIEFORMULIER BIJ SPECIFIEKE OOGHEELKUNDIGE PROBLEMATIEK BIJ DUPILUMAB ..	276
BIJLAGE E: BEHANDELALGORITME SYSTEMISCHE THERAPIE	276
BIJLAGE F: BEGRIPPENLIJST	276
BIJLAGE G: KENNISLACUNES	276

Verantwoording

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep uit 2014 gedeeltelijk in stand gehouden. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt van de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update).

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is regiehouder van deze richtlijn(modules) en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn(modules). De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door arts-onderzoekers van de NVDV en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn over constitutioneel eczeem is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met constitutioneel eczeem.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met constitutioneel eczeem. Zoals dermatologen, gespecialiseerd verpleegkundigen, huisartsen, bedrijfsartsen, jeugdgezondheidsartsen, allergologen, kinderartsen, klinische chemici, apothekers en psychologen. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar op de website van de NVDV (www.nvdv.nl) en op www.thuisarts.nl.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2007 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met constitutioneel eczeem en patiëntenvertegenwoordiger(s) vanuit de Huidpatiënten Nederland en Vereniging voor mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) (zie voor het overzicht van de werkgroepleden de tabellen hieronder). Wetenschappelijke verenigingen en beroepsverenigingen zoals de NVK, NVZA, NVvA, V&VN, NHG, NVAB en NIP en stakeholders zoals VIG, ZN, NVZ, en NFU werden voor de knelpuntenanalyse en commentaarronde uitgenodigd. Voor de modulaire update in 2018 van de richtlijn werden bovenstaande partijen weer uitgenodigd.

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Werkgroepleden – (modulaire) herziening 2019

Werkgroeplid	Affiliatie en vereniging
Dhr. B.W.M. Arents	VMCE
Mw. Dr. M.A. Breukels, kinderarts	Elkerliek ziekenhuis, NVK
Mw. Dr. M.S. de Bruin-Weller, dermatoloog (voorzitter)	UMC Utrecht, NVDV
Mw. Drs. Y.Y. Chung, arts-onderzoeker (secretaris) (tot december 2017)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (tot 2018)
Dhr. Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog n.p.	Directeur NVDV
Mw. Dr. F.M. Garritsen, AIOS dermatologie	UMC Utrecht
Mw. Drs. M.F. Hofhuis, arts-onderzoeker (secretaris) (vanaf januari 2018)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (vanaf 2018)
Dhr. Drs. W.N.M. Kouwenhoven	VMCE
Dhr. Dr. T. Rustemeyer, dermatoloog	VUMC, NVDV
Mw. Drs. A.A.J. van der Sande, arts-onderzoeker (secretaris) (tot december 2017)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (tot 2018)
Mw. Dr. M.L.A. Schuttelaar, dermatoloog	UMC Groningen, NVDV
Mw. Drs. L. Teligui, arts-onderzoeker (secretaris) (januari tot december 2018)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (vanaf 2018)
Dhr. Dr. R. Tupker, dermatoloog	St. Antonius ziekenhuis Nieuwegein, NVDV
Werkgroep vroege introductie voedingsallergenen	Affiliatie en vereniging
Mw. Dr. M. de Graaf dermatoloog	UMC Utrecht, NVDV
Mw. Dr. I. M. Haeck, dermatoloog	Reinier de Graaf Groep, NVDV
Dhr. Dr. A.C. Knulst, dermatoloog	UMC Utrecht, NVDV
Mw. Dr. T. M. Le, dermatoloog	UMC Utrecht, NVDV
Mw. Prof. dr. S.G.M.A. Pasmans, dermatoloog	Erasmus MC, NVDV
Mw. Drs. L.S. van der Schoot, arts-onderzoeker (secretaris), vanaf april 2019	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (vanaf 2019)

Werkgroepleden – versie 2014

Werkgroeplid	Affiliatie en vereniging
Mw. Dr. M.A. Breukels, kinderarts	NVK
Mw. Prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, dermatoloog (voorzitter)	NVDV
Mw. Dr. M.S. de Bruin-Weller, dermatoloog	NVDV
Mw. Drs. C.A.M. Eggen, arts-onderzoeker (secretaris)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (tot 2014)
Dhr. Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog n.p.	Directeur NVDV
Dhr. Dr. F. Jungbauer, bedrijfsarts	NVAB
Dhr. Drs. W.N.M. Kouwenhoven	VMCE
Mw. Drs. R.A. Kuin, arts-onderzoeker (secretaris)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (vanaf 2014)
Dhr. Prof. dr. A. Oranje, dermatoloog	NVDV
Mw. Dr. J.N.G. Oude Elberink, internist-allergoloog	Vakgroep Allergologie (+NVvA)
Mw. Dr. H. van Os-Medendorp	V&VN
Mw. Prof. dr. S. G.M.A. Pasmans, dermatoloog	NVDV
Dhr. Dr. T. Rustemeyer, dermatoloog	NVDV
Mw. Dr. M.L.A. Schuttelaar, dermatoloog	NVDV
Mw. Prof. dr. P.I. Spuls, dermatoloog	NVDV
Dhr. Dr. R.A. Tupker, dermatoloog	NVDV
Mw. Drs. C.J.H. de Vries, huisarts	NHG (RL)
Mw. Drs. W. Zijlstra	NIP
Ondersteuning werkgroep	Affiliatie en vereniging
Mw. Drs. K.B. Fieten	NAD
Mw. C. Frima	student UMCU
Mw. Drs. F.M. Garritsen	AIOS UMCU
Mw. Drs. K. Hiemstra	student UMCU
Mw. Drs. E. Roekevisch	AIOS AMC

Mw. Drs. J.L. Thijs	student UMCU
Mw. Dr. S.G.A. van Velsen	AIOS VUmc
Dhr. Drs. G. Weststrate	student UMCU
Mw. Dr. M.J. Wiegman	AIOS UMCG

Werkgroepleden – versie 2007

Werkgroeplid (kernwerkgroep)	Affiliatie en vereniging
Mw. Prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, dermatoloog (voorzitter)	UMC Utrecht, NVDV
Mw. drs. P.C.M. Eland-de Kok, verpleegkundig specialist	UMC Utrecht
Dhr. Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog	CBO, secretaris vanaf 1 januari 2006
Mw. dr.ir. C.W.P.M. Hukkelhoven, epidemioloog,	CBO, secretaris tot 1 januari 2006
Dr. J.P.C. Jaspers stafmedewerker vakinhoudelijke ontwikkeling	UMC Groningen
Dhr. Dr. J.H. Sillevius Smitt, dermatoloog	AMC Amsterdam
Werkgroep	
B.W.M. Arents	VMCE (tot 27 november 2005)
Mw. Drs. F.S. Boukes, huisarts	NHG
Mw. Dr. M.S. de Bruin-Weller, dermatoloog	UMC Utrecht
Dr. B.J.G. Daemen, apotheker	Den Haag, KNMP/WINAP
Mw. drs. P.C. Dirven-Meijer, huisarts	Huisartsenpraktijk Renswoude
Dr. M.O. Hoekstra, kinderarts	UMC Utrecht
Drs. E.J. Jansen, verpleegkundig consulent	UMC Groningen
Dr. E.J.M. van Leent, dermatoloog	AMC Amsterdam
Mw. Dr. J.N.G. Oude Elberink, internist-allergoloog	UMC Groningen
Drs. W.P. Piebenga, bedrijfsarts	Velp
Mw. drs. J.G.M. Rijntjes, kinderarts	Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam
Dr. K.H. Tjiam, dermatoloog	Renier de Graaf Groep, Delft
Dr. A.W. van Toorenenbergen, klinisch chemicus	Erasmus MC, Rotterdam
Dr. R.A. Tupker, dermatoloog	Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
Mw. Y. de Vries, hulplijn/columnist	VMCE
Mw. drs. C.L. Wensing-Souren, jeugdarts	Huisartsenpraktijk Chaam

Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen is opgenomen in bijlage A. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVDV.

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname van vertegenwoordigers vanuit de patiëntenvereniging VMCE in de werkgroep (zie ook samenstelling van de werkgroep). De deelnemers zijn betrokken geweest bij het opstellen van de conceptteksten. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de VMCE.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn(module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren, zoals het niet meer vergoeden van bepaalde behandelingen (lichttherapie en (ureumhoudende) indifferente middelen) en de introductie van nieuwe systemische medicatie (dupilumab). Het implementatieplan is te vinden op de richtlijnen database (RLDB) onder aanverwante producten. Omdat de maatschappelijke

impact van het gebruik van het nieuwe geneesmiddel dupilumab als groot werd ingeschat, is in 2019 een doorrekening van de gewijzigde kosten bij integrale implementatie van de richtlijn gerealiseerd in een zogenaamde Budget Impact Analyse (BIA). De volledige rapportage is opgenomen in de separate bijlage H 'Budget Impact analyse'.

Werkwijze

De werkgroep constitutioneel eczeem heeft de vraag- en doelstellingen van deze richtlijn met elkaar afgestemd en uitgewerkt. De eerste versie van de richtlijn stamt uit 2007. De richtlijn is in 2012-2014 herzien op een groot aantal onderdelen, de hoofdstukken 'diagnostiek', 'lokale therapie' en 'overige systemische therapie' gedeeltelijk herzien. Per hoofdstuk staat aangegeven in welk jaartal deze al dan niet herzien is.

De ontwikkeling van de modulaire herziening in 2019 is o.a. gebaseerd op de update van de systematische review van Roekevisch et al. over de effectiviteit en veiligheid van systemische immunomodulerende middelen bij patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem. [Roekevisch 2014] Ook is gebruik gemaakt van de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents'. [Sidbury 2014]

Hieronder wordt de werkwijze van de richtlijnontwikkeling toegelicht.

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. [Medisch Specialistische Richtlijnen] Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II-instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. [Brouwers 2010] Voor een stap-voor-stapbeschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt, wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

In de eerste vergadering zijn knelpunten en wensen ten aanzien van de richtlijn geïnventariseerd door de werkgroepleden. De werkgroep heeft de aanbevelingen beoordeeld uit de eerdere richtlijn (NVDV, 2014) op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door de patiëntenvereniging. Tevens zijn de VIG, ZN, NVZ en NFU uitgenodigd om knelpunten aan te dragen tijdens de eerste bijeenkomst.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep uitgangsvragen opgesteld. Per uitgangsvraag zijn klinisch relevante uitkomstmaten opgesteld, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten is gekeken. De werkgroep heeft deze uitkomstmaten gewaardeerd volgens hun relatieve klinisch belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen. Specifieke uitkomstmaten per uitkomstvraag worden in de betreffende paragrafen uitgewerkt. Klinische uitkomstmaten zoals het proportie patiënten die IGA response (clear/almost clear) behaalt en de reductie in ernst van het constitutioneel eczeem (EASI50 en SCORAD50). Maar ook patiënt gerapporteerde uitkomsten zoals afname en/of controle van symptomen (NRS-jeuk), verandering in DLQI score. Met betrekking tot daily practice research is drug survival de meest gebruikte uitkomstmaat. Deze werd meegenomen voor de lange-termijnveiligheid van systemische therapie.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen is aan de hand van specifieke zoektermen een systematische zoekstrategie uitgevoerd in (verschillende) elektronische databases Embase, MEDLINE en Cochrane. In eerste instantie is gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De gevonden studies zijn steeds door twee arts-onderzoekers van de NVDV dan wel

werkgroepleden onafhankelijk van elkaar geselecteerd op basis van titel en abstract en vooraf opgestelde selectiecriteria. De beoordeling en uiteindelijke selectie op basis van volledige tekst is gedaan door arts-onderzoekers van de NVDV en werkgroepleden. De geselecteerde studies zijn gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De zoekstrategie is te vinden in bijlage B.

Kwaliteitsbeoordeling wetenschappelijk bewijs

De beoordeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs en onderzoeksgegevens is in de (modulaire herziening van de) richtlijn voor het grootste deel tot stand gekomen met de EBRO-methode. De paragraaf 'Dupilumab' uit het hoofdstuk 'systemische immunosuppressieve therapie' is met de GRADE-methode uitgewerkt net als de paragraaf 'effectiviteit van ureum bij patiënten met constitutioneel eczeem' uit het addendum Ureum.

Kwaliteitsbeoordeling wetenschappelijk bewijs middels GRADE

Bij de GRADE-methode (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation) worden individuele studies systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. [Schünemann 2013]

Tabel 1 geeft een kort overzicht van de indeling van methodologische kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs volgens GRADE. De beoordelingen van de methodologische kwaliteit kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB)-tabellen, deze zijn op te vragen via de NVDV en/of terug te vinden in bijlage C. Hiervoor is gebruikgemaakt van de Cochrane risk of bias tool. [Higgins 2011] GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag (tabel 1). Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie. [Schünemann, 2013] De kwaliteit van het bewijs per interventie per uitkomstmaat is te vinden in de tabellen met de Summary of Findings (zie bijlage C).

Een volledige uitleg over de GRADE-methode valt buiten het bestek van deze richtlijn, zie hiervoor het 'GRADE handbook'. [Schünemann 2013, www.gradeworkinggroup.org]

Tabel 1. Indeling van kwaliteit van wetenschappelijk bewijs volgens GRADE

GRADE-systeem		
Kwaliteitsindeling bewijs	- Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Redelijk	- er is matige zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
	- Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.
Startkwalificatie	- Gerandomiseerd onderzoek = hoog - Observationele studie = laag	
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verlagen*	- Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie - Indirectheid van het bewijs - Belangrijke inconsistentie tussen studies - Imprecisie - Grote kans op 'publicatiebias'	
Factoren die de kwaliteit van	- Sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van > 2 ($< 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1)	

bewijs kunnen verhogen**	- Zeer sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van > 5 ($< 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2) - Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1) - Alle plausible 'confounders' zonder het effect te hebben verminderd (+1)
--------------------------	---

* Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met 1 stap of bij zeer ernstige beperkingen met 2 stappen.

** Verhogen kan alleen indien er geen beperkingen zijn t.a.v. de studiekwaliteit, imprecisie, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias

Beoordelen van het niveau van het wetenschappelijke bewijs middels EBRO

Bij de EBRO-methode (Evidence Based RichtlijnOntwikkeling) wordt een andere classificatie voor de beoordeling van de kwaliteit van studies aangehouden (zie tabel 2). [van Everdingen 2004] Hierbij ligt de belangrijkheid van de uitkomstmaten niet van tevoren vast en is er geen vastgelegde procedure voor upgraden en downgraden van bewijs, zoals die bij GRADE geldt.

Tabel 2. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies volgens EBRO

Kwaliteit	Interventie	Diagnostisch accuratesse-onderzoek	Schade/ bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Bij het werken volgens de EBRO-methode zijn op basis van de beschikbare literatuur een of meerdere conclusies geformuleerd. Afhankelijk van het aantal onderzoeken en de mate van bewijs is een niveau van bewijskracht toegekend aan de conclusie (zie tabel 3). [van Everdingen 2004]

Tabel 3. Niveau van conclusies volgens EBRO

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde studies zijn overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïnccludeerde studies' zie bijlage C. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur met betrekking op de vooraf opgestelde uitkomstmaten zijn beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies zijn de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Formuleren van conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de EBRO- of GRADE-methode. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten werden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overige overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn voor zowel de GRADE- en EBRO-methodiek gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs, de belangrijkste overige overwegingen en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht of het niveau van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling.

Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht (zie bijlage G).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren zijn verzameld in een commentaarformulier/tabel en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren is de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en

(patiënt)organisaties voorgelegd ter autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. Zie daarvoor paragraaf 'Autorisatie'.

Autorisatie

In 2014 werd de gehele richtlijn geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK), Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlands Instituut van Psychologen (NIP), Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB), Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN) en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE)

De in 2019 herziene modules in deze richtlijn werden geautoriseerd door: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA) en de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) op 15 november 2019. De V&VN en HPN onderschrijven de richtlijn. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) gaf een verklaring van geen bezwaar af. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) heeft de richtlijn geautoriseerd onder voorwaarde dat de module over monitoring en dosering van systemische en immunosuppressieve therapie bij kinderen herzien wordt conform de aanbevelingen van het Kinderformularium én de NVK richtlijn Medicamenteuze behandeling van kinderen met juveniele idiopathische artritis.

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Online beschikbaar op <http://richtlijnendatabase.nl/>
- van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.
- Roekvisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. J Allergy Clin Immunol 2014;133(2):429-438
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/design/client/handbook/handbook.html.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):327-49.

Afkortingenlijst

Veelvoorkomende relevante afkortingen

AAD	Allergic airway disease
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
APT	Atopy Patch Test
AZA	Azathioprine
BMD	Botmineraaldichtheid
BSA	Body Surface Area
CE	Constitutioneel eczeem
CB	Consultatiebureau
CI	Confidence interval
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CsA	Ciclosporine-A
DARC	Danish Allergy Research Centre Criteria
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
EASI	Eczema area and intensity index
EBRO	Evidence Based RichtlijnOntwikkeling
EC-MPS	Enteric-coated mycophenolate sodium
EDF	European Dermatology Forum
EMA	European Medicines Agency
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBV/HCV	Hepatitis B Virus/Hepatitis C Virus
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
HOME	Harmonizing Outcome Measures for Eczema
HPN	Huidpatiënten Nederland
HR	Hazard ratio
IGA	Investigator Global Assessment
IgE	Immunoglobuline E
INF-γ	Interferon-gamma
IVIG	Intraveneuze immunoglobulines
JGZ	Jeugdgezondheidszorg
KIDZ	Kwaliteit, Inzicht en Doelmatigheid in de medisch specialistische Zorg
KIMS	Kennisinstituut van Medisch Specialisten
KNMG	Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunde
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Pharmacie
KvL	Kwaliteit van leven
LSS	Leicester Sign Score
MMF	Mycofenolaatmofetyl
MPA	Enteric-coated mycophenolzuur
MTX	Methotrexaat
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIP	Nederlands instituut van Psychologen
NRS	Numeric Rating Scale
NVAB	Nederlandse Vereniging van Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
NVvA	Nederlandse Vereniging voor Allergologie
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen

NVZA	Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers
OR	Odds ratio
PALGA	Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
PROs	Patient reported outcomes
PUVA	Psoralenen met ultraviolet licht type A
RCT	Randomized controlled trial
RoB	Risk of Bias
SCORAD	Severity scoring of atopic dermatitis
SASSAD	Six area, six sign atopic dermatitis
SKMS	Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
SKPC	Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SR	Systematic review
TARC	thymus and activation-regulated chemokine
TIS-score	Three-Item-Severity-score
TPMT	thiopurine methyltransferase
TSH	Thyroidstimulerendhormoon
UVA en UVB	Ultraviolet licht type (A of B)
V&VN	Beroepsvereniging Verzorgenden Verpleegkundigen
VAS	Visual Analogue Score
VIG	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
WHO	World health organization
ZN	Zorgverzekeraars Nederland

Samenvatting richtlijn constitutioneel eczeem

De oorspronkelijke Richtlijn Constitutioneel eczeem dateert uit 2006 en werd in 2014 en 2019 modulair herzien. In de modulaire herziening 2019 is een update van het hoofdstuk conventionele systemische therapie uitgevoerd en is een hoofdstuk over biologicals toegevoegd dat betrekking heeft op dupilumab. Daarnaast zijn twee addenda in de richtlijn opgenomen, over ureum-bevattende indifferente middelen en over de vroege introductie van voedingsallergenen bij kinderen met constitutioneel eczeem.

Het doel van deze richtlijn is het doen van verantwoorde uitspraken over de optimale zorg voor de patiënten met constitutioneel eczeem (CE), wat betreft diagnostiek en therapie. Hierbij is ook vastgelegd wat thans wenselijk is m.b.t. de ziekte-educatie en de psychosociale en arbeidskundige begeleiding van patiënten met CE. Voor de huisartsen is er ook een NHG-Standaard, die in een paralleltraject ontwikkeld is en goed aansluit op de NVDV-richtlijn Constitutioneel Eczeem.

Diagnostiek

CE is een klinische diagnose met arbitraire kenmerken, waarbij jeuk altijd wordt gerekend tot de hoofdcriteria. De diagnose geïnfecteerd CE kan klinisch worden gesteld. Dat geldt ook voor een herpes simplex-infectie bij CE.

De invloed van voedsel- en inhalatieallergenen

Veel patiënten met CE zijn gesensibiliseerd voor inhalatie- en/of voedselallergenen, wat wil zeggen dat ze allergeenspecifiek IgE tegen deze allergenen hebben. Toch blijkt de combinatie van deze sensibilisatie (allergeenspecifiek serum IgE aantoonbaar) en een positieve anamnese, in de vorm van toename van het eczeem na bijvoorbeeld inname van het betreffende voedselallergeen, geen goede voorspeller te zijn van de invloed van het allergeen op de ernst van het eczeem. Er zijn nog geen goede tests om aan te tonen of allergenen een oorzakelijke en/of onderhoudende factor zijn in het hebben van het eczeem. De dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie wordt beschouwd als de gouden standaard, maar is alleen gestandaardiseerd voor het aantonen van acute symptomen na inname van voedsel en niet voor het objectiveren van eczematieuze reacties na 24 tot 48 uur. Er is evenmin een gouden standaard om de invloed van een inhalatieallergeen op het eczeem te voorspellen. De kans dat het eczeem wordt beïnvloed door blootstelling aan huisstofmijtallergeen, lijkt groter te zijn bij patiënten met CE die ook astma (bronchiale hyperreactiviteit) hebben en gesensibiliseerd zijn voor huisstofmijt.

Allergeeneliminatie

Het is onduidelijk of eliminatie van een voedselallergeen voor kortere of langere tijd gepaard gaat met een klinisch relevante afname van de ernst van het eczeem. Vanwege de kans op voedingsdeficiënties behoort het eventueel toch geven van een eliminatiedieet te worden begeleid door een diëtiste. Het positieve effect van het gebruik van matras-, kussen- en dekbedhoezen als huisstofmijt-reducerende maatregel op de activiteit van CE is tot nu toe onvoldoende aangetoond.

Niet-specifieke factoren

Een aantal niet-allergische factoren (zweten en warmte, irritatie door textiel) veroorzaken jeuk. Ziek zijn en stress kunnen het eczeem verergeren.

Behandeling

Lokale therapie

Corticosteroïden

Zie voor het gebruik van dermatocorticosteroïden ook de [leidraad Dermatocorticosteroïden 2019](#).

Bij het gebruik van corticosteroïden uit klasse II en III is 2 dd applicatie niet effectiever dan 1 dd. Er zijn geen onderzoeksgegevens die een verschil in effectiviteit kunnen onderbouwen tussen het iedere dag, dan wel het om de dag, aanbrengen van corticosteroïden. In de richtlijn wordt er de voorkeur aan gegeven dat in de acute fase van een ernstig eczeem wordt gestart met een krachtig corticosteroïd (klasse III of bij volwassenen zelfs een klasse IV) in plaats van met een corticosteroïd uit een lagere klasse. Zodra verbetering optreedt, wordt de therapie geleidelijk afgebouwd en zo mogelijk gestaakt, waarbij de patiënt het advies krijgt de behandeling te hervatten zodra een recidief optreedt. Bij frequente recidieven is een onderhoudsbehandeling met corticosteroïden aangewezen. Een onderhoudsbehandeling kan bestaan uit tweemaal daags iedere dag, een applicatie van een klasse I-corticosteroïd (dagelijks) of eenmaal daags een applicatie van een klasse II- of III-corticosteroïd op 2 tot 4 opeenvolgende dagen per week (pro-actieve behandeling). Dit geldt zowel voor volwassenen als voor kinderen.

Behandelaars dienen hun patiënten goed te informeren over het feit dat het langdurig gebruik van een klasse I- of klasse II-corticosteroïd (bij kinderen beneden de twee jaar klasse I) zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen en dat het intermitterend gebruik van een corticosteroïd klasse III eveneens zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen.

Ureum

In 2019 werd aan de richtlijn een addendum toegevoegd over ureum-bevattende indifferente middelen onder andere gebaseerd op de Cochrane review 'Emollients and moisturisers for eczema' uit 2017. Daaruit komt naar voren dat indifferente middelen op basis van ureum de ziekte-ernst en het aantal opvlammingen bij CE kan verminderen. Ureumhoudende producten hebben een toegevoegde waarde bij de behandeling van CE, met name bij patiënten met een ichthyosiforme huidafwijkingen, en bij onvoldoende werkzaamheid van indifferente middelen zonder ureum. Hogere concentratie van ureum (>5%) kunnen irritatie geven. Houdt bij het maken van een keuze rekening met de basis waaraan het ureum wordt toegevoegd, en de ervaring van de patiënt.

Overige lokale middelen

Een belangrijk aspect bij de therapie van CE is het behandelen van de droge huid met indifferente zalven/crèmes. Voor teerproducten (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) is slechts een

bescheiden plaats bij de behandeling van CE. Pimecrolimuscrème en tacrolimuszalf zijn tweedelijngeneesmiddelen voor de behandeling van mild tot matig CE, met name geschikt voor patiënten vanaf twee jaar die onvoldoende reageren op andere lokale therapieën en voor patiënten die bijwerkingen hebben van corticosteroïden. Het advies luidt om hierbij blootstelling aan zonlicht zo veel mogelijk te beperken. De klinische effectiviteit van lokale antibacteriële therapie is niet aangetoond. Bij CE met recidiverende impetiginisatie of een hoge stafylokokkendichtheid is mogelijk een plaats voor behandeling met een antisepticum.

Fototherapie

Fototherapie kan worden toegepast indien lokale therapieën onvoldoende effect hebben. Op basis van beperkt onderzoek verdienen NB-UVB en (cold light) UVA1 de voorkeur. Vanwege de betere beschikbaarheid, de mindere warmteontwikkeling en de minder tijds- en arbeidsintensiteit heeft NB-UVB de voorkeur boven UVA1.

De effectiviteit van NB-UVB-therapie wordt momenteel (feb 2023) onderzocht in een Nederlandse multicenter trial. Breng uw patiënt op de hoogte van deze studie. Zie voor meer informatie <https://www.zorgevaluatienederland.nl/evaluations/update>

Conventionele systemische therapie

De afgelopen decennia is er grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van systemische immunosuppressiva. Deze middelen vinden thans niet alleen hun toepassing in de transplantatiegeneeskunde, maar ook ver daarbuiten, bij tal van immunologisch gemedieerde aandoeningen, zo ook voor de behandeling van ernstig constitutioneel eczeem (CE). [Roekevisch 2014, Sidbury 2014]

Momenteel zijn de volgende conventionele systemische immunosuppressieve middelen in gebruik voor de behandeling van CE; ciclosporine (CsA), methotrexaat (MTX), azathioprine (AZA), mycophenolaatmofetyl (MMF) en mycophenolzuur (MPA) en glucocorticosteroïden. Het is belangrijk te realiseren dat in Nederland alleen CsA geregistreerd is voor de behandeling van ernstig CE, de andere middelen worden in toenemende mate off-label voorgeschreven. Bij start met een systemische immunosuppressieve therapie brengt de dermatoloog de huisarts hiervan zo spoedig mogelijk op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Ciclosporine-A

Ciclosporine-A (CsA) komt in aanmerking voor de behandeling van volwassenen en kinderen > 2 jaar met ernstig CE, die onvoldoende reageren op lokale therapie. CsA is een alternatief voor langdurige behandeling (>1 jaar) maar vergt regelmatige controles van bloeddruk en laboratoriumwaarden in verband met toenemende kans op bijwerkingen, zoals verminderde nierfunctie, hypertensie of huidmaligniteiten.

Azathioprine (off-label)

Azathioprine (AZA) kan worden overwogen als off-label behandeling bij volwassenen en kinderen >2 jaar met CE die onvoldoende reageren op lokale therapie. Het klinisch effect van AZA treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. AZA kan tevens worden ingezet als langdurige behandeling (>1 jaar). Er zijn in verband met potentiële bijwerkingen regelmatige controles noodzakelijk met name op lymfopenie, afname van de nier-, lever-, of beenmergfunctie, ontwikkeling van huidmaligniteiten en monitoring op lymfomen. In het algemeen start men met een proefdosering van 50 mg/dag. Verhoging van de dosering geschiedt op basis van subjectieve klachten en bloedbeeld. De bepaling van het TPMT (thiopurine methyltransferase)-gehalte voorafgaande aan de behandeling wordt aanbevolen. Ook bij normale TPMT-activiteit is het verstandig de proefdosering van 50mg aan te houden, en blijft intensieve controle van bloedbeeld noodzakelijk.

Mycophenolaatmofetyl en mycophenolzuur (off-label)

Ook mycophenolaatmofetyl (MMF) en enteric-coated mycophenolzuur (MPA) kunnen overwogen worden als off-label behandeling bij volwassenen met ernstig CE die onvoldoende reageren op lokale therapie. Bij kinderen is tot nu toe alleen beperkte ervaring met MMF (kinderen >2 jaar). Het klinisch effect van MMF en MPA treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. MMF en MPA kunnen langdurig worden gebruikt. Let wel, er is weinig literatuur over effecten op lange termijn (>30 weken). Bij voorschrijven van MMF en MPA is intensieve controle van laboratoriumwaarden noodzakelijk.

Methotrexaat (off-label)

Ook Methotrexaat (MTX) kan men toepassen als off-label behandeling bij volwassenen en kinderen >2 jaar met CE die onvoldoende reageren op lokale therapie. Het klinisch effect treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. MTX kan worden overwogen voor langdurige behandeling (>1 jaar). Evenals de bovengenoemde middelen vergt MTX regelmatige laboratoriumcontroles in verband met bijwerkingen, o.a. in de vorm van beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit. De therapietrouw wordt aanzienlijk verhoogd bij een éénwekelijkse orale dosis. Bij gastro-intestinale klachten kan inname volgens het Weinsteinschema of toediening via éénwekelijkse injecties mogelijk verlichting geven. Om vergissing in dosering te voorkomen wordt geadviseerd alleen tabletten van 2,5mg MTX voor

te schrijven. Bij voorschrijven van MTX is intensieve controle van laboratoriumwaarden noodzakelijk.

Orale corticosteroïden

Orale corticosteroïden zijn effectief, maar worden niet aanbevolen als langdurige monotherapie bij de onderhoudsbehandeling van ernstig CE. Orale corticosteroïden kan men kortdurend geven als acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties of als tijdelijke comedicaatie bij het opstarten van een traag werkend immunomodulerend middel, zoals AZA, MMF/MPA of MTX.

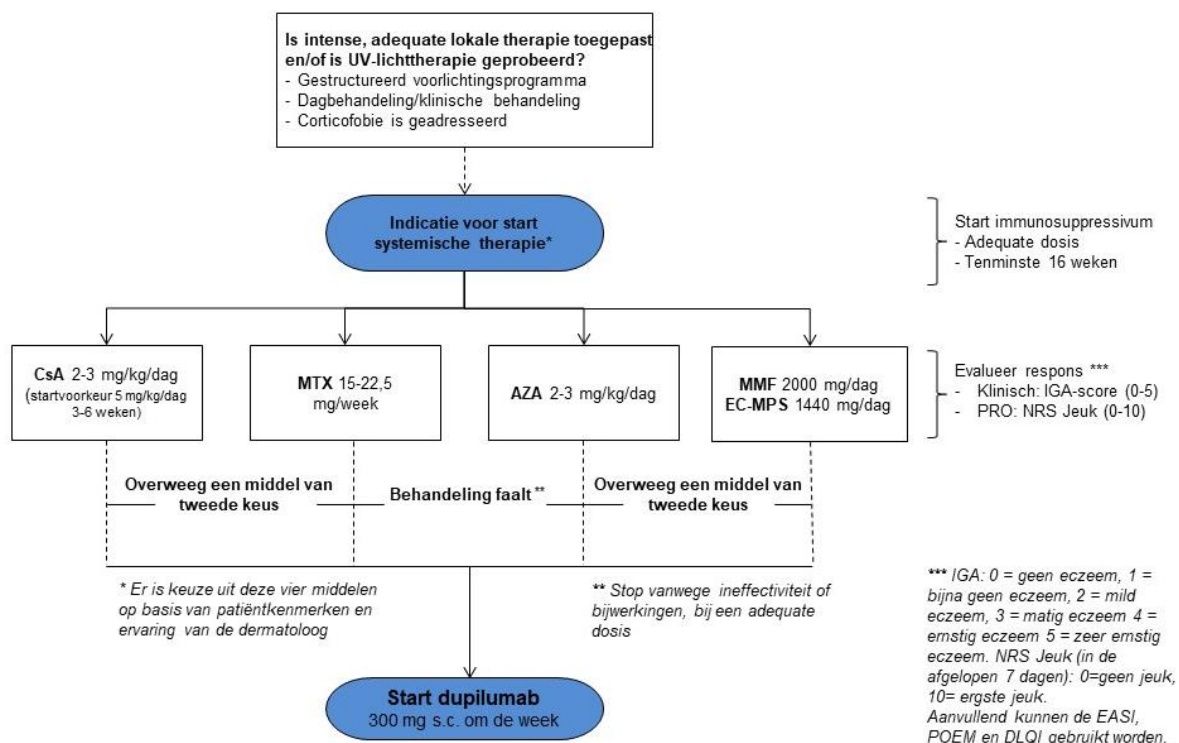
Biologicals

Dupilumab

Dupilumab is het eerste geregistreerde biological voor patiënten met CE.

Volwassen patiënten met ernstig CE komen in aanmerking voor behandeling met dupilumab bij ontoereikende respons op intensieve lokale therapie en het falen van minimaal één systemisch immunosuppressivum (met adequate dosering en duur). Hiervoor is een behandelalgoritme opgesteld. De aanbevolen dosering van dupilumab voor de behandeling van volwassen patiënten met constitutioneel eczeem is een oplaaddosis van 600 mg s.c. gevolgd door 300 mg s.c. om de week.

Een veelvoorkomende bijwerking van dupilumab is conjunctivitis. Het is belangrijk hier alert op te zijn en bij controles specifiek naar oogklachten te vragen. Patiënten met conjunctivitis die niet goed reageren op behandeling met indifferente oogdruppels verwijst men naar de oogarts.



Figuur 1. behandelalgoritme systemische therapie.

Vroege introductie voedingsallergenen bij kinderen met constitutioneel eczeem

Kinderen met CE hebben een hoger risico op het ontwikkelen van een voedselallergie. Volgens het NVK standpunt 'Vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedselallergie' is het belangrijk is om bij kinderen met matig-ernstig CE hoog-allergene voedingsmiddelen zoals kippenei en pinda vroeg te introduceren.

[Stadermann 2017] De NVDV sluit zich hierbij aan en richt zich in het addendum specifiek op kinderen met CE. De aanbevelingen zijn als volgt:

- Bewerkt kippenei-introductie kan het beste zo vroeg mogelijk (van 4 tot en met 6 maanden) plaatsvinden. Voor pinda is dit van 4 tot en met 11 maanden, maar bij voorkeur vóór de leeftijd van 8 maanden.
- Na een succesvolle introductie streeft men naar inname van pinda en kippenei met een frequentie van minimaal 2x per week.
- Het is vooralsnog onbekend wat de duur van wekelijkse inname is van het desbetreffende voedingsallergeen. Voor kippenei wordt geadviseerd dit ten minste 6 maanden vol te houden en voor pinda 5 jaar.
- Overweeg om eerst sensibilisatie met een huidpriktest met het betreffende voedingsallergeen (pinda/kippenei) te doen bij kinderen met:
 - a. een ernstig eczeem EN leeftijd > 6 maanden en/of;
 - b. een voedselallergie voor andere voedingsmiddelen of reactie op andere voedingsmiddelen en/of;
 - c. leeftijd >8 maanden, ongeacht ernst van het eczeem.

Bij een positieve huidpriktest met een diameter van >4 mm is het risico op allergie groter. Zodoende vindt de eerste presentatie aan het allergeen klinisch plaats, kort na uitvoering van de huidpriktest.

- Daarnaast is het van belang dat het CE adequaat behandeld wordt.

Literatuur

- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. J Allergy Clin Immunol 2014;133(2):429-438
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):327-49.
- Stadermann M, Meijer Y, Klok Y. Standpunt vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedselallergie. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 15 november 2017. Beschikbaar via www.nvk.nl.

Algemene inleiding

Aanleiding

Constitutioneel eczeem (voorts geduid als CE), ook wel atopisch eczeem genoemd, is een chronische multifactorieel bepaalde aandoening, die deel uitmaakt van het atopisch syndroom (atopie). Atopie is een persoonlijke of familiale aanleg om IgE-antistoffen te produceren in reactie op lage doses allergenen, gewoonlijk eiwitten, en om de typische symptomen van astma, rhinoconjunctivitis of eczeem / dermatitis te krijgen.

In geïndustrialiseerde landen is de levensprevalentie voor constitutioneel eczeem 10-20%. [Weidinger 2016] Omdat 60% van de diagnoses voor het eerste levensjaar worden gesteld en 85% voor het vijfde jaar, is de prevalentie bij kinderen het hoogst. [Bieber 2008, Weidinger 2016] In Nederland was in 2017 de prevalentie 9,5% bij kinderen van 0-4 jaar en 5,5% van 5-9 jaar. Daarna zakt de prevalentie verder tot ongeveer 1,5-2,0% van de volwassenen ouder dan 25 jaar. [Volksgezondheid.info 2019] Daarmee behoort CE tot de top 5 van dermatosen, zowel in de eerste als in de tweede lijn. CE heeft een grote invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt, en als het om een kind gaat, ook op het functioneren van het gezin. Het chronisch intermitterende beloop van CE gedurende meerdere jaren (kinderleeftijd) tot decennia (adolescenten / volwassenen) vraagt om deskundige en langdurige begeleiding van de patiënt, waarbij voorlichting over het ziektebeeld, de diagnostiek en therapie van essentieel belang is.

De zorg voor patiënten met CE is in voortdurende ontwikkeling. Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO in 2007 een multidisciplinaire, evidence-based richtlijn ontwikkeld voor de diagnostiek en behandeling van CE met speciale aandacht voor CE-gerelateerde kwaliteit van leven en huid belastende arbeidsomstandigheden van het CE.

Terminologie

Het ziektebeeld CE kent een aantal synoniemen te weten atopisch eczeem en atopische dermatitis. In de Angelsaksische literatuur worden deze naast elkaar gebruikt (atopic eczema, atopic dermatitis). Er bestaat in de internationale literatuur op dit moment geen eenstemmigheid over de juiste terminologie. Men vraagt zich af of het begrip 'atopic' wel juist is en of het begrip 'eczema' of 'dermatitis' gebruikt dient te worden. Volgens de diagnostische criteria van Hanifin en Rajka [Hanifin 1980] en Williams [Williams 1995] is de aanwezigheid van allergeen-specifiek IgE geen voorwaarde om de diagnose CE te mogen stellen. Voor een uitgebreid overzicht van de beschikbare diagnostische criteria voor CE verwijzen we naar de systematische review van Brenninkmeijer et al. [Brenninkmeijer 2008]. Dit heeft ertoe geleid dat men geprobeerd heeft om CE met en CE zonder atopische sensibilisatie in terminologie van elkaar te onderscheiden. Er is voorgesteld om CE zonder atopische sensibilisatie intrinsic atopic dermatitis te noemen [Schmid-Grendelmeier 2001] en CE met atopische sensibilisatie extrinsic atopic dermatitis. Bos et al. hebben voorgesteld om als naam voor intrinsic atopic dermatitis de term atopiforme dermatitis te gebruiken [Bos 2002]. Het begrip 'atopic' en het verschil tussen 'eczema' en 'dermatitis' zijn echter slecht gedefinieerd. In 2001 is door de European Academy of Allergy and Clinical Immunology zelfs een poging ondernomen om tot een nieuwe terminologie te komen [Johansson 2001]. Uit bovenstaande blijkt dat de naamgeving voor het ziektebeeld CE internationaal in beweging is maar nog niet tot algemene consensus heeft geleid. In de Nederlandstalige medische literatuur is het begrip CE gangbaar. Het wordt gebruikt in diverse leerboeken dermatologie, in de eindtermen van de opleiding geneeskunde en ook in de naamgeving van de patiëntenvereniging (Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem, VMCE). Dit heeft de werkgroep doen besluiten om de term CE te gebruiken in deze richtlijn. Een lijst met begrippen met betrekking tot CE is opgenomen in bijlage F.

Literatuur

- Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008;358:1483–94.

- Bos JD. Atopiform dermatitis. Br J Dermatol. 2002 Sep;147(3):426-9.
- Brenninkmeijer E. E. A., Schram M. E., Leeftang M. M. G., Bos J. D., Spuls Phl.: Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. Br J Dermatol 2008;158(4):754-65.
- Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1980;92:S44-S47.
- Johansson GO, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy: an EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56:813-24.
- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet 2003;361:151-60.
- Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wüthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). Allergy. 2001 Sep;56(9):841-9.
- Volksgezondheid.info 2019: <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/constitutioneel-eczeem/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-van-constitutioneel-eczeem>. RIVM: Bilthoven, 1 augustus 2019
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016;387:1109–22.
- Williams HC. On the definition and epidemiology of atopic dermatitis. Dermatologic Clinics 1995;13:649-657.

Uitgangsvragen

Diagnostiek (2007 en 2014)

- Op basis van welke criteria wordt de diagnose CE gesteld?
- Op basis van welk scoresysteem kan het beste de ernst van het CE worden vastgesteld en wat is haalbaar in de praktijk?
- Hoe groot is de kans op het ontwikkelen van astma en allergische rinitis voor patiënten met CE en welke consequenties heeft dit?
- Vanaf welke leeftijd kan een bepaling van specifiek IgE worden uitgevoerd?
- Wat is de klinische relevantie van (gecombineerde) allergologische diagnostiek bij CE?
- Zijn matras-, kussen- en dekbedhoezen (huisstofmijt reducerend) zinvol voor patiënten met CE?
- Is subcutane immunotherapie met huisstofmijt allergeen van toegevoegde waarde bij patiënten met CE?
- Is subcutane immunotherapie met berkenpollen allergeen van toegevoegde waarde bij patiënten met CE?
- Is reductie van expositie aan voedselallergenen (koemelk, kippeneiwit, tarwe, soja, pinda en noten) zinvol voor patiënten met CE?
- Wat is de invloed van niet-allergische factoren op CE?
- Hoe wordt de diagnose geïnfecteerd CE gesteld?

Lokale therapie (2007 en 2014)

- Bestaat er een voorkeur voor 1dd. of 2dd. dermatocorticosteroïden?
- Is er een voorkeur voor gebruik van dermatocorticosteroïden in een continu of een pulse schema?
- Is er bij gebruik van dermatocorticosteroïden ter behandeling van CE een verschil in effectiviteit tussen iedere dag van de week applicatie versus om de dag?
- Is er bij gebruik van dermatocorticosteroïden ter behandeling van CE een verschil in effectiviteit tussen starten met een hoge klasse versus starten met een lage klasse?
- Wat is het effect van een penetratie bevorderend middel (ureum, salicylzuur) op de penetratie van een dermatocorticosteroïd bij CE?
- Is er bij de behandeling van CE een plaats voor de 'wet wrap' methode en waarmee is de behandeling vergeleken?
- Zijn er studies die teer en dermatocorticosteroïden vergelijken?
- Wat is een verantwoord gebruik van dermatocorticosteroïden met betrekking tot lokale bijwerkingen?
- Wat is het risico van systemische effecten tijdens het gebruik van dermatocorticosteroïden?
- Wat is de indicatie en effectiviteit van lokale calcineurine remmers?
- Wat is het effect van lokale calcineurine remmers toegepast in combinatie met dermatocorticosteroïden?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van steenkoolteer preparaten bij CE?
- Is er een plaats voor bufexamac bij de behandeling van CE op basis van klinische studies?
- Wat is de effectiviteit van lokale antibacteriële en anti mycotische therapie (als crème of als zeep)?
- Wat is het effect van vette indifferente therapie of badolie op de ernst van CE?
- Is er plaats voor foto(chemo)therapie in de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van verbandmiddelen bij CE?
- Wat is de effectiviteit van hooggebergtebehandeling bij CE?

Conventionele systemische therapie (2019)

- Is er plaats voor systemische immunosuppressieve therapie in de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van ciclosporine bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van azathioprine bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van mycofenolaat mofetyl en enteric-coated mycofenolzuur bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit en veiligheid van MTX bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van orale corticosteroïden bij de behandeling van CE?

Biologicals (2019)

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van dupilumab bij constitutioneel eczeem (CE)?

Overige systemische therapie (2007 en 2014)

- Wat is de effectiviteit van antihistaminica bij CE?
- Wat is de effectiviteit van antibiotica bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van antimycotica bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van antivirale middelen bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van interferon-gamma bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van intraveneuze immunoglobulines bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van natrium cromoglycaat bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van essentiële vetzuren (gamma-linoleenzuur, eicosapentaeenzuur, docosahexaeenzuur) bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van vitamine E en selenium bij de behandeling van CE?
- Wat is de effectiviteit van probiotica, prebiotica en synbiotica bij de behandeling van CE?

Veiligheid van dermatocorticosteroïden in de zwangerschap en tijdens borstvoeding (2014)

- Zijn er risico's verbonden aan het gebruik van dermatocorticosteroïden tijdens de zwangerschap en borstvoeding?

Psychosociale gevolgen (2014)

- Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren kinderen met CE?
- Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren gezinnen / ouders met een kind met CE?
- Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren volwassenen met CE?
- Hebben gevalideerde vragenlijsten een toegevoegde waarde bij bepalen beleid en bijvoorbeeld (noodzaak tot) verwijzen?

Arbeid (2014)

- Welke bijdrage levert de werkplek aan het ontstaan / verergeren van CE?
- Welke beroepen dienen te worden vermeden voor mensen met CE?
- Wat is de bijdrage van werkplekinterventies aan de vermindering van CE en welke preventieve interventies op het werk kunnen hieraan ook bijdragen?
- Wat is het effect van handschoenen en emollientia bij CE?
- Welke allergene producten en / of stoffen dienen te worden vermeden?

Voorlichting en begeleiding (2014)

- Wat is het effect van interventies op het gebied van voorlichting en begeleiding bij CE? (Hier geldt met name het effect van de verpleegkundige of verpleegkundig specialist en eHealth)
- Welke factoren beïnvloeden de therapietrouw bij patiënten met CE?

Addendum ureum-bevattende indifferente middelen (2019)

- Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van constitutioneel eczeem?
- Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van ichthyosis?

Addendum vroege introductie voedingsallergenen bij kinderen met constitutioneel eczeem (2019)

Overzicht van aanbevelingen

Diagnostiek

Diagnostische criteria (2007)

Voor het stellen van de diagnose CE geeft de werkgroep de voorkeur aan de criteria van Williams [Williams1995].

Score systemen (2014)

De werkgroep doet vooralsnog geen uitspraak over de frequentie van en voorkeur voor een scoresysteem, in afwachting van een lopend initiatief (HOME-project). Zodra er op dit gebied een uitspraak wordt gedaan zal de richtlijn op dit punt direct worden herzien.

Ook doet de werkgroep vooralsnog geen uitspraak bij welke patiënten met CE er geregistreerd dient te worden in afwachting van een lopend initiatief (registratiecommissie). Zodra er op dit gebied een uitspraak wordt gedaan zal de richtlijn op dit punt direct worden herzien.

Ontwikkeling astma en allergische rinitis (2007)

Bij de behandeling en begeleiding van kinderen met CE is het belangrijk zich te realiseren dat zij vaak ook last hebben van astma en / of rinitis.

Specifiek IgE bepaling (2007)

Op iedere leeftijd kan, op indicatie, allergeen specifiek IgE bepaald worden.

Allergologische diagnostiek (2014)

Alleen indien er in de anamnese aanwijzingen zijn voor acute allergische reacties, is allergologische diagnostiek aangewezen. Bij niet-acute reacties dient allergologisch onderzoek niet of met de grootst mogelijke terughoudendheid te worden verricht.

Indien in individuele gevallen toch wordt overgegaan tot aanvullende allergologische diagnostiek, dient de patiënt nader geïnformeerd te worden over de waarschijnlijk beperkte invloed van blootstelling aan allergenen op het beloop van CE. Daarbij dienen tijdsinvestering voor het verrichten van de diagnostiek en de kosten van eventuele sanering / dieet eveneens in acht te worden genomen en besproken te worden.

De relevantie van een eliminatiedieet in het kader van acute allergische reacties zal regelmatig geëvalueerd worden (bij kinderen bv jaarlijks) met behulp van provocatie onderzoek (bij voorkeur dubbelblind placebo gecontroleerd). Mocht er bij afwezigheid van acute allergische reacties op basis van het sensibilisatiepatroon toch een eliminatiedieet gegeven zijn dan dient ook dit door re introductie geëvalueerd te worden. Hierbij dient men zich bewust te zijn dat langdurige eliminatie van allergenen bij afwezigheid van acute allergische reacties juist bij re introductie acute allergische reacties kan geven.

CE is vaak onderdeel van het atopisch syndroom. Bij andere uitingen van het atopisch syndroom zoals allergische rhinoconjunctivitis, astma of voedselallergie, kan het aanvragen van allergologische diagnostiek wel relevant zijn.

Inhalatieallergenen (2014)

De behandelaar dient zich te realiseren dat tot nu toe in geen enkele studie is aangetoond dat huisstofmijt werende hoezen zowel een gunstig effect hebben op de concentratie Derp1 in de matras, als op de ernst van CE. Daarom wordt geadviseerd om huisstofmijt werende hoezen niet voor te schrijven aan alle patiënten met CE die gesensibiliseerd zijn voor huisstofmijt.

Het therapeutisch effect van subcutane immunotherapie met huisstofmijt lijkt zich te beperken tot de subgroep patiënten met ernstig CE. Het effect hiervan is dermate beperkt dat het vooralsnog de vraag is of het doelmatig is deze groep patiënten voor een langdurige periode aan deze therapie bloot te stellen.

Er is nog niet genoeg onderzoek gedaan naar subcutane immunotherapie met berkenpollen en toepassing in de dagelijkse praktijk wordt daarom niet aanbevolen.

Voedselallergenen (2014)

Bij het voorschrijven van een eliminatiedieet bij aanwezigheid van allergeen specifiek IgE maar bij afwezigheid van acute allergische reacties dient de patiënt (de ouder) geïnformeerd te worden dat het onduidelijk is of een dergelijk dieet het beloop van het CE gunstig beïnvloedt.

Indien na een eliminatieperiode van 4-6 weken de indruk bestaat dat het CE is verbeterd dient dit gevolgd te worden door een herintroductie van het betreffende voedingsmiddel. Het CE dient in beide periodes gescoord te worden.

NB. Men dient zich wel bewust te zijn dat sommige kinderen na een langdurige eliminatieperiode (vele maanden tot jaren) bij herintroductie kunnen reageren met een acute allergische reactie.

Een eliminatiedieet dient begeleid te worden door een diëtiste aangezien er op basis van onvolwaardige voeding een risico is op voedingsdeficiënties. De kans op sociale stigmatisatie dient meegenomen te worden bij de besluitvorming over een dieet.

Niet allergische factoren (2007)

De patiënt dient geïnformeerd te worden over het feit dat een aantal niet-allergische factoren de jeuk, c.q. CE doen verergeren. Dit zijn o.a.:

- het dragen van kleding van textiel met een ruwe vezel;
- zweten en warm weer;
- ziek zijn;
- stress;
- klimaat, bij sommigen verergering in de winter, bij anderen juist in de zomer.

Diagnostische criteria geïnfecteerd CE (2007)

Voor het stellen van de diagnose geïnfecteerd CE kan worden volstaan met fysisch diagnostisch onderzoek en is het afnemen van een bacteriële kweek niet nodig. Dat geldt ook voor een herpes simplex infectie bij CE.

Lokale therapie

Dermatocorticosteroiden, applicatieschema (2007 en 2014)

Bij toepassing van corticosteroïdcrèmes / zalven van klasse 2 en 3 bij CE voldoet doorgaans een 1dd. applicatie. Bij het begin van de behandeling of bij behandeling van een exacerbatie kan de arts beslissen tijdelijk 2dd. applicatie te adviseren.

Na de initiële behandeling van een matig tot ernstig CE en noodzaak tot onderhoudsbehandeling kan deze bestaan uit 2dd., iedere dag, een applicatie van een klasse 1 dermatocorticosteroid of eenmaal daags op 2 tot 4 opeenvolgende dagen per week een applicatie van een klasse 2 of 3 dermatocorticosteroid. Dit geldt zowel voor volwassenen als voor kinderen.

De arts kan in speciale gevallen (bijvoorbeeld bij het falen van pulse therapie omdat de dermatocorticosteroid vrije dagen niet volgehouden kunnen worden) overwegen om, in plaats van iedere dag, om de dag een maal daags een dermatocorticosteroid te geven waardoor de totale

dosis corticosteroïd wordt gehalveerd. Hierbij moet men rekening houden met eventueel verminderde therapietrouw.

In de acute fase van een ernstig CE heeft het de voorkeur direct te beginnen met een krachtig dermatocorticosteroïd (klasse 3 of zelfs een klasse 4) in plaats van te starten met een dermatocorticosteroïd uit een lagere klasse.

Toevoegingen (2007)

Het is niet zinvol om bij CE combinaties met penetratie bevorderende middelen voor te schrijven. Bij onvoldoende effect van het corticosteroïd kan men een hogere klasse corticosteroïd of een middel uit een andere groep werkzame stoffen voorschrijven.

Samenvatting van algemene aanbevelingen voor het gebruik van dermatocorticosteroïden bij CE.

Uitgangspunt bij de toepassing van dermatocorticosteroïden is het voorschrijven van een preparaat uit een zo laag mogelijke klasse, voldoende om het CE adequaat te behandelen en bijwerkingen te voorkomen. In de eerste lijn voldoen meestal middelen uit klasse 1 of 2. Bij ernstig CE kan beter meteen met een hogere klasse (klasse 3 of zelfs 4) worden begonnen, omdat de aandoening dan sneller verdwijnt en er waarschijnlijk uiteindelijk op termijn minder steroïden nodig zijn.

Zodra verbetering optreedt kan de therapie geleidelijk afgebouwd worden en zo mogelijk gestaakt, waarbij de patiënt het advies krijgt de behandeling te hervatten zodra een recidief optreedt. Bij frequente recidieven is een onderhoudsbehandeling met dermatocorticosteroïden aangewezen. Bij exacerbaties van het CE tijdens onderhoudsbehandeling kan men kiezen over te gaan tot dagelijks gebruik gedurende enkele weken van het intermitterend toegepaste middel of tijdelijk een middel uit een hogere klasse gebruiken.

Naast behandeling met dermatocorticosteroïden is indifferente therapie van belang om de huid in een zo goed mogelijke conditie te houden en adviezen om huidirritatie te verminderen.

De 'wet wrap' methode (2007)

Bij kinderen (tussen 1 en 15 jaar oud) met een matig tot ernstig CE dat niet reageert op een conventionele behandeling, kan maximaal één tot 2 weken (eenmaal daags) 'wet wrap' met verdunde fluticason propionaat zalf (max. 25%) of verdunde mometason furoaat zalf (max. 15%) worden toegepast op de actieve laesies. Hierbij moet men zich realiseren dat toepassing van 'wet wrap' een voor de patiënt en verzorger belastende therapie is. Een uitgebreide voorlichting, instructie en begeleiding door een dermatologisch verpleegkundige is daarbij gewenst. Bij voorkeur wordt deze behandeling dan ook ingezet vanuit de tweedelijns gezondheidszorg.

Vergelijking teer met dermatocorticosteroïden (2007)

De werkgroep is van mening dat voor teer producten (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) een bescheiden plaats is bij de behandeling van CE.

Lokale bijwerkingen (2007)

Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat het langdurig gebruik van een klasse 1 of klasse 2 dermatocorticosteroïd (bij kinderen beneden de 2 jaar klasse 1) zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen. Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat ook het intermitterend gebruik van een dermatocorticosteroïden klasse 3 zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen. Omdat het gelaat en de lichaamsplooiën extra gevoelig zijn voor bijwerkingen dient men zich hier bij voorkeur te beperken tot dermatocorticosteroïden uit klasse 1 en 2.

Systemische effecten van dermatocorticosteroïden (2014)

Volwassenen met een gecontroleerd CE

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er, bij gebruik van dermatocorticosteroïden, mogelijk effect kan zijn op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as en dat dit tussen individuen kan verschillen.

Bij langdurig gebruik met >10 gram / dag van met name klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden over grote oppervlakten met verhoogde kans op systemische resorptie is het zinvol cortisol spiegels te meten; zijn deze verlaagd als teken van resorptie dan dient in overleg met de endocrinoloog een cortisol stress schema afgesproken te worden.

NB. Een onderhoudsbehandeling klasse 3 dermatocorticosteroiden tot 60 gram / week en met klasse 4 dermatocorticosteroiden tot 40 gram / week heeft geen invloed op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as.

Volwassenen met een exacerbatie CE

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er bij patiënten met een exacerbatie CE en gebruik van dermatocorticosteroiden, mogelijk resorptie kan optreden met een mogelijk effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as meetbaar als een verlaagde serum cortisol spiegel; dit kan echter tussen individuen verschillen.

De behandelaar moet ervan bewust zijn dat verlaagde cortisol spiegels voorkomen tijdens een 2 weken durende intensieve behandeling met >10 gram / dag dermatocorticosteroiden van klasse 3 en 4 bij patiënten met een exacerbatie CE. Echter, herstel treedt snel op na het afbouwen en uiteindelijk na het staken van de therapie.

Het is belangrijk bij langdurig gebruik met >10 gram / dag van met name klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden de hoeveelheid gebruikte dermatocorticosteroid langzaam af te bouwen. Niet alleen om exacerbaties van het eczeem te voorkomen maar ook om bij een eventueel onderdrukte cortisolproductie de bijnierschors adequaat te stimuleren.

Bij langdurig gebruik van met >10 gram / dag van met name klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden over grote oppervlakten is het zinvol cortisol spiegels te meten; zijn deze verlaagd als teken van resorptie dan dient in overleg met de endocrinoloog een cortisol stress schema afgesproken te worden.

Kinderen met CE

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er, bij gebruik van dermatocorticosteroiden, mogelijk resorptie kan optreden met een mogelijk effect op de op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as meetbaar als een verlaagde serum cortisol spiegel; dit kan echter tussen individuen verschillen.

Met betrekking tot het mogelijk optreden van een effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as wordt geadviseerd kinderen met CE in de onderhoudsfase bij voorkeur te behandelen met klasse 1 en 2 dermatocorticosteroiden.

Bij gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden dient de behandelaar zich bewust te zijn dat door resorptie de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as onderdrukt kan worden. Bij langdurig gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden over grote oppervlakten met verhoogde kans op systemische resorptie is het zinvol cortisol spiegels te meten; zijn deze verlaagd als teken van resorptie dan dient in overleg met de (kinderarts) endocrinoloog een cortisol stress schema afgesproken te worden.

Intermitterend gebruik (2x / week, gedurende 16 weken) met 0.005% fluticason propionaat zalf lijkt geen invloed te hebben op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as bij kinderen met CE.

Kortdurende behandeling met 0.005% fluticason propionaat zalf of 0.05% fluticason propionaat crème in hoeveelheden tot 30 gram / week bij kinderen <2 jaar en hoeveelheden tot 50 gram / week bij kinderen >2 jaar heeft nauwelijks effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as.

Systemische effecten van dermatocorticosteroiden op botmineraaldichtheid (BMD) (2014)

Volwassenen

Er is vooralsnog geen reden om botmineraaldichtheid te bepalen bij volwassen patiënten met CE, daar er geen relatie wordt gevonden tussen het gebruik van dermatocorticosteroiden en een verlaagde botmineraaldichtheid (BMD). Wel kan het geven van lifestyle adviezen om de botgezondheid te optimaliseren aangewezen zijn.

Kinderen

Er is vooralsnog geen reden om botmineraaldichtheid te bepalen bij kinderen met CE, daar er geen relatie wordt gevonden tussen het gebruik van dermatocorticosteroiden en een lagere BMD.

Systemische effecten van dermatocorticosteroiden op de ogen (2014)

Er is vooralsnog geen reden om te screenen op het voorkomen van glaucoom of cataract bij patiënten met CE, daar er geen relatie wordt gevonden tussen het gebruik van dermatocorticosteroiden en het optreden van glaucoom en cataract.

Lokale immunomodulatoren (2007)

Indicatie en effectiviteit

Pimecrolimus crème en tacrolimus zalf zijn tweedelijns geneesmiddelen voor de behandeling van mild tot matig CE, met name voor patiënten vanaf 2 jaar die onvoldoende reageren op andere lokale therapieën en voor patiënten die bijwerkingen hebben van dermatocorticosteroiden. Lokale calcineurine remmers dienen niet gecombineerd te worden met ultraviolet therapie en de blootstelling aan zonlicht dient tot een minimum beperkt te worden zolang onduidelijk is wat bijwerkingen zijn van deze combinatie op lange termijn.

Effect lokale calcineurine remmers in combinatie met dermatocorticosteroiden

Daar er slechts één kortdurende studie bekend is over het gecombineerd gebruik van tacrolimus en dermatocorticosteroiden, wordt deze combinatie niet geadviseerd als routinebehandeling.

Teerderivaten (2014)

De werkgroep is van mening dat voor steenkoolteerproducten (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) een bescheiden plaats is bij de behandeling van CE. De therapietrouw voor steenkoolteerpreparaten wordt bepaald door de acceptatiegraad van de patiënt betreffende geur en kleur van het preparaat. Voorts dient men de patiënten te wijzen op het vermijden van zonlicht tijdens het gebruik van steenkoolteer. Voor de bereiding van steenkoolteerpreparaten gelden strikte Arbo-eisen. Dit heeft veel gevolgen voor de beschikbaarheid van teerpreparaten. Voor deze preparaten dienen daarom afspraken gemaakt te worden tussen voorschrijver en bereider.

Lokale antibacteriële anti mycotische therapie (2007)

De werkgroep adviseert bij lokaal beperkte impetiginisatie met name in de huisartsenpraktijk niet direct met orale antibiotica te starten. Men kan eerst het CE intensiever behandelen, zo nodig in combinatie met de gebruikelijke lokale antibiotische therapie voor beperkte impetigo. Als men kiest voor lokale antibiotische therapie, doet men dit slechts kortdurend (10-14 dagen).

De werkgroep adviseert bij niet-geïnficeerd CE geen lokale antibiotische therapie voor te schrijven.

10% povidonjodium oplossing is geen middel van 1e keus bij de behandeling van met stafylokokken gekoloniseerd CE. Bij CE met recidiverende impetiginisatie of een hoge stafylokokkendichtheid is mogelijk een plaats voor behandeling met 10% povidonjodium (oplossing) of 7,5 % povidonjodium (scrub), waarbij TSH bepaling overwogen dient te worden.

Indifferente middelen (emolliërs) bij CE (2014)

De werkgroep adviseert indifferente middelen als onderhoudstherapie te gebruiken. Het advies is om de gekozen (vet)crème of zalf minstens 2dd. te gebruiken, desgewenst vaker, waarbij men uitlegt dat er in principe geen beperking is wat betreft het aantal malen dat men het middel per dag aanbrengt.

Foto(chemo)therapie (2014)

Fototherapie kan worden toegepast indien lokale therapieën onvoldoende effect hebben.

Fototherapie zou moeten worden toegepast onder verantwoordelijkheid van een ervaren behandelaar.

Op basis van beperkt onderzoek verdienen NB-UVB en (cold light) UVA1 de voorkeur. Vanwege de betere beschikbaarheid, de mindere warmte ontwikkeling en de minder tijds- en arbeidsintensiteit beveelt de werkgroep NB-UVB aan boven UVA1. 5-MOP PUVA, bad PUVA en balneofototherapie lijken niet minder effectief te zijn, maar voldoende kwalitatief goede studies ontbreken. UVAB is minder effectief dan UVA1.

Voor BB-UVA, BB-UVB en VSL bestaat onvoldoende bewijs van goede kwaliteit en deze vormen van fototherapie kunnen daarom niet worden aanbevolen in de behandeling van CE.

Bij de behandeling van kinderen met CE is er onvoldoende evidence voor een goed effect van fototherapie.

Verbandmiddelen (2014)

Hoewel het effect van verbandmiddelen niet wetenschappelijk is aangetoond, heeft de werkgroep positieve ervaringen met alle in tabel 6 genoemde soorten verbandmiddelen, met name als corticoïdsparende en jeukstillende therapie, zowel in 1e als in de 2e lijn. Gezien het kosten aspect echter, adviseert de werkgroep de verbandmiddelen alleen voor te schrijven bij matig tot ernstig CE in aanvulling op de behandeling met zalven / crèmes.

De werkgroep adviseert het effect van de behandeling na 3 maanden te evalueren.

De werkgroep doet geen uitspraak over een voorkeur voor het type verbandmiddelen.

De werkgroep kan op basis van de beschikbare evidence geen uitspraak doen over de veiligheid van zilververbanden bij de behandeling van eczeem. Gezien de positieve ervaring van het gebruik van zilververbanden van zorgverleners en patiënten is meer onderzoek hiernaar wenselijk.

Hooggebergtebehandeling (2014)

De werkgroep is van mening dat hooggebergtebehandeling momenteel geen plaats heeft in de behandeling van CE, in afwachting van lopend onderzoek.

Conventionele systemische therapie (2019)

Ciclosporine-A (CsA)

Ciclosporine kan worden overwogen voor de behandeling van volwassenen en kinderen > 2 jaar met constitutioneel eczeem die niet voldoende kunnen worden behandeld met lokale therapie.

Ciclosporine kan worden gebruikt voor langdurige behandeling (> 1 jaar) maar patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van toenemende toxiciteit, met name voor afname van de nierfunctie, ontwikkeling van hypertensie of ontwikkeling van huidmaligniteiten.

Bij voorschrijven van ciclosporine is intensieve controle van bloeddruk en laboratoriumwaarden noodzakelijk.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Azathioprine (AZA)

Azathioprine kan worden overwogen als off-label behandeling bij volwassenen en kinderen > 2 jaar met constitutioneel eczeem die niet voldoende kunnen worden behandeld met lokale therapie.

Azathioprine kan worden overwogen voor langdurige behandeling (> 1 jaar) maar patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van toenemende toxiciteit, met name op lymfopenie, afname van de nier-, lever-, of beenmergfunctie, ontwikkeling van huidmaligniteiten en monitoring op lymfomen.

In het algemeen wordt aanbevolen te starten met een proefdosering van 50 mg/dag. Intensieve controle van bloedbeeld is noodzakelijk. Verhoging van de dosering o.b.v. subjectieve klachten en bloedbeeld.

De bepaling van het TPMT(thiopurine methyltransferase)-gehalte voorafgaande aan de behandeling wordt aanbevolen. Toch wordt aanbevolen om bij normale TPMT activiteit de proefdosering van 50 mg aan te houden en blijft intensieve controle van bloedbeeld noodzakelijk.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Mycofenolaat Mofetyl (MMF) en enteric-coated mycofenolzuur (MPA)

Zowel mycofenolaatmofetyl als enteric-coated mycofenolzuur kunnen overwogen worden als off-label behandeling bij volwassen patiënten met ernstig CE die niet voldoende kunnen worden behandeld met topicale therapie. Bij kinderen is tot nu toe alleen beperkte ervaring met mycofenolaatmofetyl (kinderen >2 jaar). Het klinisch effect van mycofenolaatmofetyl en enteric-coated mycofenolzuur treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op.

Mycofenolaatmofetyl/enteric-coated mycofenolzuur kan worden gebruikt voor langdurige therapie, echter literatuur naar lange termijneffecten (>30 weken) is schaars.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Methotrexaat (MTX)

Methotrexaat kan worden overwogen als off-label behandeling bij volwassenen en kinderen > 2 jaar met constitutioneel eczeem die niet voldoende kunnen worden behandeld met topicale therapie. Het klinisch effect treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op.

Methotrexaat kan worden overwogen voor langdurige behandeling (> 1 jaar) maar patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Op basis van expertopinie adviseren we inname in één wekelijkse orale dosis daar dit de therapietrouw vergroot. Bij gastro-intestinale klachten kan inname via injecties of volgens het Weinsteinschema mogelijk verlichting geven. Om vergissing in dosering te voorkomen wordt geadviseerd alleen tabletten van 2,5 mg MTX voor te schrijven.

Orale corticosteroïden

Orale corticosteroïden worden niet aanbevolen als langdurige monotherapie bij de onderhoudsbehandeling van ernstig CE.

Orale corticosteroïden kunnen kortdurend gegeven worden als acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties of als tijdelijke comedicaatie bij het opstarten van een traag werkend immunomodulerend middel, zoals azathioprine, mycofenolaatmofetyl /enteric-coated mycofenolzuur of methotrexaat.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Overzicht van mogelijke risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva (2019)

Risico's op ernstige infecties en maligniteiten

De werkgroep adviseert om bij CE-patiënten die behandeld worden met systemische immunosuppressiva altijd de gehele huid goed te inspecteren om zo eventuele huidmaligniteiten te kunnen ontdekken.

De werkgroep raadt aan om bij gebruik van alle systemische immunosuppressiva een combinatie met lichttherapie te vermijden en om aan de patiënt adviezen te geven inzake zonprotectie.

Risico's op interacties met andere medicatie

De werkgroep adviseert om altijd het Farmacotherapeutisch Kompas of het Kinderformularium te raadplegen alvorens te starten met systemische immunosuppressiva. Overleg bij onduidelijkheid of twijfel met een apotheker.

Risico's bij een zwangerschap

De werkgroep adviseert in principe alle orale immunosuppressiva voor de behandeling van CE te staken bij zwangerschapswens van de vrouw.

Bij exacerbatie in de zwangerschap ondanks adequate lokale therapie, is bij vrouwen alleen behandeling met orale corticosteroïden of ciclosporine te overwegen in overleg met de gynaecoloog.

Bij mannen met CE die behandeld (gaan) worden met azathioprine, methotrexaat, mycofenolaatmofetyl en enteric-coated mycofenolzuur dient een eventuele kinderwens besproken te worden. Deze middelen worden afgeraden bij het bestaan van een kinderwens. Indien systemische immunosuppressiva geïndiceerd zijn, dan gaat de voorkeur uit naar het gebruik van ciclosporine bij deze patiënten.

Overwegingen bij het maken van een keuze (2019)

Systemische immunomodulatoren zijn geïndiceerd bij volwassenen en kinderen met CE, wanneer optimale lokale behandeling met verpleegkundige begeleiding en instructie onvoldoende effectief is of wanneer het niet mogelijk blijkt de lokale therapie af te bouwen naar een veilige onderhoudsschema.

Systemische immunomodulatoren kunnen tevens geïndiceerd zijn bij CE-patiënten waarbij het CE een significante negatieve impact heeft op psychisch, emotioneel of sociaal vlak.

Biologicals (2019)

Dupilumab

Volwassen patiënten met ernstig constitutioneel eczeem komen in aanmerking voor behandeling met dupilumab bij ontoereikende respons op intensieve lokale therapie en het falen van minimaal één systemisch immunosuppressivum (met adequate dosering en duur).

De aanbevolen dosering van dupilumab voor de behandeling van volwassen patiënten met constitutioneel eczeem is een oplaaddosis van 600 mg s.c. gevolgd door 300 mg s.c. om de week.

Bij de start van een biological stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Overige systemische therapie (2007 en 2014)

Antihistaminica (2014)

Het is de ervaring van de werkgroep dat kortdurende, intermitterende behandeling met sederende antihistaminica kan helpen bij slaapgebrek door jeuk, maar het kan de topicale behandeling niet vervangen.

Niet sederende antihistaminica worden wegens gebrek aan effectiviteit bij CE, niet aanbevolen als behandeling bij CE patiënten zonder urticaria of andere atopische verschijnselen, zoals rhinoconjunctivitis.

Het is de mening van de werkgroep dat ten aanzien van het voorschrijven van sederende antihistaminica aan kinderen < 2 jaar geen aanbeveling kan worden gegeven vanwege tegenstrijdige gegevens wat betreft een gering verhoogd risico op wiegendood

Anti-infectieuze middelen (2007)

Antibiotica

De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor orale antibiotica bij een klinisch niet geïnfecteerd CE.

Antimycotica

In de werkgroep was er geen unaniem oordeel over het nut van oraal ketoconazol bij CE met een hoofd-hals lokalisatie.

Antivirale middelen

De werkgroep adviseert in geval van een klinische verdenking op een eczema herpeticum direct te starten met valaciclovir in een dosering van 2 x dd. 500 mg bij volwassenen gedurende ca. 7 dagen, of bij kinderen Acyclovir in een op het kind aangepaste dosis gedurende ca. 7 dagen, al of niet na afname van kweken. Dit mede gezien de hoge morbiditeit van deze infectie bij patiënten met CE.

Intraveneuze therapie (2007)

Interferon-gamma

Voor interferon-gamma is geen plaats bij de behandeling van CE.

Intraveneuze immunoglobulines

Voor intraveneuze immunoglobulines is geen plaats bij de behandeling van CE.

Overige systemische middelen (2007 en 2014)

Natrium cromoglycaat (2007)

Voor natrium cromoglycaat is geen plaats bij de behandeling van CE.

Essentiele vetzuren (2007)

Voor essentiële vetzuren is geen plaats bij de behandeling van CE.

Vitamine E en / of selenium (2007)

Voor vitamine E en selenium is geen plaats bij de behandeling van CE.

Probiotica, prebiotica en synbiotica (2014)

Voor probiotica, prebiotica en synbiotica is, zowel bij kinderen als bij volwassenen, geen plaats bij de behandeling van CE.

Veiligheid van dermatocorticosteroiden in de zwangerschap en tijdens borstvoeding (2014)

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er mogelijk percutane absorptie plaatsvindt bij gebruik van dermatocorticosteroiden door de moeder en dat dit met name op kan treden bij gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden.

Tijdens de zwangerschap en lactatie gaat de voorkeur uit naar behandeling met een dermatocorticosteroid van klasse 1 of 2. Beperk het gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden.

Bij gebruik van dermatocorticosteroiden op de tepel dient de tepel eerst schoongemaakt te worden alvorens borstvoeding te geven.

Psychosociale gevolgen (2014)

Gevolgen bij kinderen

Kinderen met ernstig CE ervaren een lagere kwaliteit van leven en hebben vaak last van slaapproblemen, gerelateerd aan jeuk en krabben. Systematische aandacht bij de behandelaar voor de psychosociale anamnese is noodzakelijk. Daarnaast dient men alert te zijn op aandachtsproblemen en hyperactief gedrag wat vaker voorkomt bij kinderen met CE.

Bij een vermoeden van ernstige psychische problematiek verdient verwijzing naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener (liefst met ervaring op het gebied van CE) overweging. Deze kan gebruik maken van gevalideerde vragenlijsten om dit vermoeden te objectiveren.

Gevolgen bij gezinnen / ouders met een kind met CE

Gezinnen / ouders met een kind met ernstig CE ervaren een lagere kwaliteit van leven en hebben vaak last van een verstoorde slaap. Systematische aandacht bij de behandelaar voor de psychosociale anamnese is noodzakelijk. Bij aanwijzingen voor ernstige psychische problematiek op dit gebied verdient verwijzing naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener (liefst met ervaring op het gebied van CE) overweging.

Gevolgen bij volwassenen

Bij volwassenen met ernstiger vormen van CE kunnen psychische klachten optreden en is het negatieve effect van CE op de kwaliteit van leven aangetoond.

Bij een vermoeden van ernstige psychische problematiek verdient verwijzing naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener overweging. Deze kan gebruik maken van gevalideerde vragenlijsten om dit vermoeden te objectiveren. Gezien de complexe problematiek is het wenselijk

dat deze hulpverlener kennis en ervaring heeft op het gebied van psychosociale problematiek bij CE, zowel bij kinderen, de ouders en het gezin als bij volwassenen.

Gevalideerde vragenlijsten (2014)

Ondanks het feit dat het gebruik van gevalideerde vragenlijsten onvoldoende is onderzocht, is de werkgroep van mening dat bij vermoeden van ernstige psychosociale gevolgen of psychische klachten gerelateerd aan CE, in aanvulling op de psychosociale anamnese, het best gebruik kan worden gemaakt van gevalideerde psychologische screeningsinstrumenten en dermatologie specifieke KvL-vragenlijsten.

Arbeid (2014)

Bijdrage werkplek aan ontstaan / verergeren van CE

Aangezien irritatieve factoren bij patiënten met CE het risico op het ontstaan van handeczeem verhogen, is het belangrijk dat de zorgverlener en patiënt aan deze irritatieve factoren aandacht schenken, zowel op het werk als privé.

Elke patiënt met handeczeem en een risicoberoep (nat werk), ook indien werkend in ZZP-constructie, moet worden geadviseerd om contact op te nemen met de bedrijfsarts. De bedrijfsarts kan ervoor zorgen dat onderzoek naar huid belastende factoren op de werkplek wordt verricht. In overleg met de werknemer en / of de specialist brengt de bedrijfsarts een advies uit aan de werkgever over de verbetering van huid belastende arbeidsomstandigheden waardoor verzuim door huidproblemen wordt geminimaliseerd.

Beroepskeuzeadvies

Bij de beroepskeuzeadvies voor mensen met CE kan het zinvol zijn om gebruik te maken van een schema (zie hieronder), waarin onderscheid wordt gemaakt tussen een drietal groepen met een verminderde huidbelasting (stap 1). Per groep is een advies beschreven (stap 2).

Stap 1 Indeling in de risicogroep

Groep 1:

- Matig tot ernstig CE met handeczeem
- Chronisch handeczeem
- Verandering van werk vanwege een irritatieve dermatitis

Groep 2:

- CE zonder handeczeem
- Dyshidrosis
- Allergische rhinitis of astma in beroepen met verhoogd risico voor type I allergie (bijv. bakkers)

Groep 3:

- Aanwijzingen voor gevoelige huid: wol intolerantie, jeuk door transpiratie of droge huid.

Stap 2 Beroepsadvisering

Groep 1:

- Beroepen met nat werk of andere irritatieve blootstelling worden ontraden.
- Aanstellingskeuring en medische advisering is noodzakelijk.

Groep 2:

- Maatregelen nemen om blootstelling te voorkomen (qua arbeidsomstandigheden en qua persoonlijke bescherming).
- Follow-up elke 3 maanden in het eerste jaar en elke 6 maanden in het tweede jaar

Groep 3:

- Maatregelen in de arbeidsomstandigheden om de blootstelling te voorkomen
- Follow-up na 6, 12 en 24 maanden.

Bij ernstig CE worden nat werk beroepen ontraden. Indien er een matig actief CE is, kan met behulp van gerichte begeleiding bekeken worden of werken mogelijk is. Dit laatste vraagt overleg tussen de bedrijfsarts en de dermatoloog, in samenspraak met de patiënt.

Werkplekinterventies

Aangezien vermindering van irritatieve factoren op de werkplek theoretisch een gunstige invloed heeft op de activiteit van CE, wordt geadviseerd naar minimale blootstelling aan irritatieve factoren te streven. Ondanks het (nog) niet bewezen effect wordt geadviseerd een huidverzorging programma en voorlichtingsprogramma's bij medewerkers met CE op te zetten vanwege het theoretisch te verwachten gunstige effect. Als een voorbeeld voor deze interventies wordt gewezen op de richtlijn 'preventie contacteczeem' van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) handelend over eczeem en werk. (www.artsennet.nl / NVAB) Met betrekking tot re-integratie naar werk blijken er verschillende opinies te zijn. Deze variëren van het opstarten van werk bij een remissie, tot het doorwerken afhankelijk van de ernst van CE.

Beschermende maatregelen

Aangezien er een positief effect op de activiteit van het CE is te verwachten, wordt aanbevolen om handschoenen te dragen bij irritatieve arbeidsomstandigheden (nat werk, irriterende stoffen etc.). Hierbij is het belangrijk de juiste keuze handschoenmateriaal te maken op grond van het product en / of de stof waartegen de handschoen moet beschermen. Schakel bij onvoldoende kennis de bedrijfsarts in.

Dragen van afsluitende handschoenen dient vermeden te worden. De werkgroep beveelt het dragen van katoenen binnen handschoenen aan. Het gebruik van specifieke emollientia op het werk wordt niet aanbevolen, wel is het nuttig om emollientia te gebruiken die uitdroging van de huid tegengaan.

Te vermijden allergene producten en /of stoffen

Werknemers met CE hoeven het contact met type IV allergenen niet te vermijden.

Voorlichting en begeleiding (2014)

Effectiviteit interventies

Groepsvoorlichting en –begeleiding; Individuele voorlichting en begeleiding; E-health

Voorlichting en begeleiding, gericht op zowel somatische- als psychosociale aspecten, vormen ter wille van het zelfmanagement een wezenlijk onderdeel van de behandeling van patiënten met CE.

Individuele voorlichting en - begeleiding kan door de behandelaar vaak zelf gegeven worden. Indien hiervoor onvoldoende mogelijkheden zijn beveelt de werkgroep aan ter zake deskundige verpleegkundigen in te zetten tijdens spreekuren, dagbehandeling of in de thuissituatie. Ook kunnen psychologische consulten, bij complexe psychosociale problematiek, nodig zijn.

Verpleegkundig specialisten en dermatologen leveren zorg aan kinderen met CE die vergelijkbaar lijkt ten aanzien van de verbetering van de aandoening en de kwaliteit van leven. De behandeling van CE bij kinderen door verpleegkundig specialisten onder supervisie van dermatologen lijkt bovendien kostenbesparend en kosteneffectief ten opzichte van zorg door dermatologen. Het valt daarom te overwegen behandeling van kinderen met CE door verpleegkundig specialisten te laten verrichten.

EHealth bestaande uit e-consulten, online monitoring en zelfmanagement training zou de gebruikelijke follow-up consulten van patiënten met mild tot matig ernstig CE kunnen vervangen. NB. Bij mild CE, kan de patiënt indien mogelijk terug verwezen worden naar de huisarts.

Alle patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld van het bestaan van de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE). Deze patiëntenvereniging kan via groepsvoorlichting een rol spelen in onder meer informatievoorziening en lotgenotencontact.

Therapietrouw (2014)

Voor terapietrouw is een goede arts-patiënt relatie van belang, evenals behandeling in samenspraak met de patiënt.

Eenduidige uitleg over de werking en bijwerkingen van de behandeling en over afbouwen van de therapie is van belang voor het bevorderen van terapietrouw, evenals informatie over de chroniciteit en het beloop van het CE.

Addendum ureum bevattende indifferente middelen (2019)

Ureum bij constitutioneel eczeem

Indifferente middelen op basis van ureum kunnen worden overwogen bij de behandeling van CE, met name bij patiënten met een ichthyosiforme droge huid, en in geval indifferente middelen zonder ureum onvoldoende werkzaam blijken te zijn.

Er dient rekening gehouden te worden met het soort basis waaraan het ureum wordt toegevoegd, afhankelijk van de ervaring van de patiënt. Voorts kan er sprake zijn van irritatie door ureum, met name bij concentraties hoger dan 5%.

Ureum bij ichthyosis

Indifferente middelen op basis van ureum worden aanbevolen bij de behandeling van ichthyosis. Dit geldt vooral bij de zeer droge huid waar indifferente middelen zonder ureum onvoldoende werkzaam zijn.

Er dient rekening gehouden te worden met het soort basis waaraan het ureum wordt toegevoegd, afhankelijk van de ervaring van de patiënt. Voorts kan er sprake zijn van irritatie door ureum, met name bij concentraties hoger dan 5%.

Addendum vroege introductie voedingsallergenen bij kinderen met constitutioneel eczeem (2019)

De NVDV sluit zich aan bij het standpunt van de NVK dat aangeeft dat het belangrijk is om bij kinderen met matig-ernstig eczeem voedingsmiddelen zoals kippenei en pinda vroeg te introduceren. Voor kinderen zonder constitutioneel eczeem wordt verwezen naar het [NVK standpunt](#).

De NVDV heeft voor kinderen met eczeem onderstaande aanbevelingen geformuleerd:

1. Bij kinderen met matig-ernstig eczeem kan bewerkt kippenei-introductie het beste zo vroeg mogelijk (van 4 tot en met 6 maanden) plaatsvinden. Voor pinda is dit van 4 tot en met 11 maanden, maar bij voorkeur voor de leeftijd van 8 maanden. Deze voedingsmiddelen dienen bij

kinderen volgens een introductieschema geïntroduceerd te worden (zie DAVO/NVK [introductieschema's pindakaas en kippenei](#)).

2. Adviseer ouders om na een succesvolle introductie te streven naar inname van pinda en kippenei met een frequentie van minimaal 2x per week. De totale hoeveelheid pinda is minimaal 3 theelepels pindakaas per week, dus 2x per week 1,5 theelepel. De totale hoeveelheid kippenei is minimaal een half ei per week, dus een kwart ei 2x per week.
3. Het is vooralsnog onbekend hoelang kinderen de wekelijkse inname van het desbetreffende voedingsallergeen moeten volhouden (studies variëren van 3-6 maanden voor kippenei tot 5 jaar voor pinda). Voor kippenei wordt daarom geadviseerd dit ten minste 6 maanden vol te houden en voor pinda 5 jaar.
4. Het is onbekend wat het effect van vroege introductie van voedingsmiddelen anders dan pinda en kippenei is.
5. Men dient te overwegen om eerst sensibilisatie met een huidpriktest met het betreffende voedingsallergeen (pinda/kippenei) te doen, om beter te kunnen beoordelen of introductie thuis of klinisch moet gebeuren, bij kinderen met:
 - a. een ernstig eczeem EN leeftijd > 6 maanden en/of;
 - b. een voedselallergie voor andere voedingsmiddelen of reactie op andere voedingsmiddelen en/of;
 - c. leeftijd >8 maanden, ongeacht ernst van het eczeemBij een positieve huidpriktest met een diameter van >4 mm is het risico op allergie groter en dient de eerste presentatie aan het allergeen klinisch plaats te vinden, kort na uitvoering van de huidpriktest.
6. De werkgroep is van mening dat het constitutioneel eczeem adequaat behandeld moet worden. Toekomstige studies moeten uitwijzen wat het effect van goede behandeling van het constitutioneel eczeem zal zijn op het effect van vroege introductie en de ontwikkeling van voedselallergie.

Diagnostiek

Diagnostische criteria CE (2007)

Uitgangsvraag: Op basis van welke criteria wordt de diagnose CE gesteld?

Inleiding

CE is een veel voorkomende ziekte, waarvan de prevalentie bij kinderen in de geïndustrialiseerde landen wordt geschat op 5-15%. Bestudering van diverse aspecten van het CE vereist uiteraard een goede definiëring van de ziekte, waarvan het klinisch beeld uiterst variabel is in de tijd, en van patiënt tot patiënt.

Een specifieke en sensitieve test voor de aandoening, die kan dienen als 'gouden standaard' in de diagnostiek ontbreekt. Interessant is de bevinding dat het thymus and activation-regulated chemokine (TARC) correleert aan de klinische score (LSS) van het CE. Nog niet is onderzocht of TARC als diagnosticum voor CE gebruikt kan worden [Hijnen 2004]. Tot nu toe is men voor de diagnostiek van CE aangewezen op klinische criteria. De meest bekende en geciteerde set criteria is voorgesteld door Hanifin en Rajka, die 4 hoofd- en 23 nevencriteria formuleerden [Hanifin 1980] (tabel 4).

Tabel 4. De diagnose CE wordt gesteld bij de aanwezigheid van > 3 hoofdcriteria en > 3 nevencriteria [Hanifin 1980]

Hoofdcriteria
Jeuk
Typische morfologie en verdeling (lichenificatie in de plooiën of in een lineair patroon bij volwassenen, betrokkenheid van gelaat en op de strekzijde van de ledematen bij kinderen)
Chronisch beloop met remissies en exacerbaties
Atopische voorgeschiedenis, van patiënt zelf of bij familieleden (astma, hooikoorts, CE)
Nevencriteria
Xerosis
Ichtyosis
Positieve reactie op priktesten (type 1 allergie)
Verhoogd serum IgE
Manifestatie op jonge leeftijd
Predispositie voor huidinfecties (met name door Staphylococcus aureus en Herpes simplex)
Predispositie voor het ontwikkelen van hand- of voeteceem, vooral op de dorsale zijde
Tepelceem
Cheilitis
Recidiverende conjunctivitis
Infra orbitale plooiën van Dennie-Morgan
Keratoconus
Subcapsulair cataract aan de voorzijde van de lens
Periorbitale hyperpigmentatie
Bleek, c.q. rood gelaat
Pityriasis alba
Hals plooiën
Jeuk, m.n. bij transpiratie
Irritatie van de huid bij contact met wol en ontvettende middelen
Versterkte peri folliculaire tekening

Voedingsintolerantie
Beïnvloeding van het klinisch beeld door emotionele en omgevingsfactoren
Positieve dermatografie met verbleking van de geprikkelde huid i.p.v. de triple respons

Diverse onderzoekers hebben de klinische betekenis van deze criteria nader onderzocht en kwamen tot andere bevindingen. Cheilitis, tepeleceem, conjunctivitis, hals plooien, dermatografie en peri folliculaire tekening bleken net zo vaak voor te komen bij controles zonder CE [Kanwar 1991]. Andere voorstellen tot amendering betroffen b.v. de infra-auriculaire kloofjes als additioneel criterium [Tada 1994] en de droge huid als belangrijker criterium dan een atopische voorgeschiedenis [Diepgen 1992]. Van de nevencriteria zouden de droge huid, invloed van omgevingsfactoren en een rood gelaat voor de kliniek echt nuttig zijn omdat de overige criteria slechts zelden bij patiënten konden worden aangetroffen [Böhme 2000].

Diverse auteurs hebben alternatieve systemen voor de diagnostiek van CE ontwikkeld [Svensson 1985, Diepgen 1989, Williams 1995, Bos 1998]. Het scoresysteem van Svensson is gebaseerd op een testpopulatie van 47 patiënten en 47 controles. Validatie bij grotere groepen heeft niet plaatsgevonden. Diepgen heeft een scoresysteem ontwikkeld, gebaseerd op een grotere testpopulatie [Diepgen 1989]. Een validatie bij de screening van 2352 leerling kapsters met de criteria van Hanifin en Rajka als referentie leverde echter een matige sensitiviteit op [Uter 2001].

Bos stelt voor de diagnose CE uitsluitend te baseren op de aanwezigheid van specifiek IgE en 2 van drie nevenkenmerken, n.l. typische verdeling en morfologie van de eczematieuze laesies, de jeuk en het chronisch-recidiverend beloop. Ook dit eenvoudig te hanteren systeem wacht nog steeds op validatie in studiepopulaties.

Voor epidemiologische studies, waar de diagnose CE bij grote groepen moet worden gesteld, komen enquêtes in aanmerking. Schultz Larsen ontwierp hiertoe een vragenlijst, waarbij met elk van de 17 vragen een aantal punten kan worden gescoord. Het maximum aantal bedraagt 140. Bij een score >50 punten wordt de diagnose CE gesteld met een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 88% en 89% als de criteria van Hanifin en Rajka als referentie werd aangehouden [Schultz Larsen 1996]. De vragenlijst als diagnosticum werd ook gebruikt door Williams. Hij streefde naar een minimum set criteria op grond waarvan de diagnose kon worden gesteld [Williams 1995]. Zie tabel 5. Met 16 experts werd het onderscheidend vermogen van 31 anamnesticke en klinische kenmerken beoordeeld bij een studiepopulatie van 120 typische patiënten en 102 controles. Deze exercitie leverde een kleine lijst op van minimale criteria (een hoofdcriterium en tenminste drie van de 5 nevencriteria) die nodig zijn om de diagnose CE te kunnen stellen (Tabel 5). Validatie bij 695 schoolkinderen [Williams 1996] en bij polikliniek patiënten [Gu 2001, Williams 1994] liet een sensitiviteit zien van 80% (schoolkinderen) tot 95% (polikliniek patiënten) bij een specificiteit van resp. 93% en 97%.

Tabel 5. Het hoofdcriterium en de nevencriteria (tenminste 3 van de 5), benodigd voor het stellen van de diagnose CE volgens Williams [Williams 1995].

Hoofdcriterium
Jeuk
Nevencriteria
Voorgeschiedenis waarbij het CE gelokaliseerd was in plooien, zoals in elleboogplooien, knieholten, nek en / of wreef
Persoonlijke voorgeschiedenis van astma of hooikoorts (of bij 1e graads familielid bij patiënten jonger dan 4 jaar)
Een voorgeschiedenis van een droge huid in het afgelopen jaar
Zichtbaar flexuraal CE (of CE van wangen, voorhoofd en / of strekzijde ledematen bij kinderen jonger dan 4 jaar)
Begin van de aandoening jonger dan 2 jaar (dit criterium vervalt als het kind jonger is dan 4 jaar)

Recent werd een cohort van 562 pasgeborenen gedurende 18 maanden gevolgd op het vóórkomen van CE [Jøhnke 2005]. Hierbij werden 4 diagnostische criteria met elkaar vergeleken: Hanifin en Rajka, Williams, Schultz Larsen en de voor deze studie ontworpen Danish Allergy Research Centre Criteria (DARC). Hierbij kon paarsgewijs een goede overeenstemming tussen de verschillende criteria worden gezien (93-97%, $0,6 < \kappa < 0,8$). Deze studie liet bovendien zien dat herhaald onderzoek bij pasgeborenen van belang is om tot een juiste diagnose te komen.

Hoewel de criteria van Hanifin en Rajka [Hanifin 1980] het meest worden geciteerd, heeft het systeem van Williams et al. [Williams 1995] de voorkeur vanwege de uitgebreide validatie en eenvoud ervan. Ook lenen de criteria van Williams et al. zich voor grotere epidemiologische studies d.m.v. vragenlijsten [Olesen 2001]. Voor een uitgebreid overzicht van de beschikbare diagnostische criteria voor CE verwijzen we naar de systematische review van Brenninkmeijer et al. [Brenninkmeijer 2008].

Conclusie

Niveau 4	De diagnose CE is een klinische diagnose met arbitraire kenmerken, doch waarbij jeuk altijd wordt gerekend tot (een van de) hoofdcriteria. D Hanifin en Rajka 1980, Williams 1995
-----------------	--

Aanbeveling

Voor het stellen van de diagnose CE geeft de werkgroep de voorkeur aan de criteria van Williams [Williams 1995].
--

Literatuur

- Bos J, Van Leemt EJM, Sillevius-Smit JH. The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 1998 ;7: 132-138.
- Böhme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol* 2000;43: 785-792.
- Brenninkmeijer E. E. A., Schram M. E., Leeflang M. M. G., Bos J. D., Spuls PhI.: Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008;158(4):754-65.
- Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP. Evaluation and relevance of atopic basic and minor features in patients with atopic dermatitis and the general population. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;: 50-54.
- Diepgen TL, Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;176: 13-18
- Gu H, Chen XS, Chen K, Yan Y, Jing H, Chen XQ et al. Evaluation of diagnostic criteria for atopic dermatitis: validity of the criteria of Williams et al. in a hospital-based setting. *Br. J. Dermatol*. 2001;145:428-433.
- Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980;92:S44-S47.
- Hijnen DJ, De Bruin-Weller M, Oosting B et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:334-340.
- Jøhnke H, Vach, Norberg LA, Bindslev-Jensen C, Høst A, Andersen KE. A comparison between criteria for diagnosing atopic eczema in infants. *Br J Dermatol* 2005;153: 352-358.
- Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Evaluation of minor clinical features of atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1991;8:114-116.
- Olesen AB1, Juul S, Birkebaek N, Thestrup-Pedersen K. Association between atopic dermatitis and insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study. *Lancet*. 2001 Jun 2;357(9270):1749-52.

- Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: An international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:760-764.
- Svensson A, Edman B, Möller H. A diagnostic tool for atopic dermatitis based on clinical criteria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985;Suppl. 114:33-40.
- Tada J, Toi Y, Akiyama H, Arata J, et al. Infra-auricular fissures in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994;74:129-131.
- Uter W, Schwanitz HJ, Pfahlberg A et al. Atopic signs and symptoms: assessing the "atopy score" concept. *Dermatology* 2001;202:4-8.
- Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis III: Independent hospital validation *Brit J Dermatol* 1994;131:406-416.
- Williams HC. On the definition and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatologic Clinics* 1995;13:649-657.

Scoresystemen (2014)

Uitgangsvraag: Op basis van welke scoresysteem kan het beste de ernst van het CE worden vastgesteld en wat is haalbaar in de praktijk?

Inleiding

Voor het bepalen van de ernst van CE bestaat geen eenduidige laboratoriumtest, men zal daarom op basis van parameters zoals erytheem, excoriaties, schilfering, lichenificatie etc. het klinisch beeld moeten beschrijven. Dit kan in maat en getal met behulp van een scoresysteem. Er zijn meerdere scoresystemen voor CE voorhanden [Schmitt 2007, Schmitt 2013]. De scoresystemen zijn gericht op verschillende domeinen: klinische kenmerken, uitgebreidheid van de aandoening, symptomen, kwaliteit van leven, ziektebeloop, complicaties ed. Er bestaan uni dimensionele scoresystemen (bv. EASI, TIS-score, meet alleen domein ziekte-ernst), maar de meeste scoresystemen beschrijven 2 of meer domeinen (bv SCORAD).

Aan dergelijke scoresystemen moeten hoge eisen (psychometrische eigenschappen) worden gesteld omdat het de basis vormt voor 'good evidence-based practice'. De onderlinge vergelijking van therapeutische trials en de klinische praktijk zijn sterk afhankelijk van de kwaliteit van de gebruikte scoresystemen.

Naast het meten van de ziekte-ernst door de behandelend arts ('physician assessment', 'objectief'), kan dit ook gemeten worden door de patiënt zelf ('patient assessment', 'patient reported outcomes (PROs)', 'subjectief'). Deze scoresystemen bevatten naast de klinische kenmerken vaak ook de symptomen en impact op de kwaliteit van leven. Verder bestaan er nog specifieke vragenlijsten die zich alleen op kwaliteit van leven richten.

Bij de opzet van een scoresysteem voor CE komen vele dilemma's naar voren. Moeten subjectieve criteria als slapeloosheid en jeuk gecombineerd worden met klinische kenmerken? Erytheem, oedeem en vesiculae zijn parameters m.b.t. de acute fase van het CE, lichenificatie en schilfering ziet men in de chronische fase. Hoe om te gaan met de variabiliteit van de aandoening in tijd en plaats op het lichaam? Is er verschil in scoren tussen volwassenen en kinderen? Hoe meet je het verloop in de tijd? Moet de score worden bepaald van de meest aangedane plek op het lichaam, of krijgt elke representatieve locatie, bv. de elleboogplooien, nek, knieholten, etc. een eigen score? Wat is de klinische betekenis als de score van een bepaald systeem daalt van de bv. maximale 100 punten tot 75, of tot 50? Daarnaast kan het zo zijn dat we voor klinisch onderzoek zouden willen kiezen voor andere uitkomstmaten dan voor de dagelijkse praktijk en dat het scoren in klinische studies aan andere eisen moet voldoen dan in de dagelijkse praktijk.

Klinische scoresystemen voor CE worden weinig toegepast in de dagelijkse praktijk. De belangrijkste reden hiervoor is dat er geen verplichting is om het resultaat van behandeling te kwantificeren. Een ander punt is dat er een gebrek aan consensus is over wat nu van belang is voor de dagelijkse praktijk en welk scoresysteem er het beste gebruikt kan worden. Tevens is score van CE tijdrovend. De huidige scoresystemen zijn met name ontworpen voor klinische studies, waarbij er veel tijd beschikbaar is per visite en de scores vaak uitgevoerd worden door goed getrainde, zeer gemotiveerde onderzoekers.

In dit hoofdstuk wordt verder geen aandacht besteed nu over het eventuele verschil in scores tussen kinderen en volwassenen. Psychometrische eigenschappen van de verschillende scoresystemen zouden kunnen verschillen tussen leeftijdsgroepen.

Doel van scoren

Het doel van scoren is eigenlijk op te delen in 2 hoofddoelen:

1. Classificatie;

Het definiëren van de ernst van CE; Een uitgangsscore tijdens het eerste consult kan gebruikt worden voor classificatie van de ernst van CE (mild – matig – ernstig). Hoogte van scores kan van invloed zijn op de keuze van de therapie.

2. Vervolgen van het beloop (en resultaat van behandeling) in de tijd;

De follow-up van de behandeling, ziekte monitoring, m.b.v. scoren is mogelijk betrouwbaarder dan alleen op basis van een globale evaluatie door de behandelend arts en de patiënt. Voor dit doel is een eenvoudige, snel te verrichten score het meest praktisch.

Scoren is een onderdeel van het verbeteren van de zorg voor CE patiënten. We willen meten of we doelmatig handelen in het kader van transparantie van kwaliteit van zorg en voor het verstrekken van vergoedingen. Met betrekking tot kwaliteitscriteria en financiering van therapeutische middelen wordt het in de nabije toekomst waarschijnlijk belangrijk, zo niet noodzakelijk, aan te kunnen tonen dat de gegeven behandelingen doelmatig zijn. Ook voor verzekeringsmaatschappijen speelt het meetbaar maken van de ernst van de aandoening en het verloop in de tijd een steeds grotere rol.

Door de zorg meetbaar te maken kunnen we ook behandeldoelen stellen. Tevens kan de therapietrouw mogelijk positief worden beïnvloed door meer betrokkenheid van de patiënt. In de

JGZ-richtlijn Huidafwijkingen en NHG-Standaard Eczeem wordt het scoren van de ernst van CE (facultatief) geadviseerd in de vorm van de TIS-score.

Psychometrische eigenschappen

Elk scoresysteem zou in het ideale geval moeten worden getest op validiteit, betrouwbaarheid, gevoeligheid voor veranderingen in klinisch beeld en praktisch gebruik [Charman 2000]. Bij de validiteit (meet het systeem wat het moet meten?) gaat het om inhoud, constructie en criterium. De inhoud van het scoresysteem moet relevante klinische kenmerken bevatten naar het oordeel van een expert. Bij de constructie vraagt men zich af, of de score gecorreleerd is aan een andere, verwante maat voor de ernst van het CE. Men denke aan het gebruik van corticosteroïden, arbeidsverzuim, etc. Bij het criterium gaat het om de vergelijking van het onderhavige scoresysteem met andere, langer bestaande systemen. De betrouwbaarheid wordt geschat door onderzoek te doen naar de variatie in scoretoekenning tussen verschillende artsen en van één en dezelfde arts (inter- en intra-observer variatie). Betrouwbaarheid betreft ook de interne consistentie: correleren de scores van de verschillende parameters met elkaar en met de uiteindelijke score?

HOME-initiatief

In 2010 is er een belangrijk initiatief gestart met als doel het harmoniseren van scoresystemen voor CE wereldwijd: HOME (Harmonizing Outcome Measures for Eczema, www.homeforeczema.org). Het doel is om een consensus-based 'core' set van uitkomstparameters voor CE te selecteren voor het registreren van CE-activiteit in klinisch onderzoek en in de dagelijkse praktijk. Consensus is bereikt dat 4 domeinen voor scoren belangrijk zijn bij CE voor klinisch onderzoek: ziekte-ernst, symptomen, kwaliteit van leven en lange termijn controle. Er is geen scoresysteem dat alle domeinen bestrijkt. Per domein zal er met een HOME werkgroep worden gezocht naar consensus over een score als core outcome. Om te worden aanbevolen moeten uitkomstmaten valide zijn, discrimineren in ernst van de aandoening, en toepasbaar zijn in termen van gebruiksgemak, kosten, prestaties en interpretatie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Charman et al. vonden in een systematische review dat slechts 27% van de onderzoekers die in RCT's bij CE (1994-2001) een 'objectieve' scoring voor ernst van CE als uitkomstmaat van de therapie hanteerden, in hun studie een scoringssysteem toepasten dat al eens eerder

was gepubliceerd [Charman 2003]. Naast een slechte standaardisatie van uitkomstmaten, is er ook een groot gebrek aan validatie van de meetmethoden. Charman en Williams beschreven in 2000 dat van 13 gepubliceerde uitkomstmaten het merendeel onvoldoende getest / gevalideerd was [Charman 2000].

Schmitt et al. publiceerden in 2007 een systematische review om een antwoord te vinden op de vraag welk scoresysteem bij CE het beste kan worden toegepast in klinisch onderzoek en in de dagelijkse praktijk [Schmitt 2007]. In de review van Schmitt et al. werden de psychometrische eigenschappen en gebruiksgemak van de in de literatuur bekende uitkomstmaten voor CE geëvalueerd. De auteurs identificeerden 45 studies met daarin 20 verschillende uitkomstmaten, zowel ingevuld door arts / onderzoeker als zelfscorelijsten door de patiënt.

Tussen de uitkomstmaten bestond er substantiële heterogeniteit in de domeinen meegenomen in de somscore, de items die worden gehanteerd om het domein te meten, het relatieve gewicht van de domeinen in de somscore, schalen gebruikt om de items te meten (bv. 5 punts Likert schaal of VAS- schaal), en de personen die de assessment uitvoeren (arts, patiënt, ouder). De 20 verschillende uitkomstmaten meten dus niet hetzelfde.

Qua psychometrische eigenschappen bleek geen enkele uitkomstmaat aan alle criteria te voldoen om als goed aanbevolen te kunnen worden. Samengevat voldeden de EASI, de SCORAD ('objectieve' ziekte-ernst) en de POEM ('subjectieve' ziekte-ernst) aan de meeste validiteitscriteria, en werden daarom aanbevolen voor toepassing in zowel klinisch onderzoek als in de dagelijkse praktijk. Vijf andere uitkomstmaten (IGADA, NESS, SA-EASI, SASSAD, TIS-score) voldeden weliswaar aan minder criteria maar zijn bestempeld als acceptabel totdat verdere validatie studies beschikbaar zouden komen. De overige 12 uitkomstmaten (BCSS, ADAM, ADASI, OSAAD, SSS, WAZ-S, ADIS, FSSS, Leicester index, RL score, SIS, TBSA) werden niet aanbevolen omdat data over validiteit ontbraken of slecht presteerden als wel gevalideerd. Schmitt et al. bepaalde het gebruiksgemak. De SCORAD voldeed aan de meeste de criteria, maar was tijdrovend (de beoordelingstijd lag tussen de 7 en 10 minuten per patiënt). Bij de TIS-score was de beoordelingstijd gemiddeld minder dan 1 minuut (range 7 tot 170 seconden).

De veelheid aan gepubliceerde scoresystemen en het veelal ontbreken van validatie van scoresystemen gaf aanleiding voor het HOME-initiatief. In dit kader werd binnen de eerste werkgroep (ziekte-ernst) een vervolg gegeven aan de review van Schmitt uit 2007, dit keer toegespitst op het domein 'clinical signs' en toepassing in klinisch onderzoek [Schmitt 2013]. De reviewers includeerden 45 studies met 16 verschillende uitkomstmaten.

Van alle scoresystemen kwamen de EASI en de SCORAD als meest valide en betrouwbare scoresystemen naar voren om de ziekte-ernst van CE vast te stellen. Zij scoorden adequaat op de meeste criteria en kennen als enige een goede 'content validity'. Er werd ook een goede correlatie gevonden tussen EASI en SCORAD ($r = 0,84-0,93$). De SASSAD en de TIS-score voldoen aan enkele belangrijke kwaliteitscriteria, maar de prestaties op andere belangrijke eigenschappen zijn onduidelijk. Mogelijk kunnen deze in de toekomst wel worden aanbevolen als verdere validatiestudies de ontbrekende gegevens positief invullen. Een nadeel ten opzichte van de EASI / SCORAD is met name dat de SASSAD en TIS-score een gemiddelde (i.p.v. goede) 'content validity' hebben, een voordeel van de TIS-score is de korte beoordelingstijd 'acceptability'. Zeven scoresystemen (ADAM, ADQ, BCSS, OSAAD, POEM, SSS, W-AZS) scoren onvoldoende in één van de vereiste OMERACT domeinen en kunnen daarom niet worden aanbevolen. Van deze 7 is de POEM wel betrouwbaar, sensitief en gemakkelijk in gebruik, maar het is wel vooral een symptomenschaal die de 'clinical signs' niet voldoende vastlegt. Voor deze review naar ziekte-ernst voldoet deze schaal dus niet. De overige 5 (PO-SCORAD, SA-EASI, ADASI, unnamed scale 1, unnamed scale 2) zijn nauwelijks gevalideerd.

Binnenkort zullen de aanbevelingen van de HOME werkgroep ten aanzien van de belangrijkste uitkomst, namelijk mate van ziekte ernst, bekend worden (zie

www.homeforeczema.org). Soortgelijke reviews en consensusbijeenkomsten zullen volgen voor de andere 3 domeinen, symptomen, kwaliteit van leven en lange termijn controle.

De focus binnen HOME heeft tot nu toe gelegen op klinische studies. Momenteel wordt er echter ook gediscussieerd over de belangrijkste uitkomst parameters voor de klinische praktijk.

‘Physician-reported assessment’

De EASI en de SCORAD zijn de beste scoresystemen nu beschikbaar voor het meten van ziekte-ernst van CE, en worden het meest toegepast in klinische studies. Bij de SCORAD wordt de uitgebreidheid van het CE met de bekende regel van 9 aangegeven, terwijl 6 intensiteitsparameters (roodheid, oedeem / papels, nattend / crustae, excoriatie, lichenificatie en droge huid) voor één representatieve plaats wordt bepaald. Subjectieve parameters als slapeloosheid en jeuk staan apart en kunnen eventueel worden weggelaten (bij de oSCORAD). Omdat de SCORAD betrekkelijk tijdrovend is om uit te voeren, en het systeem vooral is geëvalueerd bij kinderen, werd de EASI als alternatief ontwikkeld. Op 4 plaatsen (hoofd / hals, armen, romp en benen) wordt de uitgebreidheid geschat, terwijl een score wordt gegeven voor 4 intensiteitsparameters, nl. erytheem, infiltratie / papels, excoriaties en lichenificatie. Een nadeel van de SCORAD is dat de score wordt ingevuld aan de hand van een gemiddeld representatief gebied, terwijl bij de EASI meerdere laesies op het lichaam kunnen worden beschreven. Een nadeel van de EASI is dat er nog geen data beschikbaar zijn voor de classificatie in ernst (mild – matig – ernstig), deze zijn er wel voor de SCORAD [Darsow 2010].

De TIS-score zou eventueel geschikter kunnen zijn voor de dagelijkse praktijk [Schmitt 2013]. De TIS-score is de som van de scores van drie intensiteitsparameters (erytheem, oedeem / papels, excoriatie) op een schaal van 0 tot 3, met daarmee een score variërend van 0-9. De TIS-score is gevalideerd in 7 studies (n=926), hoofdzakelijk onder kinderen, maar ook onder volwassenen. Toch concludeert Schmitt et al. dat de TIS-score beter gevalideerd zou moeten worden [Schmitt 2013]. De TIS-score is gevalideerd t.o.v. de SCORAD in een groep van 126 kinderen, waarbij een positieve correlatie werd gevonden [Wolkerstorfer 1999].

Ook de IGA (Investigator Global Assessment) is een gemakkelijke en snelle score voor toepassing in de dagelijkse praktijk. Er is veel variatie in de beschikbare IGA's, er zijn statische en dynamische varianten. De statische IGA is een evaluatie instrument zonder baseline referentie en correleert mogelijk goed met de EASI in de follow-up van patiënten [Barbier 2004]. De dynamische IGA geeft een verandering weer in de tijd. De IGA wordt gebruikt bij de goedkeuring van geneesmiddelen door de FDA. De IGA wordt veel toegepast in de dagelijkse praktijk en in klinische studies (zelfs soms als gouden standaard gehanteerd), maar validatiestudies ontbreken tot op heden. De meest toegepaste vorm van een statistische IGA is de 6 punts score: 'Clear, Almost Clear, Mild, Moderate, Severe, Very Severe', zonder afzonderlijke score van bijvoorbeeld erytheem, excoriaties en uitgebreidheid. In het kader van HOME loopt momenteel een project om de IGA te standaardiseren en valideren.

De SASSAD score (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis) is primair ontwikkeld als objectieve scoring van de ernst van CE in therapeutische trials. De validiteit van de SASSAD is inmiddels in verschillende clinical trials onderzocht (m.n. naar effect immunosuppressieve middelen), maar is net als de TIS-score nog in afwachting van verdere validatie [Schmitt 2013]. Bij de SASSAD worden 6 intensiteitsparameters gescoord (erytheem, purulentie, excoriaties / crustae, droogheid / schilfering, kloven / fissuren en lichenificatie) op 6 verschillende lichaamsdelen (hoofd / hals, romp, armen, benen, handen en voeten). Er wordt een schaal gebruikt van 0-3 (afwezigheid, mild, matig, ernstig) en de maximum score is 108. Charman et al. onderzochten de inter- and intraobserver variabiliteit van de SASSAD [Charman 2002], door 6 ervaren observatoren te laten scoren bij 6 patiënten met matig tot ernstig CE. De intraclass correlatie coëfficiënt voor de totale scores tussen de 6 observatoren was vrij hoog (0.7), maar interobserver agreement voor de verschillende

individuele componenten was matig tot laag. De maximale intraobserver variatie in de totale SASSAD score was 8 punten. Ook blijkt er een significante correlatie tussen de SASSAD (in artikel benoemd als LSS ernst) en serum TARC (biomarker voor CE ernst) [Hijnen 2004] (zie ook de inleiding van het hoofdstuk 'Diagnostiek').

'Patient-reported assessment'

Naast door de behandelend arts kan de ziekteactiviteit ook gemeten worden door de patiënt zelf. Deze zelfscorelijsten kunnen naast de klinische kenmerken ook de symptomen en de impact op kwaliteit van leven bevatten. Voor de klinische kenmerken kunnen de SA-EASI (self-assessed EASI), de PO-SCORAD (patient-oriented SCORAD) en de POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) gebruikt worden. De POEM kwam in beide reviews van Schmitt als best gevalideerd naar voren, en de POEM werd in de review van Schmitt 2007 aanbevolen in de top 3 van scoresystemen naast de EASI en de SCORAD [Schmitt 2007]. De PO-SCORAD en de SA-EASI zijn de voor patiënten afgeleide versies van de SCORAD en de EASI. De SA-EASI werd in de review van Schmitt et al. als acceptabel bestempeld [Schmitt 2007]. Een andere studie heeft de correlatie gemeten tussen de SASSAD en de SA-EASI bij kinderen ($r=0,43$; $p = <0,001$) [van Velsen 2010]. Ook is er gekeken naar de correlatie SA-EASI en de SCORAD objective ($r=0,61$, $p<0,001$) [van Velsen 2010].

De PO-SCORAD is een relatief nieuw, maar veelbelovend scorestelsel, ontwikkeld door de European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) en onderzocht in een grote Europese populatie [Stalder 2011]. Verder validatie van deze scoresystemen is nodig.

Voor een uitgebreider inzicht in de kwaliteit van leven van de patiënt kan er gebruik gemaakt worden van generieke (bv. SF-36), dermatologie specifieke (bv. DLQI, SKINDEX) en ziekte specifieke vragenlijsten (bv. MELASQOL, IDQoL, CADIS, QoLIAD, DFI [Rehal 2010]). De European Taskforce for Quality of Life adviseert om kwaliteit van leven te meten maar er is nog geen consensus over welk instrument het beste gebruikt kan worden [Prinsen 2013]. In het kader van HOME zal dit nog worden uitgezocht.

Conclusies

(Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen kinderen en volwassenen)

Niveau 1	Er zijn veel scoresystemen voor CE gepubliceerd (>20), waarvan de meeste onvoldoende getest / gevalideerd zijn. A1 Schmitt 2013, Schmitt 2007
Niveau 1	Van alle scoresystemen voor CE voldoen alleen de EASI, POEM en SCORAD aan de criteria voor goede scoresystemen (psychometrische eigenschappen) voor gebruik in zowel klinisch onderzoek als in de dagelijkse praktijk. Gebruiksgemak is hierbij niet als criterium meegewogen. A1 Schmitt 2007
Niveau 4	De TIS-score / SASSAD voldoen aan minder psychometrische eigenschappen dan de EASI / SCORAD, en moeten in de toekomst beter worden gevalideerd. Of ze dan mogelijk acceptabeler en praktischer zijn als 'objectieve' scoresystemen voor toepassing in de dagelijkse praktijk moet dan blijken. D Mening werkgroep
Niveau 4	Er zijn vele varianten van de IGA. De IGA's zijn nog in afwachting van standaardisatie en validatie. IGA is een gemakkelijk en veelvuldig toegepast scoresysteem in de dagelijkse praktijk, en ook in studies worden

	scoresystemen regelmatig tegen (een variant van) de IGA afgezet (soms als 'gouden standaard'). D Mening werkgroep
Niveau 4	In het kader van HOME wordt momenteel een internationale 'core' set ontwikkeld van scoresystemen voor CE voor klinisch onderzoek en dagelijkse praktijk in 4 domeinen: ziekte-ernst, symptomen, kwaliteit van leven en lange termijn controle. D www.homeforeczema.org

Overige overwegingen

De werkgroep onderstreept de noodzaak van scoren van CE-activiteit bij patiënten met CE in de dagelijkse praktijk. Hierbij vindt de werkgroep het met name van belang dat er in ieder geval een vorm van scoren wordt toegepast, zoveel mogelijk dezelfde, en uiteraard bij een patiënt steeds dezelfde voor het vervolgen in de tijd. De werkgroep adviseert hierbij gebruik te maken van een scoring ingevuld door de arts ('objectieve scoring'), in combinatie met een zelfscorelijst en / of kwaliteit van leven vragenlijst ('subjectieve scoring'). Een voordeel is dat deze meting weergeeft wat echt belangrijk is voor de patiënt. Een objectieve en subjectieve meting zijn daarmee complementair. Een nadeel van scoren door de patiënt / ouder is dat de uitkomst gebiased kan zijn als deze wordt beïnvloed door bepaalde coping strategieën, verminderde kwaliteit van leven of co morbiditeit.

Voor de 'objectieve' scoring geldt dat de 'best geteste' EASI en SCORAD voor gebruik in de dagelijkse praktijk erg tijdrovend kunnen zijn. De IGA / TIS-score dan mogelijk meer aangewezen. De IGA is tot op heden in de literatuur niet gevalideerd [Schmitt 2013]. De huisartsen en jeugdartsen hanteren (facultatief) de TIS-score bij bepaling van de ernst en de follow-up van een CE patiënt. Voor de 'subjectieve' scoring is de goed gevalideerde POEM een goed instrument, de PO-SCORAD en SA-EASI zijn nog in afwachting van verdere validatie. Om de kwaliteit van leven gedetailleerd in kaart te brengen kan men daar een specifieke vragenlijst voor gebruiken.

De werkgroep doet bij deze herziening geen uitspraak over een voorkeur voor een bepaald scoresysteem, in afwachting van lopende initiatieven op dit gebied. Enerzijds is de werkgroep in afwachting van de uitkomsten van het HOME initiatief, met aanbevelingen op internationaal niveau voor alle relevante domeinen bij het registreren van ziekteactiviteit bij CE. Ook op landelijk niveau lopen er initiatieven t.a.v. welk scoresysteem geschikt is voor registratie in de dagelijkse praktijk. Een recent ingestelde registratiecommissie van de NVDV (nvdv.nl) zal binnenkort een voorlopig advies uitbrengen over scoren in de praktijk. De werkgroep wil dit advies afwachten.

Aanbevelingen

De werkgroep doet vooralsnog geen uitspraak over de frequentie van en voorkeur voor een scoresysteem, in afwachting van een lopend initiatief (HOME-project). Zodra er op dit gebied een uitspraak wordt gedaan zal de richtlijn op dit punt direct worden herzien.

Ook doet de werkgroep vooralsnog geen uitspraak bij welke patiënten met CE er geregistreerd dient te worden in afwachting van een lopend initiatief (registratiecommissie). Zodra er op dit gebied een uitspraak wordt gedaan zal de richtlijn op dit punt direct worden herzien.

Literatuur

- Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, Eichenfield LF, Cherill R, Hanifin J. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol*. 2004 Jan;150(1):96-102.
- Charman C, Chambers C, Williams H. Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: what exactly are we measuring? *J Invest Dermatol*. 2003
- Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol*. 2000 Jun;136(6):763-9.
- Charman CR, Venn AJ, Williams HC. Reliability testing of the Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis severity score. *Br J Dermatol*. 2002 Jun;146(6):1057-60.
- Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lübke J, Seidenari S, Ring J; European Task Force on Atopic Dermatitis / EADV Eczema Task Force. ETFAD / EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Mar;24(3):317-28.
- Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, Lebre C, De Jong E, Bruijnzeel-Koomen C, Knol E. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell- attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Feb;113(2):334-40.
- Prinsen CA, de Korte J, Augustin M, Sampogna F, Salek SS, Basra MK, Holm EA, Nijsten TE; EADV Taskforce on Quality of Life. Measurement of health-related quality of life in dermatological research and practice: outcome of the EADV Taskforce on Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Oct;27(10):1195-203.
- Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*. 2011 Apr 13;6(4):e17520.
- Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P; Harmonising Outcome Measures for Atopic Dermatitis (HOME) Initiative. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Dec;132(6):1337-47.
- Schmitt J, Langan S, Williams HC; European Dermato-Epidemiology Network. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1389-98.
- Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, Oranje A, Deleuran M, Cambazard F, Svensson A, Simon D, Benfeldt E, Reunala T, Mazereeuw J, Boralevi F, Kunz B, Misery L, Mortz CG, Darsow U, Gelmetti C, Diepgen T, Ring J, Moehrenschrager M, Gieler U, Taïeb A; PO-SCORAD Investigators Group. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*. 2011 Aug;66(8):1114-21.
- van Velsen SG, Knol MJ, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. The Self-administered Eczema Area and Severity Index in children with moderate to severe atopic dermatitis: better estimation of AD body surface area than severity. *Pediatr Dermatol*. 2010 Sep-Oct;27(5):470-5.
- Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. *Acta Derm Venereol*. 1999 Sep;79(5):356-9.

Ontwikkeling astma en allergische rinitis (2007)

Uitgangsvraag: Hoe groot is de kans op het ontwikkelen van astma en allergische rinitis voor patiënten met CE en welke consequenties heeft dit?

Inleiding

Op het spreekuur wordt regelmatig de vraag gesteld hoe groot de kans is dat de CE-patiënt astma of allergische rinitis ontwikkelt en hoe deze kans eventueel verlaagd kan worden. Het antwoord op deze vraag is tot op heden niet makkelijk te geven.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur werden 7 referenties gevonden: één retrospectieve studie, 6 prospectieve follow-up studies en één gerandomiseerde trial waarvan de placebo-arm voor de beantwoording van deze vraag gebruikt kan worden (zie bijlage C voor de evidence-tabel).

In de retrospectieve studie werden 16.333 kinderen met een leeftijd tussen de 6 en 7 jaar bestudeerd met de vraag welke risicofactoren van belang zijn bij de verschillende patronen van wheezing. Er bleek een sterkere associatie ($p < 0,0001$ voor het verschil) te bestaan tussen het gehad hebben van CE en het ontstaan van persisterend wheezing ($OR = 3,89$ ($95\%CI = 3,09-4,21$)) of late-onset wheezing (in deze studie gedefinieerd als klachten ontstaan na de leeftijd van 2 jaar) ($OR = 2,96$; $95\%CI = 2,40-3,66$), welke beide geassocieerd worden met astma [Rusconi 1999].

Bij de prospectieve follow-up studies betrof het in 3 gevallen geboortecohortstudies [Tariq 1998, Bergmann 1998, Rhodes 2001]. De follow-up duur in deze studies bedroeg achtereenvolgens 4, 5 en 22 jaar. In de laatst genoemde studie werden de data ook geanalyseerd toen de participanten 5 jaar oud waren [Rhodes 2001]. In een ongeselecteerd geboortecohort met 1536 participanten ontwikkelde 32% van de kinderen met CE ook astma op de leeftijd van 4 jaar in vergelijking tot 5,4% in de groep kinderen zonder CE ($p < 0,001$) [Tariq 1998]. In hetzelfde cohort ontwikkelde 15,6% van de kinderen met CE rinitis, hetgeen vermeld is significant te zijn, zonder dat een percentage opgegeven is voor het ontwikkelen van rinitis bij de kinderen zonder CE ($p < 0,001$ volgens de tekst). In een andere studie werden 499 hoog-risico en 815 niet-hoog-risico kinderen uit een Duits geboortecohort vervolgd [Bergmann 1998]. Hoog-risico was gedefinieerd als minstens 2 atopische familieleden en / of een navelstrengbloed $IgE > 0,9$ kU / l en de niet-hoog-risico kinderen waren de in het cohort overgebleven kinderen gekarakteriseerd door ofwel één, of geen familielid met atopie en een navelstrengbloed $IgE < 0,9$ kU / l.

De OR voor sensibilisatie voor aero allergenen op de leeftijd van 5 jaar bij kinderen met CE in de eerste 3 maanden bedroeg 8,87 ($95\%CI = 2,41-32,61$). De OR voor 'allergic airway disease' (=AAD, gedefinieerd als de aanwezigheid van astma of allergische rhinoconjunctivitis) bij kinderen met CE in de eerste 3 maanden bedroeg 1,81 ($95\%CI = 0,96-3,43$), de OR voor AAD bij kinderen met CE in de eerste 3 levensmaanden plus minimaal 2 familieleden met atopie bedroeg 4,64 ($95\%CI = 1,72-12,55$) [Bergmann 1998]. In een geselecteerd hoog-risico geboortecohort (gedefinieerd als 'een of beide ouders bekend met de diagnose astma, hooikoorts, of beide') met 100 participanten ontwikkelde 48% CE en 28% klachten van wheezing op de leeftijd van 2 jaar en 25% astma (gedefinieerd als klachten van wheezing plus een positieve bronchiale hyperreactiviteitstest) op de leeftijd van 22 jaar. CE vóór de leeftijd van 2 jaar bleek niet geassocieerd te zijn met astma op de volwassen leeftijd.

Echter, deze studie kende een loss to follow-up groter dan 20% en de uitkomstmaat was subjectief. Risicofactor voor het optreden van astma op de leeftijd van 22 jaar was een positieve huidtest voor koemelk of kippenewit of beide positief ($OR = 10,7$; $95\%CI = 2,1-55,1$) [Rhodes 2001].

In drie andere follow-up studies werden kinderen met de diagnose CE vervolgd gedurende 4, 7 en 11 jaar [Ohshima 2002, Gustafsson 2000, Linna 1992]. In de eerstgenoemde studie

werd bij 169 kinderen met CE jonger dan 12 maanden, na 4 jaar bij 45% symptomen van astma gevonden en was bij 35% een dokters diagnose van astma gesteld. Risicofactoren voor het ontwikkelen van astma waren een familieanamnese van CE (OR=3,7; 95%CI=1,73-8,26), verhoogd specifiek IgE tegen huisstofmijt voor de leeftijd van 12 maanden (OR=4,16; 95%CI=1,17-14,70) en verhoogd specifiek IgE tegen huisstofmijt tijdens follow-up (OR=3,88 (95%CI=2,52-9,90) [Ohshima 2002].

In een andere studie werd bij 100 kinderen met CE met een leeftijd tussen de 4 en 35 maanden, na 7 jaar bij 43% minimaal 3 periodes met klachten van bronchusobstructie en bij 50% minstens 2 periodes van allergische rhinoconjunctivitis vastgesteld door een dokter. Risicofactoren voor het optreden van astma op de leeftijd van 7 jaar waren een positieve familieanamnese voor CE (OR=2,9; 95%CI=1,2-6,9), een hoge initiële CE-score (OR=2,6; 95%CI=1,1-6,1) en een positieve reactie op een allergeen-specifieke IgE-voedselmix (koemelk, kippeneiwit, tarwe, pinda, soja en kabeljauw) (OR=5,0; 95%CI=1,9-12,8) [Gustafsson 2000].

De derde studie werd verricht bij 40 kinderen die voor de leeftijd van 24 maanden waren opgenomen vanwege: CE dat onvoldoende reageerde op lokale behandeling met dermatocorticosteroïden, de behandeling thuis niet te kunnen geven, secundaire infectie van de huid, de noodzaak tot het doen van aanvullend onderzoek naar een onderliggende allergologische of immunologische oorzaak. Na 11 jaar werden klachten gemeld van wheezing gedurende het laatste jaar bij 53% en van allergische rinitis bij 78% van deze kinderen [Linna 1992]. Vanwege de opname-indicatie betreft het hier waarschijnlijk een selectie van kinderen met meer dan gemiddeld ernstig CE en zijn de data van prevalentie van astma en allergische rinitis uit deze studie niet zonder meer te extrapoleren naar kinderen met CE die de Nederlandse 1e en 2e lijns poliklinieken bezoeken. Het vóórkomen van astma of allergische rinitis was in deze studie niet geassocieerd met de ernst van het CE.

In een gerandomiseerde trial naar het effect van een antihistaminicum op het ontwikkelen van astma bij kinderen met CE kregen 397 kinderen een placebo. In deze groep werd op de leeftijd van 36 maanden bij 50,4% van de participanten de diagnose astma gesteld. Risicofactoren voor het ontwikkelen van astma waren baseline sensibilisatie tegen kippenei, huisstofmijt en graspollen [Warner 2001]. In een recent gepubliceerde 7-jaars evaluatie van een Duits geboortecohort (1123 kinderen) was de prevalentie van CE op de leeftijd van 2 jaar ruim 21% (CE op deze leeftijd werd in deze studie 'early eczema' genoemd en afgekort tot EAD) [Illi 2004]. Risicofactoren voor het ontwikkelen van astma ('current wheeze') of bronchiale hyperreactiviteit op de leeftijd van 7 jaar waren vroeg optredende astma-achtige klachten ('early wheeze' = EW: respectievelijk OR=2,07 (95%CI=1,11-3,85) en OR=1,93 (95%CI=1,09-3,39)) en sensibilisatie op de leeftijd van 2 jaar. Bij de laatst genoemde risicofactor bleek de OR voor respectievelijk astma en bronchiale hyperreactiviteit het hoogst te zijn bij een sensibilisatie voor minimaal 1 veel voorkomend type (kippenei, koemelk of graspollen) plus een minder vaak voorkomend type (tarwe, kat, huisstofmijt, soja of berk) (respectievelijk OR=6,32 (95%CI=2,83-14,10) en OR 4,05 (95%CI=1,71-9,57)).

Bij kinderen met EAD bleek een positieve sensibilisatie van het minder vaak voorkomende type een sterkere risicofactor voor de ontwikkeling van astma dan een sensibilisatie van het veel voorkomende type, los van of er sprake was van EW. Na analyse bleek dat EAD alleen, geen risicofactor was voor astma of bronchiale hyperreactiviteit, zelfs niet als de ernst van het CE betrokken werd in de analyse. Alvorens deze conclusie over te nemen zullen andere studies moeten uitwijzen of de associatie tussen astma en EAD inderdaad toe te schrijven is aan sensibilisatie.

(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 1	Bij kinderen met CE komt astma relatief vaak voor (30-45% van de kinderen met CE van 4-7 jaar). De kans hierop is mogelijk groter als het CE ernstig is. Dit geldt ook voor rinitis (15-50% bij zelfde leeftijdsgroep). A2 Tariq 1998, Gustafsson 2000, Linna 1992
Niveau 2	De kans op astma en allergische rinitis bij kinderen met CE is groter bij een positieve familieanamnese voor atopie. B Bergman 1998 A2 Gustafsson 2000

Aanbeveling

Bij de behandeling en begeleiding van kinderen met CE is het belangrijk zich te realiseren dat zij vaak ook last hebben van astma en / of rinitis

Literatuur

- Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP, Wahn V, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. Clin Exp Allergy 1998;28:965-70.
- Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. Allergy 2000;55:240-5.
- Illi S, Mutius von E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7. J Allergy Clin Immunol 2004;113:925-931.
- Linna O, Kokkonen J, Lahtela P, Tammela O. Ten-year prognosis for generalized infantile eczema. Acta Paediatr 1992;81:1013-6.
- Ohshima Y, Yamada A, Hiraoka M, Katamura K, Setsuko I, Hirao T, et al. Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year followup study. Ann All Asthma Immunol 2002;89:265-70.
- Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: A birth cohort study of subjects at risk. J Allergy Clin Immunol 2001;108:720-5.
- Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccione G, et al. Risk factors for early, persistent and late-onset wheezing in young children. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1617-22.
- Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. J Allergy Clin Immunol 1998;101:587-93
- Warner JO. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. J Allergy Clin Immunol 2001;108:929-37.

Specifiek IgE bepaling (2007)

Uitgangsvraag: Vanaf welke leeftijd kan een bepaling van specifiek IgE worden uitgevoerd?

Inleiding

Eerder uitgebrachte richtlijnen, standaarden en wetenschappelijke notities geven verschillende adviezen m.b.t. de leeftijdsgrens waaronder een bepaling van specifiek IgE niet uitgevoerd zou kunnen worden. De NHG-standaard 'voedselovergevoeligheid bij zuigelingen' uit 2010 wordt een voedselmix test (= multiële (allergeen) specifieke IgE-bepaling) afgeraden in de 1e lijn, en wordt er verwezen naar de 2e of 3e lijn indien deze test gewenst is. In geen van beide documenten wordt een uitspraak gedaan over een leeftijdsgrens.

Een notitie van de Sectie Kindergeneeskunde van de Europese Academie voor Allergie en Klinische Immunologie geeft aan dat er zowel voor de huidtest als de bepaling van IgE in serum geen leeftijdsgrens bestaat, waaronder deze tests niet uitgevoerd kunnen worden [Host 2003].

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is een groot aantal onderzoeken verricht waarbij specifiek IgE bij kinderen is bepaald. In vrijwel alle studies, waarin de hoeveelheid specifiek IgE in serum is onderzocht, werd gebruik gemaakt van reagentia en apparatuur van de firma Phadia (vroeger Pharmacia genoemd). De thans gebruikte UniCAP en ImmunoCAP methode zijn ongeveer een factor 3 gevoeliger dan de tot omstreeks 1990 gebruikte test voor specifiek IgE (Phadebas RAST) [Jeep 1992, Toorenenbergen 1994]. Studies, waarin de minder gevoelige Phadebas RAST is toegepast, zijn buiten beschouwing gelaten.

Uit de literatuur werden 17 studies geselecteerd, waarin specifiek IgE is bepaald bij kinderen met een leeftijd jonger dan 5 jaar. De onderzochte populaties bestaan uit a) ongeselecteerde kinderen; b) kinderen met een verhoogd risico op allergie; c) kinderen met symptomen van allergie en d) kinderen met een positieve orale provocatie op voedingsmiddelen (zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Ongeselecteerde kinderen

De Jong et al. onderzochten het effect van korte blootstelling aan koemelk bij ongeselecteerde zuigelingen op het serum specifiek IgE gehalte op 1-jarige leeftijd. 8% van de kinderen bleek op 1-jarige leeftijd IgE gevormd te hebben (allergeen)specifieke IgE-bepaling klasse 2 of hoger) tegen 1 of meer allergenen. Er werd geen effect van bijvoeding met koemelk gevonden [De Jong 1998]. Nickel et al. vonden bij 9% van ongeselecteerde kinderen IgE tegen kippenei, en IgE tegen koemelk bij 7% [Nickel 1997]

Negele et al. vonden op een leeftijd van 2 jaar bij 14,5 % van de via keizersnede geboren kinderen specifiek IgE tegen 1 of meer allergenen [Negele 2004]. Dit verschilde niet significant van de 11,8% sensibilisatie, die bij normaal geboren kinderen werd gevonden. Wickman vond bij 22% van ongeselecteerde kinderen specifiek IgE op een leeftijd van 4 jaar [Wickman 2005].

Kinderen met een verhoogd risico op allergie

Bij kinderen met verhoogd risico (één ouder met rinitis of astma) werd op een leeftijd van 1 jaar bij 18,6% IgE tegen kippenei gevonden, en IgE tegen koemelk bij 11,1% [Gern 2004]. In de PIAMA studie (Nederland) werd bij 28% van kinderen met een verhoogd risico (moeder met allergie) op een leeftijd van 1 jaar IgE tegen koemelk of kippenei gevonden, en bij 3% IgE tegen kat, hond of huisstofmijt [Kerkhof 2005]. Op 4 jarige leeftijd werd bij 28% van deze kinderen IgE tegen melk of ei gevonden, en bij 17% IgE tegen kat, hond of huisstofmijt [Kerkhof 2005].

Kinderen met symptomen van allergie

Bij kinderen met ernstig CE vonden Illi et al. op een leeftijd van 2 jaar bij 56,6% IgE tegen één of meer allergenen; bij 21,7% van kinderen met een leeftijd van 2 jaar zonder CE werd allergeen-specifiek IgE gezien [Illi 2004]. Han et al. vonden bij 51,5% van kinderen met CE, 1-4 jaar oud, IgE tegen kippenei, bij 31,2% IgE tegen koemelk. In 51% van de sera van kinderen jonger dan één jaar werd IgE tegen een mengsel (fx5) van voedingsmiddelen gevonden [Toorenenbergen 1998, Han 2004]. Sensibilisatie voor latex kan reeds vóór een leeftijd van 1 jaar middels serologisch allergieonderzoek aantoonbaar zijn [Kimata 1999].

Kinderen met een positieve orale provocatie op voedingsmiddelen

Hill et al. vonden bij 96,6 % van kinderen met een leeftijd kleiner dan 2 jaar en een positieve provocatie op kippenei, specifiek IgE tegen kippenei [Hill 2004]. Bij een positieve provocatie op koemelk werd bij 91,2% specifiek IgE tegen koemelk gevonden. Andere onderzoekers

vonden vergelijkbare percentages [Boyano-Martinez 2001, Garcia-Ara 2001, Niggeman 1999, Celik-Bilgili 2005].

Diverse studies laten zien dat er reeds op een leeftijd van 1 jaar specifiek IgE in serum gevonden kan worden [de Jong 1998, Gern 2004, Kotaniemi 2003, Garcia-Ara 2001, van Toorenenbergen 1998, Nickel 1997, Kimata 2004]. Bij minstens 34% van kinderen jonger dan 4,8 maanden en een positieve open provocatie met koemelk werd in het serum IgE tegen koemelk gevonden [Garcia-Ara 2001]. Bij 2(1) (het aantal patiënten met specifiek IgE > 10 kU / l tegen één of meer allergenen) van 15 kinderen jonger dan drie maanden werd specifiek IgE gevonden; één 44-dagen oud kind had 28,9 kU / l IgE tegen koemelk [van Toorenenbergen 1988]. Op een leeftijd van 3-6 maanden werd bij 13(5) van 36 kinderen, bij 7-9 maanden bij 23(10) van 62 kinderen, en bij 10-12 maanden bij 21(9) van 65 kinderen specifiek IgE gevonden. Lack et al. vonden geen specifiek IgE tegen pinda in navelstrengbloed van 23 kinderen, die op een gemiddelde leeftijd van 2 jaar een klinisch manifeste allergie voor pinda hadden [Lack 2003].

De klinische betekenis van allergeen-specifiek IgE

Een positief resultaat (> 0,35 kU / L) van een bepaling van allergeen-specifiek IgE wijst op immunologische sensibilisatie voor het allergeen. Voor het optreden van klachten bij blootstelling aan allergeen bij IgE- afhankelijke allergie spelen andere factoren naast specifiek IgE een rol, waaronder hyperreactiviteit van het eindorgaan. Uit een positief resultaat voor een bepaling van specifiek IgE tegen bv. voedingsmiddelen mag derhalve niet geconcludeerd worden dat het betreffende product vermeden dient te worden. Zo was de specificiteit van een positief resultaat (> 0,35 kU / L) van de bepaling van IgE tegen ei 38%, 77% en 51% [Niggeman 1999, Garcia-Ara 2001 en Celik-Bilgili 2005]. Voor IgE tegen koemelk werd een specificiteit van respectievelijk 38%, 56% en 53% gevonden. De mediane leeftijd was in deze drie studies 21, 5 resp. 16 maanden. Wel is er voor koemelk, kippenei en pinda een relatie gevonden tussen de hoeveelheid specifiek IgE in serum en de kans op het optreden van symptomen bij voedsel provocatie op een mediane leeftijd van 16 maanden [Celik-Bilgili 2005] en een mediane leeftijd van 3,8 jaar [Sampson 2001]. In verband hiermee wordt aanbevolen het resultaat van onderzoek naar allergeen-specifiek IgE in kwantitatieve eenheden te rapporteren (niet uitsluitend als klasse van een (allergeen-)specifieke IgE-bepaling).

(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 4	Er is geen leeftijdsgrens voor het bepalen van IgE en allergeen-specifiek IgE in het serum. D Host 2003
Niveau 3	Bij meer dan 80% van kinderen < 1 jaar en een positieve provocatie op koemelk is specifiek IgE tegen koemelk aantoonbaar. C Garcia-Ara 2001
Niveau 3	Bij meer dan 90% van kinderen < 2 jaar en een positieve orale provocatie op kippenei is specifiek IgE tegen kippenei aantoonbaar. C Boyano-Martinez 2001

Niveau 3	Naarmate de hoeveelheid specifiek IgE op voedselallergenen -met name kippenei, koemelk en pinda- in serum hoger is, neemt de klinische relevantie (positieve orale provocatie) toe. C Celik-Bilgili 2005, Sampson 2001
-----------------	---

Overige overwegingen

Er zijn geen publicaties gevonden, waarin waarden van specifiek IgE bij kinderen onder de 5 jaar werden gerapporteerd wanneer gebruik wordt gemaakt van de in 2001 geïntroduceerde bepaling van IgE op het Immulite 2000 systeem (DPC), of op de later geïntroduceerde ADVIA centaur (Bayer). Onderzoek bij volwassenen laat een goede correlatie zien tussen resultaten, verkregen met het ImmunoCAP systeem en het Immulite 2000 systeem [Ollert 2005] of het ADVIA Centaur systeem [Petersen 2004]. Verondersteld mag worden dat bepaling van specifiek IgE bij kinderen globaal vergelijkbare resultaten zal geven bij gebruik van bovengenoemde drie systemen. Als gevolg van verschillen in uitgangsmateriaal en immuno-assay procedure kunnen er voor individuele sera soms verschillende resultaten worden gevonden bij analyse van allergeen-specifiek IgE met apparatuur / reagentia van verschillende leveranciers. Deelname aan een nationaal extern kwaliteitscontroleprogramma (SKML) biedt laboratoria zicht op precisie van en verschillen tussen resultaten van onderzoek naar specifiek IgE bij toepassing van systemen van verschillende leveranciers.

Aanbeveling

Op iedere leeftijd kan, op indicatie, allergeen specifiek IgE bepaald worden.

Literatuur

- Boyano-Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, Martín-Muñoz F, Martín-Esteban M. Validity of specific IgE antibodies in children with egg. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464 - 1469.
- Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Noconw M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268–273.
- de Jong MH, Scharp-van der Linden VTM, Aalberse RC, Oosting J, Tijssen JPG, de Groot CJ. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998;79:126–130.
- García-Ara MC, Boyano-Martínez T, María Díaz-Pena T, Martín-Muñoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
- Gern JE, Reardon C, Hoff S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:307-14.
- Han DK, Kim MK, Yoo JE, Choi SY, Kwon BC, Sohn MH, et al. Food sensitisation in infants and young children with atopic dermatitis. *Yonsei Medical Journal* 2004;45:803-809.
- Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435-441.
- Høst A, Andrea S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559-69.
- Illi S, Mutius von E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-931.
- Jeep S, Kirchhof E, O'Connor A, Kunkel G. Comparison of the Phadebas RAST with the Phadia CAP system for insect venom. *Allergy* 1992;47:212-217.
- Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, de Jongste JC, Aalberse RC, Brunekreef B, et al. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: the PIAMA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:10-18.
- Kimata H. Increased serum levels of soluble adhesion molecules in young children with atopic dermatitis. *Eur J Pediatr*. 1999 Jun;158(6):529-30.
- Kimata H. Latex allergy in infants younger than 1 year. *Clin Exp Allergy* 2004;34: 1910-1915.

- Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, and Korppi, Allergen-Specific Immunoglobulin E Antibodies in Wheezing Infants: The Risk for Asthma in Later Childhood. *Pediatrics* 2003;111:255–261.
- Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *New Engl J Med* 2003;348:977-985.
- Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, et al. Mode of delivery and the development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:48–54.
- Nickel R, Kulig M, Forster S, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of 12 months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-617.
- Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-96.
- Ollert M, Weissenbacher S, Rakoski J, Ring J. Allergen-specific IgE measured by a continuous random-access immunoanalyzer: interassay comparison and agreement with skin testing. *Clin Chem* 2005;51:1241-1249.
- Petersen AB, Gudmann P, Milvang-Gronager P, Morkeberg R, Bogestrand S, Linneberg A, Johansen N. Performance of a specific IgE assay developed for the ADVIA centaur immunoassay system. *Clin Biochem* 2004;37:882-892.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
- Toorenenbergen van AW. Standaardisatie van CAP- en disk-RAST. *Tijdschr NVKC* 1994;19:55-58.
- Toorenenbergen van AW, Dijk van G. Doelmatigheid van mengsel-RAST's bij oriënterend serologisch onderzoek van patiënten met een mogelijke allergie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:855-859.
- Wickman M, Lilja G, Söderström L, van Hage-Hamsten M, Ahlstedt S. Quantitative analysis of IgE antibodies to food and inhalant allergens in 4-year-old children reflects their likelihood of allergic disease. *Allergy* 2005;60:650-657.

Allergologische diagnostiek (2014)

Uitgangsvraag: Wat is de klinische relevantie van (gecombineerde) allergologische diagnostiek bij CE?

Inleiding

Bij 70-80 % van de patiënten met CE is sprake van een sensibilisatie (aantoonbaar IgE) voor inhalatieallergenen en / of voedselallergenen. Patiënten met CE willen meestal geïnformeerd zijn over hun allergie status in de hoop dat vermindering van het betreffende allergeen een gunstig effect heeft op het beloop van hun CE. Bij contact met een of meerdere van deze allergenen (via inhalatie en / of ingestie) zal een klein deel van deze patiënten ook inderdaad allergische klachten ontwikkelen. In die gevallen gaat het om een acute allergische reactie die meestal binnen een uur ontstaat na contact met het allergeen met klachten van de slijmvliezen, (luchtwegen, ogen en / of tractus digestivus), en / of een urticariële reactie van de huid. Veel moeilijker is te beoordelen of het beloop van het CE ook beïnvloed wordt door contact met de betreffende allergenen. Bij het deel van de patiënten met CE die geen acute allergische reacties ervaren na contact met het allergeen, is de vraag over klinische relevantie van allergologische diagnostiek nog moeilijker te beantwoorden.

De vragen die wij in dit hoofdstuk beantwoorden zijn:

- Wat is de klinische betekenis van een sensibilisatie voor een of meerdere allergenen op het (beloop van) het CE?
- Is een combinatie van verschillende vormen van diagnostiek beter in staat de klinische betekenis te voorspellen?

Testen

Voor het aantonen van de aanwezigheid van allergeen specifiek IgE wordt in de praktijk gebruik gemaakt van huidtesten en serologisch IgE onderzoek.

1. Huidtesten

Voor het verrichten van een huidtest wordt de huidpriktest gebruikt (ook wel de Skin Prick Test (SPT) genoemd). Deze laatste techniek wordt in Nederland het meest toegepast. Wat betreft de allergenen kan gebruik gemaakt worden van commerciële extracten en verse producten. Van de commerciële extracten zijn de meeste dierlijke allergenen gestandaardiseerd, evenals stabiele plantaardige allergenen als berkenpollen, graspollen, pinda, noten en enkele zaden. Veel fruit en groentesoorten bevatten extracten van instabiele allergenen en zijn voor het merendeel niet gestandaardiseerd.

In de studies over de diagnostische accuratesse van het testen op allergenen is meestal de SPT als indextest meegenomen. In de onderzochte studies wordt vrijwel uitsluitend gebruik gemaakt van algemeen gebruikte inhalatieallergenen (zoals huisstofmijt, graspollen, berkenpollen en kat) en voedselallergenen (zoals koemelk, kippenei en pinda). In enkele studies is gebruik gemaakt van verse producten [Roehr 2001, Osterballe 2004, Hansen 2004], in de overige studies van commerciële preparaten [Darsow 2004, Darsow 1999, Sampson 2001, Hansen 2004, Seidinari 2003]. Indien gebruik is gemaakt van verse producten zijn in geen van de studies gegevens vermeld over resultaten bij controle personen. Over de standaardisatie van de verschillende allergenen van de gebruikte firma's wordt vrijwel nooit iets vermeld. Aangenomen moet worden dat deze gestandaardiseerd zijn. Daarnaast is in enkele studies gebruik gemaakt van soja, wat niet bij alle firma's een gestandaardiseerd allergeen is.

2. Serologisch IgE onderzoek (sIgE)

In vrijwel alle studies wordt gebruik gemaakt van de CAP-FEIA techniek (fluorescentie enzym immunoassay) van de fabrikant Phadia/ThermoScientific. Slechts 2 studies maken gebruik van een andere techniek [Ingordo 2002, Ingordo 2004].

1. Inhalatieallergenen

Voor de inhalatieallergenen kunnen de volgende testen als referentietest worden gebruikt: anamnese, distributiepatroon van het CE, Atopy Patch Test (APT), bronchiale inhalatieprovocatie test, al dan niet in combinatie.

a. Anamnese

In de studies waarbij de anamnese wordt gebruikt, is dit gebeurd door te vragen of de patiënt een verergering van het CE bemerkt bij expositie aan het allergeen. De anamnese is sterk afhankelijk van de opmerkzaamheid van de patiënt. In een aantal gevallen is gebruik gemaakt van dagboekgegevens. Dit heeft als theoretisch voordeel dat de subjectieve retrospectieve kleuring van causale relaties wat minder zou kunnen zijn. Wat betreft de relatie tussen allergeen en klachten is het de vraag in hoeverre de anamnese betrouwbaar is. Bij directe klachten als rhinoconjunctivitis, astma en urticaria na expositie aan dieren lijkt de anamnese betrouwbaar. De anamnese naar de relatie tussen allergeen expositie en het optreden van eczematieuze reacties is minder betrouwbaar. Dit hangt mogelijk samen met het onbekende tijdsinterval tussen expositie en toename van het CE. Bovendien verloopt het CE altijd met remissies en exacerbaties. Bij seizoensgebonden rinitis is er een verergering in het voorjaar en de zomer, maar exacerbaties van het CE zouden in deze periode ook toegeschreven kunnen worden aan bijvoorbeeld klimatologische omstandigheden of aan virale infecties of stress. Bij huisstofmijt kan gevraagd worden naar klachten in vroege herfst en effect van verblijf elders, maar ook in dit geval dient bij de anamnese evenzeer rekening gehouden te worden met bijvoorbeeld klimatologische omstandigheden.

b. Distributiepatroon van het CE bij lichamelijk onderzoek

In een enkele studie is, vaak naast de anamnese, ook het distributiepatroon van het CE op het lichaam meegenomen. Er wordt een onderscheid gemaakt in een zogenoemde 'air-exposed pattern', waarbij het CE zich met name bevindt op aan lucht blootgestelde lichaamsdelen zoals hoofd en extremiteiten, en het zogenoemde 'covered-sites pattern', waarbij het CE zich vooral bevindt op de door kleding bedekte lichaamsdelen zoals de romp.

c. APT

Bij deze test wordt het allergeen op de huid geplakt, conform het principe van de plakproef met contactallergenen zoals bijvoorbeeld nikkel. Deze techniek is ontwikkeld om specifiek de expositie van het allergeen op de huid te beoordelen. Er wordt verondersteld dat dit model beter in staat is om specifiek de (late) eczemateuze reacties op te sporen. Er zijn methodologisch grote verschillen in de uitvoering van de APT tussen de verschillende centra. De APT techniek voor inhalatieallergenen is redelijk gestandaardiseerd, daarentegen is de APT techniek voor voedselallergenen tot op heden niet gestandaardiseerd. Bovendien wordt gebruik gemaakt van verschillende afleestekniken. Er zijn verschillende richtlijnen volgens welke gewerkt wordt (EAACI, ICDRG), die vervolgens in diverse studies ook weer met modificaties zijn toegepast.

d. Bronchiale inhalatieprovocatie met allergeen

De bronchiale inhalatieprovocatie test is niet gestandaardiseerd voor CE.

2. Voedselallergenen

Voor acute huidreacties is de 'dubbelblinde placebogecontroleerde voedsel provocatie' (DBPCVP) de gouden standaard. De vraag is of anamnese, APT en / of Skin Application Food Test (SAFT), al dan niet in combinatie, een toename van het CE kunnen voorspellen. Er zijn weinig aanwijzingen dat het distributiepatroon van het CE een rol speelt bij de diagnostiek van een voedselallergie. Bovendien lukt het vaak niet een specifiek voedingsallergeen te achterhalen dat de klachten veroorzaakt dan wel verergert. Een rol hierin speelt dat, afgezien van het feit dat verschillende voedingsmiddelen vaak samen genuttigd worden, er ook sprake kan zijn van verborgen allergenen, bijvoorbeeld noten in chocolade of eieren in koekjes.

a. Anamnese

In de studies waarbij de anamnese als referentietest wordt gebruikt, wordt aan de patiënt gevraagd of hij / zij een verergering van het CE bemerkt hebben na inname van voedsel. Het is de vraag in hoeverre de anamnese betrouwbaar is. De anamnese is namelijk afhankelijk van de opmerkzaamheid van de patiënt. In een aantal gevallen is gebruik gemaakt van dagboekgegevens. Dit heeft als theoretisch voordeel dat de subjectieve retrospectieve kleuring van causale relaties wat minder zou kunnen zijn. Bij voeding is echter lang niet altijd duidelijk dat de klachten worden veroorzaakt door een specifiek allergeen. Afgezien van het feit dat verschillende voedingsmiddelen vaak samen genuttigd worden, kan er ook sprake zijn van verborgen allergenen (vb. noten in chocolade, eieren in koekjes). Daarnaast is het de vraag in hoeverre de anamnese betrouwbaar is. Directe klachten als voedselallergie, urticaria en anafylactische klachten zouden door het meestal korte tijdsbestek tussen inname en ontstaan van klachten, nog redelijk betrouwbaar gemeld kunnen worden. Voor late reacties is dit een stuk minder betrouwbaar omdat het niet bekend is wat het tijdsinterval zou moeten zijn tussen expositie en toename van het CE. Bovendien verloopt het CE vaak met remissies en exacerbaties.

b. De Atopy patch test (APT)

Zie hiervoor de tekst bij 'inhalatieallergenen'.

c. *De skin application food test (SAFT)*

De SAFT is gebaseerd op het optreden van contact urticaria na contact van het voedingsmiddel met de huid. Er wordt weinig gebruik van gemaakt. Het idee is dat het vooral bij kleine kinderen gebruikt kan worden ter vervanging van de skin prick test. De relatie met het optreden van late eczemateuze reacties is niet goed onderzocht.

d. *Provocatie onderzoek*

De gouden standaard voor voedselprovocatie onderzoek is een DBPCVP. Men heeft recent geprobeerd de gebruikte techniek / methodologie te standaardiseren [Bindsvle-Jensen 2004] voor het aantonen van acute allergische reacties, maar niet voor late eczemateuze reacties. De uitkomsten van studies waarin gebruik is gemaakt van open provocatie onderzoek [Osterballe 2004, Hansen 2004, Seidnari 2003] of methodologisch niet correct uitgevoerde DBPCVP's [Sampson 2001, Sampson 1999] zijn onbetrouwbaar. De voorspellende waarde van een negatieve provocatie ter uitsluiting van een voedselovergevoeligheid is echter wel betrouwbaar in deze studies, mits de observatie lang genoeg is geweest.

Resultaten

De studies ter beantwoording van de gestelde vraag over de klinische betekenis van een sensibilisatie voor een of meerdere allergenen op het (beloop van) het CE zijn wisselend van kwaliteit. Er zijn slechts enkele patiëntcontrole-studies. Als er controlegroepen werden meegenomen, wisselde de samenstelling van de controlegroepen sterk. De studies verschillen in de soort en het aantal testen waarmee vergeleken wordt. Er is geen gouden standaard voor het vaststellen van een exacerbatie van CE. Voor het beoordelen van de invloed van allergeenexpositie op het beloop van het CE zijn in studies de volgende criteria gehanteerd;

- Voor inhalatieallergenen: anamnese en / of distributiepatroon en de inhalatie provocatie.
- Voor voedselallergenen: voedselprovocatie (bij voorkeur dubbelblind en placebogecontroleerd verricht en bij voorkeur met lange gestandaardiseerde observatie periode) en anamnese.

Ook in de tabellen is onderscheid tussen inhalatieallergenen en voedselallergenen doorgevoerd, met als verdere onderverdeling de verschillende referentietesten.

Inhalatieallergenen

Er zijn 2 studies waarbij gebruik wordt gemaakt van de anamnese als referentietest, beide multicenter. In de studie van Darsow et al. kon, afhankelijk van het allergeen, slechts 20-34% van de mensen een relatie aangeven tussen expositie aan het betreffende allergeen en klachten in de vorm van toename van het CE [Darsow 2004]. De frequentie van sensibilisatie was hoger dan het aantal mensen dat zelf klachten bij expositie aan een allergeen aangaf.

Als de anamnese als gouden standaard / referentietest wordt gebruikt, is in deze studie de sensitiviteit van de sIgE / SPT bepaling ten opzichte van de anamnese hoger dan die van de APT (afhankelijk per allergeen: 59-100%, vs. 15-45%). Daarentegen is de specificiteit van de APT iets hoger dan die van de sIgE / SPT (afhankelijk per allergeen: 64-91%, vs. 50-85%). Er is in dit onderzoek niet gekeken naar de meerwaarde van een combinatie van IgE en APT onderzoek. De voorspellende waarde van een negatieve anamnese kan door de aanname in deze studie (anamnese is namelijk de gouden standaard) niet worden berekend. Omgekeerd zijn er patiënten met een positieve anamnese bij wie geen sensibilisatie, noch positieve APT kan worden aangetoond. In de andere studie van Darsow is niet volledig een vergelijking te trekken tussen specifiek IgE onderzoek en APT door het ontbreken van data [Darsow 1999]. De positief voorspellende waarde van de APT als voorspeller van de anamnese is niet hoog (afhankelijk van het allergeen 63-70%), de negatief voorspellende waarde evenmin (54-83%).

Tot slot kon in de studie van Kramer geen relatie worden gelegd tussen seizoensgebonden exacerbaties van het CE en frequentie en aard van sensibilisaties [Kramer 2005]. Als gebruik wordt gemaakt van het distributiepatroon van het CE als gouden standaard / referentietest,

blijkt het distributiepatroon niet gerelateerd te zijn aan het specifiek IgE, noch aan de APT (Darsow 2004). Ook in 2 andere studies is getracht het distributiepatroon van het CE te relateren aan diverse parameters. Ook hier was er geen correlatie met het specifieke IgE, noch met de APT [Ingordo 2002, Ingordo 2004].

Er zijn slechts 2 studies gevonden waarin gebruik gemaakt wordt van de inhalatie provocatie om de rol van een inhalatie allergeen nader te evalueren [Tupker 1996, Brinkman 1997]. In vrijwel alle patiënten is gebruik gemaakt van inhalatie met huisstofmijt, waarbij de patiënten aantoonbaar gesensibiliseerd waren voor het betreffende allergeen. In beide gevallen ging het om een klein aantal patiënten dat is onderzocht en is geen gebruik gemaakt van een niet-gesensibiliseerde controlegroep. Er wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder astma. Beide studies laten zien dat met inhalatieprovocatie een flare van het CE is te induceren, vooral als er sprake is van onderliggend astma / bronchiale hyperreactiviteit. De uitkomsten zijn mogelijk een aanwijzing dat sensibilisatie voor een inhalatieallergeen, in dit geval huisstofmijt (HSM), tenminste klinisch relevant is indien er sprake is van bijkomend astma. In hoeverre de anamnese een aanknopingspunt biedt om de relevantie van deze sensibilisatie verder te onderbouwen, is niet onderzocht in beide studies. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Voedselallergenen

Er is 1 studie op A2 niveau bij kinderen van 2 mnd.-11,2 jaar (mediaan 13 mnd.) die gebruik maakt van een positieve anamnese als inclusiecriteria en de dubbelblinde provocatie als gouden standaard [Roehr 2001]. Slechts 55% van de provocaties waren positief, de specificiteit van een positieve anamnese is laag. Er is een onderscheid gemaakt in vroege en late (optredend na 2 uur) reacties. De observatieperiode is tot 48 uur onder gecontroleerde omstandigheden in het ziekenhuis. Opvallend genoeg hebben zich geen placebo reacties voorgedaan: het is vreemd dat bij het observeren van een klacht als CE zich bij niemand spontaan een exacerbatie zou hebben voorgedaan. Bij 51% (n=49) van de patiënten met een positieve provocatie was er sprake van een late eczematieuze reactie (8-48 uur), waarvan bij 25 (26%) een geïsoleerde late reactie. In deze studie is gekeken naar 4 allergenen, maar van tarwe en soja was het aantal positieve provocaties te klein om berekeningen mee te doen. Wat betreft de waarde van diagnostiek om deze reacties te voorspellen: bij melk heeft de APT in deze studie bij de vroege reactie geen toegevoegde waarde op huidtest of sIgE, maar door de uitkomst van de APT te combineren met de uitslag van het specifiek IgE wordt de positief voorspellende waarde 100%, en zou een dubbelblinde provocatie voor het voorspellen van een vroege reactie dus overbodig worden. De studie laat geen follow up data zien met betrekking tot het beloop van het CE na eliminatie van het betreffende voedselallergeen.

Voor het voorspellen van een late reactie (exacerbatie van CE) heeft de APT (met o.a. ei) de beste positief voorspellende waarde (93%) en negatief voorspellende waarde (86%) t.o.v. het specifiek IgE (positief voorspellende waarde maximaal 75%). Door de APT te combineren met sIgE wordt de positief voorspellende waarde 100% (de negatief voorspellende waarde 90%). Bij ei wordt een positief voorspellende waarde van 100% al bereikt door alleen de uitkomst van het serum specifiek IgE te gebruiken (≥ 17.5 kU / l); de APT heeft derhalve geen toegevoegde waarde, noch voor de vroege, noch voor de late reactie. Bij serum concentraties ≤ 17.5 kU / l verhoogt de combinatie met de APT de positief voorspellende waarde bij respectievelijk vroeg en late reactie van 65 en 53% naar 94% en 89%. De betekenis van de anamnese is niet bekeken in deze studie.

In de studie van Osterballe et al. zijn de resultaten van de studie van Roehr et al. onderzocht in een niet geselecteerde populatie [Osterballe 2004, Roehr 2001]. Zij zien geen late reacties na voedselprovocatie, maar de getallen in deze studie zijn uiteindelijk klein, en bovendien observeren zij slechts 24 uur, waarvan slechts 2 uur in het ziekenhuis. Zij concluderen dat de APT geen aanvullende waarde heeft bij het onderzoek naar voedselallergie. Bovendien zien zij veel irritatieve reacties op de APT; zij vragen zich daarom af of de gebruikte methodiek voor de APT in de studie van Roehr wel betrouwbaar is.

In de prospectieve studie van Reekers et al. wordt onderzocht of volwassen patiënten met CE, welke zijn gesensibiliseerd voor berken pollen, een verergering van het CE doormaken na het eten van berken pollen gerelateerd voedsel [Reekers 1999]. Na dubbelblinde provocatie trad bij 17 van de 37 patiënten binnen 48 uur een exacerbatie van het CE op, met een gemiddelde SCORAD toename van 21 punten. Het aantal exacerbaties dat optrad na placebo provocatie wordt echter niet vermeld. Ook is er niet beoordeeld of er een afname van de ernst van het CE plaats vond tijdens de 4 weken durende eliminatie voorafgaand aan de provocatie en heeft er geen follow-up van de patiënten plaats gevonden. Hierdoor kan slechts beperkte waarde worden gehecht aan de klinische relevantie van sensibilisatie voor berkenpollen. Een gelijksoortig onderzoek werd bij kinderen uitgevoerd door Breuer et al. [Breuer 2004-1]. Er werden 12 voor berken pollen gesensibiliseerde kinderen geïncubeerd. Bij 4 kinderen trad na dubbelblinde provocatie een late eczematuze reactie op. Ook in deze studie wordt niet vermeld of er reacties plaats vonden na provocatie met placebo en werd de bijdrage van eliminatie op de ernst van het CE niet beoordeeld.

Naast deze kleine studie hebben Breuer et al. in een grotere studie retrospectief gekeken naar late reacties op voedselallergenen bij kinderen met CE [Breuer 2004-2]. Het inclusiecriteria was een verrichte DBPCVP, maar de reden voor het verrichten van deze DBPCVP wordt niet gegeven. In 64 kinderen waren 49 van de 106 provocaties positief. Methodologisch probleem is dat in plaats van 106, er slechts 52 placeboprovocaties zijn verricht, waardoor de statistische kans op een positieve provocatie toeneemt. Er werd ook hier 48 uur geobserveerd, maar het is onduidelijk of deze observaties deels ook buiten het ziekenhuis plaatsvonden. Er werden veel late reacties (> 24 uur later) gezien (28 (57%), waarvan 6 (12%) alleen laat). Zowel de anamnese, specifiek IgE als APT worden meegenomen ter beoordeling van de resultaten. De sensitiviteit van de anamnese blijkt laag te zijn (34% voor vroege reacties, en 25% voor late reacties), maar de specificiteit is hoog: 97% voor de vroege en 85% voor de late eczematuze reacties (het laagste voor melk (95% en 74%) en het hoogst voor soja (beide 100%). Het feit dat in tegenstelling tot bovengenoemde studie, een positieve anamnese wel specifiek is, is waarschijnlijk het gevolg van selectie (positieve anamnese of positief specifiek IgE / APT). Echter, ook in de studie van Roehr was het selectiecriteria een positieve anamnese. Opvallend is dat bij 46 van de 106 verrichte provocaties geen specifiek IgE aantoonbaar was voor het betreffende allergeen.

In 25% van deze gevallen was er een positieve reactie op de provocatie, waarvan 17% (n=2) een geïsoleerd late reactie. De APT is niet verricht bij alle kinderen, en bleek bovendien regelmatig vals positieve reacties te geven (irritatief, nadere getallen ontbreken). Dit betekent dat in deze studie de waarde van de APT als voorspeller voor het optreden van late eczematuze reacties niet te beoordelen is. In de multicenter studies van Darsow et al. is ook gekeken naar voedselallergenen [Darsow 2004]. Slechts 1-7% van de patiënten kunnen een relatie aangeven tussen expositie aan een bepaald voedselallergeen en klachten (vooral volwassenen geïncubeerd). Er zijn geen dubbelblinde voedselprovocaties verricht. Om deze reden zijn de resultaten van de APT bij voedsel uit deze studie niet meegenomen. In de retrospectieve studie van Rowlands et al. werd het causale verband tussen voedselallergie en CE onderzocht. Er werden 17 kinderen met ernstig CE geïncubeerd die verdacht werden van een voedselallergie. Waar deze verdenking op berust, wordt niet beschreven. Van de 91 uitgevoerde open orale provocaties, werd slechts 1 eczematuze reactie op melk waargenomen. Deze provocatie werd dubbelblind placebogecontroleerd herhaald en weer trad de eczematuze reactie op. Slechts bij 13 van de 17 kinderen was een specifiek IgE bekend of een SPT uitgevoerd, waardoor de waarde van deze testen niet berekend kan worden [Rowlands 2006].

In de studie van Celakovska et al. wordt prospectief gekeken naar het effect van een kippenei allergie op het verloop van CE [Celakovska 2001]. 179 patiënten met CE werden geïncubeerd. De gemiddelde leeftijd was 26.2 jaar, met een minimum leeftijd van 14 jaar. Van de 179 patiënten, hadden 61 een positieve ATP en / of SPT en / of een verhoogd sIgE voor kippenei. Van deze 61 patiënten ondergingen 57 een open provocatie. 4 patiënten werden geëxcludeerd vanwege een acute allergische reactie in de anamnese. Slechts bij 6

patiënten trad verergering van het CE op na de open provocatie. De auteurs concluderen dan ook dat verdenking op voedselallergie op basis van aanvullend onderzoek klinisch weinig relevant is op het beloop van CE.

Tot slot zijn er geen studies gevonden waarin de SAFT is vergeleken met dubbelblind placebogecontroleerde provocaties.
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Inhalatieallergenen

Niveau 2	Er is geen gouden standaard om de invloed van een inhalatie allergeen op (het beloop van) CE te voorspellen. A2 Darsow 2004 B Kramer 2004, Tupker 1996, Brinkman 1997
Niveau 2	De kans dat CE verergerd wordt door blootstelling aan huisstofmijtallergeen via inhalatie, is groter bij patiënten met CE die ook astma / bronchiale hyperreactiviteit hebben en gesensibiliseerd zijn voor huisstofmijt. B Tupker 1996, Brinkman 1997
Niveau 2	In verhouding tot een enkelvoudige test levert een combinatie van testen met een inhalatieallergeen geen meerwaarde op in de voorspelling van de klinische relevantie van expositie aan de betreffende allergenen. A2 Darsow 2004, Darsow 1999 B Kramer 2005, Ingordo 2002, Ingordo 2004

Voedselallergenen

Niveau 2	Late eczemateuze reacties door voeding zijn beschreven. Echter, op basis van de huidige studies is onvoldoende vast te stellen of voedselallergenen invloed hebben op het beloop van CE. Zie ook conclusie onder paragraaf 'Voedingsallergenen'. A2 Niggeman 1999, Roehr 2001 B Reekers 1999, Breuer 2004-1, Breuer 2004-2, Sampson 2001, Osterballe 2004, Hansen 2004
Niveau 2	De voorspellende waarde van een positieve anamnese in de vorm van toename van CE na inname van een voedselallergeen of de aanwezigheid van allergeen specifiek IgE is laag. A2 Roehr 2001 B Breuer 2004-2, Celakovska 2011
Niveau 3	De Atopy Patch Test met voedselallergenen is niet geschikt voor de routine diagnostiek: de methodiek is niet gestandaardiseerd – er worden veel fout positieve reacties gezien (bijvoorbeeld door irritatie). B Osterballe 2004

Niveau 2	Ten opzichte van de dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie is de meerwaarde van gecombineerde diagnostiek in de vorm van specifiek IgE en Atopy Patch Test niet aangetoond. A2 Darsow 2004 B Osterballe 2004
-----------------	---

Overige overwegingen

Onderzoek naar de klinische relevantie van een sensibilisatie van een allergeen op het (beloop van) CE is moeilijk. Zolang voor het onderzoeken van het effect van inhalatieallergenen op CE geen gouden standaard beschikbaar is, is het moeilijk te beoordelen in hoeverre expositie aan inhalatieallergenen al dan niet van invloed is op het CE. Maar zelfs als er wel een gouden standaard beschikbaar is zoals bij voedselallergenen (de dubbelblinde, placebogecontroleerde, voedselprovocatie (DBPCVP)), blijken door de methodologisch (grote) verschillen in de wijze waarop dit onderzoek wordt uitgevoerd (waaronder grote verschillen in de duur en wijze van observatie na expositie aan het allergeen), ook de uitkomsten van deze onderzoeken bij CE met voorzichtigheid geïnterpreteerd te moeten worden. Om deze redenen is het op dit moment moeilijk de vraag te beantwoorden of een combinatie van diagnostiek beter een klinische relevantie kan voorspellen.

Door het wisselende beloop van CE met remissies en exacerbaties zijn patiënten er vaak van overtuigd dat factoren van buitenaf (en zij denken hierbij vaak aan allergenen) een belangrijke invloed hebben op het CE. Daarom willen patiënten graag weten waar ze allergisch voor zijn in de hoop dat ze door eliminatie van deze allergenen hun CE-klachten kunnen verminderen.

Bij de afweging om allergologisch onderzoek te doen bij een patiënt met CE is het belangrijk te overwegen in hoeverre het mogelijk is om een allergeen ook daadwerkelijk te elimineren, en te evalueren wat vervolgens het effect op het beloop van het CE van deze sanering / eliminatie is (zie ook de paragrafen ‘inhalatieallergenen’ en ‘voedingsallergenen’ in het hoofdstuk ‘Diagnostiek’).

Men dient zich bewust te zijn van het grote placebo effect van een dieet, waardoor een positief effect met voorzichtigheid geïnterpreteerd dient te worden, zeker bij een grillig belopende ziekte als CE met remissies en exacerbaties. Aan een negatief effect mag wel betekenis toegekend worden (vermijding van (het) betreffende allergeen(en) is klinisch niet relevant). Hetzelfde geldt voor provocatie onderzoek: aan een negatieve provocatie mag waarde worden toegekend, een positieve provocatie dient nader geëvalueerd te worden. Daarnaast dient men zich bewust te zijn dat het goed uitvoeren van een dieet buitengewoon moeilijk is en sociaal een handicap. Verder is er het gevaar van deficiënties in de voeding die middels adequate dieetsamenstelling door diëtisten voorkomen kan worden. Tot slot dient de klinische relevantie regelmatig geëvalueerd te worden (bij kinderen bijvoorbeeld jaarlijks).

Overigens dient bij het al dan niet aanvragen van allergologische diagnostiek ook nog een andere overweging plaats te vinden: dit betreft het feit dat het CE vaak onderdeel is van het atopisch syndroom en in het kader van behandeling van de andere atopische uitingsvormen, zoals astma, allergische rhinoconjunctivitis en voedselallergie, aanvullende allergologische diagnostiek wel zinvol kan zijn.

Aanbevelingen

Alleen indien er in de anamnese aanwijzingen zijn voor acute allergische reacties, is allergologische diagnostiek aangewezen. Bij niet-acute reacties dient allergologisch onderzoek niet of met de grootst mogelijke terughoudendheid te worden verricht.

Indien in individuele gevallen toch wordt overgegaan tot aanvullende allergologische diagnostiek, dient de patiënt nader geïnformeerd te worden over de waarschijnlijk beperkte invloed van blootstelling aan allergenen op het beloop van CE. Daarbij dienen tijdsinvestering voor het verrichten van de diagnostiek en de kosten van eventuele sanering / dieet eveneens in acht te worden genomen en besproken te worden

De relevantie van een eliminatie dieet in het kader van acute allergische reacties zal regelmatig geëvalueerd worden (bij kinderen bv. jaarlijks) met behulp van provocatie onderzoek (bij voorkeur dubbelblind placebogecontroleerd). Mocht er bij afwezigheid van acute allergische reacties op basis van het sensibilisatiepatroon toch een eliminatiedieet gegeven zijn dan dient ook dit door re introductie geëvalueerd te worden. Hierbij dient men zich bewust te zijn dat langdurige eliminatie van allergeen bij afwezigheid van acute allergische reacties juist bij re introductie acute allergische reacties kan geven.

CE is vaak onderdeel van het atopisch syndroom. Bij andere uitingen van het atopisch syndroom zoals allergische rhinoconjunctivitis, astma of voedselallergie, kan het aanvragen van allergologische diagnostiek wel relevant zijn.

Literatuur

- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J., et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
- Breuer K '1', Wulf A, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema / dermatitis syndrome. *Allergy*. 2004 Sep;59(9):988-94.
- Breuer K '2', Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34: 817-24.
- Brinkman L, Aslander MM, Raaijmakers JA, Lammers JW, Koenderman L, Bruijnzeel- Koomen CA. Bronchial and cutaneous responses in atopic dermatitis patients after allergen inhalation challenge. *Clin Exp All* 1997;27:1043-51.
- Celakovská J, Ettlerová K, Ettler K, Vaněčková J. Egg allergy in patients over 14 years old suffering from atopic eczema. *Int J Dermatol* 2011;50(7):811-8.
- Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Buthrich B et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004;59:1318-1325.
- Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: A randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:187-93.
- Hansen TK, Host A, Bindslev-Jensen C. An evaluation of the diagnostic accuracy of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:428-34.
- Ingordo V et al. Is the Atopy patch Test with House Dust Mites Specific for Atopic Dermatitis? *Dermatology* 2004;209:1760183
- Ingordo V, D'andria G, D'Andria C, Tortora A. Results of atopy patch test with house dust mites in adults with 'intrinsic' and 'extrinsic' atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermat Ven* 2002;16:450-454.
- Krämer U, Weidinger S, Darsow U, Möhrenschrager M, Ring J, Behrendt H. Seasonality in symptom severity influenced by temperature or grass pollen: results of a panel study in children with eczema. *J Invest Dermatol* 2005;124:514-23.
- Osterballe M, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:556-62.
- Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Aug;104(2 Pt 1):466-72.

- Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J All Clin Immunol* 2001;107:548-53.
- Rowlands D, Tofte SJ, Hanifin JM. Does food allergy cause atopic dermatitis? Food challenge testing to dissociate eczematous from immediate reactions. *Dermatol Ther.* 2006 Mar-Apr;19(2):97-103.
- Sampson H, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive challenges in children and adolescents. *J All Clin Immunol* 1997;100:444-51.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
- Seidenari S, Giusti F, Bertoni L, Mantovani L. Combined skin prick and patch testing enhances identification of peanut-allergic patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2003;58:495-99.
- Tupker RA, de Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, van der Meer JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J All Clin Immunol* 1996;97:1064-70.

Inhalatieallergenen (2014)

Uitgangsvragen:

- Zijn matras-, kussen- en dekbedhoezen (huisstofmijt reducerend) zinvol voor patiënten met CE?
- Is subcutane immunotherapie met huisstofmijt allergeen van toegevoegde waarde bij patiënten met CE?
- Is subcutane immunotherapie met berkenpollen allergeen van toegevoegde waarde bij patiënten met CE?

Inleiding

Een groot deel van de CE-patiënten is gesensibiliseerd voor huisstofmijtallergeen en berkenpollen allergeen. Wegens het ontbreken van een goede voorspellende test voor de invloed van expositie aan huisstofmijtallergeen op het CE is er tussen behandelaars, patiënten en verzekeraars discussie over het nut van huisstofmijt reducerende maatregelen. Het doel van subcutane immunotherapie is het induceren van tolerantie voor een specifiek allergeen, in dit geval huisstofmijt en berkenpollen, en zou daardoor een verbetering van CE kunnen opleveren.

Wetenschappelijke onderbouwing

De studies naar het effect van reductie van expositie aan huisstofmijt (HDM) op de ernst van het CE zijn allemaal dubbelblind placebogecontroleerde, gerandomiseerde interventiestudies. De studies verschillen in duur en soort van de interventie en in de bestudeerde populatie (zie bijlage C voor de evidence-tabel). De studies worden besproken naar oplopende studieduur. Bij alle studies bleek er sprake van een significante daling van de concentratie Derp 1 (een van de HDM antigenen) in de interventiegroep. Ten aanzien van het vinden van een effect op symptomen of een ernstscore van CE bleken de studies niet consistent: in 3 studies werd wel een effect gevonden echter de klinische relevantie van dit effect is niet duidelijk [Ricci 2000, Tan 1996, Holm 2001]. In een van deze 3 studies was het effect in de interventiegroep gelijk aan dat in de placebogroep [Holm 2001]. In 2 andere studies werd geen effect gerapporteerd [Gutgesell 2001, Oosting 2002]. Mogelijke oorzaken voor dit verschil in bevindingen zouden de bestudeerde patiëntenpopulatie, de genomen maatregelen en de mate van reductie van expositie aan HDM in de verschillende studies kunnen zijn. De bestudeerde patiëntenpopulatie was niet consistent verschillend in de studies met of zonder een effect op CE. De genomen maatregelen waren niet duidelijk meer stringent in de studies waarin een effect meetbaar was. Bovendien was er geen verschil in reductie van expositie aan HDM tussen enerzijds de studies die wel en anderzijds de studies die geen effect rapporteerden.

Naar het effect van subcutane immunotherapie met huisstofmijt allergeen op CE is slechts één grote dubbelblind placebogecontroleerde studie uitgevoerd [Novak 2012]. In deze studie

werden 168 patiënten met matig tot ernstig CE geïncubeerd en 18 maanden gevolgd. De groep die subcutane immunotherapie met HDM ontving had geen significante verbetering van de SCORAD ten opzichte van de placebo groep. Wel liet een post hoc analyse in de subgroep patiënten met ernstig CE (SCORAD>50) een significante verbetering van de SCORAD zien. De SCORAD in de groep met behandeling daalde met 22% ten opzichte van de placebo groep. Dit is een significante daling, maar met klinisch slechts een gering effect. De sterkste daling vond pas plaats na 12 maanden behandeling. De groep ernstig CE was een relatief kleine groep en doordat de analyse post hoc is uitgevoerd gaat de oorspronkelijke randomisatie niet op voor deze groep. In hoeverre deze uitkomst klinisch relevant is, valt dus te betwijfelen. Voorts zijn de resultaten van deze studie nog niet bevestigd in andere studies.

Dezelfde auteurs onderzochten het therapeutische effect en de veiligheid van subcutane immunotherapie met berkenpollen allergeen [Novak 2011]. Vijfenvijftig patiënten met matig tot ernstig CE en bekend met sensibilisatie voor berkenpollen (bepaald middels SPT, PAPT of sIgE) werden geïncubeerd in een open, pilot studie. Zij ontvingen gedurende 12 weken subcutane injecties met berkenpollen. De SCORAD daalde met 34%, vanwege het open karakter moet echter wel rekening worden gehouden met een placebo effect. Er traden geen ernstige bijwerkingen op. Verder onderzoek is nodig alvorens deze therapie in de praktijk toegepast kan worden.

(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 1	De resultaten van verschillende studies laten zien dat de toepassing van huisstofmijt werende maatregelen zoals matras-, kussen- en dekbedhoezen bij patiënten met CE leidt tot een afname van de concentratie Derp1. Desondanks gaat reductie van expositie aan huisstofmijt niet in alle studies gepaard met een afname van CE. Bovendien is onduidelijk of de gemeten afname van de ernst van CE klinisch relevant is.
	A2 Ricci 2000, Tan 1996, Holm 2001, Gutgesell 2001, Oosting 2002
Niveau 1	Therapeutisch effect van subcutane immunotherapie met HDM allergeen bij CE is niet aangetoond. Wel lijkt er een klinisch gering effect te bestaan bij patiënten met ernstig CE die langdurig (>12 maanden) worden behandeld.
	A2 Novak 2012
Niveau 3	Er lijkt een therapeutisch effect van subcutane immunotherapie met berkenpollen te bestaan bij patiënten met matig tot ernstig CE, welke zijn gesensibiliseerd voor berkenpollen. Meer onderzoek naar effectiviteit en bijwerkingen is nodig voor toepassing in de dagelijkse praktijk.
	C Novak 2011

Overige overwegingen

Sommige experts en patiënten hebben de overtuiging dat HDM-werende hoezen in combinatie met andere maatregelen bij individuele patiënten toch effectief zijn. Natuurlijk sluit de afwezigheid van een groepseffect niet uit dat HDM-werende hoezen toch een gunstig effect kunnen hebben bij de individuele patiënt met een sterke sensibilisatie en allergie voor HDM.

Aanbeveling

De behandelaar dient zich te realiseren dat tot nu toe in geen enkele studie is aangetoond dat huisstofmijt werende hoezen zowel een gunstig effect hebben op de concentratie Derp1 in de matras, als op de ernst van CE. Daarom wordt geadviseerd om huisstofmijt werende hoezen niet voor te schrijven aan alle patiënten met CE die gesensibiliseerd zijn voor huisstofmijt.

Het therapeutisch effect van subcutane immunotherapie met huisstofmijt lijkt zich te beperken tot de subgroep patiënten met ernstig CE. Het effect hiervan is dermate beperkt dat het vooralsnog de vraag is of het doelmatig is deze groep patiënten voor een langdurige periode aan deze therapie bloot te stellen

Er is nog niet genoeg onderzoek gedaan naar subcutane immunotherapie met berkenpollen en toepassing in de dagelijkse praktijk wordt daarom niet aanbevolen

Literatuur

- Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Domhof S, Brunner E, et al. Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2001;145:70-4.
- Holm L, Ohman S, Bengtsson A, Hage-Hamsten M van, Scheynius A. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis – a placebo-controlled trial of 12 months' duration. Allergy 2001;56:152-8.
- Novak N '1', Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, Sager A, Zuberbier T. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2012 Oct;130(4):925-31.e4.
- Novak N '2', Thaci D, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Biedermann T, Homey B et al. Subcutaneous immunotherapy with a depigmented polymerized birch pollen extract--a new therapeutic option for patients with atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol 2011;155(3):252-6.
- Oosting AJ, Bruin-Weller MS de, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, Monchy JGR de, et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study : The Dutch Mite Avoidance Study. J Allergy Clin Immunol 2002;110:500-6.
- Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'Angelo V, et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2000; 143:379-84.
- Tan BB, Weals D, Strickland I, Friemann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. Lancet 1996;347:15-8.

Voedingsallergenen (2014)

In 2019 werd [het addendum vroege introductie voedingsallergenen bij kinderen met constitutioneel eczeem](#) aan de richtlijn toegevoegd

Uitgangsvraag: Is reductie van expositie aan voedselallergenen (koemelk, kippeneiwit, tarwe, soja, pinda en noten) zinvol voor patiënten met CE?

Inleiding

Omdat de orale provocatietest met voedselallergenen niet gestandaardiseerd is voor het beoordelen van de toename van CE is er discussie over de zin van eliminatiediëten.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn in de literatuur 5 gerandomiseerde trials (RCT's) die in de evidence-tabel besproken worden, gerangschikt naar oplopende restricties van het dieet [Lever 1998, Atherton 1978, Neild 1986, Niggemann 2001, Munkvad 1984] (zie bijlage C voor de evidence-tabel). De 5 RCT's verschillen van elkaar in studieduur, geïncludeerde patiënten, en het toegepaste

dieet. Op één studie [Niggemann 2001] na zijn alle RCT's van korte duur, hetgeen betekent dat deze studies geen informatie geven over het lange termijn effect van een dieet op het beloop van CE. Eén RCT is van beperkte waarde daar deze slechts subjectieve criteria als uitkomstmaat heeft. Bovendien kende deze studie meer dan 50% uitval [Atherton 1978]. Eén van de RCT's is verricht bij volwassenen met ernstig CE, gedefinieerd als minstens 10% van het lichaamsoppervlak aangedaan en laat geen effect zien op de ernst van het CE wanneer een 4 weken lang gevolgd dieet waarin koemelk is vervangen door of een extensief hydrolysaat of een aminozuurmengsel. Ook hier is sprake van uitval van deelnemers (ongeveer 25%) en er is sprake van een onduidelijke randomisatieprocedure [Munkvad 1984].

De overblijvende 2 RCT's met een korte studieduur zijn in de uitkomst niet consistent: de ene studie toont geen gunstig effect [Neild 1986] en de andere wel [Lever 1998]. De eerstgenoemde studie is verricht bij 53 patiënten (waarvan 35 kinderen) in de leeftijd van 1-23 jaar met actief CE, gedefinieerd als het regelmatig nodig hebben van behandeling met emollientia, antihistaminica en corticosteroïdzalf, en kon geen effect aantonen van een koemelk-, kippeneiwit-, rundvlees- en kippenvlees-vrij dieet op de ernst en de uitbreiding van het CE. Een probleem van deze studie is de uitval van minstens een kwart van de deelnemers, hetgeen beoordeling en extrapolatie van de resultaten bemoeilijkt [Neild 1986]. De laatstgenoemde studie toont bij 53 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 2,6 maanden bekend met CE en sensibilisatie voor kippeneiwit een gunstig effect van een kippeneiwit-vrij dieet op de ernst en de uitbreiding van het CE [Lever 1998]. Voor wat betreft het effect van een lang volgehouden dieet op ernst en uitbreiding van CE is slechts één studie verricht, bij 73 kinderen met CE (volgens gemodificeerde criteria van Hanifin en Rajka) en koemelkallergie (met een dubbelblind placebogecontroleerde provocatietest aangetoond) in de leeftijd van 1,6-9 maanden bekend met CE en een positieve koemelk eiwitprovocatietest.

Het dieet waarin de koemelk vervangen was door hetzij een extensief hydrolysaat of een aminozuurmengsel resulteerde niet in een verschil in ernst of uitgebreidheid van het CE. Echter ook bij deze studie bestaat onduidelijkheid over de randomisatieprocedure en over de blinding van de onderzoeker [Niggemann 2001].

Aangezien niet alle studies zijn verricht bij patiënten met CE die gesensibiliseerd waren voor de betreffende voedingsmiddelen, is niet eenduidig aangetoond dat een eliminatiedieet geen gunstig effect heeft bij patiënten die gesensibiliseerd zijn voor de betreffende voedingsmiddelen. Er zijn ook geen studies verricht naar het effect van voedingseliminatie bij patiënten met CE die gesensibiliseerd waren en het desbetreffende voedingsmiddel aten zonder symptomen. Dit houdt in dat het niet duidelijk is of het weglaten van voedingsmiddelen bij een patiënt met CE die wel voor het desbetreffende voedingsmiddel gesensibiliseerd is, maar het zonder problemen kan eten, een gunstig effect heeft op het CE. Bovendien blijkt dat na een langdurig (vele maanden tot jaren) eliminatiedieet bij kinderen met CE die gesensibiliseerd zijn voor koemelkeiwit maar geen acute symptomen hebben re introductie van koemelkeiwit juist gepaard kan gaan met het optreden van acute symptomen [Flinterman 2006].

Voedingsdeficiënties bij eliminatie diëten worden beschreven, met name als geen begeleiding door een diëtiste plaatsvindt [Webber 1989]. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 3	Het is onduidelijk of eliminatie van een voedselallergeen voor kortere of langere tijd gepaard gaat met een klinisch relevante afname van de ernst van CE. Enige uitzondering is het korte termijn effect van elimineren van kippeneiwit bij jonge kinderen die gesensibiliseerd zijn voor kippeneiwit: hier is sprake van enig bewijs. Zie ook conclusie onder paragraaf 'Allergologische diagnostiek'.
-----------------	--

Overige overwegingen

In Nederland wordt het merendeel van de zuigelingen met CE gezien op het consultatiebureau (CB). Op basis van de aldaar geldende richtlijn wordt het volgende beleid gevoerd:

- Bij matig ernstig tot ernstig CE bij de zuigeling wordt gestart met therapie in de vorm van dermatocorticosteroiden (via verwijzing naar huisarts).
- Bij onvoldoende resultaat van een adequate lokale therapie en / of als er andere symptomen zijn die wijzen op voedselallergie (met name andere acute huidsymptomen zoals urticaria en exantheem, symptomen van het maag- darmkanaal: o.a. braken en diarree, symptomen van de luchtwegen: o.a. benauwdheid en algemene symptomen zoals anafylaxie en ontroostbaar huilen) of wanneer er sprake is van een positieve familie anamnese voor atopie wordt overgegaan tot een eenmalige open procedure: eliminatie (4 weken), belasting (max. 2 weken). Een niet verergeren van het CE bij belasting wordt als een negatieve uitkomst gerekend. Bij twijfel wordt de procedure eenmaal herhaald. (zie ook aanbeveling onder paragraaf 'Allergologische diagnostiek'). Gedurende dit diagnostisch proces wordt in samenwerking met de huisarts de lokale therapie gecontinueerd.
- Aan de ouders wordt uitleg gegeven over het multifactoriële karakter van het CE en de daardoor soms moeilijke interpretatie van de belasting. Een retrospectieve studie liet zien dat na orale provocaties bij jonge kinderen met CE waarbij op basis van sensibilisatie een eliminatiedieet werd gegeven, 84-93% van de geëlimineerde allergenen weer aan het dieet kon worden toegevoegd [Fleischer 2011].

Aanbevelingen

Bij het voorschrijven van een eliminatiedieet bij aanwezigheid van allergen specifiek IgE maar bij afwezigheid van acute allergische reacties dient de patiënt (de ouder) geïnformeerd te worden dat het onduidelijk is of een dergelijk dieet het beloop van het CE gunstig beïnvloedt.

Indien na een eliminatieperiode van 4-6 weken de indruk bestaat dat het CE is verbeterd dient dit gevolgd te worden door een herintroductie van het betreffende voedingsmiddel. Het CE dient in beide periodes gescoord te worden.

NB. Men dient zich wel bewust te zijn dat sommige kinderen na een langdurige eliminatieperiode (vele maanden tot jaren) bij herintroductie kunnen reageren met een acute allergische reactie.

Een eliminatiedieet dient begeleid te worden door een diëtiste aangezien er o.b.v. onvolwaardige voeding een risico is op voedingsdeficiënties. De kans op sociale stigmatisatie dient meegenomen te worden bij de besluitvorming over een dieet.

Literatuur

- Atherton DJ, Soothill JF, Sewell M, Wells RS, Chilvers CED. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic dermatitis. *Lancet* 1978;1:401-3.
- Fleischer DM, Bock SA, Spears GC, Wilson CG, Miyazawa NK, Gleason MC, Gyorkos EA, Murphy JR, Atkins D, Leung DY. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy. *J Pediatr*. 2011 Apr;158(4):578-583.e1.
- Flinterman A, Pasmans SGO, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-374.
- Kneepkens CMF, Drongelen KI van, Aarsen C. Landelijke standaard voor de diagnose, behandeling en preventie van voedselallergie bij zuigelingen op het consultatiebureau. Den Haag: Voedingscentrum; 2005.

- Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomized controlled trial of advice on egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:13-9.
- Munkvad M, Danielsen L, Hoj L, Povlsen CO, Secher L, Svejgaard E, et al. Antigen- free diet in adult patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1984;64:524-8.
- Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1986;114:117-23.
- Niggeman B, Reiber S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J All Clin Immunol* 2001;108:1053-8.
- Webber SA, Graham-Brown RA, Hutchinson PE, Burns DA. Dietary manipulation in childhood atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989;121:91-8.

Niet-allergische factoren (2007)

Uitgangsvraag: Wat is de invloed van niet-allergische factoren op CE?

Wetenschappelijke onderbouwing

Williams et al. verrichtten een onderzoek bij schoolkinderen uit de algemene populatie naar de invloed van 19 factoren op de ernst van CE. Hierbij werden alle kinderen van 12 -14 jaar van 8 scholen in Wales benaderd en hieruit werden de kinderen met CE geselecteerd op grond van de criteria: wisselende huiduitslag gedurende minstens 6 maanden, ook in het voorafgaande jaar, gelokaliseerd in elleboogplooien, aan de achterzijde van de knieën, de voorkant van de enkels, onder de billen of in de nek. Van 2937 benaderde kinderen bleken 250 aan deze criteria te voldoen en van 225 van hen kon een lijst met vragen ingezameld worden.

De 3 meest voorkomende verergerende factoren waren: zweten (42%), warm weer (40%) en textiel (39%, meestal wol). Ziek zijn werd door 36% als verergerende factor genoemd en stress door 28%. Schoonmaakmiddelen / zeep / shampoo werd door 40% van de ondervraagden als verergerend aangemerkt, daarentegen gaf 6% aan dat deze middelen juist verbetering gaven [Williams 2004].

Imai et al. onderzochten door middel van een enquêteonderzoek de invloed van de seizoenen (in een gebied in Japan) op CE onder 950 patiënten uit de tweede lijn. Er werden 506 vragenlijsten ontvangen. Bij 59% verslechterde het CE in de winter (in de leeftijdsgroep tot 5 jaar: 68%), bij 68% verbeterde het CE in de zomer (in de leeftijdsgroep tot 5 jaar: 76%). Als waarschijnlijke verklaring wijst men op de lagere luchtvochtigheid in verwarmde ruimtes [Imai 1987].

Vocks et al. bestudeerden gedurende 7 jaar de invloed van meteorologische variabelen op jeukklachten bij patiënten die opgenomen waren voor de behandeling van CE in een kliniek in het hooggebergte van Davos. Elke dag werd de mediane jeukscore genoteerd van alle patiënten die op dat moment opgenomen waren (ze brachten allemaal een aantal uren buiten door) en dit werd gerelateerd aan gegevens over o.a. temperatuur, luchtvochtigheid, windkracht en zonneschijn. Er werd berekend dat bij een temperatuur rond de 20 graden en luchtvochtigheid rond de 70% de mediane jeukcores het laagst waren [Vocks 1999].

Krämer et al. verrichtten een onderzoek naar seizoensinvloeden op CE, bij 39 negenjarige kinderen, geselecteerd uit de algemene populatie. Hierbij werden de kinderen van maart tot september gevolgd, waarbij jeuk, uitbreiding van het CE en mogelijk verergerende factoren vastgelegd werden in dagboeken en ook werden o.a. de temperatuur, de luchtvochtigheid en de pollenconcentratie gemeten. Er leken 2 patronen te bestaan: 21 kinderen hadden meer symptomen in de winter.

Bij hen nam per 15 graden temperatuurstijging de jeuk af met 22% (95% Confidenceinterval (CI):16-27%) en de uitbreiding met 65% (95% CI 54-72%). Daarentegen hadden 18 kinderen juist in de zomer meer klachten, vooral tijdens de dagen dat de graspollenconcentratie hoog

was. De jeuk nam toe met 16% (95% CI 8-24%) en de uitbreiding met 19% (95% CI: 2-39%) [Krämer 2005].

Diepgen et al. vergeleken de invloed van een aantal textielsoorten bij 55 patiënten met CE en 31 patiënten zonder CE in de tweede lijn. Er werden speciale shirts vervaardigd van katoen en van 3 kunststoffen met een verschillende samenstelling. De shirts werden maximaal één dag gedragen, de patiënten waren geblindeerd voor de textielsoort. Vervolgens konden de patiënten het draagcomfort aangeven op een schaal van 1 tot 10. De katoenen shirts werden door de CE patiënten het hoogst gewaardeerd, een tweetal shirts van kunststof irriteerden de huid van de CE-patiënten dusdanig dat ze direct weer werden uitgetrokken, terwijl de personen van de controlegroep deze shirts een hele dag konden dragen [Diepgen 1990].

Bendsøe et al. vergeleken in een open onderzoek het effect van wol met een fijne en een grove structuur op de huid van 24 meisjes met CE, waarvan bekend was dat wol hun huid irriteerde. Allen voorspelden zelf meer jeuk te zullen krijgen van de grove wol, en dit bleek in de meerderheid van de gevallen te kloppen (9 meisjes hadden na 12 uur jeuk door de fijne wol t.o.v. 16 door de grove wol). Alle meisjes gaven zelf aan geen klachten te hebben bij het dragen van katoen [Bendsøe 1987].

Andersen et al. verrichtten een kleine gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial naar de invloed van enzym houdend wasmiddel. Het betrof een cross-over trial met een follow-up van telkens 1 maand, onder 25 patiënten uit de tweede lijn met mild tot matig CE. Het onderzoek bestond uit 3 fases. In de eerste maand gebruikte men zijn eigen wasmiddel, daarna kreeg men 'trialwaspoeder' gedurende 1 maand en vervolgens nog een maand het andere trialwaspoeder. Het ene trialwaspoeder bevatte enzymen (protease, lipase, amylase), het andere bevatte deze enzymen niet. SCORAD-scores, zelf gerapporteerde jeuk en ernst van het CE en corticosteroïdgebruik (hydrocortison butyraat) werden gemeten. Er werden geen verschillen op deze parameters gevonden [Anderson 1998].

Er is nog minder wetenschappelijk bewijs over hoe andere niet-allergische factoren zoals zon, water, wasmiddelen en wasverzachter, CE beïnvloeden. Vergelijkend onderzoek ontbreekt of is te specifiek om algemene conclusies te trekken. Er is één trial over waspoeder met enzymen, waarbij géén invloed van de enzymen werd vastgesteld [Andersen 1998]. De onderzoeksgroep is echter dermate klein en de follow-up dermate kort dat de conclusie dat enzymen in waspoeder CE met zekerheid niet verergeren niet gerechtvaardigd is.

Conclusies

Niveau 3	Veel voorkomende verergerende factoren voor CE zijn zweten en warmte, irritatie door textiel, ziek zijn en stress. C Williams 2004
Niveau 3	CE kan in de wintermaanden verergeren, mogelijk als gevolg van een lagere luchtvochtigheid in verwarmde ruimtes. C Imai 1987, Vocks 1999, Krämer 2005
Niveau 3	CE kan ook verergeren in de zomer, vooral als er tevens een hoge graspollenconcentratie is. B Krämer 2005
Niveau 2	CE kan verergeren door het dragen van textiel met een ruwe vezel, zoals bepaalde kunststoffen en grove wol.

	B Diepgen 1990, Bendsoë 1987
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat een aantal niet-allergische factoren een rol spelen bij (verergering van) CE, omdat zij de huid irriteren en jeuk veroorzaken (zie ook H5). D Mening werkgroep

Aanbeveling

De patiënt dient geïnformeerd te worden over het feit dat een aantal niet-allergische factoren de jeuk, c.q. CE doen verergeren. Dit zijn o.a.:

- het dragen van kleding van textiel met een ruwe vezel;
- zweten en warm weer;
- ziek zijn;
- stress;
- klimaat, bij sommigen verergering in de winter, bij anderen juist in de zomer.

Literatuur

- Andersen PH, Bindslev-Jensen C, Mosbech H, Zachariae H, Andersen KE. Skin symptoms in patients with atopic dermatitis using enzyme-containing detergents. A placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 1998;78:60-2.
- Bendsoe N, Bjornberg A, Asnes H. Itching from wool fibres in atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 1987;17:21-2.
- Diepgen TL, Stabler A, Hornstein OP. Textile intolerance in atopic eczema--a controlled clinical study. *Z Hautkr* 1990;65:907-10
- Imai S, Takeuchi S, Mashiko T. [Seasonal changes in the course of atopic eczema]. *Hautarzt* 1987;38:599-602.
- Krämer U, Weidinger S, Darsow U, Möhrenschrager M, Ring J, Behrendt H. Seasonality in symptom severity influenced by temperature or grass pollen: results of a panel study in children with eczema. *J Invest Dermatol* 2005;124:514-23.
- Vocks E, Busch R, Frohlich C, Borelli S, Mayer H, Ring J, et al. Influence of weather and climate on subjective symptom intensity in atopic eczema. *Int J Biometeorol* 2001;45:27-33.
- Williams JR, Burr ML, Williams HC. Factors influencing atopic dermatitis-a questionnaire survey of schoolchildren's perceptions. *Br J Dermatol* 2004;150:1154-61.

Diagnostische criteria geïnfecteerd CE (2007)

Uitgangsvraag: Hoe wordt de diagnose geïnfecteerd CE gesteld?

Inleiding

Geïnfecteerd CE kenmerkt zich door de aanwezigheid van pustels, purulent exsudaat, crustae, evt. gecombineerd met exsudaat, of het optreden van exsudaat en toename van jeuk. Bovendien is er een goede respons op orale of lokale antibiotica [David 1986].

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij patiënten met CE kan in vrijwel alle gevallen (90-100%) *Staphylococcus aureus* van de huid worden geïsoleerd, terwijl in 30% van de gevallen tevens β -hemolytische streptokokken aanwezig zijn [Williams 2003]. Ook op de niet-aangedane huid is *S. aureus* aanwezig, maar het aantal bacteriën is aanmerkelijk minder dan op de eczemateuze huid. In diverse studies blijkt er een sterke correlatie tussen het aantal colony forming units (CFU) / cm² en de ernst van het CE [Nilsson 1992, Ricci 2003, Stalder 1994]. De invloed van louter kolonisatie van *S. aureus* op de ernst van CE is echter minder duidelijk: Ewing zag geen verbetering in het klinisch beeld bij niet-geïnfecteerd CE patiënten als de kolonisatie door *S. aureus* werd

verminderd door flucloxacilline [Ewing 1998]. Bovendien was behandeling met uitsluitend corticosteroïd bevattende externa [Nilsson 1992, Stalder 1994] of tacrolimuszalf [Remitz 2001] een zeer effectieve methode om het aantal CFU van *S. aureus* bij patiënten met CE drastisch te verminderen.

Een bacteriële infectie veroorzaakt altijd een verergering van het CE [Bunikowski 2003, David 1986, Ventura 1989]. Omgekeerd dient men bij een verergering van het CE te denken aan een mogelijke bacteriële infectie. Antibacteriële therapie is dan aangewezen.

De belangrijke klinische vraag is echter, wanneer de kolonisatie ophoudt en de infectie begint. Met andere woorden: wanneer is *S. aureus* van betekenis bij een verergering van het CE, zodat het geven van een adequate antibacteriële therapie zinvol is. Welke klinische kenmerken zijn hiervoor indicatief? Helaas zijn hiervan geen studies bekend.

Lübbe gaf in overweging een antibacteriële therapie in te zetten in het geval van een geïnfecteerd CE, bij een onverklaarbare verergering van het CE, of als er resistentie is voor een zuiver anti-inflammatoire behandeling [Lübbe 2003].

De situatie is bij herpes simplex infecties geheel anders. De aanwezigheid van het virus op de huid gaat gepaard met de typische klinische verschijnselen van gegroepeerde vesiculae en / of erosies. Kolonisatie zoals in geval van *S. aureus* wordt gezien, komt niet voor.

Een infectie met herpes simplex kan leiden tot het ernstige eczema herpeticum. De diagnose is op grond van het klinisch beeld in het algemeen goed te stellen. Het betreft een al dan niet gedissemineerde monomorfe vesiculo-erosieve efflorescentie met een centrale delle in de vesiculae of pustels op een eczemateuze huid bij een patiënt met algemene malaise, koorts en lymfadenopathie. De vesiculae en pustels drogen in tot crustae. Lokalisatie betreft vooral hoofd, nek en romp. De klinische diagnose kan worden bevestigd met de Tzancktest, de polymerase ketting reactie, of herpeskweek [David 1985, Wetzel 2004, Wollenberg 2003].

Conclusie

Niveau 4	De diagnose geïnfecteerd CE wordt gesteld op de aanwezigheid van pustels, (soms purulent) exsudaat, crustae en een toename van jeuk. Ook kan de diagnose worden overwogen bij een onverklaarbare verergering van het CE, of bij onvoldoende respons op anti-inflammatoire behandeling. De diagnose herpes simplex infectie bij CE wordt eveneens gesteld op klinische gronden met als kenmerk een al dan niet gedissemineerde monomorfe vesiculo-erosieve efflorescentie met een centrale delle in de vesiculae of pustels. <i>D David 1986</i>
-----------------	--

Aanbeveling

Voor het stellen van de diagnose geïnfecteerd CE kan worden volstaan met fysisch diagnostisch onderzoek en is het afnemen van een bacteriële kweek niet nodig. Dat geldt ook voor een herpes simplex infectie bij CE.

Literatuur

- Bunikowski R, Mielke M, Brautigam M, Renz H, Wahn U. Effect of oral cyclosporin A in children with *Staphylococcus aureus*-colonized vs. *S. aureus*-infected severe atopic dermatitis. *Pediatric-Allergy-and-Immunology* 2003;14:55-59.
- David TJ, Cambridge GC. Bacterial infection and atopic eczema. *Arch Dis Child* 1986;61:20-23.
- David TJ, Longson M. Herpes simplex infections in atopic eczema. *Arch Dis Child* ;1985;60: 338-343.

- Ewing CI, Ashcroft C, Gibbs ACC, Jones GA, Connor PJ, David TJ. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998;138:1022-1029.
- Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*; 2003: 641-654.
- Nilsson E, Henning C, Magnusson J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:29-34.
- Remitz A, Kyllönen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:196-197.
- Ricci G, Patrizi A, Neri I, Bendandi B, Masi M. Frequency and clinical role of *Staphylococcus aureus* overinfection in atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 2003;20:389-392.
- Stalder J, Fleury M, Sourisse M. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:536-540.
- Ventura A, Ciana G, Florean P, Longo F, Longo G. The effect of bacterial infection in the worsening of atopic dermatitis: correlations with humoral immunological patterns. *Ann.Allergy* 1989; 63:121-126.
- Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Hautarzt* 2004;55:646-652.
- Williams H, Thomas K, Smethurst, Ravenscroft J, Charman C. Atopic eczema. In: Williams H, ed. *Evidence-based Dermatology*, London, BMJ Publishing Group, 2003: 144-219
- Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:198-205.

Lokale therapie

Inleiding

Lokale therapie vormt, na uitsluiting van irriterende factoren, een belangrijke stap in de behandeling van CE. Veel van de toegepaste modaliteiten worden echter volgens bepaalde gewoonten toegepast zonder dat deze methoden voldoende getoetst zijn. In dit hoofdstuk wordt middels literatuuronderzoek zoveel mogelijk bewijs verzameld om het gebruik van de bekende lokale middelen te onderbouwen. Regelmatig wordt hierbij gebruik gemaakt van de systematic review van Hoare et al. [Hoare 2000]. Per onderwerp kan de classificatie van deze studie verschillen, daar per onderwerp door de auteurs meer of minder bewijs uit de literatuur kon worden gehaald.

Dermatocorticosteroiden (2007 en 2014)

Applicatieschema (2007)

Uitgangsvraag: Bestaat er een voorkeur voor 1dd. of 2dd. dermatocorticosteroiden?

Inleiding

Er is veel onduidelijkheid over de frequentie van applicatie van corticosteroid-crèmes / -zalven bij inflammatoire dermatosen. Gezien deze onduidelijkheid werd gezocht naar onderzoek waarbij verschillende doseringsschemata waren vergeleken. Met name of er verschillen in effectiviteit zijn tussen 1dd. en 2dd. smeren en of er verschil is tussen iedere dag smeren en slechts enkele dagen van de week smeren (al of niet in pulse), werd bekeken.

Zie voor gebruik van dermatocorticosteroiden ook de [leidraad Dermatocorticosteroiden 2019](#). [NVDV leidraad Dermatocorticosteroiden 2019]

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur werden een drietal systematic reviews gevonden waarbij die van Green et al. uit 2005 het meest volledig was en de anderen ook de RCT's betroffen die in Green aan de orde zijn [Green 2005, Lagos 1998, Hoare 2000] (zie bijlage C voor de evidence-tabel). In Green worden 10 RCT's beschreven waarbij het met name onderzoeken met dermatocorticosteroiden van sterkte klasse 2 en 3 betreft [Green 2005]. Hier en daar zijn aanmerkingen op de diverse geïnccludeerde onderzoeken te maken. Zo werden in 3 onderzoeken verschillende dermatocorticosteroiden met elkaar vergeleken, en was de manier van randomisatie slechts adequaat in 3 studies en in slechts 3 studies werd een 'intention to treat' analyse uitgevoerd. De conclusie op basis van de 10 genoemde studies luidt dat het verschil tussen 1dd. en 2dd. niet significant is, als beoordeeld wordt naar 50% verbetering of naar 'clearance'. Wel is er een klein verschil ten voordele van 2dd. dat echter waarschijnlijk klinisch niet relevant is aldus de auteurs. De studies behelzen zowel kinderen als volwassenen.

Daarnaast is er één RCT waarbij 1dd. en 2dd. hydrocortison acetaat 2,5% in een zalfbasis wordt vergeleken in een links / rechts studie bij kinderen van 3-15 jaar [Lucky 1997] Ook hier is geen verschil tussen 1dd. en 2dd. aantoonbaar. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 1	Bij corticosteroid crèmes / zalven met klasse 2 en 3 preparaten is 2dd. applicatie niet beter dan 1dd. in geval van CE. A1 Green 2005; Lagos 1998; Hoare 2000
-----------------	--

Niveau 3	Ook hydrocortison acetaat 2,5% in een zalfbasis 2dd. toegepast is niet effectiever bij CE dan hetzelfde preparaat 1dd. toegepast. B Lucky 1997
-----------------	---

Overige overwegingen

Hydrocortison acetaat in 2,5% concentratie in een zalf wordt in Nederland niet toegepast.

Aanbeveling

Bij toepassing van corticosteroïdcrèmes / zalven van klasse 2 en 3 bij CE voldoet doorgaans een 1dd. applicatie. Bij het begin van de behandeling of bij behandeling van een exacerbatie kan de arts beslissen tijdelijk 2dd. applicatie te adviseren.

Uitgangsvraag: Is er een voorkeur voor gebruik van dermatocorticosteroïden in een continu of een pulse schema?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn meerdere studies waarin diverse applicatieschema's verspreid over de week werden onderzocht. Helaas is er geen studie compleet gepubliceerd als artikel waarbij hetzelfde middel wel of niet in pulse gegeven is, wel is er een samenvatting van een dergelijke studie [Sillevis Smitt 2000].

De studie van Thomas et al. vergelijkt 2 verschillende regimes bij kinderen, waarbij een klasse 3 dermatocorticosteroïd (bètamethason valeraat 0,1%) 3 dagen per week 2dd. wordt vergeleken met hydrocortison 1% iedere dag 2dd. [Thomas 2002]. Het verschil blijkt niet significant beter. Overigens is deze vergelijking tussen een klasse 1 en een klasse 3 dermatocorticosteroïd voor de bovengenoemde uitgangsvraag irrelevant, maar het geeft wel aan dat 3 dagen van de week behandeling met een klasse 3 dermatocorticosteroïd licht tot matig ernstig CE adequaat tot rust brengt.

Er zijn 2 RCT's waarbij na een geïnduceerde stabilisatie met fluticason propionaat, wordt gekeken of recidieven voorkomen kunnen worden middels pulsen met fluticason propionaat (4 dagen per week of 2 dagen per week) [Bert-Jones 2003, Hanifin 2002]. Het aantal relapses wordt hierdoor significant verminderd in vergelijking met placebo en ook blijkt fluticason propionaat crème dit significant beter te doen dan fluticason propionaat zalf en dit weer beter dan placebo. De studies behelzen zowel kinderen als volwassenen. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 3	Bij matig tot ernstig CE bij kinderen is bètamethasonvaleraat 0,1% zalf 3 dagen van de week 2dd. niet effectiever dan hydrocortisonacetaat 1% 2dd. iedere dag. A2 Thomas 2002
Niveau 3	Bij gebruik van clobetasonbutyraat zalf bij kinderen met matig tot ernstig CE lijkt op basis van weliswaar beperkte data 2dd. 4 dagen per week tenminste even effectief als 2dd. iedere dag van de week. A2 Sillevis Smitt 2000

Niveau 2	Fluticason propionaat crème en zalf kunnen in een stabiele fase recidieven voorkomen bij 2-4 dagen per week 1dd. applicatie. B Berth Jones 2003, Hanifin 2002
-----------------	--

Overige overwegingen

Op zich is de vergelijking bètamethason-hydrocortison irrelevant in het kader van de uitgangsvraag, zie ook de wetenschappelijke onderbouwing, omdat hier 2 in sterkte niet-vergelijkbare corticosteroïden zijn vergeleken wat betreft applicatieschema. Het is aangetoond dat 2,5% hydrocortisonacetaat (in Nederland niet in de handel) 2dd. even effectief is als 1dd.; echter van de in Nederland beschikbare 1% hydrocortisonacetaat is dat niet onderzocht.

Aanbeveling

Na de initiële behandeling van een matig tot ernstig CE en noodzaak tot onderhoudsbehandeling kan deze bestaan uit 2dd., iedere dag, een applicatie van een klasse 1 dermatocorticosteroïd of eenmaal daags op 2 tot 4 opeenvolgende dagen per week een applicatie van een klasse 2 of 3 dermatocorticosteroïd. Dit geldt zowel voor volwassenen als voor kinderen.

Uitgangsvraag: Is er bij gebruik van dermatocorticosteroïden ter behandeling van CE een verschil in effectiviteit tussen iedere dag van de week applicatie versus om de dag?

Wetenschappelijke onderbouwing

De voorliggende vraag kan, vanwege het ontbreken van studies waarin de effectiviteit van het dagelijks gebruik van dermatocorticosteroïden werd vergeleken met de effectiviteit van het om de dag aanbrengen van dermatocorticosteroïden, niet op basis van wetenschappelijk onderzoek worden beantwoord.

Conclusie

Niveau 4	Er zijn geen onderzoeksgegevens die een verschil in effectiviteit van het iedere dag dan wel om de dag aanbrengen van dermatocorticosteroïden kunnen onderbouwen.
-----------------	---

Overige overwegingen

De gedachte dat men met minder gebruik van dermatocorticosteroïden (in het geval van om de dag versus iedere dag halveert men mogelijk de hoeveelheid toegepaste steroïde) de kans op bijwerkingen verkleint, maakt dat om de dag applicatie een aantrekkelijke optie kan zijn, ondanks het ontbreken van studies die iedere dag dermatocorticosteroïd applicatie vergelijken met om de dag dermatocorticosteroïd applicatie.

Aanbeveling

De arts kan in speciale gevallen (bijvoorbeeld bij het falen van pulse therapie omdat de dermatocorticosteroïd vrije dagen niet volgehouden kunnen worden) overwegen om, in plaats van iedere dag, om de dag 1dd. een dermatocorticosteroïd te geven waardoor de totale dosis corticosteroïd wordt gehalveerd. Hierbij moet men rekening houden met eventueel verminderde therapietrouw.

Uitgangsvraag: Is er bij gebruik van dermatocorticosteroïden ter behandeling van CE een verschil in effectiviteit tussen starten met een hoge klasse versus starten met een lage klasse?

Wetenschappelijke onderbouwing

De voorliggende vraag kan, vanwege het ontbreken van studies waarin de effectiviteit van dermatocorticosteroïden van een hoge klasse werd vergeleken met de effectiviteit van dermatocorticosteroïden van een lage klasse, niet op basis van wetenschappelijk onderzoek worden beantwoord.

Conclusie

Niveau 4

Er zijn geen onderzoeksgegevens die wijzen op een hogere effectiviteit van een hoge klasse dan wel een lage klasse van dermatocorticosteroïden bij het starten van therapie in verband met CE.

Overige overwegingen

In de werkgroep heeft een groot aantal experts de ervaring dat starten met een hogere klasse dermatocorticosteroïd in geval van ernstig tot zeer ernstig CE leidt tot een beter resultaat en een uiteindelijk lager dermatocorticosteroïd gebruik. Er moet rekening gehouden worden met het feit dat deze ervaring met name geldt voor de tweede lijn. In de eerste lijn is de ernst van het CE waarschijnlijk geringer dan in de tweede lijn. Er was op basis hiervan niet voldoende duidelijk of bovengenoemde ervaring ook opgaat in de eerste lijn.

Aanbeveling

In de acute fase van een ernstig CE heeft het de voorkeur direct te beginnen met een krachtig dermatocorticosteroïd (klasse 3 of zelfs een klasse 4) in plaats van te starten met een dermatocorticosteroïd uit een lagere klasse.

Literatuur

- Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hoogheem O, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326:1367
- Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol* 2005;152:130-41.
- Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002;147:528-37.
- Hoare C, Li Wan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
- Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol* 1998;139:763-6.
- Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:321-4.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. Leidraad Dermatocorticosteroïden. Utrecht: NVDV, 2019. Online beschikbaar op www.nvdv.nl.
- Sillevius Smitt JH, Spuls PH, van Leent EJM, de Vries HJC, Mulder PGH, Glazenburg EJ, et al. Randomized double-blind comparison of continuous vs. pulse topical treatment with clobetasol butyrate in 40 children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:58.
- Thomas KS, Armstrong S, Avery A, Po AL, O'Neill C, Young S, et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002;324:768-75.

Toevoegingen (2007)

Uitgangsvraag: Wat is het effect van een penetratie bevorderend middel (ureum, salicylzuur) op de penetratie van een dermatocorticosteroïd bij CE?

Achtergrond

Dermatocorticosteroïden worden in de praktijk als combinatiepreparaat met ureum of salicylzuur voorgeschreven met de verwachting dat de penetratie van het corticosteroïd in de huid wordt bevorderd. Het beoogde doel is bij de behandeling van het CE met een minder sterk dermatocorticosteroïd uit te komen. Hierdoor zou de patiënt bijwerkingen van corticosteroïden worden bespaard. De combinatie schrijft men in de regel voor als een apotheekbereiding waarbij ureum of salicylzuur aan een geregistreerd handelspreparaat wordt toegevoegd.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies gevonden.

Conclusie

Niveau 4

Er zijn geen onderzoeksgegevens over de effecten van penetratie bevorderende middelen op de penetratie van dermatocorticosteroïden bij CE.

Overige overwegingen

De huid bij CE heeft vaak al een verminderde penetratiebarrière. De werkgroep is daarom van mening dat derhalve penetratiebevordering met salicylzuur of ureum geen additionele waarde heeft. Naast farmacotherapeutische bezwaren bestaan er bezwaren van farmaceutisch-technische aard. Om inadequate en niet-gestandaardiseerde bereiding te vermijden lijkt het verstandig om alleen gestandaardiseerde producten te maken. Bovendien is niet bekend wat de technische stabiliteit is en ook niet wat de therapeutische meerwaarde is van apotheekbereidingen waarbij stoffen als ureum en salicylzuur worden gecombineerd met geregistreerde middelen (Multidisciplinaire afspraken dermatologische apotheekbereidingen).

Aanbevelingen

Het is niet zinvol om bij CE combinaties met penetratie bevorderende middelen voor te schrijven. Bij onvoldoende effect van het corticosteroïd kan men een hogere klasse corticosteroïd of een middel uit een andere groep werkzame stoffen voorschrijven.

Samenvatting van algemene aanbevelingen voor het gebruik van dermatocorticosteroiden bij CE.

Uitgangspunt bij de toepassing van dermatocorticosteroiden is het voorschrijven van een preparaat uit een zo laag mogelijke klasse, voldoende om het CE adequaat te behandelen en bijwerkingen te voorkomen. In de eerste lijn voldoen meestal middelen uit klasse 1 of 2. Bij ernstig CE kan beter meteen met een hogere klasse (klasse 3 of zelfs 4) worden begonnen, omdat de aandoening dan sneller verdwijnt en er waarschijnlijk uiteindelijk op termijn minder steroïden nodig zijn.

Zodra verbetering optreedt kan de therapie geleidelijk afgebouwd worden en zo mogelijk gestaakt, waarbij de patiënt het advies krijgt de behandeling te hervatten zodra een recidief optreedt.

Bij frequente recidieven is een onderhoudsbehandeling met dermatocorticosteroiden aangewezen. Bij exacerbaties van het CE tijdens onderhoudsbehandeling kan men kiezen over te gaan tot dagelijks gebruik gedurende enkele weken van het intermitterend toegepaste middel of tijdelijk een middel uit een hogere klasse gebruiken.

Naast behandeling met dermatocorticosteroiden is indifferente therapie van belang om de huid in een zo goed mogelijke conditie te houden en adviezen om huidirritatie te verminderen.

De 'wet wrap' methode (2007)

Uitgangsvraag: Is er bij de behandeling van CE een plaats voor de 'wet wrap' methode en waarmee is de behandeling vergeleken?

Wetenschappelijke onderbouwing

De voorliggende vraag kan, vanwege het ontbreken van studies waarbij indifferente middelen in combinatie met 'wet wrap' worden toegepast, niet worden beantwoord. Wel zijn studies gevonden waarbij dermatocorticosteroiden in combinatie met 'wet wrap' worden gebruikt (zie bijlage C voor de evidence-tabel). Dit betreft 2 gerandomiseerde klinische trials (RCT's) en 3 open studies. Studies met minder dan 10 respondenten zijn niet meegenomen.

Eén RCT [Schnopp 2000], uitgevoerd bij 20 kinderen met geëxacerbeerd CE, vergelijkt 'wet wrap' plus mometason furoaat 0,1% versus 'wet wraps' plus een placebo (vet crème) in een links / rechts design. Hierbij werden de linker- en rechterkant van het lichaam verschillend behandeld. Ten opzichte van 'wet wrap' plus placebo claimen de onderzoekers dat 'wet wrap' plus mometason furoaat een significante verbetering van de SCORAD-items oedeem en papulatie op dag 5 ($p < 0,01$).

Uit het artikel is niet op te maken hoe groot dit verschil is. Voor de overige SCORAD-items wordt geen significante verbetering gevonden. In de andere RCT [Beatty 2004], uitgevoerd bij 19 kinderen, is hydrocortisonacetaatzalf vergeleken met hydrocortisonacetaatzalf plus vochtige verband. De studie laat zien dat een conventionele therapie met alleen hydrocortisonacetaatzalf en emollientia minstens zo effectief is (SASSAD gemiddeld 8 punten lager ($p = 0,11$) in groep met alleen hydrocortisonacetaatzalf) als de therapie waarbij ook de 'wet wrap' wordt toegepast.

De open studie van Pei et al. (40 kinderen in de leeftijd tussen 1 en 15 jaar met een matig tot ernstig CE) vergelijkt één-tiende-verdund mometason furoaat 0,1% plus 'wet wrap' met één-tiende-verdund fluticason propionaat 0,005% plus 'wet wrap' [Pei 2001].

Groep I kreeg 4 weken alleen fluticason propionaat 0,005%, groep II kreeg 4 weken alleen mometason furoaat 0,1%, groep III kreeg de eerste 2 weken alleen fluticason

propionaatzalf 0,005% en de laatste 2 weken fluticason propionaatzalf 0,005% gecombineerd met 'wet wraps', groep IV kreeg de eerste 2 weken alleen mometason furoaatzalf 0,1% en de laatste 2 weken mometason furoaatzalf 0,1% gecombineerd met 'wet wraps'.

Na de 2 weken durende open applicatie (zonder 'wet wraps') voor alle groepen, volgden 2 weken waarbij gerandomiseerd werd naar verdere open applicatie of applicatie met 'wet wraps'. De studie toonde aan het einde van de open applicatieperiode (op week 2) een verbetering van de Disease Severity Score (waarschijnlijk gemeten met de SASSAD) bij 3 groepen (groep II daling mediane score van 41 naar 20 ($p=0,043$), groep III daling mediane score van 40 naar 22 ($p=0,026$) en groep IV daling mediane score van 60,5 naar 29 ($p=0,013$)) ten opzichte van baseline. In groep I steeg de mediane score van 36,50 naar 41 ($p=0,599$). Niet duidelijk is waar dit door veroorzaakt wordt. Toepassing van 'wet wraps' (in de groepen III en IV) toonde op week 4 nog een verdere verbetering van de Disease Severity Score (groep III daling mediane score van 22 naar 16 ($p=0,18$) en groep IV daling mediane score van 29 naar 14 ($p=0,05$)) ten opzichte van week 2.

Wolkerstorfer et al. hebben het klinisch effect en de onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as (HBB-as) bij toepassing van diverse verdunningen van fluticason propionaat (verdunningen 50%, 25%, 10%, 5% en 0% in vaseline-cetomacrogolcrème) met 'wet wraps' onderzocht bij in totaal 31 kinderen, in leeftijd variërend van 5 maanden tot 13 jaar [Wolkerstorfer 2000]. 29 van deze kinderen hadden bij aanvang van de behandeling een SCORAD > 40, hetgeen te classificeren is als ernstig CE [Wolkerstorfer 2000].

Groep 1 bestond uit 18 kinderen die werden behandeld met een 50% verdunning van fluticason propionaat en 'wet wraps' gedurende 2 weken. De SCORAD en ochtend serum cortisol werden gemeten op baseline en na 2 weken behandeling. Na 2 weken werd een significante verbetering van de SCORAD gevonden ($p<0,0001$). Er werd geen significante daling ($p=0,24$) in het serum cortisol waargenomen. Echter, na 2 weken was het serum cortisol bij 3 van de 18 kinderen tijdelijk lager dan de normaalwaarden ($0,2 - 0,8 \mu\text{mol L}^{-1}$), hetgeen kan duiden op een suppressie van de HBB-as.

Groep 2 bestond uit 5 kinderen met een symmetrisch verdeeld CE die gedurende 1 week werden behandeld met 10%, 25% en 50% verdunningen van fluticason propionaat en 'wet wrap' in een links / rechts vergelijking. Na 1 week behandelen was er zowel voor links als rechts sprake van een duidelijke verbetering van de SCORAD. Niet duidelijk is of deze verbetering ook statistisch significant was. Ook is het niet duidelijk of deze verbetering is toe te schrijven aan een systemisch effect. Na deze week werden alle kinderen behandeld met een 10% oplossing. Er werd geen duidelijke verlaging van de HBB-as gezien (serum cortisol dag 0 gemiddeld $0,42 \pm \text{sd } 0,16 \mu\text{mol L}^{-1}$; dag 14 gemiddeld $0,45 \pm \text{sd } 0,17 \mu\text{mol L}^{-1}$).

Groep 3 bestond uit 8 kinderen die werden behandeld met 0% (=emollient), 5%, 10% en 25% verdunningen van fluticason propionaat en 'wet wraps'. Na 1 week trad bij de behandeling met 0% een lichte verbetering op gemeten met de SCORAD, terwijl bij de 5%, 10% en 25% verdunningen deze verbetering sterker was. Niet duidelijk is of deze verbeteringen statistisch significant waren. Er was geen verschil in effectiviteit te zien t.a.v. de gebruikte verdunningen.

Er werd een relatie gevonden tussen de absolute hoeveelheid aangebracht fluticason propionaat ($\mu\text{g} / \text{m}^2$ lichaamsoppervlak dagelijks) en het gemiddelde van de dagelijkse 06.00 uur serum cortisol spiegels over een 7-daagse periode (Spearman's test $r=-0,73$, $p<0,05$, $n=8$). Er wordt bij alle 3 de groepen geen informatie gegeven over de leeftijdsverdeling.

Ten aanzien van veiligheid lijkt het dat zwakkere verdunningen een kleiner risico op HBB-as suppressie hebben dan sterkere verdunningen, terwijl het klinisch effect vergelijkbaar is. Terecht merken de onderzoekers op dat, gezien de kleine studiepopulatie, deze studie niet heeft aangetoond dat fluticason propionaat met 'wet wraps' veilig is.

De open studie van Tang et al. onderzoekt het effect van 10% of 15% verdunde mometason furoaat zalf (afhankelijk van leeftijd en ernst van het CE van de patiënt bij start van de behandeling) plus 'wet wrap' bij 12 kinderen (leeftijd tussen 3 en 12 jaar, gemiddeld 8,5 jaar met ernstig CE). Bij 11 respondenten werd een significante verbetering van de clinical severity score (gemiddeld op baseline $10,25 \pm 2,14$, op eind van week 2 $2,75 \pm 1,71$) en van de self-assessment score (gemiddeld op baseline $8,58 \pm 2,31$, op eind van week 2 $2,42 \pm 1,24$) gezien ($p < 0,005$) [Tang 1999].
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 3	Eén keer per dag toepassing van 'wet wrap' in combinatie met verdund fluticason propionaat (max. 25%) of verdund mometason furoaat (max. 15%) bij kinderen tussen 1 en 15 jaar oud met een matig tot ernstig CE, heeft een klinisch relevant effect op de ernst van het CE. B Pei 2001 C Tang 1999
Niveau 3	Toepassing van verdunde (tot maximaal 25%) fluticason propionaat plus 'wet wrap' gedurende maximaal 2 weken leidt niet tot klinisch relevante suppressie van de HHB-as bij kinderen. B Wolkerstorfer 2000
Niveau 4	Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor toepassing van andere, inclusief indifferente, lokale middelen met 'wet wrap'.

Overige overwegingen

De gedachte achter de toepassing van 'wet wrap' is dat het de huid beschermt tegen krabben, zorgt voor een subjectief gevoel van koelte en de penetratie van lokale dermatocorticosteroïden bevordert. Hierdoor kan volstaan worden met 10% van de normale concentratie. Vanuit de literatuur is alleen de toepassing met fluticason propionaat en mometason furoaat beschreven. Voorzichtigheid is geboden omdat niet precies duidelijk is wat de systemische effecten van absorptie zijn.

'Wet wrap' is een arbeidsintensieve therapie die veel vraagt van de patiënt en zijn / haar ouders of verzorgers, waarbij begeleiding noodzakelijk wordt geacht. Gezien de ongunstige gewicht oppervlakteratio kan met de toepassing van 'wet rap onderkoeling' plaatsvinden bij kinderen jonger dan 1 jaar. Men realiseerde zich dat de studies waar hier boven aan wordt gerefereerd, slechts kleine onderzoeksgroepen betreffen.

Aanbeveling

Bij kinderen (tussen 1 en 15 jaar oud) met een matig tot ernstig CE dat niet reageert op een conventionele behandeling, kan maximaal 1 tot 2 weken (1dd.) 'wet wrap' met verdunde fluticason propionaat zalf (max. 25%) of verdunde mometason furoaat zalf (max. 15%) worden toegepast op de actieve laesies. Hierbij moet men zich realiseren dat toepassing van 'wet wrap' een voor de patiënt en verzorger belastende therapie is. Een uitgebreide voorlichting, instructie en begeleiding door een dermatologisch verpleegkundige is daarbij gewenst. Bij voorkeur wordt deze behandeling dan ook ingezet vanuit de tweedelijns gezondheidszorg.

Literatuur

- Beatty PE, Lewis-Jones MS. A pilot study on the use of wet wraps in infants with moderate atopic eczema. Clinical Exp Dermatol 2004;29:348-53.

- Pei AYS, Chan HL, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0,1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 2001;18:343–348.
- Schnopp C, Holtman C, Stock S, Remling R, Folster-Holst R, Ring J, et al. Topical steroids under wet wrap dressings in atopic dermatitis: a vehicle controlled trial. *Dermatology* 2002;204:56–59
- Tang WYM, Chan HHL, Lam VMF, Chong LY, Lo KK. Outpatient, short-term, once-daily, diluted, 0,1% mometasone furoate wet-wraps for childhood atopic eczema. *Journal of Dermatological Treatment* 1999;10:157-163.
- Wolkerstorfer A, Visser RL, de Waard van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and Safety of Wet-wrap Dressings in Children with Severe Atopic Dermatitis: Influence of Corticosteroid Dilution. *Br J Dermatol* 2000;143:999-1004.

Vergelijking teer met dermatocorticosteroiden (2007)

Uitgangsvraag: Zijn er studies die teer en dermatocorticosteroiden vergelijken?

Inleiding

Er bestaat een behoefte aan andere middelen dan dermatocorticosteroiden en lokale calcineurine inhibitors. Een voorbeeld van een ander middel is teer. Bij het maken van een keus tussen dermatocorticosteroiden, lokale calcineurine inhibitors en teer, moet de kans op behandel-effectiviteit worden afgewogen, tegen de kans op de eventuele neveneffecten van genoemde middelen.

Wetenschappelijke onderbouwing

In slechts 2 studies is het effect onderzocht van teer versus dermatocorticosteroiden (zie bijlage C voor de evidence-tabel). Alleen het onderzoek van Munkvad [Munkvad 1989] is van redelijke kwaliteit en duur, de Brockow studie [Brockow 1999] duurde slechts 4 dagen en is uitgevoerd bij slechts 5 patiënten en is daardoor niet relevant voor deze uitgangsvraag. Uit de studie van Munkvad et al. blijkt dat teer (teerpreparaat 1%) een vergelijkbaar effect heeft als hydrocortison acetaat 1% crème bij licht tot matig ernstig CE [Munkvad 1989]. Er werd gebruik gemaakt van een 4-punts schaal waarbij infiltratie, erytheem, lichenificatie, exoriaties en droogheid van de huid los van elkaar gescoord werden. De gemiddelde eindscore na 4 weken therapie was in beide groepen nog maar een kwart tot een derde van de oorspronkelijke score.

(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat teer een vergelijkbare effectiviteit heeft als klasse 1 dermatocorticosteroiden bij patiënten met een licht tot matig CE. B Munkvad 1989
-----------------	---

Overige overwegingen

De toepassing van teer kent cosmetische nadelen en het imago is door de mogelijke carcinogene en teratogene risico's [Veenhuis 2002] steeds minder goed geworden. Over het gebruik tijdens de zwangerschap is onvoldoende bekend om teer tijdens deze periode te gebruiken. Desondanks is de werkgroep van mening dat teer een aanvulling kan vormen op het therapeutisch arsenaal wanneer CE therapieresistent is.

Teer is in Nederland mits in vaste samenstellingen voorgeschreven goed verkrijgbaar. Het in het onderzoek van Munkvad [Munkvad1989] beschreven merk teerpreparaat is in Nederland niet verkrijgbaar. Steenkoolteer (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) in combinatie met UV kan leiden tot foto-toxische reacties.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat voor teer producten (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) een bescheiden plaats is bij de behandeling van CE.

Literatuur

- Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, et al. Effect of gentian violet, corticosteroïd and tar preparations in Staphylococcus-aureus-colonized atopic eczema. *Dermatology* 1999;199:231-6.
- Munkvad M. A comparative trial of Clinitar versus hydrocortisone cream in the treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1989;121:763-6.
- Veenhuis RT, van HJ, Bos RP, Anzion RB, Van D, Van der Valk PG. Highly increased urinary 1-hydroxypyrene excretion rate in patients with atopic dermatitis treated with topical coal tar. *Arch Dermatol Res* 2002;294:168-71.

Lokale bijwerkingen (2007)

Uitgangsvraag: Wat is een verantwoord gebruik van dermatocorticosteroïden met betrekking tot lokale bijwerkingen?

Inleiding

Vanaf de introductie van dermatocorticosteroïden in 1952 is gebleken dat het gebruik gepaard kan gaan met lokale bijwerkingen, waarvan het meest voorkomen: atrofie, teleangiëctasieën, striae en papulopustels.

Wetenschappelijke onderbouwing

In een systematisch review over de therapie van CE vonden Hoare et al. 83 RCT's over dermatocorticosteroïden. Hierin worden dermatocorticosteroïden vergeleken met placebo, er worden verschillende dermatocorticosteroïden onderling vergeleken of er vindt vergelijking plaats met andere mogelijk werkzame stoffen. Hoare et al. melden dat sommige RCT aandacht besteden aan bijwerkingen, zoals het dunner worden van de huid, maar benoemen deze studies verder niet. De bedoelde RCT's leveren geen bewijs voor het optreden van lokale bijwerkingen, maar kennen een follow-up van hooguit enkele weken [Hoare 2000].

Een viertal RCT's, steeds bij 24 gezonde vrijwilligers, vergeleken het effect van mometason furoaat, hydrocortison acetaat, prednicarbaat, bètamethasonvaleraat, clobetasolpropionaat, Triamcinolon acetonide en placebo. De middelen werden 1 of 2dd. gebruikt gedurende 6 weken en de dikte van de huid werd gemeten met ultrageluid. Clobetasol propionaat 0.05% maakte de huid na een week al significant dunner dan placebo en zowel Triamcinolon-acetonide 0,1% als bètamethasonvaleraat 0,1% zalf hadden dit effect na 3 weken. Bij iedereen was de verandering aan de huid 4 weken na het staken van de behandeling verdwenen [Kerscher 1992a, 1992b, 1995, Korting 1992].

In het gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van Van der Meer et al. was de follow-up langer. Hierbij werd fluticason propionaat 0.005% zalf voorgeschreven aan 112 volwassen patiënten met CE in de tweede lijn. Na een 1dd. behandeling van 4 weken om het CE tot rust te brengen volgde een onderhoudsbehandeling gedurende 16 weken, waarbij het middel gedurende 2 dagen 1dd. werd gebruikt, vergeleken met placebo. Bij huidbiopsieën aan het eind van de onderzoeksperiode werd geen verschil gevonden in huiddikte tussen de fluticason propionaat en de placebogroep. Er was echter van slechts 32 patiënten een huidbiopsie beschikbaar [Van der Meer 1999].

Berth-Jones et al. verrichtten een onderzoek met dezelfde opzet, ditmaal bij 295 patiënten van 12-65 jaar, met matig tot ernstig CE, afkomstig uit de tweede lijn. Ook hier duurde de fase van de onderhoudsbehandeling 16 weken, na een behandelingsfase van 4 weken. De patiënten werden regelmatig onderzocht op zichtbare verschijnselen van huidatrofie. In de behandelingsfase van het onderzoek ontstonden bij één patiënt teleangiëctasieën, tijdens

de onderhoudsbehandeling was er geen enkele patiënt met zichtbare verschijnselen van huidatrofie [Berth-Jones 2003].

Thomas et al. deden onderzoek bij 207 kinderen met mild tot matig CE, grotendeels afkomstig uit de huisartsenpraktijk. Het onderzoek was dubbelblind en duurde 18 weken. De helft van de kinderen gebruikte 2dd. hydrocortison acetaat zalf 1%, de helft 2dd. bètamethasonvaleraatzalf 0,1% (klasse 3), 3 dagen per week, gevolgd door de basis gedurende 4 dagen (pulse-therapie). Bij geen enkele patiënt traden zichtbare verschijnselen van huidatrofie op. De huiddikte werd tevens gemeten, m.b.v. ultrageluid. Van 106 deelnemers waren er aan het eind van het onderzoek metingen bekend, bij 4 uit de hydrocortisongroep en bij 7 uit de bètamethasongroep was de huiddikte op de behandelde plaatsen met minstens 25 % verminderd. De auteurs wijzen erop dat eczematieuze huid verdikt kan zijn door lichenificatie en dat het dunner worden van de huid past bij genezing van het CE [Thomas 2002].

Het onderzoek met de langste follow-up is de studie van Luger et al. Aan dit gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek deden 658 volwassen patiënten mee met matig tot ernstig CE uit de tweede lijn. Zij werden behandeld met pimecrolimuscrème 1% óf met triamcinoloncrème 0,1% (voor romp en ledematen) en hydrocortisoncrème 1% (voor gelaat, nek en lichaamsplooiën), gedurende 12 maanden. Zij kregen de instructie de crèmes te gebruiken tot de huid rustig was en te hervatten als de afwijking terug kwam. Na een jaar bleek dat 50% van alle patiënten uit de dermatocorticosteroïdgroep vrijwel continu dermatocorticosteroïden hadden gebruikt. Bij 3 van de 330 corticosteroïdgebruikers ontstonden striae op de benen, 4 - 9 maanden na het begin van het onderzoek. Het primaire eindpunt van de studie was echter niet atrofie, maar de incidentie van huidinfecties (waarbij geen verschillen werden gevonden). Weliswaar wordt vermeld dat reacties op de applicatieplaatsen worden geregistreerd, maar er wordt niet vermeld of dit systematisch gebeurt, en volgens welke methodiek. Daarom kunnen de resultaten niet zonder meer geëxtrapoleerd worden [Luger 2004].

In een retrospectief Japans multicenter-onderzoek naar de gevolgen van het gebruik van dermatocorticosteroïden in de dagelijkse praktijk werden 1271 patiënten ingesloten, die gedurende de voorafgaande 6 maanden vervolgd waren op een dermatologische polikliniek. De groep bestond uit 210 kinderen van 0 tot 2 jaar, 546 kinderen van 2-13 jaar, en 515 pubers / volwassenen (vanaf 13 jaar). De duur van het CE varieerde van 1 maand tot 79 jaar (gemiddeld 3 jaar). De incidentie van teleangiëctasieën op de wangen en van huidatrofie in elleboogplooien / knieholten steeg met de leeftijd (en dus naarmate de dermatocorticosteroïden langer werden gebruikt) en met de hoeveelheid en sterkte van de gebruikte preparaten (gezicht: bij meer dan 20 g per 6 maanden, elleboogplooien / knieholten: bij meer dan 500 g per 6 maanden van de sterkere (niet precies gedefinieerd) preparaten [Furie 2003].

Conclusies

Niveau 3	Zolang de dagelijkse behandeling met klasse-3-dermatocorticosteroïden niet langer dan 2 tot 3 weken achtereen duurt, is er weinig kans op lokale bijwerkingen, zoals atrofie, teleangiëctasieën, hypopigmentatie en striae. C Kerscher 1992a, 1992b, 1995, Korting 1992
Niveau 1	Gebruik gedurende 4 maanden door volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar, van het klasse 3 dermatocorticosteroïd fluticason propionaat op 2 dagen per week, is veilig wat betreft het ontstaan van huidatrofie. A2 Van der Meer 1999, Berth Jones 2003

Niveau 3	Bij kinderen vanaf 1 jaar is het gebruik van hydrocortison crème 1% 2dd. en van bètamethason valeraat zalf 0,1% 2dd. 3 dagen per week gedurende een periode van 4 maanden veilig wat betreft het ontstaan van zichtbare verschijnselen van huidatrofie. A2 Thomas 2002
Niveau 3	Bij volwassenen is het gebruik van Triamcinolon acetonide 0,1% (romp en ledematen) en hydrocortison acetaat 1% (gelaat, nek, lichaamsplekken) meestal veilig, het geeft slechts in klein aantal gevallen beperkte lokale bijwerkingen (striae). Het is echter niet beschreven of de striae optraden op de plaats van lokale applicatie; bovendien is niet onderzocht of de aanwezigheid het gevolg was van systemische bijwerking. C Luger 2004
Niveau 3	De kans op lokale bijwerkingen van dermatocorticosteroïden stijgt naarmate de duur van het gebruik toeneemt, naarmate de totale hoeveelheid crème of zalf toeneemt en naarmate de sterkte van het dermatocorticosteroïd groter is. C Furue 2003

Overige overwegingen

Lokale bijwerkingen van dermatocorticosteroïden zijn bekend uit praktijkervaring. Vergelijkend onderzoek is echter schaars. De trials die er zijn, hebben een beperkte follow-up duur. Bovendien zijn lokale bijwerkingen in de gevonden onderzoeken geen primair eindpunt. Mede daardoor zijn van lang niet alle ingesloten patiënten precieze data over bijwerkingen bekend. Noodgedwongen maakt men nogal eens gebruik van surrogaateindpunten (invloed op huiddikte van gezonde vrijwilligers, gemeten huiddikte met ultrageluid), terwijl niet duidelijk is wat de relatie van deze surrogaateindpunten met klinisch relevante bijwerkingen is. Om evidence-based conclusies te kunnen trekken over wat verantwoord gebruik is, zijn case-control of cohort studies nodig, die de effecten van dermatocorticosteroïden op de langere termijn (jarenlang) onderzoeken. Toch zijn er voor de praktijk al vele jaren diverse richtlijnen voor verantwoord dermatocorticosteroïd gebruik.

Er zijn verschillende richtlijnen, zoals de richtlijn Dermatocorticosteroïden van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, het Farmacotherapeutisch Kompas en de NHG-standaard Constitutioneel Eczeem. In deze richtlijnen worden aanbevelingen gegeven over veilig gebruik van dermatocorticosteroïden (o.a. maximale hoeveelheden in grammen per week gerelateerd aan de klasse van het dermatocorticosteroïd). Dit zijn veilige aannames en deze komen in de verschillende richtlijnen nagenoeg met elkaar overeen. Desondanks is er bij veel patiënten sprake van dermatocortico fobie [Charman 2000]. Hierdoor is er een risico op onderbehandeling door patiënten met CE.

Aanbeveling

Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat het langdurig gebruik van een klasse 1 of klasse 2 dermatocorticosteroïd (bij kinderen beneden de 2 jaar klasse 1) zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen. Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat ook het intermitterend gebruik van een dermatocorticosteroïden klasse 3 zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen. Omdat het gelaat en de lichaamsplekken extra gevoelig zijn voor bijwerkingen dient men zich hier bij voorkeur te beperken tot dermatocorticosteroïden uit klasse 1 en 2.

Literatuur

- Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hoogheem O, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326:1367
- Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
- Farmacotherapeutisch Kompas: www.fk.cvz.nl
Furie M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y et al. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003;148:128-33.
- Hoare C, Li Wan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
- Kerscher MJ, Hart H, Korting HC, Stalleicken D. In vivo assessment of the atrophogenic potency of mometasone furoate, a newly developed chlorinated potent topical glucocorticoid as compared to other topical glucocorticoids old and new. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33:187-9
- Kerscher MJ, Korting HC. Comparative atrophogenicity potential of medium and highly potent topical glucocorticoids in cream and ointment according to ultrasound analysis. *Skin Pharmacol* 1992;5:77-80.
- Kerscher MJ, Korting HC. Topical glucocorticoids of the non-fluorinated double-ester type. Lack of atrophogenicity in normal skin as assessed by high-frequency ultrasound. *Acta Derm Venereol* 1992;72:214-6.
- Korting HC, Vieluf D, Kerscher M. 0.25% prednicarbate cream and the corresponding vehicle induce less skin atrophy than 0.1% betamethasone-17-valerate cream and 0.05% clobetasol-17-propionate cream. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:159-61.
- Luger TA, Lahfa M, Folster-Holst R, Gulliver WP, Allen R, Molloy S, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2004;15:169-78.
- Thomas KS, Armstrong S, Avery A, Po AL, O'Neill C, Young S, et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002;324:768-75.
- Van der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999;140:1114-21.

Uitgangsvraag: Wat is het risico op systemische bijwerkingen tijdens het gebruik van dermatocorticosteroiden?

Inleiding

Percutane absorptie van dermatocorticosteroiden kan leiden tot systemische beschikbaarheid van het lokaal aangebrachte corticosteroid. Hierdoor kunnen potentiële bijwerkingen optreden in verschillende orgaansystemen (Cushing syndroom). Er kunnen bijwerkingen optreden in de botmineraal dichtheid (osteoporose) en in de ogen (glaucoom en cataract) [McDonough 2008, Poetker 2010]. Indien het door de huid geresorbeerde dermatocorticosteroid de productie van cortisol door de bijnierschors langdurig onderdrukt kan dat leiden tot iatrogene bijnierschors atrofie en (exogene M.Addison) [McDonough 2008, Poetker 2010].

De mate van percutane absorptie van dermatocorticosteroiden is afhankelijk van vele factoren: zowel huid- als steroïde gerelateerde factoren.

Huid gerelateerde factoren die percutane absorptie beïnvloeden zijn:

- leeftijd: Kinderen hebben een 2.5-3 maal zo grote ratio tussen het huidoppervlak en het lichaamsgewicht. Hierdoor kan percutane absorptie eerder leiden tot systemische beschikbaarheid van het lokaal aangebrachte corticosteroid;
- percentage huidoppervlak dat is aangedaan [Pariser 2003]. Hoe groter het aangedane lichaamsoppervlak, hoe meer percutane absorptie kan optreden;
- epidermale barrière functie: aanwezigheid van mutaties in het filaggrine gen [Bieber 2008] en de mate van activiteit / inflammatie van CE [Munro 1976], leiden tot meer percutane absorptie;
- locatie van de aangedane huid. Er is een grote variatie in percutane absorptie tussen verschillende huidgedeelten. Daar waar het stratum corneum dun is, zal percutane absorptie makkelijker optreden [Hengge 2006]. Daarom is percutane absorptie minder waarschijnlijk op handpalmen en voetzolen, maar zal wel op kunnen treden op de huid rond de ogen en genitaalstreek [Feldmann 1967];
- duur van applicatie van dermatocorticosteroiden [Pariser 2009];
- gebruik van occlusieve verbanden [Pariser 2009].

Uit bovenstaande volgt dat percutane absorptie makkelijker op zou kunnen treden bij patiënten met CE omdat zij een verminderde barrière functie van de epidermis hebben; Ook volgt hieruit dat percutane absorptie bij patiënten met ernstig en uitgebreid CE hoger kan zijn dan bij patiënten met een mild tot matig CE.

Steroïde gerelateerde factoren die percutane absorptie beïnvloeden:

- Het vehikel [Pariser 2009, Barry 1974]. Om de intracellulair in de epidermis of dermis gelegen corticosteroid receptor te bereiken zal het corticosteroid het stratum corneum moeten passeren [Swartzendruber 1987, Marekov 1998]. In vergelijking met crèmes hebben zalven een groter occlusief effect op het stratum corneum waardoor de hydratatie in het stratum corneum toeneemt en het transport van het corticosteroid vergemakkelijkt wordt. Daarnaast kan percutane absorptie toenemen door de toevoeging van een chemische penetratie enhancer zoals propyleen glycol [Wiedersberg 2008];
- De moleculaire structuur van een corticosteroid bepaalt de eigenschappen, zoals de affiniteit voor de glucocorticoïd receptor, de metabole resistentie en lipofiliteit. De zogenaamde 'soft corticosteroiden' (bv mometason fuoraat, fluticason propionaat) zijn corticosteroiden met een hoge lipofiliteit en affiniteit voor de glucocorticoïd receptor, maar met een lage biologische beschikbaarheid door een snelle metabolisering bij systemische beschikbaarheid [Wiedersberg 2008, Kirkland 2006]. Hierdoor is de biologische half waarde tijd van fluticason propionaat 3 uur, terwijl deze van bètamethason valeraat 36-48 uur is [farmacotherapeutisch kompas]. Beide corticosteroiden hebben echter potentieklasse 3.

Achtereenvolgens zullen de systemische effecten van dermatocorticosteroiden op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as, de botmineraaldichtheid en de ogen worden besproken. Hierbij worden de effecten op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as apart besproken voor volwassenen met een exacerbatie CE en volwassenen met een gecontroleerd CE. Waar mogelijk wordt onderscheid gemaakt tussen volwassenen en kinderen.

Systemische effecten van dermatocorticosteroiden op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as

Wetenschappelijke onderbouwing

Assays die de concentraties van een percutaan geabsorbeerd dermatocorticosteroid kunnen meten in het serum van patiënten ontbreken voornamelijk voor de meeste dermatocorticosteroiden. De meeste studies die onderzoek doen naar de effecten van dermatocorticosteroiden op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as meten dan ook het basale serum cortisol gehalte (gemeten in de vroege ochtend). De secretie van cortisol wordt gereguleerd door de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as en heeft een diurnaal ritme met piekwaarden in de vroege ochtend. Corticotropin-releasing hormone (CRH) vanuit de hypothalamus stimuleert de hypofyse tot het produceren van adrenocorticotropie hormone (ACTH) dat op zijn beurt de bijnier aanzet tot de productie van cortisol. Aanwezigheid van cortisol in de bloedbaan zorgt voor een negatieve feedback op zowel de productie van CRH als ACTH en dus ook op de productie van cortisol [Papadimitriou 2009]. Dit zal ook gebeuren in de aanwezigheid van exogeen cortisol, bijvoorbeeld door percutane absorptie van dermatocorticosteroiden. Daarom is het meten van de endogene cortisol productie een goede maat voor de aanwezigheid van percutane absorptie van dermatocorticosteroiden. Een normale cortisol spiegel gemeten in de vroege ochtend ligt tussen de 0.20-0.60 $\mu\text{mol} / \text{L}$.

Naast het meten van het serum cortisol gehalte, kunnen er ook functietesten worden gedaan die de stimuleerbaarheid van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as kunnen onderzoeken. Voorbeelden hiervan zijn de ACTH-stimulatie test (Synacthen test) en de insuline tolerantie test (ITT). In geval van chronische suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as kan deze minder stimuleerbaar worden doordat er bijnierschors atrofie is opgetreden. Abrupt stoppen na langdurig gebruik van dermatocorticosteroiden zou in theorie kunnen leiden tot het syndroom van Addison.

De meeste studies naar de effecten van dermatocorticosteroiden op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as zijn gedaan in de jaren 1960-1980 met een kleine uitloop naar de jaren 1990. Recent zijn er ook een aantal nieuwe publicaties verschenen. Het grootste deel van de studies betreft kleine patiëntgroepen en is observationeel van aard. Ook moet hierbij opgemerkt worden dat de onderzochte patiëntgroepen soms niet volledig uit patiënten met CE bestaan, maar dat hier ook een aantal patiënten met bijvoorbeeld psoriasis of Lichen Planus geïnccludeerd werden.

Volwassenen met een gecontroleerd CE

Meerdere studies toonden aan dat percutane absorptie van dermatocorticosteroiden te verwaarlozen is bij patiënten met een gecontroleerd CE onder poliklinische behandeling (zie bijlage C voor de evidence-tabel). Een verlaagd serum cortisol gehalte werd nauwelijks geobserveerd bij patiënten die tot 100 gram / week 0.1% bètamethason valeraat zalf of tot 50 gram / week 0.05% clobetasol propionaat zalf smeerden [Wilson 1973, Munro 1973, Allenby 1975, Carruthers 1975].

Een andere studie liet zien dat het serum cortisol gehalte niet significant verschilde tussen patiënten (tussen 15-50 jaar) met CE die een onderhoudsbehandeling met 0.005% fluticason propionaat zalf of placebo kregen (2 maal per week applicatie gedurende 16 weken). De gemiddelde SCORAD van deze patiëntgroep was 15.9 ± 13.0 ; $n=56$. Echter, de hoeveelheid 0.005% fluticason propionaat zalf die gebruikt werd is niet berekend [van der Meer 1999]. In een bijna identieke studieopzet werden zowel volwassenen als kinderen (3 maanden-65 jaar) geïnccludeerd. Na een opstartfase van 8 weken gebruikten deze patiënten een

onderhoudsbehandeling met 0.05% fluticason propionaat crème 2 maal per week gedurende maximaal 26 weken (totale studieduur 44 weken). Aan het einde van de studie werd bij 44 patiënten een ACTH test gedaan, echter het aantal volwassenen en kinderen werd niet gespecificeerd, evenals de hoeveelheid gebruikte 0.05% fluticason propionaat crème voorafgaande aan de test. Van de 44 patiënten hadden 2 patiënten een afwijkende ACTH test. Er werd alleen melding gemaakt dat het aangedane huidoppervlak aan het begin van de studie respectievelijk meer en minder dan 35% was. Huidscores ten tijde van de ACTH test ontbreken en de test werd ook niet herhaald [Hanifin 2002].

Een studie onderzocht serum cortisol waarden in de directe periode na een ziekenhuisopname in verband met een exacerbatie CE. Op het moment van ontslag hadden deze patiënten een verlaagd cortisol gehalte ($n=23$; gemiddeld cortisol gehalte $0.03 \pm 0.03 \mu\text{mol} / \text{L}$) en gebruikten zij 10-30 gram 0.1% bètamethason valeraat zalf of 0.005% clobetasol propionaat zalf. Een follow-up meting gemiddeld 41 dagen (± 50 dagen) na ontslag toonde normale basale cortisol spiegels in alle patiënten ($0.35 \pm 0.15 \mu\text{mol} / \text{L}$). Tijdens de follow-up fase gebruikten 15 patiënten 0.1% bètamethason valeraat zalf (58 ± 34 gram / week), 6 patiënten gebruikten 0.05% clobetasol propionaat zalf (37 ± 27 gram / week) en 2 patiënten gebruikten 0.005% fluticason propionaat zalf (43 ± 11 gram / week) [van Velsen 2010].
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Volwassenen met een gecontroleerd CE

Niveau 3	Tijdens de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met CE komen verlaagde cortisol spiegels of afwijkende ACTH testen nauwelijks voor bij gebruik van klasse 3 dermatocorticosteroiden tot ongeveer 60 gram / week en bij gebruik van klasse 4 dermatocorticosteroiden tot ongeveer 40 gram / week. C Wilson 1973, Munro 1973, Allenby 1975, Carruthers 1975, van der Meer 1999, Hanifin 2002, van Velsen 2010
-----------------	--

Overige overwegingen

Zoals eerder besproken zijn er vele factoren die de percutane absorptie van dermatocorticosteroiden beïnvloeden. Gestandaardiseerde studies hiernaar zijn dan ook vrijwel onmogelijk. De activiteit van CE zal in de regel wisselen in intensiteit en dus zal ook het smeerpatroon van patiënten aangepast worden. Verder zijn niet alle soorten dermatocorticosteroiden onderzocht. Dit maakt dat de interpretatie met enige voorzichtigheid gedaan moet worden. Het blijft belangrijk de hoeveelheid dermatocorticosteroiden af te bouwen tot de minimale effectieve hoeveelheid. Desalniettemin zijn er nauwelijks aanwijzingen voor negatieve effecten op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as bij beperkt gebruik van dermatocorticosteroiden bij volwassen patiënten met CE. Bij langdurig gebruik met >10 gram / dag van met name klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden over grote oppervlakten met verhoogde kans op systemische resorptie is het zinvol cortisol spiegels te meten; zijn deze verlaagd als teken van resorptie dan dient in overleg met de endocrinoloog een cortisol stress schema afgesproken te worden.

Aanbevelingen

Volwassenen met een gecontroleerd CE

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er, bij gebruik van dermatocorticosteroiden, mogelijk effect kan zijn op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as en dat dit tussen individuen kan verschillen.

Bij langdurig gebruik met >10 gram / dag van met name klasse 3 en 4 dermatocorticosteroiden over grote oppervlakten met verhoogde kans op systemische resorptie is het zinvol cortisol spiegels te meten; zijn deze verlaagd als teken van resorptie dan dient in overleg met de endocrinoloog een cortisol stress schema afgesproken te worden.

NB. Een onderhoudsbehandeling klasse 3 dermatocorticosteroiden tot 60 gram / week en met klasse 4 dermatocorticosteroiden tot 40 gram / week heeft geen invloed op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as.

Volwassenen met een exacerbatie CE

Meerdere studies laten zien dat het serum cortisol gehalte snel daalt bij patiënten met CE die tijdens een exacerbatie tussen de 25 en 30 gram dermatocorticosteroiden per dag gebruiken. Tijdens het gebruik van 30 gram 0.1% bètamethason valeraat zalf of 0.1% hydrocortison butyraat crème bij patiënten met CE die een aangedaan lichaamsoppervlak van >60% hadden daalden de cortisol spiegels binnen 1 dag tot sterk verlaagde waarden. Staken van de dermatocorticosteroiden na ongeveer 14 dagen liet volledig herstel zien van de cortisol spiegels binnen 3 dagen.

De cortisol spiegels vertoonden een stijgende lijn tijdens de behandeling, mogelijk door het herstel van de epidermale barrière functie [Munro 1976, James 1967]. Klinische behandeling met >50 gram 0.05% clobetasol propionaat zalf per week toonde tevens verlaagde cortisol spiegels aan in patiënten die gedurende 6-36 dagen behandeld werden vanwege een exacerbatie CE of psoriasis [Allenby 1975]. Een andere studie toonde aan dat een eenmalige applicatie van 25 gram 0.05% clobetasol propionaat zalf bij patiënten met een exacerbatie CE resulteerde in een daling van cortisol spiegels binnen 3 tot 6 uur tot sterk verlaagde waarden. Tevens werden in deze studie systemische spiegels van clobetasol propionaat aangetoond binnen 3-6 uur na de applicatie van 0.05% clobetasol propionaat zalf [Hehir 1983]. In een recentere studie werd nogmaals aangetoond dat een eenmalige applicatie van 30 gram 0.05% clobetasol propionaat bij patiënten met een exacerbatie CE leidt tot on-detecteerbare cortisol spiegels en aantoonbare spiegels van clobetasol propionaat binnen 24 uur [van Velsen 2012].

Iets anders lijkt het te zijn na applicatie van 30 gram 0.05% fluticason propionaat crème per dag gedurende 7 dagen. Dit gebruik leidde tot verlaagde cortisol spiegels in 1 uit 6 onderzochte patiënten met een exacerbatie CE of psoriasis [Tschen 1998].

Een recentere studie toonde significante verschillen in cortisol spiegels aan tussen 3 gebruikte dermatocorticosteroiden tijdens een klinische behandeling bij patiënten met een exacerbatie CE waarbij 20-30 gram zalf per dag werd gesmeerd. Basale cortisolspiegels direct voor de eerste applicatie van het dermatocorticosteroid werden zo mogelijk gemeten ($n=5$), en waren normaal ($0.43 \pm 0.19 \mu\text{mol} / \text{L}$). Aan het begin van de klinische behandeling (dag 1) leidde zowel applicatie van 20-30 gram 0.1% bètamethason valeraat zalf als 0.05% clobetasol propionaat zalf tot on-detecteerbare cortisol spiegels in 89.5% van de patiënten op dag 2 ($0.02 \pm 0.03 \mu\text{mol} / \text{L}$). Tijdens opname werd zowel de frequentie van applicatie (van 2 dd. naar 1 dd.) als de hoeveelheid (maximaal 10-30 gram / dag) en het type lokaal corticosteroid afgebouwd. Aan het einde van de opname bleek dat 54.9% van de patiënten weer een normale cortisol spiegel had. Patiënten die op dat moment 0.005% fluticason propionaat zalf smeerden hadden allen een normale cortisol spiegel. Ook hadden 60% van de patiënten die nog met 0.1% bètamethason valeraat zalf smeerden normale cortisol spiegels. Echter, alle patiënten die met 0.05% clobetasol propionaat smeerden hadden nog steeds on-detecteerbare cortisol spiegels [van Velsen 2010].

Conclusies

Volwassenen met een exacerbatie CE

Niveau 3	Tijdens intensieve behandeling met ± 30 gram dermatocorticosteroiden per dag bij volwassen patiënten met een exacerbatie CE komen verlaagde cortisol spiegels vaak voor aan het begin van de behandeling. Hierbij maakt de gebruikte klasse dermatocorticosteroiden weinig uit. C Munro 1976, James 1976, Allenby 1975, Hehir 1982, van Velsen 2012, Tschen 1998, van Velsen 2010
Niveau 3	Na een kortdurende, intensieve behandelperiode (14 dagen, 30 gram dermatocorticosteroiden per dag) wordt meestal herstel van cortisol spiegels gezien (binnen enkele dagen na stoppen met smeren). Dit komt mogelijk door herstel van de epidermale barrièrefunctie. C Munro 1976, James 1976, Allenby 1975, Hehir 1982, van Velsen 2012, Tschen 1998, van Velsen 2010
Niveau 3	Gebruik van grote hoeveelheden (>10 gram / dag) 0.005% fluticason propionaat zalf lijkt minder vaak gepaard te gaan met verlaagde cortisol spiegels dan bij vergelijkbaar gebruik van 0.05% clobetasol propionaat zalf. C van Velsen 2010 C Munro 1976, James 1976, Allenby 1975, Hehir 1982, van Velsen 2012, Tschen 1998, van Velsen 2010

Overige overwegingen

Het is belangrijk dat men zich realiseert dat intensief gebruik van dermatocorticosteroiden (± 30 gram dermatocorticosteroiden per dag) kan leiden tot een verlaagde cortisol spiegel. Na een korte behandelduur (± 14 dagen) treedt herstel van de cortisol spiegel vrij snel na stoppen van de therapie op, er zijn echter geen studies gedaan naar de effecten op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as na langdurig gebruik van deze grote hoeveelheden dermatocorticosteroiden. Wel zijn er case-reports die laten zien dat het syndroom van Cushing is beschreven bij patiënten die gedurende een jaar grote hoeveelheden (tot 100 gram / week) 0.05% clobetasol propionaat zalf hadden gesmeerd [Gilbertson 1998]. Ook is er een beschrijving van een patiënt die uiteindelijk is overleden aan het syndroom van Cushing na het gebruik van 200 gram 0.05% clobetasol propionaat zalf per week gedurende 8 jaar in de sub mammaire regio [Nathan 1979].

Al met al lijkt 0.05% clobetasol propionaat zalf een sterk effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as te hebben. De biologische halfwaardetijd is niet bekend, maar na een eenmalige applicatie van 20-30 gram 0.05% clobetasol propionaat zalf bij patiënten met CE treedt herstel van de serum cortisol spiegel pas op na ongeveer 4 dagen [Hehir 1983]. Gezien het trage herstel van de endogene cortisol productie wordt gehypothetiseerd dat een applicatie van 20-30 gram 0.05% clobetasol propionaat zalf vergelijkbaar zou kunnen zijn met een gift oraal prednison van 25-40 mg. Als cortisol spiegels 24 uur na een gift 25 en 40 mg gemeten worden blijken deze respectievelijk normaal en tussen de $0.07 - \pm 0.33 \mu\text{mol} / \text{L}$ te zijn.

Na een eenmalige applicatie van 20-30 gram 0.05% clobetasol propionaat zalf zijn deze waarden zelfs lager ($0.01 \pm 0.03 \mu\text{mol} / \text{L}$) [van Velsen 2010].

Bovenstaande maakt dat steeds in acht genomen moet worden wat de hoeveelheid gebruikte dermatocorticosteroiden is, en dat het belangrijk is af te bouwen tot een

onderhoudsbehandeling. Dit lijkt met name belangrijk te zijn bij het gebruik van 0.05% clobetasol propionaat zalf.

Aanbevelingen

Volwassenen met een exacerbatie CE

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er bij patiënten met een exacerbatie CE en gebruik van dermatocorticosteroïden, mogelijk resorptie kan optreden met een mogelijk effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as meetbaar als een verlaagde serum cortisol spiegel; dit kan echter tussen individuen verschillen.

De behandelaar moet zich ervan bewust zijn dat verlaagde cortisol spiegels voorkomen tijdens een 2 weken durende intensieve behandeling met >10 gram / dag dermatocorticosteroïden van klasse 3 en 4 bij patiënten met een exacerbatie CE. Echter, herstel treedt snel op na het afbouwen en uiteindelijk na het staken van de therapie.

Het is belangrijk bij langdurig gebruik met >10 gram / dag van met name klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden de hoeveelheid gebruikte dermatocorticosteroïd langzaam af te bouwen. Niet alleen om exacerbaties van het eczeem te voorkomen maar ook om bij een eventueel onderdrukte cortisolproductie de bijnierschors adequaat te stimuleren.

Bij langdurig gebruik van met >10 gram / dag van met name klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden over grote oppervlakten is het zinvol cortisol spiegels te meten; zijn deze verlaagd als teken van resorptie dan dient in overleg met de endocrinoloog een cortisol stress schema afgesproken te worden.

Kinderen met CE

Door de hogere ratio tussen het huidoppervlak en het lichaamsgewicht zou percutane absorptie bij kinderen eerder kunnen leiden tot systemische beschikbaarheid van het lokaal aangebrachte corticosteroïd. Een studie bij zowel volwassenen als kinderen (leeftijd tussen 3 maanden en 65 jaar) met CE die behandeld werden met 0.005% fluticason propionaat zalf toonde geen verschil aan in cortisol spiegels tussen baseline en na behandeling (maximaal 44 weken; zie ook onder 'Volwassenen met een gecontroleerd CE'). Echter, de hoeveelheid gebruikte 0.005% fluticason propionaat zalf is niet gespecificeerd. Nog belangrijker is dat er geen onderscheid in resultaten werd gemaakt tussen kinderen en volwassenen en het niet duidelijk is bij hoeveel kinderen cortisol spiegels gemeten zijn [Hanifin 2002].

Nog een studie naar het effect van 0.005% fluticason propionaat zalf toonde geen effect op de urine cortisol / kreatinine ratio in een groep van 90 kinderen tussen de 4 en 10 jaar met ernstig CE aan het begin van de studie die aanvankelijk 2 dd. smeerden, en later 2 maal per week, gedurende 16 weken. Echter, de hoeveelheid gesmeerde 0.005% fluticason propionaat zalf werd ook in deze studie niet weergegeven [Glazenburg 2008]. Een andere studie toonde geen verschil in cortisol spiegels aan tussen baseline en na een behandeling met 0.05% fluticason propionaat crème gedurende maximaal 4 weken bij kinderen met CE waarbij het huidoppervlak met gemiddeld 64% was aangedaan.

Kinderen tot 2 jaar smeerden gemiddeld 27 gram per week en kinderen van 3-5 jaar smeerden gemiddeld 54 gram per week. Wel bleek een ACTH test bij 2 uit 43 kinderen afwijkend te zijn, met herstel bij herhaling enkele dagen later (test bij 1 kind herhaald) [Friedlander 2002].

In een bijna identieke studieopzet werden ook normale ACTH testresultaten gevonden bij kinderen met CE (leeftijd tussen 3 maanden en 6 jaar; gemiddeld aangedaan huidoppervlak 65%) die behandeld werden met 0.05% fluticason propionaat lotion gedurende 4 weken. Kinderen tot 3 jaar smeerden gemiddeld 52 gram per week en kinderen tot 6 jaar 48 gram per week [Hebert 2006]. Het gebruik van 3 dd. 0.1% hydrocortison butyraat crème gedurende maximaal 4 weken leidt in 8% van een groep kinderen (n=63; leeftijd 3 maanden

tot 18 jaar; aangedaan huidoppervlak 41%) tot een verlaging in de reactie op ACTH. Na staken wordt herstel gezien. Wederom wordt in deze studie het gebruikte aantal grammen dermatocorticosteroïd niet weergegeven [Abramovits 2010]. Wanneer kinderen tussen de 3 en 11 jaar met CE langdurig (3-10 jaar) behandeld worden met hydrocortison (vehikel niet gespecificeerd) worden er geen verschillen gevonden in cortisol spiegels en ACTH testresultaten met gezonde controles [Patel 1995].

Een wat onduidelijk opgezette studie toont aan dat cortisol spiegels en de reactie op ACTH vaker afwijkend zijn aan het begin van een behandeling met 0.1% bètamethason (vehikel niet gespecificeerd), in vergelijking met de situatie nadat de SCORAD met 75% verbeterd is. Verder bleek dat dit sterker gold voor kinderen met een ernstig CE dan voor kinderen met een mild of matig CE. Een groep van 62 kinderen (6 maanden – 16 jaar) werd onderzocht, maar er werd niet aangegeven wanneer de kinderen zijn begonnen met de eerste applicatie van het dermatocorticosteroïd. Ook de totale behandelduur werd niet precies aangegeven, maar is maximaal 12 weken. Het gebruik 0.1% bètamethason varieerde van 155 tot 450 gram gedurende de hele studieperiode [Nutan 2011]. Wanneer er wordt gekeken naar de effecten van verschillende sterktes dermatocorticosteroïden blijkt dat kinderen die langdurig (mediaan 6.9 jaar) behandeld worden met klasse 3 of 4 dermatocorticosteroïden (0.1% bètamethason valeraat en 0.05% clobetasol propionaat) lagere cortisol spiegels hebben en een lagere reactie op de ACTH test in vergelijking met gebruik van klasse 1 of 2 dermatocorticosteroïden. Dit is onderzocht in kleine groepen kinderen (n=7, 17 en 4) die in leeftijd varieerden tussen 0.7 en 18.7 jaar. Verder beperkend in deze studie is dat de hoeveelheid gebruikte dermatocorticosteroïden niet berekend is [Ellison 2000].

Conclusies

Kinderen met CE

Niveau 3	Bij kinderen is fluticason propionaat het best onderzocht. Tijdens de behandeling van kinderen met CE komen verlaagde cortisol spiegels of een afwijkende ACTH test nauwelijks voor bij kortdurend gebruik van fluticason propionaat crème en lotion in hoeveelheden tot 30 gram / week bij kinderen jonger dan 2 jaar en tot ongeveer 60 gram / week bij kinderen ouder dan 2 jaar. B Patel 1995 C Hanifin 2002, Glazenburg 2008, Friedlander 2002, Hebert 2006, Abramovits 2010, Nutan 2011, Ellison 2000
Niveau 3	Ook een onderhoudsbehandeling met 0.005% fluticason propionaat zelf 2 maal per week lijkt geen effect te hebben op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as. B Patel 1995 C Hanifin 2002, Glazenburg 2008, Friedlander 2002, Hebert 2006, Abramovits 2010, Patel 1995, Nutan 2011, Ellison 2000
Niveau 3	Andere typen / klassen dermatocorticosteroïden zijn onvoldoende onderzocht om hier een harde conclusie aan te kunnen verbinden. Wel lijkt het zo dat een onderhoudsbehandeling met klasse 1 of 2 dermatocorticosteroïden minder vaak gepaard gaat met verlaagde cortisol spiegels en een afwijkende ACTH test dan gebruik van klasse 3 of 4 dermatocorticosteroïden. Daarnaast kunnen de data die bij volwassenen gevonden zijn geëxtrapoleerd worden naar kinderen, daar de werking van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as gelijk is. B Patel 1995, C Hanifin 2002, Glazenburg 2008, Friedlander 2002, Hebert 2006, Abramovits 2010, Patel 1995, Nutan 2011, Ellison 2000

Overige overwegingen

Veel studies hebben het effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as als secundair eindpunt meegenomen. Helaas zijn precieze gegevens over de gebruikte hoeveelheid dermatocorticosteroïd niet bekend. Wel blijkt uit deze studies dat negatieve effecten op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as nauwelijks gevonden worden. De meeste studies zijn gedaan naar het dermatocorticosteroïd fluticason propionaat. Er is nauwelijks onderzoek gedaan naar de effecten van klasse 4 dermatocorticosteroïden op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as bij kinderen. Er zijn wel enkele case-reports gepubliceerd waarbij het syndroom van Cushing wordt beschreven bij kinderen die gedurende maanden behandeld worden met 0.05% clobetasol propionaat [Tempark 2010]. Ook de resultaten bij volwassenen laten zien dat gebruik van deze klasse vaker gepaard gaat met een verlaagde cortisol spiegels.

Aanbevelingen

Kinderen met CE

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er, bij gebruik van dermatocorticosteroïden, mogelijk resorptie kan optreden met een mogelijk effect op de op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as meetbaar als een verlaagde serum cortisol spiegel; dit kan echter tussen individuen verschillen.

Met betrekking tot het mogelijk optreden van een effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as wordt geadviseerd kinderen met CE in de onderhoudsfase bij voorkeur te behandelen met klasse 1 en 2 dermatocorticosteroïden.

Bij gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden dient de behandelaar zich bewust te zijn dat door resorptie de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as onderdrukt kan worden.

Bij langdurig gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden over grote oppervlakten met verhoogde kans op systemische resorptie is het zinvol cortisol spiegels te meten; zijn deze verlaagd als teken van resorptie dan dient in overleg met de (kinderarts) endocrinoloog een cortisol stress schema afgesproken te worden.

Intermitterend gebruik (2x / week, gedurende 16 weken) met 0.005% fluticason propionaat zalf lijkt geen invloed te hebben op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as bij kinderen met CE.

Kortdurende behandeling met 0.005% fluticason propionaat zalf of 0.05% fluticason propionaat crème in hoeveelheden tot 30 gram / week bij kinderen <2 jaar en hoeveelheden tot 50 gram / week bij kinderen >2 jaar heeft nauwelijks effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as.

Systemische effecten van dermatocorticosteroïden op de botmineraaldichtheid (BMD)

Inleiding

Gebruik van orale corticosteroïden is geassocieerd met het optreden van een verlaagde botmineraaldichtheid (BMD) [Reid 1997]. In theorie zou systemische beschikbaarheid van op de huid aangebrachte corticosteroïden ook invloed kunnen hebben op de BMD. Corticosteroïden remmen onder andere de osteoblast formatie en leiden tot een secundaire hypoparathyreoïdie met verhoogde botresorptie tot gevolg [Reid 1997, Boling 2004]. De BMD neemt toe tijdens de pubertijd en bereikt rond de 20-jarige leeftijd de zogenaamde piekbotmineraaldichtheid [Bachrach 2006].

Wetenschappelijke onderbouwing

Volwassenen

In een kleine populatie (n=29) van patiënten met CE werd een lagere Z-score gevonden bij patiënten die in de afgelopen 12 maanden sterkere dermatocorticosteroïden hadden gesmeerd in vergelijking met patiënten die geen of alleen hydrocortison hadden gesmeerd. Echter, omdat er in deze studie alleen Z-scores gegeven worden is het onduidelijk of deze patiënten osteopenie of osteoporose hadden [Aalto-Korte 1997].

In een veel grotere populatie (n=125) van patiënten met matig tot ernstig CE werd bij 30.4% een lage BMD gevonden, maar er was ten opzichte van de patiënten met een normale BMD geen verschil in gebruik van dermatocorticosteroïden (gedurende de voorafgaande 5 jaar). Er bleek wel sprake te zijn van een trend naar een hoger risico op lagere botdichtheid bij patiënten die meer dermatocorticosteroïden smeerden. Interessant is dat er een hoge prevalentie van osteopenie gevonden werd (32.8% van de patiënten) [Haeck 2009]. Het vervolg op deze studie toonde ook geen verandering in BMD aan toen de BMD 2 jaar later opnieuw bepaald werd in 75 patiënten. Verder bleek ook dat er geen verschil was in de verandering in BMD tijdens follow-up tussen patiënten die met <75 of ≥ 75 gram dermatocorticosteroïden (met name klasse 3) per maand smeerden [van Velsen / Haeck 2012].

(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Volwassenen

Niveau 3	Er wordt een hoge prevalentie osteopenie gezien bij volwassen patiënten met matig tot ernstig CE, echter er is onvoldoende bewijs dat dit komt door het gebruik van dermatocorticosteroïden. C Haeck 2009, van Velsen / Haeck 2012
-----------------	---

Overige overwegingen

Studies naar het effect van orale corticosteroïden op BMD laten zien dat het negatieve effect op BMD met name optreedt in de eerste 6-12 maanden van de behandeling. Dit proces gaat hierna veel langzamer door [Reid 1997, Saito 1995]. Studies met een veel langere follow-up duur zijn daarom noodzakelijk om te onderzoeken of dermatocorticosteroïden een effect kunnen hebben op BMD.

Gezien de hoge prevalentie van osteopenie bij volwassen patiënten met matig tot ernstig CE valt het te overwegen deze groep lifestyle adviezen te geven om de botgezondheid te optimaliseren. Deze lifestyle adviezen worden ook gegeven ter preventie van osteoporose door orale corticosteroïden en worden beschreven in de NHG-Standaard Fractuurpreventie 2012 en de CBO Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie. Deze lifestyle adviezen zijn:

- sporten bevorderen;
- zuivel inname tenminste 4 porties per dag;
- regelmatige expositie aan zonlicht.

Aanbeveling

Volwassenen

Er is vooralsnog geen reden om botmineraaldichtheid te bepalen bij volwassen patiënten met CE, daar er geen relatie wordt gevonden tussen het gebruik van dermatocorticosteroïden en een verlaagde botmineraaldichtheid (BMD). Wel kan het geven van lifestyle adviezen om de botgezondheid te optimaliseren aangewezen zijn.

Wetenschappelijke onderbouwing

Kinderen

Wanneer de BMD vergeleken werd tussen kinderen met CE die dermatocorticosteroïden gebruikten en gezonde controles bleek er geen verschil in BMD aantoonbaar. Deze studie

werd uitgevoerd in een groep van 43 kinderen die gedurende minimaal 1 jaar lokaal 1% hydrocortison met / zonder 0.05% mometason fuoraat gebruikten. Helaas werd in deze studie niet weergegeven hoeveel dermatocorticosteroiden gesmeerd zijn in de periode voordat de BMD gemeten werd. Ook is niet aangegeven of er kinderen waren die een te lage BMD bleken te hebben [Pedreira 2007]. In een recentere studie werd ook geen relatie tussen het gebruik van dermatocorticosteroiden en een lagere BMD gevonden. In deze studie werd de BMD gemeten in een groep van 60 kinderen met matig tot ernstig CE waarbij het cumulatief gebruik van dermatocorticosteroiden in de voorgaande 5 jaar berekend werd. Deze kinderen gebruikten met name klasse 3 dermatocorticosteroiden. Ook bleek dat een te lage BMD niet vaker voorkwam dan verwacht wordt in een normale populatie [van Velsen 2010].
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Kinderen

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat dermatocorticosteroiden leiden tot een lagere botmineraaldichtheid bij kinderen met CE. C Pedreira 2007, van Velsen 2010
-----------------	--

Overige overwegingen

Er zijn geen aanwijzingen dat een te lage BMD vaker voorkomt bij kinderen met CE. Er is geen reden om lifestyle adviezen te geven om de botgezondheid te optimaliseren.

Aanbeveling

Kinderen

Er is vooralsnog geen reden om botmineraaldichtheid te bepalen bij kinderen met CE, daar er geen relatie wordt gevonden tussen het gebruik van dermatocorticosteroiden en een lagere BMD.
--

Systemische effecten van dermatocorticosteroiden op de ogen

Wetenschappelijke onderbouwing

De literatuur naar effecten van dermatocorticosteroiden op de ogen is erg beperkt en bestaan voornamelijk uit case reports. Meerder case-reports beschrijven patiënten met glaucoom of cataract bij het gebruik van dermatocorticosteroiden direct rond de ogen of op de oogleden [Cubey 1976, Sahni 2004, Zugerman 1976, Ross 2004, Michaeli-Cohen 1998, Garrott 2004, Aggarwal 1993].

Hier kan echter geen eenduidige conclusie uit worden getrokken. Het gebruik van orale corticosteroiden is wel duidelijk geassocieerd met oogheelkundige complicaties zoals glaucoom en cataract [McDonough 2008, Poetker 2010].

Recent is er een studie gedaan naar het voorkomen van een verhoogde oogboldruk en cataract bij 88 patiënten met CE die al dan niet dermatocorticosteroiden rond de ogen gebruikten [Haeck 2011]. Van deze 88 patiënten smeerden 37 patiënten regelmatig dermatocorticosteroiden rond de ogen. In de groep patiënten die dermatocorticosteroiden rond de ogen gebruikten had 1 patiënt tijdelijk een verhoogde oogdruk dat spontaan herstelde. Verder bleek 1 patiënt een corticosteroïd gerelateerde cararact te hebben, waarbij het gebruik van prednison verantwoordelijk werd gehouden voor het optreden hiervan. In de groep patiënten die geen dermatocorticosteroiden rond de ogen gebruikten bleek 1 patiënt een CE gerelateerd cararact te hebben. Deze patiënt had in de voorgaande 2 jaar totaal 240 gram dermatocorticosteroiden op zijn huid gebruikt en deze hoeveelheid werd niet geacht de oorzaak van het cataract te zijn. Ook bleek 1 patiënt een corticosteroïd geïnduceerde cararact te hebben bij gebruik van prednison naast de dermatocorticosteroiden. De conclusie van dit artikel is dan ook dat gebruik van dermatocorticosteroiden rond de ogen, maar ook

het cumulatief gebruik van dermatocorticosteroïden alleen niet geassocieerd was met het optreden van glaucoom of cataract. Echter, patiënten met CE die naast dermatocorticosteroïden ook orale corticosteroïden gebruiken zouden wel kans hebben op cataract of glaucoom.
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 3	Er lijkt geen duidelijke associatie te zijn tussen het gebruik van dermatocorticosteroïden rond de ogen en het optreden van glaucoom, verhoogde oogdruk en cataract. C Haeck 2011
----------	--

Overige overwegingen

Onderzoek naar oogheelkundige complicaties bij gebruik van dermatocorticosteroïden heeft zich met name gericht op het gebruik van dermatocorticosteroïden direct rond de ogen of op de oogleden. Gebruik van grote hoeveelheden potente dermatocorticosteroïden op de huid, kunnen leiden tot systemische beschikbaarheid van het dermatocorticosteroïd, maar er is onvoldoende literatuur beschikbaar over de relatie tussen het optreden van oogheelkundige complicaties en het gebruik van potente dermatocorticosteroïden op de huid. In de studie van Haeck et al. werd echter geen relatie gevonden tussen het voorkomen van cataract en het cumulatieve gebruik van dermatocorticosteroïden in de voorgaande jaren [Haeck 2011].

Als er langdurig een potent dermatocorticosteroïd op de oogleden wordt gebruikt acht de werkgroep het verstandig om de oogarts de oogboldruk te laten meten; het kan namelijk zijn dat door frequent wrijven het dermatocorticosteroïd toch in de conjunctivaalzak terecht komt.

Aanbeveling

Er is vooralsnog geen reden om te screenen op het voorkomen van glaucoom of cataract bij patiënten met CE, daar er geen relatie wordt gevonden tussen het gebruik van dermatocorticosteroïden en het optreden van glaucoom en cataract.

Literatuur

- Aalto-Korte K et al. Bone mineral density in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 1997;136(2):172-5
- Abramovits W, Oquendo M. Hydrocortisone butyrate 0.1% cream (proprietary lipid rich cream vehicle) does not significantly suppress hypothalamic-pituitary-adrenal axis and is effective in pediatric patients 3 months and older with extensive atopic dermatitis. Skinmed 2010; 8(3):150-154.
- Aggarwal 1993, Aggarwal RK et al. Extensive visual loss with topical facial steroids. Eye 1993;7:664-6].
- Allenby CF, Main RA, Marsden RA, Sparkes CG. Effect on adrenal function of topically applied clobetasol propionate (Dermovate). Br Med J 1975; 4(5997):619-621.
- Bachrach LK. Measuring bone mass in children: can we really do it? Horm.Res. 2006;65 suppl 2:11-16
- Barry BW, Woodford R. Comparative bio-availability of proprietary topical corticosteroid preparations; vasoconstrictor assays on thirty creams and gels. Br J Dermatol 1974; 91(3):323-338.
- Bieber T. Atopic dermatitis. N Engl J Med 2008; 358(14):1483-1494.
- Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin.Ther.2004;26:1-14
- Carruthers JA, August PJ, Staughton RC. Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (Dermovate). Br Med J 1975; 4(5990):203-204.
- CBO Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie 2011 [ref via: <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Bewegingsapparaat/?p=242>]

- Cubey RB. Glaucoma following the application of corticosteroid to the skin of the eyelids. *Br J Dermatol* 1976;95(2):207-8
- Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics* 2000; 105(4 Pt 1):794-799.
- Farmacotherapeutisch Kompas 2013 The Netherlands. Available at: <http://www.fk.cvz.nl/>. Accessed March 2013. 2013.
- Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man. *J Invest Dermatol* 1967; 48(2):181-183.
- Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(3):387-393.
- Garrott 2004, Garrott HM et al. Glaucoma from topical corticosteroids to the eyelids. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32(2):224-6
- Gilbertson EO, Spellman MC, Piacquadio DJ, Mulford MI. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: clinical considerations. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Feb;38(2 Pt 2):318-21.
- Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20(1):59-66.
- Haeck IM et al. Low bone mineral density in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009;161(1):1248-54
- Haeck IM et al. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):275-81].
- Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147(3):528-537.
- Hebert AA, Friedlander SF, Allen DB. Topical fluticasone propionate lotion does not cause HPA axis suppression. *J Pediatr* 2006; 149(3):378-382.
- Hehir M, Du VA, Eilon L, Danie MJ, Shenoy EV. Investigation of the pharmacokinetics of clobetasol propionate and clobetasone butyrate after a single application of ointment. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8(2):143-151.
- Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(1):1-15.
- James VH, Munro DD., Feiwei M. Pituitary-adrenal function after occlusive topical therapy with betamethasone-17-valerate. *Lancet* 1967; 2(7525):1059-1061.
- Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos. Int.* 1994;4:368-81
- Kirkland R, Pearce DJ, Balkrishnan R, Feldman SR. Critical factors determining the potency of topical corticosteroids. *J Dermatolog Treat* 2006; 17(3):133-135.
- Lewiecki EM et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008;43:1115-21].
- Lo C et al. Bone loss after glucocorticoid therapy. *Calcif Tissue Int.* 1984;36:435-8
- Marekov LN, Steinert PM. Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified cell envelope. *J Biol Chem* 1998; 273(28):17763-17770.
- McDonough AK et al. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:131-7
- McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(2):131-137.
- Michaeli-Cohen 1998, Michaeli-Cohen A et al. Case report: visual loss caused by facial steroids. *Can Fam Physician* 1998;44:2462-3
- Munro DD., Clift DC. Pituitary-adrenal function after prolonged use of topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1973; 88(4):381-385.
- Munro DD. The effect of percutaneously absorbed steroids on hypothalamic--pituitary--adrenal function after intensive use in in-patients. *Br J Dermatol* 1976; 94 suppl 12:67-76.
- Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic Cushing's syndrome. *Lancet* 1979; 1(8109):207.
- NHG-Standaard Fractuurpreventie 2012 [ref via: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/fractuurpreventie#idp84848>]
- Nutan, Kanwar AJ, Bhansali A, Parsad D. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77(3):288-293.

- Papadimitriou A, Priftis KN. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16(5):265-271.
- Pariser D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *Am J Ther* 2009; 16(3):264-273.
- Patel L, Clayton PE, Addison GM, Price DA, David TJ. Adrenal function following topical steroid treatment in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 132(6):950-955.
- Pedreira CC et al. Oral CsA plus topical corticosteroid therapy diminishes bone mass in children with eczema. *Pediatr Dermatol* 2007;24:613-20
- Poetker 2010, Poetker DM et al. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:753-68].
- Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43(4):753-768.
- Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis—mechanisms and management. *Eur.J.Endocrinol.* 1997;137:209-17
- Ross 2004, Ross JJ et al. Facial eczema and sight-threatening glaucoma. *J R Soc Med* 2004; 97(10):485-6
- Sahni D et al. Glaucoma induced by periorbital topical steroid use—a rare complication. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(6):617-9
- Saito JK et al. Users of low-dose glucocorticoids have increased bone loss rates: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 1995;57:115-9
- Swartzendruber DC, Wertz PW, Madison KC, Downing DT. Evidence that the corneocyte has a chemically bound lipid envelope. *J Invest Dermatol* 1987; 88(6):709-713.
- Tempark T, Phatarakijirund V, Chatproedprai S, Watcharasindhu S, Supornsilchai V, Wananukul S. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocrine* 2010; 38(3):328-334.
- Tschen EH, Bucko AD. Assessment of HPA-Axis Suppression with Fluticasone Cream 0.05% in Patients with Extensive Psoriasis or Eczema. *Clin Drug Investig* 1998; 16(2):111-116.
- Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 140(6):1114-1121.
- van Velsen SG, De Roos MP, Haeck IM, Sparidans RW, Bruijnzeel-Koomen CA. The potency of clobetasol propionate: serum levels of clobetasol propionate and adrenal function during therapy with 0.05% clobetasol propionate in patients with severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2012; 23(1):16-20.
- van Velsen SG, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CA. Percutaneous absorption of potent topical corticosteroids in patients with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(5):911-913.
- van Velsen SGA et al. Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(5):824-31].
- van Velsen SGA et al. Two-year assessment of effect of topical corticosteroids on bone mineral density in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):691-3
- Wiedersberg S, Leopold CS, Guy RH. Bioavailability and bioequivalence of topical glucocorticoids. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 68(3):453-466.
- Wilson L, Williams DI, Marsh SD. Plasma corticosteroid levels in out-patients treated with topical steroids. *Br J Dermatol* 1973; 88(4):373-380.
- Zugerman 1976, Zugerman C et al. Glaucoma from topically applied steroids. *Arch Dermatol* 1976;112(9):1326

Lokale Immunomodulatoren (lokale calcineurine remmers) (2007)

Indicatie en effectiviteit

Uitgangsvraag: Wat is de indicatie en effectiviteit van lokale calcineurine remmers?

Inleiding

Vijftig jaar na de introductie van dermatocorticosteroiden zijn de lokale calcineurine remmers, in de literatuur ook wel genoemd lokale immuno modulatoren (TIMs), beschikbaar gekomen voor de behandeling van CE. Het lokaal toepassen van orale calcineurine remmers was eerder geprobeerd in de vorm van lokale applicatie van ciclosporine [de Rie 1991]. Dit bleek niet effectief. In tegenstelling tot ciclosporine bleek de lokale toepassing van tacrolimus en later pimecrolimus wel effectief bij CE. Aangezien het dermatocorticosteroid de standaard behandeling is voor CE, ligt een vergelijking tussen lokale calcineurine remmers en dermatocorticosteroiden voor de hand.

Wetenschappelijke onderbouwing

Lokale calcineurine remmers als monotherapie

De eerste studies lieten zien dat kortdurend gebruik van tacrolimuszalf effectief en veilig is voor de behandeling van CE bij volwassenen en kinderen [Ruzika 1997, Boguniewicz 1998]. In dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij volwassenen [Hanifin 2001, Soter 2001] en kinderen [Paller 2001] werd de effectiviteit van tacrolimuszalf 0,1 en 0,03% vergeleken met placebo gedurende een behandelperiode van 12 weken. Bij volwassenen en kinderen gaf tacrolimuszalf een duidelijke klinische verbetering ten opzichte van placebo, maar bij volwassenen was de 0,1% concentratie effectiever dan de 0,03% concentratie. De meest voorkomende bijwerking is branderigheid van de huid, gerapporteerd door 11% van de patiënten behandeld met tacrolimuszalf [Paller 2005]. Deze verdween veelal na een aantal dagen. Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met pimecrolimus crème 1% gedurende 3 weken lieten bij volwassenen en kinderen een statistisch significante verbetering in symptoomscores ten opzichte van placebobehandeling zien; bijwerkingen werden niet gerapporteerd [van Leent 1998, Harper 2001, Eichenfield 2002].

Langdurige lokale behandeling met tacrolimuszalf gedurende 1 jaar resulteerde bij zowel kinderen (2-15 jaar) [Kang 2001] als volwassenen [Reitamo 2000] in een klinisch effect vanaf week 1 tot het einde van de studie. De frequentie en de intensiteit van lokale bijwerkingen, zoals branderigheid en jeuk, verminderden in de loop van de eerste weken. Systemische resorptie was minimaal: de maximale serumconcentratie van tacrolimus was <1 ng / ml. Zowel bij volwassen patiënten als bij kinderen (leeftijd vanaf 3 maanden) resulteerde het gebruik van pimecrolimuscrème in een vermindering van het aantal exacerbaties ten opzichte van de controlegroep, welke slechts vehikel-crème gebruikte als onderhoudsbehandeling [Meurer 2002, Wahn 2002, Kapp 2002]. In deze studies is pimecrolimus niet vergeleken met een actief ingrediënt zoals hydrocortisonacetaat.

De gevonden studies zijn vrijwel alle uitgevoerd in het kader van de registratieprocedures van deze nieuwe medicamenten. Helaas is het voor registratiedoeleinden niet verplicht een studie te publiceren, hierdoor is het mogelijk dat sommige studies niet zijn terug te vinden. De kwaliteit van deze betrekkelijk recent uitgevoerde studies is doorgaans goed tot zeer goed. Helaas worden uit veiligheidsoverwegingen de meeste studies uitgevoerd met volwassenen en is de behandelduur slechts kort. Pas laat in de ontwikkeling zijn er studies met langere behandelingsduur en studies bij (jonge) kinderen verricht.

Lokale calcineurine remmers in vergelijking tot dermatocorticosteroiden

Bij volwassen patiënten met matig tot ernstig CE werden de beide tacrolimus concentraties (0,1 en 0,03% zalf) vergeleken met hydrocortisonbutyraat, een klasse-2-dermatocorticosteroid, in een dubbelblinde, gecontroleerde, niet-gekruste opzet 2 dd., gedurende 3 weken [Reitamo 2002]. Tacrolimus 0,1% zalf bleek even effectief als hydrocortisonbutyraat; tacrolimuszalf 0,03% bleek minder effectief. Lokale irritatie kwam

significant vaker voor bij tacrolimus gebruik. In een vergelijkbare studie bij kinderen (2-15 jaar) werden beide tacrolimus concentraties vergeleken met hydrocortisonacetaat [Reitamo 2004]. In deze studie bleken beide tacrolimus zalven (0,1%, 0,03%) effectiever dan hydrocortisonacetaat. Tacrolimus 0,1% was effectiever dan tacrolimus 0,03%. Voorbijgaande lokale irritatie was de meest voorkomende bijwerking in beide tacrolimus groepen. In een grote multicentrische studie werden verschillende concentraties pimecrolimuscrème vergeleken met bètamethasonvaleraat-crème gedurende 3 weken [Luger 2001].

De bètamethason crème bleek duidelijk effectiever dan de pimecrolimuscrème met de hoogste concentratie. Bij kinderen met een lichte vorm van CE is het gebruik van pimecrolimus dermatocorticosteroïd sparend [Wahn 2002].

De mate van huidatrofie door pimecrolimuscrème 1% op huidatrofie is onderzocht in een 4-weekse studie en vergeleken met applicatie van bètamethasonvaleraat crème 0,1% onder occlusie, Triamcinolon acetonide-crème 0,1% en een indifferente crème [Queille-Roussel 2001]. Beide lokale dermatocorticosteroïden resulteerden in een significante afname van de dikte van de epidermis ten opzichte van pimecrolimus. Het effect van pimecrolimus en indifferente therapie op de dikte van de epidermis was vergelijkbaar.

Huidinfecties bij gebruik van lokale calcineurine remmers

Het voorkomen van huidinfecties bij het gebruik van tacrolimuszalf werd nagegaan aan de hand van data van 1554 patiënten met CE, volwassenen en kinderen, die deelgenomen hadden aan 5 klinische studies [Fleisher 2002]. De incidentie van de verschillende soorten huidinfecties bleek niet hoger in de tacrolimus groepen dan in de placebogroep, zowel bij korte- als bij langetermijngebruik. Alleen bleek bij de volwassen patiënten vaker een folliculitisbeeld voor te komen. Anderzijds is er juist een reductie van de kolonisatie van *S. aureus* beschreven na gebruik van tacrolimuszalf [Remitz 2001].

Langdurig gebruik van pimecrolimuscrème gaat niet samen met klinisch relevante bijwerkingen [Wahn 2002, Kapp 2002].

Serumspiegels

Naast verschillende open-label farmacokinetische studies is recent een gerandomiseerde, onderzoeker-geblindeerde vergelijkende farmacokinetische studie met de lokale calcineurine remmers bij volwassenen met CE gepubliceerd [Draeos 2005]. Hierbij werd tacrolimus aangetoond in 36% van de onderzochte bloedmonsters, pimecrolimus in 12%. De systemische blootstelling na lokale applicatie had voor tacrolimus gemiddeld een range van 0,2 tot 0,8 ng / mL (hoogst gevonden spiegel 2,39 ng / mL); voor pimecrolimus varieerde de gemiddelde spiegel tussen 0,04 en 0,2 ng / mL (met een maximale spiegel van 1,51 ng / mL). Behandeling met pimecrolimuscrème 1% 2 dd. op grote huidoppervlakten resulteerde in zeer lage bloedspiegels; de hoogste serumconcentratie was 1,4 ng / ml [van Leent 2002]. Farmacokinetische studies bij kinderen laten eveneens een lage systemische absorptie zien, zelfs bij behandeling van grote lichaamsoppervlakten (tot 69% van het huidoppervlak) [Harper 2001]. Deze concentraties zijn veel lager dan na orale toediening worden bereikt voor therapeutische doeleinden, zoals voor tacrolimus na niertransplantaties. Alhoewel beperkte systemische expositie is aangetoond, tonen vaccinatie responsies en vertraagde overgevoeligheidsreacties geen bewijs van systemische immunosuppressie bij het gebruik van lokale calcineurine remmers [Papp 2005].

Lokale calcineurine remmers en maligniteiten

Sinds de introductie van tacrolimus in 2000 en pimecrolimus in 2001 hebben 7,5 miljoen patiënten één of beide producten gebruikt [Ormerod 2005, Bieber 2005]. Onder de gebruikers van lokale calcineurine remmers zijn enkele tientallen maligniteiten spontaan gerapporteerd [Wooltorton 2005]. De FDA noteerde 18 lokale tacrolimus gebruikers met maligniteiten en 10 lokale pimecrolimus gebruikers met maligniteiten. De meeste meldingen zijn afkomstig uit de VS (13 / 28) en betreffen mannen (20 / 28). In 7 gevallen betrof het kinderen. Bij het gebruik van tacrolimus betrof het lymfomen, huidmaligniteiten en maligniteiten van inwendige organen. In de groep van lokale pimecrolimus gebruikers

werden voornamelijk lymfomen en enkele huidmaligniteiten gemeld. De gevonden lymfomen hebben een andere klinische presentatie en andere histologische kenmerken vergeleken met de lymfomen zoals deze worden gevonden bij patiënten welke systemische immunosuppressiva gebruiken [Bieber 2005].

Gezien het kleine aantal meldingen, het interval tussen het gebruik van het medicament en het optreden van de maligniteit (in enkele gevallen al binnen één tot enkele weken) en de locatie waar de medicamenten werden toegepast in relatie tot de locatie van de tumoren, is tot op heden een causaal verband tussen het gebruik van lokale calcineurine remmers door patiënten en het optreden van maligniteiten niet bewezen [Ormerod 2005]. Opgemerkt moet worden dat het hier een kleine groep van spontane meldingen betreft en geen systematische follow-up.

Een lange termijn (3,5 jaar) follow-up onder 9813 patiënten (waaronder 1718 patiënten ouder dan 40 jaar) welke lokale tacrolimus gebruikten vond 13 gevallen van huidkanker (geen melanomen). Deze incidentie is vergelijkbaar met de incidentie onder een referentiepopulatie [Naylor 2003]. De klinisch meest overtuigende aanwijzing voor een causale rol van lokale calcineurine remmers op het ontstaan van maligniteiten is gevonden in 3 casussen met premaligne genitale dermatosen. Het betreft 3 plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met lichen sclerosus: één aan de penis en 2 aan de vulva. Deze ontstonden na gebruik van pimecrolimus crème (één maal) en tacrolimus zalf (in 2 gevallen). Nauwkeurige follow-up bij behandeling van genitale premaligne dermatosen met lokale calcineurine remmers is daarom aangewezen [Bunker 2004].

Wat betreft het optreden van huidmaligniteiten bij expositie aan zonlicht in combinatie met het gebruik van calcineurine remmers is recent een in vitro studie verschenen van Yarosh en medewerkers, welke de invloed van ciclosporine en ascomycine op UVB bestraalde humane keratinocyten beschrijft. Zij concluderen dat door beide geneesmiddelen het vermogen om UVB geïnduceerde DNA schade te herstellen wordt geremd en dat UVB geïnduceerde apoptose wordt geremd. De onderzoekers zien hierin, naast de systemische immunosuppressie, een mogelijke additionele verklaring voor het ontstaan van huidmaligniteiten bij transplantatie patiënten. Alhoewel het een in vitro studie betreft en deze is uitgevoerd met een niet gespecificeerd derivaat van ascomycine en ook niet met tacrolimus, zou men op basis hiervan toch kunnen vermoeden dat deze eigenschappen gelden voor de hele groep van calcineurine remmers. De onderzoekers wijzen in het bijzonder op het risico van gecombineerd gebruik van lokale calcineurine remmers en UVB therapie bij de behandeling van vitiligo en op de toepassing van ciclosporine in oogdruppels [Yarosh 2005].

Vergelijking lokale calcineurine remmers onderling

In recente reviews worden beide lokale calcineurine remmers beschreven en vergeleken [Paller 2005, Ashcroft 2005, de Bruin-Weller 2005]. Paller concludeert op basis van analyse van 3 vergelijkende studies met tacrolimus versus pimecrolimus dat tacrolimus 0,1% effectiever is en sneller een eerste resultaat laat zien dan pimecrolimus, zowel voor volwassenen als kinderen. De veiligheid van beide middelen wordt op basis van deze studies gedurende maximaal 1 jaar beoordeeld als vergelijkbaar. Pimecrolimus 1% en tacrolimus 0,03% bleken in een studie met 141 kinderen gedurende 6 weken even effectief. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 1	De effectiviteit van tacrolimus zalf 0,1% is vergelijkbaar met hydrocortison butyraat (klasse 2). Tacrolimuszalf 0,03% is effectiever dan hydrocortisonacetaat (klasse 1) en minder effectief dan hydrocortisonbutyraat (klasse 2). Tacrolimus zalf 0,1% is effectiever dan pimecrolimuscrème 1%. De effectiviteit van tacrolimuszalf 0,03% en pimecrolimuscrème 1% zijn met elkaar vergelijkbaar.
	A1 Ashcroft 2005

	A2 Reitamo 2002, Reitamo 2004, Luger 2004, Paller 2005,
Niveau 1	De werking van de lokale calcineurine remmers blijft aanhouden bij chronisch gebruik gedurende lange perioden (1 jaar). Na stoppen met de therapie kan het CE geleidelijk terugkomen, zoals bij dermatocorticosteroiden. A1 Ashcroft 2005 A2 Ho 2003, Luger 2004, Kaufmann 2004
Niveau 1	Het bijwerkingenprofiel van de lokale calcineurine remmers kenmerkt zich op de korte termijn door branderigheid, die meestal tijdelijk van aard is. Er treedt geen huidatrofie op. A2 Luger 2004, Paller 2005
Niveau 4	Een causaal verband tussen het gebruik van lokale calcineurine remmers door patiënten met CE en het optreden van maligniteiten is niet bewezen. Eventuele effecten op langere termijn (jaren) zijn niet bekend. D Ormerod 2005

Overige overwegingen

In de afgelopen jaren is er bezorgdheid ontstaan over de veiligheid van deze nieuwe medicamenten. Zo werd in maart 2005 door de FDA aan het label van beide producten een 'Black Box Warning' over het mogelijk risico op kanker toegevoegd naar aanleiding van onder andere een studie met systemische toediening bij primaten (apen) en het frequente gebruik buiten de indicatie. Het effect in de dierstudies was groter naar mate de blootstelling groter was.

Gezien het interval (7 jaar) tussen het gebruik van systemische immunosuppressiva en het optreden van maligniteiten bij transplantatiepatiënten, is het te verwachten dat het minimaal tot 7 jaar na de introductie zal duren voor meer duidelijkheid kan worden verkregen over het optreden van maligniteiten bij of na gebruik van de calcineurine remmers.

Op basis van de aanwijzingen uit een in vitro studie naar de invloed van calcineurine remmers in combinatie met UVB op humane keratinocyten, is terughoudendheid geboden ten aanzien van het gecombineerd toepassen van ultraviolet therapie en calcineurine remmers. De FDA heeft op basis hiervan in januari 2006 nieuwe regels voor het gebruik van lokale calcineurine remmers opgesteld. Alhoewel geenszins is vast komen te staan dat er een directe relatie is tussen kanker en het gebruik van lokale calcineurine remmers vindt de FDA het nodig om nieuwe regels op te stellen omdat de lange termijn effecten van de middelen nog niet duidelijk zijn.

De kern van de nieuwe regels van de FDA is het strikt beperken van het label (de indicatie) ten aanzien van het lokale gebruik van tacrolimus en pimecrolimus:

- Gebruik tacrolimus en pimecrolimus niet continue gedurende lange tijd;
- Gebruik tacrolimus en pimecrolimus alleen op de CE plekken;
- Gebruik tacrolimus en pimecrolimus bij personen van 2 jaar en ouder;
- Gebruik bij kinderen van 2-15 jaar alleen tacrolimus 0,03%; voor 16 jaar en ouder kan zowel tacrolimus 0,03% als 0,1% gebruikt worden.

Pimecrolimus en tacrolimus zijn (per gram crème of zalf) aanzienlijk duurder dan dermatocorticosteroiden. De Commissie Farmaceutische Hulp probeert een optimale verhouding tussen kosten en effectiviteit te vinden ten aanzien van het vergoeden van

nieuwe geneesmiddelen. Na beoordeling van de ingediende studies heeft de commissie besloten de middelen te vergoeden voor patiënten vanaf 2 jaar. In de NHG standaard Constitutioneel Eczeem worden deze middelen afgeraden in de huisartspraktijk.

Aanbeveling

Pimecrolimus crème en tacrolimus zalf zijn tweedelijs geneesmiddelen voor de behandeling van mild tot matig CE, met name voor patiënten vanaf 2 jaar die onvoldoende reageren op andere lokale therapieën en voor patiënten die bijwerkingen hebben van dermatocorticosteroiden. Lokale calcineurine remmers dienen niet gecombineerd te worden met ultraviolet therapie en de blootstelling aan zonlicht dient tot een minimum beperkt te worden zolang onduidelijk is wat bijwerkingen zijn van deze combinatie op lange termijn.

Effect lokale calcineurine remmers in combinatie met dermatocorticosteroiden

Uitgangsvraag: Wat is het effect van lokale calcineurine remmers toegepast in combinatie met dermatocorticosteroiden?

Inleiding

Daar het werkingsmechanisme van lokale calcineurine remmers en dermatocorticosteroiden verschilt en beide medicamenten worden gebruikt voor de behandeling van constitutioneel eczeem, is het mogelijk dat een combinatie van beide medicamenten een additioneel voordeel oplevert. Daarnaast verloopt het constitutioneel eczeem vaak in exacerbaties en remissies, waardoor patiënten niet altijd dezelfde therapie nodig hebben. Een op de ernst van het eczeem afgestemde therapie zal dus moeten worden aangepast aan de exacerbatie en remissies, zeker bij de patiënten met een ernstig verlopend constitutioneel eczeem.

Wetenschappelijke onderbouwing

De studies zijn voor het merendeel uitgevoerd in het kader van de registratieprocedures van deze nieuwe medicamenten. In de studies van Wahn et al., Kapp et al. en Meurer et al. is pimecrolimus langdurig als monotherapie gebruikt versus een placebo in de controlegroep [Wahn 2002, Kapp 2002, Meurer 2002, Meurer 2004] (zie bijlage C voor de evidence-tabel). Meurer et al. vergeleken het gebruik van dermatocorticosteroiden (prednicarbate cream 0,25%) bij pimecrolimuscrème met het gebruik van dermatocorticosteroiden (prednicarbate cream 0,25%) bij vehicle crème. De uitkomstmaat is het aantal dagen waarop een therapie faalde en overgegaan moest worden op een dermatocorticosteroid. Wahn et al. vergeleken een vroegtijdig gebruik (bij de eerste symptomen van eczeem) van pimecrolimus crème met het vroegtijdig gebruik van vehicle crème. De uitkomstmaat is het aantal opvlammingen in 6 maanden. Kapp et al. vergeleken het aantal opvlammingen in de pimecrolimusgroep met het aantal flares in de vehicle groep. In de studie van Kapp et al. mocht voor de behandeling van een flare (in beide groepen) gebruik gemaakt worden van een potent dermatocorticosteroid, hiervoor werd afhankelijk van het land gekozen voor 0,02% difluprednate cream, 0,1% hydrocortison butyrate cream; 0.05% Clobetason butyrate cream; 0,02% Triamcinolon acetonide cream of 0,2% hydrocortison valerate cream. Voor de behandeling van de opvlammingen mocht in de studie van Wahn gebruik worden gemaakt van 0.02% difluprednate cream; 0,25% prednicarbate cream; 0,1% hydrocortison butyrate cream; 0.05% Clobetason butyrate cream of 0,2% hydrocortison valerate cream.

In de driearmige gerandomiseerde studie van Török is bij 57 patiënten gedurende 3 weken een dermatocorticosteroid 2 dd. vergeleken met lokale tacrolimus 2 dd. en met een combinatie van tacrolimus en dermatocorticosteroid (clocortolone pivalate cream 0,1% en tacrolimus zalf 0,1%), beide 1 dd. Hierbij bleek de combinatie het meest effectief te zijn [Török 2003].
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 1	Pimecrolimus kan worden toegepast als steroïd-sparende behandeling van het CE. A2 Wahn 2002, Kapp 2002, Meurer 2002, Meurer 2004
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat lokaal gebruik van tacrolimus in combinatie met dermatocorticosteroïden (Clocortolone pivalate cream 0,1% en tacrolimus zalf 0,1%) bij volwassenen effectiever is dan wanneer beide medicamenten als monotherapie worden gebruikt. B Török 2003

Overige overwegingen

Naast de overwegingen voor de toepassing van lokale immunomodulatoren als monotherapie (veiligheid, kosten etc., zie paragraaf 'Indicatie en effectiviteit') zijn er nog verschillende aspecten van de toepassing van lokale calcineurine remmers in combinatie met lokale steroïden onbekend. Zo zijn de lange termijn nadelen van combinatie therapieën nog niet onderzocht (zie ook de overige overwegingen van paragraaf 'Indicatie en effectiviteit').

Aanbeveling

Daar er slechts één kortdurende studie bekend is over het gecombineerd gebruik van tacrolimus en dermatocorticosteroïden, wordt deze combinatie niet geadviseerd als routinebehandeling.

Literatuur

Lokale calcineurine remmers als monotherapie

- Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimier S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. J Allergy Clin Immunol 1998;102:637-44.
- Rie MA de, Meinardi MM, Bos JD. Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. Acta Derm Venereol 1991;71:452-4.
- Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, Marshall K, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. J Am Acad Dermatol 2002;46:495-504.
- Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. J Am Acad Dermatol 2001;44:S28-38.
- Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2001;144:781-7
- Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 2001;44:S58-S64.
- Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol 2001;44:S47-57.
- Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB Jr, Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. J Am Acad Dermatol 2005;52:810-22.
- Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Dermatitis Study Group. N Engl J Med 1997;337:816-821.
- Soter NA, Fleischer jr AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. J Am Acad Dermatol 2001;44:S39-46.

- Leent EJ van, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:805-9.

Lokale calcineurine remmers in vergelijking tot dermatocorticosteroiden

- Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (infants) multicenter investigator study group. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
- Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, Hedgecock S, Thurston M, Kandra A, et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-94.
- Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Brautigam M, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002;205:271-7.
- Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001;144:507-13.
- Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.
- Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547-55.
- Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;150:554-62
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e2.
- Huidinfecties bij gebruik van lokale calcineurine remmers
- Fleischer jr AB, Ling M, Eichenfield L, Satoi Y, Jaracz E, Rico MJ, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:562-70
- Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (infants) multicenter investigator study group. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
- Remitz A, Kyllönen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:196-197.
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e2.
- Serumspiegels
- Draelos Z, Nayak A, Pariser D, Shupack JL, Chon K, Abrams B, Paul CF. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:602-9.
- Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:781-7.
- Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (infants) multicenter investigator study group. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
- Leent EJ van, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel, SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002;204:63-8.

Lokale calcineurine remmers en maligniteiten

- Bieber T, Cork M, Ellis C, Girolomoni G, Groves R, Langley R, et al. Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2005;211:77-8.
- Bunker CB, Neill S, Staughton RC. Topical tacrolimus, genital lichen sclerosis, and risk of squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2004;140:1169-.
- Naylor M, Elmets CA, Rico MJ, Zheng S. Treatment with topical tacrolimus is not associated with an increase in non-melanoma skin cancer. In: 12th congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, Barcelona, 15-18 October 2003 (Abstract).
- Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol* 2005;153:701-5.
- Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning t, Brown DA. Calcineurin Inhibitors Decrease DNA Repair and Apoptosis in Human Keratinocytes Following Ultraviolet B Irradiation. *J Invest Dermatol* 2005; 125:1020-5.
- Vergelijking lokale calcineurine remmers onderling
- Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330(7490):516.
- Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Lokale immunosuppressiva zoals tacrolimus en pimecrolimus bij de behandeling van CE. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1096-100.
- Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB Jr, Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:810-22.

Teerderivaten (2014)

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit en veiligheid van steenkoolteer preparaten bij CE?

Inleiding

Steenkoolteer preparaten kennen een lange traditie in de behandeling van inflammatoire huidziekten, waaronder CE. Teer wordt verkregen door verhitting in afwezigheid van zuurstof van hout (bv. houtteer of pix liquida, cade olie, pine tar), steenkool (steenkoolteer of pix lithantracis, coaltar, solutio carbonis detergens) en bitumineuze gesteenten (ichtyol, ichtammol, bithiol). In de praktijk gebruikt men alleen gezuiverde koolteerpreparaten (pix lithantracis, solutio carbonis detergens). Bij een behandeling met teer treedt gedurende de eerste dagen hyperplasie van de dermis op, gevolgd door hypoplasie. Het aantal en de grootte van de epidermale cellen nemen af. Verder hebben ze vasoconstrictieve, adstringerende, licht lokaal irriterende, zwak antiseptische en anti-puristische eigenschappen. Aan de aanwezige polycyclische aromatische koolwaterstoffen wordt de ontstekingsremmende, de ceroplastische en de anti-eczemateuze werking toegeschreven; aan de fenolen de anestheserende, jeukstillende, antibacteriële en anti mycotische werking. Recent is in vitro aangetoond dat polycyclische aromatische koolwaterstoffen arylhydrocarbon receptoren in keratinocyten activeren. Hierdoor wordt differentiatie van keratinocyten, toename in de productie van filaggrine en remming van de IL-4 / STAT6 pathway gestimuleerd. Dit verklaart mogelijk een deel van de farmacologische werking teer [van den Bogaard 2013].

Wetenschappelijke onderbouwing

Effectiviteit

Er is weinig kwalitatief goed onderzoek gedaan naar de effectiviteit van steenkoolteer preparaten bij de behandeling van CE. Er is één review verschenen over de effectiviteit van steenkoolteer preparaten bij psoriasis en CE. In de search tot 2009 werden 4 studies over steenkoolteer preparaten bij CE geïnccludeerd, waarvan de meest recente studie in 1999 is gepubliceerd [Slutsky 2010]. Van de 4 geïnccludeerde studies waren er 2 RCT's [Nlorsan 1985, Munkvad 1989] en 2 observationele studies [van der Valk 1996, Brockow 1999] In deze studies werden verschillende steenkoolteer preparaten onderling of met een klasse-I of III corticosteroïd vergeleken.

De review van Slutsky et al. is echter van matige kwaliteit. Ze concludeerden dat steenkoolteer preparaten bijdragen aan de behandeling van CE, zonder de studies te bespreken of een uitspraak te doen over de mate van effectiviteit of de bijwerkingen [Slutsky 2010]. De 2 RCT's [Nlordsan 1985, Munkvad 1989] geïnccludeerd in het review zijn van matige kwaliteit. Het aantal patiënten was gering en uitkomstmaten zijn niet expliciet vermeld. Ook de observationele studies omvatten een klein aantal patiënten [van der Valk 1996, Brockow 1999].

Alleen in de observationele studie van Brockow et al. werd de uitkomstmaat expliciet vermeld. In deze studie werd bij patiënten met mild tot matig CE een behandeling 2 maal daags, gedurende 4 dagen met steenkoolteer (n=5), diflucortolone-21-valerate (n=5) of gentiaanviolet (n=11) vergeleken met een controle zijde, die met een water-in-olie emulsie behandeld werd [Brockow 1999]. In de subgroep die met steenkoolteer behandeld was, werd een reductie van een aangepaste SCORAD (max score 18) van 8 ($\pm 3,4$) naar 3 ($\pm 3,1$) gezien.

Veiligheid

Teerpreparaten worden in geringe mate uitgescheiden in de urine. Verondersteld wordt dat teerpreparaten daarom een verhoogd risico op kanker geven [Roelofzen 2012]. Er is één recente studie gevonden die het risico op kanker na het gebruik van steenkoolteer preparaten bij CE en psoriasis patiënten heeft onderzocht [Roelofzen 2010].

In deze retrospectieve cohortstudie met 13.200 patiënten die tussen 1960 en 1990 werden gediagnosticeerd met CE of psoriasis, werd retrospectief het risico op kanker bekeken na behandeling met steenkoolteer preparaten versus behandeling met alleen corticosteroïden. Hierbij werd aangenomen dat een behandeling met alleen corticosteroïden geen verhoogd risico geeft op kanker. Gegevens over de huidziekte, behandelingen die werden voorgeschreven en het voorkomen van kanker werden verkregen uit medische dossiers en vragenlijsten en werden aangevuld met gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie. Voor overleden patiënten werd informatie over kanker verkregen uit de doodsoorzakenregistraties van het Centraal Bureau voor de Statistiek. Uitkomstmaten waren kanker van de huid (hoewel basaalcelcarcinoom niet werd geregistreerd) en andere maligniteiten. Er werden 8.885 patiënten met CE geïnccludeerd, waarvan bij 63% van de patiënten maximaal 9% van de huid was aangedaan. In totaal hadden 4.981 CE patiënten (56%) op enig moment de steenkoolteer preparaten pix lithantracis of liquor carbonis detergens gebruikt. De mediane follow-up duur was 21 jaar. De mediane duur van behandeling met pix lithantracis was 4 maanden (0-300 mnd.) en met liquor carbonis detergens 6 maanden (1-500 mnd.). De behandelduur van corticosteroïden werd niet vermeld. Betrouwbare informatie over de exacte duur van de behandeling met steenkoolteer preparaten werd verkregen van ongeveer 1.100 patiënten met CE of psoriasis, deze groep werd echter te klein bevonden voor een dosis respons relatie.

De resultaten van de analyses over het gehele cohort n=13.200 lieten zien dat er geen verhoogd risico was op kanker na gebruik van teerpreparaten, vergeleken met een behandeling met alleen corticosteroïden (hazard ratio (HR) 0,92; 95% CI 0,79-1,08). Dit gold zowel voor het risico op huidkanker (uitgezonderd basaalcelcarcinoom) (HR huidkanker 1,09; 95% CI 0,69-1,72) als voor het risico op kanker anders dan huidkanker (HR 0,92; 95% CI 0,78-1,09).

Voor de subgroep CE patiënten (n=8885) was het overkoepelend risico op kanker na behandeling met teerpreparaten ongeveer gelijk vergeleken met het risico op kanker van het gehele cohort (n=13.200) (HR 0,96; 95% CI 0,80-1,15). Voor huidkanker (zonder BCC, n=74) was dit HR 1,06 (95% CI 0,62-1,83) en voor niet-huidkanker (n=678) was de HR 0,97 (95% CI 0,80-1,17). Het aantal gevallen van basaalcelcarcinoom is helaas niet bekend, omdat dit in de registraties niet is bijgehouden.

Echter, de studie liet zien dat CE patiënten na behandeling met pix lithantracis (n=69) mogelijk een verhoogd risico hebben op tumoren van de reproductieve organen (HR 2,89; 95% CI 1,31-6,43). Het gaat echter om een relatief kleine patiënten groep met een breed betrouwbaarheidsinterval, dus het kan niet worden uitgesloten dat dit resultaat berust op toeval. Op dit laatst genoemde resultaat werd niet ingegaan door de onderzoekers.

Klinische studies naar het effect van steenkoolteer bij CE beschrijven doorgaans geen bijwerkingen; maar in de praktijk worden deze wel gezien. Voor een beschrijving van deze bijwerkingen zie overige overwegingen. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 3	Steenkoolteer preparaten lijken effectief in de behandeling van CE. Nlordsan 1985, Munkvad 1989, van der Valk 1996, Brockow 1999
Niveau 3	Overkoepelend risico op kanker bij patiënten met CE lijkt niet verhoogd. Dit geldt zowel voor pix lithantracis als voor liquor carbonis detergens. Verder onderzoek is geïndiceerd. Roelofzen 2010
Niveau 3	Mogelijk lijkt het gebruik van pix lithantracis bij CE patiënten een iets verhoogd risico op tumoren van vrouwelijke reproductieve organen te geven. Echter, dat dit resultaat op toeval berust is niet uit te sluiten. Verder onderzoek is geïndiceerd. Roelofzen 2010

Overige overwegingen

Teerpreparaten kennen een lange traditie in de behandeling van CE. De werkgroep is van mening dat er een bescheiden plaats is voor lokaal gebruik van steenkoolteer derivaten bij de behandeling van CE. De ervaring is dat behandeling met steenkoolteer preparaten een goede optie kan zijn indien corticosteroïd sparend behandelen wenselijk is, of bij het afbouwen van corticosteroïden therapie. Voorwaarde is dat de patiënt goed wordt voorgelicht over bijwerkingen en cosmetische bezwaren, te noemen de kleur en geur van steenkoolteer preparaten. De geur van pix lithantracis is namelijk penetrant; die van solutio carbonis detergens is minder onaangenaam maar de effectiviteit is ook minder. Soms wordt solutio carbonis detergens nog gebruikt om een behandeling te beginnen; het is weinig irriterend voor de huid.

Er worden concentraties tot 20% solutio carbonis detergens gebruikt (in lanettecrème, vaselinelanettecrème, carbomeerhydrogel) en 10% en 20% in vaseline 100g (Fagron 106322 gestandaardiseerde Ad hoc bereiding). Pix lithantracis wordt gebruikt in een combinatie van 1-5% in vaseline of zinkzalf. De geur kan niet alleen een impact hebben op de patiënt, maar ook op zijn / haar omgeving. Bij patiënten met astma kan de hyperreactiviteit van de luchtwegen toenemen bij blootstelling aan steenkoolteerpreparaten. Steenkoolteer preparaten zijn daarom vaak niet goed hanteerbaar in de thuissituatie; voorschrijven van steenkoolteer preparaten in de eerste lijn wordt afgeraden (conform NHG-standaard Eczeem). De ervaring van de werkgroep is dat de bijwerkingen bestaan uit: irritatie van de huid, vooral in het begin van de behandeling, folliculitis (tgv chloorbevattende bestanddelen van teer die haarfollikels irriteren en uit zich met name op de benen), jeukende acneïforme erupties met name op de armen, contactallergie, irritant dermatitis, branden en steken. en verkleuring van de huid en haren [Farmacotherapeutisch Kompas]. Steenkoolteer verhoogt de gevoeligheid voor UVA (330-550 nm en zichtbaar licht). Het foto dynamische effect uit

zich in onderdrukking van de DNA-synthese van keratinocyten en wordt waarschijnlijk veroorzaakt door antraceen, 3.4-benzopyreen, fluorantheen en pyreen-2. In de praktijk wordt deze combinatie echter niet gebruikt gezien het foto toxische effect (branden en steken van de huid). Combinatie met UV-B geeft dit effect niet. Bij behandeling met koolteer moet men de patiënt attenderen op een mogelijk foto toxisch effect bij blootstelling aan zonlicht tot minimaal 24 uur na gebruik.

De cosmetische bezwaren berusten op chemische samenstelling en dit wordt momenteel door de farmaceutische industrie onderzocht, wat mogelijk zal leiden tot geur en kleurloze steenkoolteerpreparaten, bereid in een handzamere basis. Hiermee kan een nieuwe basis voor wetenschappelijk onderzoek in de vorm van RCT's worden gelegd. De vermeende carcinogene effecten van het gebruik van steenkoolteerderivaten in de dermatologie staan ter discussie. De werkgroep acht het bemoedigend dat in de studie van Roelofzen et al. in een groot cohort over een lange periode geen verhoogd risico op kanker werd gevonden. Het is echter onduidelijk of er na langdurig teergebruik een verhoogd risico is op kanker van de voortplantingsorganen.

Dit vraagt om verder onderzoek. Over gebruik tijdens de zwangerschap is onvoldoende bekend. [Paghdal 2009, Farmacotherapeutisch Kompas]. Steenkoolteer wordt in Nederland en in Vlaanderen dan ook niet tijdens de zwangerschap voorgeschreven [Roelofzen 2007]. Ook over de veiligheid van gebruik tijdens lactatie periode zijn onvoldoende gegevens bekend [Farmacotherapeutisch Kompas]. Voorts is de veiligheid van steenkoolteer bij jonge kinderen onvoldoende onderzocht.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat voor steenkoolteerproducten (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) een bescheiden plaats is bij de behandeling van CE. De therapietrouw voor steenkoolteerpreparaten wordt bepaald door de acceptatiegraad van de patiënt betreffende geur en kleur van het preparaat. Voorts dient men de patiënten te wijzen op het vermijden van zonlicht tijdens het gebruik van steenkoolteer. Voor de bereiding van steenkoolteerpreparaten gelden strikte Arbo-eisen. Dit heeft veel gevolgen voor de beschikbaarheid van teerpreparaten. Voor deze preparaten dienen daarom afspraken gemaakt te worden tussen voorschrijver en bereider.

Literatuur

- Van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, Schröder JM, Joosten I, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2013 Feb 1;123(2):917-27.
- Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, Wolf F. Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in *Staphylococcus aureus*-colonized atopic eczema. 1999;199(3):231-6.
- Farmacotherapeutisch Kompas: www.fk.cvz.nl
- Munkvad M. A comparative trial of Clinitar versus hydrocortisone cream in the treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol.* 1989 Dec;121(6):763-6.
- Niordsan AM, Stahl D. Treatment of psoriasis with clinitar cream, a controlled clinical trial. *Br J Clin Pract.* 1985;39:67-68,72
- (This study examined coal tar treatment for AD, not psoriasis as stated in title.)
- Paghdal KV, Schwartz RA. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Aug;61(2):294-302. Topical tar: back to the future.
- Roelofzen JH, Van der Valk PG, Godschalk R, Dettbarn G, Seidel A, Golsteijn L et al. DNA adducts in skin biopsies and 1-hydroxypyrene in urine of psoriasis patients and healthy volunteers following treatment with coal tar. *Toxicol Lett* 2012;213:39-44.
- Roelofzen JH, Aben KK, Oldenhof UT, Coenraads PJ, Alkemade HA, van de Kerkhof PC, van der Valk PG, Kiemeneij LA. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol.* 2010 Apr;130(4):953-61

- Roelofzen JH, Aben KK, Khawar AJ, Van de Kerkhof PC, Kiemeneij LA, Van Der Valk PG. Treatment policy for psoriasis and eczema: a survey among dermatologists in the Netherlands and Belgian Flanders. *Eur J Dermatol*. 2007 Sep-Oct;17(5):416-21
- Slutsky JB, Clark RA, Remedios AA, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of coal tar preparations in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2010 Oct; 9(10):1258-64]
- Van der Valk PG, Snater E, Verbeek-Gijsbers W, Duller P, van de Kerkhof PC. Out-patient treatment of atopic dermatitis with crude coal tar. *Dermatology*. 1996;193(1):41-4

Bufexamac (2014)

Uitgangsvraag: Is er een plaats voor bufexamac bij de behandeling van CE op basis van klinische studies?

Inleiding

Dit middel is in de Eu niet langer verkrijgbaar.

Lokale antibacteriële en anti mycotische therapie (2007)

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van lokale antibacteriële en anti mycotische therapie (als crème of als zeep)?

Inleiding

De huid van patiënten met CE is vaak gekoloniseerd met *S. aureus*. Antibiotica, zowel oraal als lokaal verminderen deze kolonisatie. Een aantal studies naar het effect van antibacteriële therapie bij CE hanteert als uitkomstmaat de afname van kolonisatie. Omdat deze studies het klinisch effect op het CE niet beschrijven zijn ze niet opgenomen in deze richtlijn.

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij 90% van de mensen met CE vindt men *S. aureus* op de aangedane huid. Er is niet aangetoond dat behandeling met antibiotica meerwaarde heeft bij een klinisch niet-geïnficeerd CE. Ook door behandeling met corticosteroïden vermindert de mate van kolonisatie doordat de conditie van de huid verbetert [Hoare 2000].

Over het gebruik van antibiotica bij geïmpetiginiseerd CE, te herkennen aan pustels, (purulent) exsudaat en crustae, bestaat consensus, hoewel hierover vrijwel geen onderzoeken beschikbaar zijn [Hoare 2000, NHG 2006]. Men moet de antibiotica gebruiken die ook bij de behandeling van impetigo worden toegepast en in het algemeen wordt orale in plaats van lokale therapie geadviseerd [Hoare 2000, Friedman 2004, Williams 2005, NHG 2006]. In de systematic reviews van Hoare en Williams worden diverse RCT's beschreven [Hoare 2000, Williams 2001].
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

De systematic review van Williams (2001) overlapt die van Hoare, daarbij maakt Williams tevens een onderscheid in geïnficeerd en niet-geïnficeerde CE; de criteria voor een geïnficeerd CE worden niet beschreven [Williams 2001]. De RCT's kunnen worden gedifferentieerd naar soorten lokale antibacteriële therapie.

Antibiotica

Er is geen RCT die lokale antibiotica vs. placebo onderzoekt.

Antibiotica / steroïde combinatie

Er zijn 7 RCT's die antibiotica vs. de combinatie antibioticum / steroïde onderzoeken. Geen van de studies toont een significant klinisch verschil aan tussen antibioticum / steroïde combinaties onderling of tussen antibioticum / steroïde combinatie versus steroïde.

Antimycotica

Er is geen RCT die lokale antifungale middelen vs. placebo onderzoekt.

Antimycotica / antibioticum / steroïde combinaties.

Er zijn 3 RCT's die verschillende combinaties van antimycotica / antibioticum / steroïden onderzoeken. In geen van deze studies wordt een significant klinisch verschil tussen de groepen gevonden.

Antiseptisch

Er is 1 RCT die 2 antiseptica (chloorhexidine –oplossing en kalium permanganaat) met elkaar vergelijkt. Tussen de groepen wordt geen statistisch significant verschil gezien in de Clinical Severity Score.

Bovendien zijn er 5 RCT's die antiseptische middelen vergelijken met placebo. Slechts één studie hiervan, die 1,5% triclocarban-zeep met placebo vergelijkt, claimt een significant klinisch effect voor de groep die de triclocarbanzeep gebruikt. Deze data kunnen echter niet worden geverifieerd want alleen gegeven in grafische vorm. In de overige RCT's (water met pH<2,7, vetpreparaat, povidon jood, prednicarbaat crème 0,25%, didecyldimethyl-ammoniumchloride 0,25%) worden geen significante klinische verschillen tussen de groepen gezien in de clinical severity score, uitgebreidheid van het CE en de beoordeling door de patiënt van verschijnselen, jeuk en slaap.

Behandeling van de eczematuze laesies over een oppervlak van < 100 cm² met 10% povidonjodium oplossing 1dd., gedurende 2 minuten, over een periode van 14 dagen, resulteert slechts tijdelijk in een 10-100-voudige afname van het aantal kolonies stafylokokken indien het oorspronkelijke aantal kolonies *S. aureus* meer dan 1000 CFU / 10 cm² bedraagt. Maar na 24 uur is dit effect verdwenen, doordat de stafylokokken een fibrineus materiaal produceren dat de gevoeligheid voor 10% povidonjodium vermindert. Wel neemt na 14 dagen applicatie van de 10% povidonjodium oplossing het erytheem en de exsudatief significant af (P-waarde resp. < 0,05 en 0,01) [Akiyama 1997]. Deze studie is gerandomiseerd, maar wordt gekenmerkt door een hoge uitval van patiënten.

Aan de hand van een (niet gevalideerde) vragenlijst leidde bij 128 patiënten met CE 2 tot 4 x daags applicatie van 10% povidonjodium oplossing (gedurende 2 minuten voor het gelaat en 3 minuten voor de overige huid) over een tijdsbestek van 1 week – 4 maanden, in 97% van de gevallen tot een subjectieve verbetering, na 2 weken was bij 84% de jeuk verminderd, bij 76% het erytheem en bij 73% de slaapproblemen. Bij 24 patiënten werd de schildklierfunctie geëvalueerd, waarbij passagere veranderingen van de schildklier parameters werden gezien, zonder (sub)klinische hypothyreoïdie [Sugimoto 1997]. Deze behandeling werd toegevoegd aan dermatocorticosteroiden en de studie is niet gerandomiseerd. Hierdoor zijn de resultaten van de studie niet betrouwbaar.

Er zijn geen onderzoeken die het effect van langdurige toepassing (langer dan een maand) van povidonjodium bij patiënten met CE evalueren.

Gebruik van 10% povidonjodium oplossing echter bij prematuren voor huiddesinfectie op de neonatale intensive care kan leiden tot een (sub)klinische hypothyreoïdie, de kans op deze hypothyreoïdie is in deze populatie kinderen groter ten gevolge de kleine hoeveelheid subcutaan vet en een hogere lichaamsoppervlak / gewicht ratio [Linder 1997].

De methodologische kwaliteit van de RCT's met antibacteriële therapie tegen CE is mager, aangezien het aantal geïncludeerde patiënten klein is en in veel studies de antibacteriële therapie gecombineerd wordt met dermatocorticosteroiden. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 2	De klinische effectiviteit van lokale antibacteriële therapie is niet aangetoond. B Hoare 2000, Williams 2001
Niveau 2	De klinische effectiviteit van lokale antimycotica is niet aangetoond. B Hoare 2000, Williams 2001

Niveau 2	Er is geen bewijs dat antibioticum / steroïd combinaties een duidelijke therapeutische meerwaarde hebben t.o.v. dermatocorticosteroiden als monotherapie. B Hoare 2000, Williams 2001
Niveau 2	Er is geen bewijs dat antimycoticum / antibioticum / steroïd combinaties een duidelijke therapeutische meerwaarde hebben t.o.v. dermatocorticosteroiden als monotherapie. B Hoare 2000, Williams 2001
Niveau 3	Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat routine behandeling van met stafylokokken gekoloniseerd CE met 10% povidon-jodium effect heeft op de ernst van CE. In een subgroep van patiënten met een hoge stafylokokken dichtheid zijn er aanwijzingen dat 10% povidon jodium oplossing wel een verbetering van het CE geeft. B Akiyama 1997

Overige overwegingen

De eerste 4 conclusies worden niet geheel ondersteund door de klinische ervaring van de meeste werkgroepleden, de ervaring is dat bij een geïnfecteerd CE inzet van antimicrobiële lokale middelen wel degelijk effectief kan zijn. Men realiseert zich dat bij langdurig gebruik van lokale antibiotische therapie resistentie kan ontstaan en dat de onderzoeken waarop het advies om met orale antibiotica te behandelen is gebaseerd, afkomstig zijn uit de tweede lijn.

Bij het gebruik van 10% povidonjodium oplossing bij jonge kinderen met CE is gezien het mogelijke gevaar van effecten op de schildklierfunctie terughoudendheid geboden. Het is aannemelijk dat dit gevaar minder is bij 7,5% oplossing (scrub) die slechts 5-10 minuten op de huid wordt aangebracht. Bij chronisch gebruik dient periodieke bepaling van het TSH overwogen te worden, daar hypothyreoïdie bij zeer jonge kinderen blijvende schade kan hebben op de geestelijke ontwikkeling.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert bij lokaal beperkte impetiginisatie met name in de huisartsenpraktijk niet direct met orale antibiotica te starten. Men kan eerst het CE intensiever behandelen, zo nodig in combinatie met de gebruikelijke lokale antibiotische therapie voor beperkte impetigo.

Als men kiest voor lokale antibiotische therapie, doet men dit slechts kortdurend (10-14 dagen).

De werkgroep adviseert bij niet-geïnfecteerd CE geen lokale antibiotische therapie voor te schrijven.

10% povidonjodium oplossing is geen middel van 1e keus bij de behandeling van met stafylokokken gekoloniseerd CE. Bij CE met recidiverende impetiginisatie of een hoge stafylokokkendichtheid is mogelijk een plaats voor behandeling met 10% povidonjodium (oplossing) of 7,5 % povidonjodium (scrub), waarbij TSH bepaling overwogen dient te worden.

Literatuur

- Akiyama H, Tada J, Kanzaki H, Arata J. Changes in staphylococcus aureus density and lesion severity after topical application of povidone-iodine in cases of atopic dermatitis. J Dermatol Sci 1997;16:23-30.
- Cleveringa JP, Dirven-Meijer PC, Hartvelt-Faber G, Nonneman MMG, Weisscher P, Boukes FS, NHG-Standaard Constitutioneel eczeem (eerste herziening). Huisarts Wet 2006;49(9):458-65.
- Friedman JF, Lee GM, Kleinman KP, Finkelstein JA. Child care center policies and practices for management of ill children. Ambul Pediatr. 2004 Sep-Oct;4(5):455-60.
- Hoare C, Li Wan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technol Assess 2000;4:1-191.
- Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. J pediatrics 1997;131:434-9. Lindskov R, Knudsen L. Oral disodium cromoglycate treatment of atopic dermatitis. Allergy 1982;38:161-165.
- Sugimoto K, Kuroki H, Kanazawa M, Kurosaki T, Abe H, Takahashi Y et al. New successful treatment with disinfectant for atopic dermatitis. Dermatology 1997;195:62-68.
- Williams H, Thomas K, Smethurst D, Ravenscroft J, Charman C. Atopic eczema. In: Evidence Based Dermatology. BMJ Books, Blackwell Publishing Ltd., 2001.

Indifferente middelen (emolliens) bij CE (2014)

Uitgangsvraag: Wat is het effect van indifferente therapie / badolie op de ernst van CE?

NB: Indifferente middelen met ureum zijn in de herziening in 2019 nader onderzocht, zie hiervoor het [‘Addendum ureum-bevattende indifferente middelen’](#). Daarmee vervallen de opmerkingen inzake ureum in onderstaande tekst die stamt uit 2014.

Inleiding

Bij CE is er vaak sprake van een droge huid (xerosis). Indifferente middelen en badolieën worden ter bestrijding van deze kenmerken in de praktijk veelvuldig toegepast. Hun effectiviteit is beperkt en onvoldoende onderzocht.

Wetenschappelijke onderbouwing

Eerder verschenen 2 systematische reviews voor indifferente middelen [Hoare 2000, Williams 2001]. Beide beschrijven dezelfde 5 gerandomiseerde klinische studies (RCT's) van voor 2001, met als conclusie dat vette indifferente middelen de ernst van CE lijken te verminderen. RCT's met betrekking tot badolieën werden niet gevonden. Ook de rol van baden (weinig, geen of regelmatig) werd nooit systematisch onderzocht. In een recente search op basis van strengere criteria (waaronder als belangrijke beperking het gebruik van een gevalideerd instrument naar de ernst van CE zoals SCORAD index, objectieve SCORAD en EASI) zijn er 10 studies geselecteerd, waarin gevalideerd dubbelblind emollientia met elkaar werden vergeleken [Bissonnette 2010, Breternitz 2008, Giordano Labadie 2006, Grimalt 2007, Miller 2011, Msika 2008, Simpson 2011a, Szczepanowska 2008, Udompataikul 2011, Verallo-Rowell 2008]. Enkele studies lieten positieve effecten op de kwaliteit van leven zien en werd er geconstateerd dat emolliens corticosteroïde sparend werken [Giordano Labadie 2006, Grimalt 2007, Msika 2008]. In studies waarin emolliens met elkaar werden vergeleken verbeterde CE in alle groepen, onafhankelijk van het type emolliens dat werd toegepast [Bissonnette 2010, Miller 2011, Verallo-Rowell 2008]. Bijwerkingen werden slechts incidenteel genoemd. Slechts één studie heeft gekeken of gebruik van emolliens tussen exacerbaties door verergering van CE kon voorkomen. Er werd geen studie gevonden waarin de effectiviteit van verschillende wijzen van toediening werd onderzocht. De kwaliteit van alle studies was gemiddeld, met een redelijk risico op bias in vrijwel alle studies.

Effectiviteit met betrekking tot ziekte-ernst

In totaal werd in 4 van de 10 RCT's het effect van indifferente middelen gedurende 3-8 weken vergeleken met de uitgangssituatie [Bissonnette 2010, Breternitz 2008, Miller 2011, Verallero-Rowell 2008]. In deze studies werden emolliens met elkaar vergeleken. In de verschillende onderzoeksarmen trad verbetering op, maar er waren geen statisch significante of trendmatige verschillen tussen de verschillende groepen (vastgesteld in 3 gevallen met de SCORAD-index en 1x met de EASI) [Miller 2011]. Met alle verschillende emolliens werd een statistisch significante verbetering op de ernst van CE waargenomen. Er kon geen uitspraak gedaan worden of bepaalde samenstellingen van de crèmes of zalven voordelen gaven. Onvoldoende of geen onderzoek werd verricht naar hoe vaak emolliens aangebracht dienen te worden.

Effectiviteit met betrekking tot kwaliteit van leven

Effectiviteit met betrekking tot kwaliteit van leven werd onderzocht in 4 studies [Bissonnette 2010, Giordano-Labadie 2006, Grimalt 2007, Msika 2008]. Bissonnette et al. vergeleken 2 emolliens en gebruikten een 'self made QoL scale' en vonden dat er een trend was in het voordeel van de 5% ureum crème ten opzichte van de 10% ureum lotion. Het verschil was echter niet statistisch significant. Giordano-Labadie et al. vonden een statistisch significante verbetering bij de 'treated' groep die een nieuwe moisturizer milk gebruikten in combinatie met corticosteroïden (significante verbetering in de kinder QoL index) versus corticosteroïden alleen. Grimalt et al. bestudeerden 2 groepen (emolliens en corticosteroïd versus corticosteroïd alleen) en zagen dat de QoL significant verbeterde in beide groepen (moderate and / or high potency topical corticosteroïds with or without an emollient containing oat extracts).

De 'Infant's Dermatitis Quality of Life Index' (IDQLoL) en de 'Dermatitis Family Impact' (DFI) scores waren statistisch gezien hetzelfde in beide groepen bij inclusie ($p=0,131$). Intra-groep analyse liet dezelfde statisch significante verbetering van de kwaliteit van leven zien bij zowel de ouders als de kinderen in beide bestudeerde groepen. Msika et al. bestudeerden patiënten groepen die emolliens en corticosteroïden (emolliens met 2% Sunflower oil Oleodistillate (SO)) gebruikten in vergelijking met corticosteroïden in diverse schema's. De 'QoL scale' verbeterde significant in alle 5 groepen; er was een trend van meer verbetering in de groepen die emolliens en corticosteroïden gebruikten, het was echter niet statistisch significant.

Corticosteroïd sparend effect van gebruik van emolliens.

In 3 van de 10 studies [Giordano-Labadie 2006, Grimalt 2007, Msika 2008] werd de invloed van het gebruik van emolliens op de consumptie van corticosteroïden bestudeerd. In geen van de studies werd een significant verschil geconstateerd met het gebruikte gevalideerde scorings-systeem (SCORAD-index).

In de studie van Giordano-Labadie et al., werd een significante verbetering van xerosis en pruritus geconstateerd, bij de studie van Grimalt et al. was er alleen een significante verbetering van de xerosis gezien en in de studie van Msika et al. was er een significante verbetering wat betreft lichenificatie en de krabeffecten (excoriaties).

In alle studies werd een significant positief effect van applicatie van emolliens op de vermindering van de consumptie van dermatocorticosteroïden waargenomen. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 2	Met alle verschillende emolliens werd een significante verbetering op de ernst van CE waargenomen. Er kon geen uitspraak gedaan worden of bepaalde samenstellingen van de crèmes of zalven voordelen gaven. B Bissonnette 2010, Miller 2011, Verallero-Rowell 2008
-----------------	---

Niveau 2

Veelvuldig gebruik van een emolliens vermindert de benodigde hoeveelheid dermatocorticosteroïden.

B Hoare 2000, Williams 2001

Overige overwegingen

Over voordelen voor ingrediënten in emolliens zoals glycerol, ureum* of andere bestanddelen kan op basis van de literatuur geen duidelijke uitspraak gedaan worden. Zalven zijn cosmetisch gezien niet altijd acceptabel. De keuze van het middel wordt bepaald door de gebruikservaringen van de patiënt zoals beleefde gunstige of ongunstige effecten (irritatie, gebruiksongemak). Gebruikservaringen en daardoor ook het vermogen van zelfmanagement kunnen worden gestimuleerd door de patiënt verschillende middelen uit te laten proberen. Vergoedingsaspecten, waarbij sommige indifferente middelen, waaronder badolie, door de patiënt zelf betaald moeten worden, spelen ook een rol bij de keuze van het indifferente middel. De gewenste frequentie van applicatie is niet in studies onderzocht, maar de praktijk leert dat tenminste 2 dd. (en liefst nog vaker) aanbrengen wenselijk is. Hoewel er geen onderzoeksgegevens zijn naar het effect van badolieën bij patiënten met CE heeft de commissie sterk de indruk dat badolieën xerosis verbeteren.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert indifferente middelen als onderhoudstherapie te gebruiken. Het advies is om de gekozen (vet)crème of zalf minstens 2 dd. te gebruiken, desgewenst vaker, waarbij men uitlegt dat er in principe geen beperking is wat betreft het aantal malen dat men het middel per dag aanbrengt.

* Indifferente middelen met ureum zijn in de herziening in 2019 nader onderzocht, zie hiervoor het hoofdstuk '[Ureum-bevattende indifferente middelen](#)'.

Literatuur

- Bissonnette R, Maari C, Provost N, Bolduc C, Nigen S, Rougier A, et al. A double-blind study of tolerance and efficacy of a new urea-containing moisturizer in patients with atopic dermatitis. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2010;9(1):16-21.
- Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(1):39-45. Epub 2007 Nov 19.
- Giordano-Labadie F, Cambazard F, Guillet G, Combemale P, Ménégaud V. Evaluation of a new moisturizer (Exomega milk) in children with atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment* 2006;17(2):78-81.
- 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. *Dermatology* 2007;214(1):61-7.
- Hoare C, Li Wan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
- Loden M, Andersson AC, Anderson C, Bergbrant IM, Frodin T, Ohman H, et al. A double-Blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol* 2002;82:44-7.
- Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, Clark AR, O'Neill J, Fountain J, 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. *Journal of Drugs in Dermatology* 2011;10(5):531-7.
- Msika P, De Belilovsky C, Piccardi N, Chebassier N, Baudouin C, Chadoutaud B. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life Improvement. *Pediatric Dermatology* 2008;25(6):606-12.

- Simpson E, Dutronc Y. A new body moisturiser increases skin hydration and improves atopic dermatitis symptoms among children and adults. *Journal of Drugs in Dermatology* 2011;10(7):744-9.
- Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment result with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatric Allergy & Immunology* 2008;19(7):614-8.
- Udompataikul M, Srisatwaja W. Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun;25(6):660-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03845.x. Epub 2010 Sep 14.
- Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2008 Nov-Dec;19(6):308-15.
- Williams H, Thomas K, Smethurst D, Ravenscroft J, Charman C. Atopic eczema. In: *Evidence Based Dermatology*. BMJ Books, Blackwell Publishing Ltd., 2001.

Foto(chemo)therapie (2014)

Uitgangsvraag: Is er plaats voor foto(chemo)therapie in de behandeling van CE?

Inleiding

Fototherapie is een van oudsher bekende therapie voor de behandeling van CE [Gambichler 2009]. Deze therapie wordt zowel voor de behandeling van acute exacerbaties als voor de behandeling van het chronisch eczeem toegepast bij volwassenen. In de behandeling van kinderen is men terughoudend in het gebruik van fototherapie.

De gedachte is dat de werking berust op verschillende factoren. Ten eerste kan fototherapie een verbetering van het huidbeeld geven door een immunosuppressieve actie te induceren met suppressie van de antigeen-presenterende functie van de Langerhanscellen en de inductie van apoptose in infiltrerende T cellen [Majoie 2009]. Daarnaast kan fototherapie leiden tot een reductie van de kolonisatie met *Staphylococcus aureus* en *Pityrosporum orbiculare* [Faergemann 1987, Ring 2012]. Ook een door fototherapie geïnduceerde toegenomen dikte van het stratum corneum zou door een gereduceerd antigeen presentatie leiden tot mildere eczeemklachten [Jekler 1990].

Verskillende typen van foto(chemo)therapie zijn beschreven: breedspectrum UVB (280-315 nm), smalspectrum UVB (311-313 nm, ook bekend als TL-01), breedband-UVA (BB-UVA) (315-400 nm), UVA1 (340-400 nm), cold light UVA1 (met een koelsysteem dat golflengten >530nm elimineert, resulterend in een lagere warmteproductie), UVAB (280-400 nm), volledig spectrum licht (VSL, 320-5000 nm, exclusief UVB maar inclusief UVA, zichtbaar licht en infrarood licht), zoutwater baden plus UVB (balneofototherapie), koolteer plus UVB licht (Goeckerman) en psoraleen plus UVA (PUVA) [Gambichler 2009, Meduri 2007, Scheinfeld 2003]. UVA1 fototherapie kan worden toegepast in hoge doseringen (High Dose (HD), 130J/cm²), matige doseringen (Medium Dose (MD), 50 J/cm²) en lage doseringen (Low Dose (LD), 10J/cm²). Behandeling met 308-nm monochromatisch excimer licht en de pulsed-dye laser bij CE is ook beschreven [Ring 2012].

Wetenschappelijke onderbouwing

Een totaal van 19 gerandomiseerde studies met 905 patiënten met CE werd geselecteerd voor data analyse. Daarnaast werden middels de aanvullende search nog 5 niet gerandomiseerde studies over balneofototherapie en heli thalassotherapie toegevoegd.

Ondanks de beschikbaarheid van vele ultraviolette behandelingen is het aantal gerandomiseerde studies per UV therapie voor CE gering en vaak van matige kwaliteit. Het betreft voornamelijk links-rechts vergelijkende studies uit het begin van de negentiger jaren, onder relatief kleine groepen patiënten (in de gerandomiseerde studies N= 9 tot 180, gemiddeld 47.63 patiënten) verricht in enkele onderzoekscentra (zie bijlage C voor de evidence-tabel). De meeste studies zijn uitgevoerd met het relatief nieuwe UVA1.

Als primaire uitkomstmaten werd gekeken naar de klinische verschijnselen en symptomen (jeuk en verstoorde slaap) middels scoresystemen zoals de Leicester Sign Score (LSS) of de Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) [Finlay 1996, Task Force on Atopic Dermatitis, Schmitt 2012]. Secundaire uitkomstmaten waren kwaliteit van leven (zoals gemeten middels de Dermatology Life Quality Index [DLQI] of de Skindex-29), de gerapporteerde milde en serieuze bijwerkingen en de lange termijn controle van exacerbaties [Finlay 1994, Sampogna 2011].

Effectiviteit

Fototherapie versus placebo zichtbaar licht

Jekler et al. toonde in een links-rechts vergelijkende studie van 28 patiënten aan dat UVB statistisch significant beter is dan zichtbaar licht (beide 3 keer per week voor 8 weken) voor de reductie van de klinische scores en pruritus direct na de behandeling ($p < 0,001$). In deze studie waren milde klasse topicale corticosteroïden toegestaan. De genoemde bijwerkingen waren mild en acceptabel. 13 patiënten ervaarden een gevoel van verbranding na de UVB therapie. In de placebo groep werd dit niet genoemd. Xerosis cutis werd in beide groepen een aantal malen genoemd, zonder statistisch significante verschillen tussen de groepen [Jekler 1988].

De studie van Reynolds et al. vergeleek Narrow Band-UVB (NB-UVB) ($n=24$) met placebo zichtbaar licht ($n=22$) en met BB-UVA ($n=23$). Zij concludeerden dat NB-UVB beter is dan zichtbaar licht (beide 2 keer per week voor 24 behandelingen) voor de reductie van de uitgebreidheid van het eczeem (daling van ~ 10 versus ~ 2) en de afname van pruritus (38% meer in NB-UVB) en slaapproblemen (35% meer in NB-UVB) direct na de behandeling. De uitgebreidheid van het eczeem blijft tevens lager in de NB-UVB groep na een follow up periode van 3 maanden. Er wordt niet vermeld of deze verschillen statistisch significant zijn. Zij zagen verder dat placebo zichtbaar licht beter was voor de reductie van de uitgebreidheid van het eczeem dan BB-UVA, maar dat BB-UVA beter was voor de reductie van jeukklachten (11% meer in BB-UVA) en slaapproblemen (16% meer in BB-UVA). Er wordt ook hiervan niet vermeld of deze verschillen statistisch significant zijn. Genoemde bijwerkingen zijn verbranding (1 NB-UVB, 1 placebo licht) en een exacerbatie van CE (1 NB-UVB, 2 BB-UVA en 1 placebo licht) [Reynolds 2001].

UVA(1) versus (NB / BB-)UVB fototherapie

Drie studies, 2 kleine links-rechts vergelijkende studies [Majoie 2009, Legat 2003] en een grotere cross-over studie [Gambichler 2008], hebben MD-UVA1 vergeleken met NB-UVB in een studieopzet van driemaal per week tot een duur van 8 weken. Er werden geen significante verschillen gezien voor de reductie van SASSAD, SCORAD, jeukklachten of de verbetering van de Skindex-29 direct na behandeling [Majoie 2009, Legat 2003, Gambichler 2008], of na een follow up periode van 4 weken [Majoie 2009]. NB-UVB was significant beter dan UVA1 voor de afname van de LSS in een studie ($p=0,02$) [Legat 2003], maar niet in de andere studie [Majoie 2009]. Mild erytheem werd gezien in 1 UVA1 patiënt [Gambichler 2008] en in 3 NB-UVB patiënten [Gambichler 2008].

Reynolds et al. vergeleken NB-UVB met BB-UVA (beide 2 keer per week voor 24 behandelingen) en toonden aan dat NB-UVB meer reductie geeft van jeukklachten (daling van 90% versus 63%) en slaapproblemen (daling van 71% versus 53%) direct na de behandeling. De uitgebreidheid blijft ook na een follow up periode van 3 maanden lager bij NB-UVB. Er werd niet vermeld of deze verschillende statistisch significant waren. Het gebruik van matige tot potente topicale corticosteroïden was in deze studie toegestaan. Genoemde bijwerkingen zijn verbranding (1 NB-UVB) en een exacerbatie van CE (1 NB-UVB, 2 BB-UVA) [Reynolds 2001].

Jekler et al. onderzochten de effectiviteit van BB-UVA versus BB-UVB, beide 3 keer per week voor 8 weken. Er werd significant meer verbetering van de klinische uitkomstparameters ($p < 0,01$) en een significant grotere afname in de uitgebreidheid van CE ($p < 0,05$) gezien met BB-UVA dan met BB-UVB. Er werd geen statistisch significant verschil

gevonden in de verbetering van jeukklachten. De enige genoemde bijwerkingen zijn droogheid van de huid (8 UVA patiënten en 15 UVB patiënten) en verbranding (2 UVA en 13 UVB patiënten) [Jekler 1991].

BB-UVA en UVA1

Von Kobyletzky et al. vergeleek MD-UVA1 met cold light MD-UVA (beide 5 keer per week voor 3 weken) en zag een beter resultaat bij cold light MD-UVA1 voor de reductie van de SCORAD direct na behandeling. Ook na een follow up periode van 4 weken was de SCORAD in de cold light MD-UVA1 groep lager, maar er wordt niet vermeld of deze verschillende statistisch significant zijn [Von Kobyletzky 1999].

Een kleine links-rechts vergelijkende studie van Tzaneva et al. en een iets grotere studie van Dittmar et al. keken naar het effect van dosering van UVA1. Beide studies vonden geen statistisch significant verschil tussen MD-UVA1 en HD-UVA1 (beide 5 keer per week voor 3 weken) voor de afname van de SCORAD direct na behandeling en na een follow up periode oplopend tot 6 maanden. Er werden geen ernstige bijwerkingen, zoals eczema herpeticum, waargenomen. De enige gevonden bijwerkingen (aantallen onbekend) waren voorbijgaand erytheem en het gevoel van warmte [Tzaneva 2001, Dittmar 2001].

Krutmman et al. toonden aan dat HD-UVA1 statistisch significant beter is dan fluocortolone 0,5% crème (beide dagelijks gedurende 10 dagen) voor de afname van de COSTA score (eenvoudig scoringsysteem ontwikkeld door Costa en collegae) direct na de 10 daagse therapie ($p < 0,002$) [Krutmman 1998].

Balneofototherapie en heli thalassotherapie

Balneofototherapie (zout water baden met NB-UVB) is volgens de goed uitgevoerde, gerandomiseerde, vergelijkende studie met 180 patiënten van Heinlin et al. statistisch significant beter dan alleen NB-UVB (beide 3 tot 5 keer per week tot 35 sessies) voor de reductie van SCORAD direct na de behandeling ($p < 0,004$) of na een follow up periode van 6 maanden ($p < 0,04$). Geen significante verschillen worden gezien voor de verbetering van de kwaliteit van leven (FLQA-d). Er werden 8 serieuze bijwerkingen waargenomen (2 balneofototherapie en 6 NB-UVB) die volgens de auteurs geen relatie hadden met de studie interventie. De meest voorkomende bijwerkingen die wél gerelateerd waren aan de studie therapieën waren erytheem (5,7% balneofototherapie, 2,2% NB-UVB) en licht dermatosen (2,3% balneofototherapie en 3,4% NB-UVB). Tijdens de follow up werd in beide groepen geen toename van melanocytair naevus gezien [Heinlin 2011].

De gecontroleerde prospectieve studie van Dittmar et al. 1999 vergeleek UVAB monotherapie ($n=12$) met UVAB therapie gecombineerd met zoutwater baden (balneofototherapie) ($n=16$) en toonde na 20 behandelingen een significante reductie van de SCORAD van 69,5 voor therapie tot 36,8 na therapie in de balneofototherapie groep ($p < 0,0015$). Opvallend in deze studie was dat er in de UVAB groep geen significante verbetering werd gezien, wat impliceert dat het baden in het zoute water de cruciale behandel component was in deze studie. Dit is in tegenspraak met andere, eerder genoemde studies, die het effect van UVAB lieten zien. Er werden in beide groepen geen bijwerkingen gezien [Dittmar 1999].

De open, ongecontroleerde, prospectieve studie van Autio et al. stuurde 216 CE patiënten voor 2- of 3-weekse heliothalasso-trips (klimatotherapie en spabehandeling) naar de Canarische Eilanden. De gemiddelde SCORAD daalde met 70% van 40 naar 12 na 2 weken heli thalassotherapie en was nog steeds 45% lager (22) dan bij de start, 3 maanden na de therapie ($p < 0,0001$). Er werd geen significant verschil gezien tussen de 2- en 3-weekse therapieën. Ook het gebruik van topicale steroïden was na 3 maanden nog significant lager ($p < 0,0001$). Kwaliteit van leven van patiënten werd gemeten door aan patiënten één vraag te stellen. 99% van de patiënten was van mening dat de heliotherapie een positief effect had op hun leven [Autio 2002].

Harari et al. onderzochten in hun retrospectieve single arm studie 1718 patiënten en concludeerden dat behandelingen in de Dode Zee in Israël van >4 weken zorgden voor een eczeem verbetering van >95%. Zij gebruikten hiervoor een zelf opgesteld scoringsysteem.

20,8% van de patiënten beschreef achteraf een remissie periode langer dan 10 maanden, 45,2% beschreef een remissie periode van 5-10 maanden en 34% van de benaderde patiënten ervoer een remissie van minder dan 5 maanden. Een duidelijke uitkomstmaat werd hiervoor niet gebruikt en significantie werd niet vermeld. Er werden geen bijwerkingen gezien [Harari 2000].

De ongecontroleerde single arm multicenter studie van Schiffner et al. combineerde NB-UVB met zout water baden. De analyse werd gebaseerd op 2 groepen: groep 1 (de 'klinische trial' groep) met patiënten die strikt het studieprotocol gevolgd hadden zonder uitval of non-compliance en groep 2 (de 'dagelijkse praktijk' groep), bestaande uit iedereen die minimaal eenmalig de behandeling ontvangen had. Er werd een significante ($p < 0,05$) verbetering gezien van de SCORAD na 35 sessies bij 55% van de patiënten uit groep 1 en bij 41% van de patiënten uit groep 2. De kwaliteit van leven was volgens 54% van de patiënten na de therapie verbeterd, volgens 37% niet veranderd en volgens 9% verslechterd. Volgens de auteurs is deze vorm van therapie geschikt voor patiënten met een chronische vorm van CE, met een hoge compliance en met voldoende vrije tijd om de therapie te kunnen volgen. Bijwerkingen die gezien waren zijn erythema (7,3%), verbranding (3,6%), circulatiestoornissen ($< 1\%$) en claustrofobie ($< 1\%$) [Schiffner 2002].

De niet gerandomiseerde prospectieve studie van Adler-Cohen et al. bekeek het effect op CE en op de kwaliteit van leven van Dode Zee klimatherapie. Ze behandelden 49 volwassenen met UVB expositie en vervolgens met baden in de Dode Zee in Israël. Het protocol in deze studie is niet duidelijk beschreven, maar de gemiddelde UVB doses was 1.664 J/m² en het gemiddelde maximale aantal zonuren was 3,2. Patiënten verbleven gemiddeld 31 dagen bij de Dode Zee. De gemiddelde SCORAD waarde verbeterde met 39 punten ($p < 0,001$). De overall Skindex-29 verbeterde met een gemiddelde waarde van 33 punten van 63 naar 30 ($p < 0,001$). De eind SCORAD meting werd beïnvloed door de start-SCORAD en door het aantal zonuren per dag. De Skindex-29 score na behandeling werd beïnvloed door de start-Skindex-29 waarde en door de leeftijd van de patiënten. In deze studie zonder follow up periode worden geen bijwerkingen beschreven [Adler-Cohen 2012].

UVAB

Drie studies [Krutmann 1992, Krutmann 1998, von Kobyletzky 1999] vergeleken UVA1 met UVAB, beide dagelijks tot 15 dagen. In deze studies was UVA1 significant beter dan UVAB voor de reductie van COSTA ($p < 0,01$ [Krutmann 1992] en $p < 0,0001$ [Krutmann 1998]) en voor SCORAD ($p < 0,05$) [von Kobyletzky 1999] direct na de behandeling. Het is niet duidelijk of het verschil dat von Kobyletzki et al. beschrijven na een follow up periode van 4 weken in het voordeel van UVA1 statistisch significant is. Beschreven bijwerkingen waren xerosis cutis in UVA1 patiënten (aantal onbekend) [Krutmann 1992] zweten (5 UVA1 patiënten) [von Kobyletzki 1999] en erytheem in UVAB patiënten (aantal onbekend) [Krutmann 1992].

Von Kobyletzki et al. vergeleek daarnaast UVAB ook met cold light MD-UVA1 (5 keer per week voor 3 weken) en zag dat de laatstgenoemde statistisch significant beter was voor de afname van de SCORAD direct na behandeling ($p < 0,05$). Ook voor deze vergelijking was het niet duidelijk of het beschreven verschil na een follow up periode van 4 weken in het voordeel van cold light MD-UVA1 nog steeds significant is.

Jekler et al. voerden een aantal kleine links-rechts vergelijkende studies uit met UVAB, waarin zij het gebruik van topicale corticosteroïden toestonden. In 1991 concludeerden zij dat UVAB statistisch significant beter is dan BB-UVA (beide 5 keer per week voor 3 weken) voor de reductie van de klinische score ($p < 0,05$), de algemene evaluatie score ($p < 0,01$) en de healing score ($p < 0,01$). Er wordt geen statistisch significant verschil gezien voor de reductie van jeukklachten. Genoemde bijwerkingen zijn een droge huid (7 UVA en 8 UVAB patiënten) en erytheem (4 UVA en 7 UVAB patiënten). In 1990 en 1991 vergeleken zij UVAB met BB-UVB (beide 3 keer per week voor 8 weken) en zagen dat UVAB significant beter was voor de reductie van de klinische scores en pruritus. Daarnaast was UVAB statistisch significant beter dan BB-UVB voor de afname van de uitgebreidheid van het eczeem volgens één studie [Jekler 1991], maar niet volgens de andere studie [Jekler 1990]. Ernstige xerosis

cutis werd gezien in 9 UVB en 6 UVAB patiënten [Jekler 1990, Jekler 1991]. Overbehandelingsverbranding werd gezien bij 8 UVB patiënten en bij 2 UVAB patiënten [Jekler 1990, Jekler 1991].

Volgens de studie van Krutmann et al. is fluocortolone 0,5% crème statistisch significant beter dan UVAB (beide dagelijks gedurende 10 dagen) voor de reductie van de COSTA score direct na de tiendaagse behandeling ($p < 0,0001$) [Krutmann 1998].

Valkova et al. vergeleken in hun studie UVAB (17 patiënten) met UVAB gecombineerd met topicale corticosteroïden (14 patiënten). Zij zagen dat UVAB + topicale corticosteroïden statistisch significant beter is dan UVAB alleen (beide 5 keer per week tot klinische verbetering) voor de reductie van de behandelduur ($p < 0,02$), maar er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de 2 groepen voor de verbetering van de COSTA score ($p = 0,904$) of de duur van de remissie perioden ($p = 0,39$). Bijwerkingen die gezien werden zijn erytheem (5 UVAB, 4 UVAB+CS), verbranding (5 UVAB, 2 UVAB+CS), droge huid (10 UVAB, 5 UVAB+CS), warme (3 UVAB) en intens transpireren (3 UVAB, 4 UVAB+CS) [Valkova 2004].

Granlund et al. toonden in hun grote studie met 72 patiënten aan dat ciclosporine (4 mg/kg/dag) statistisch significant beter is dan UVAB (2-3 keer per week gedurende 8 weken) voor de snelle reductie van de SCORAD ($p < 0,001$ in week 2, 4 en 6 van behandelcyclus 1), de duur van de remissie ($p < 0,01$) en de verbetering van de kwaliteit van leven na de eerste 4 weken ($p < 0,01$). Geen statistisch significante verbetering wordt gezien voor de verbetering van kwaliteit van leven aan het einde van de studie na 5 behandelcycli van 8 weken. In deze studie werden topicale steroïden die niet sterker waren dan hydrocortison-17-butyrate toegestaan. Bijwerkingen werden in 35 ciclosporine patiënten en in 32 UVAB patiënten genoemd. Er werden geen ernstige bijwerkingen genoemd. Gastro-intestinale bijwerkingen werden vaker gezien in de ciclosporine groep, terwijl zonnebrand vaker in de UVAB werd waargenomen. Infecties werden in beide groepen vermeld (29 ciclosporine patiënten, 25 UVAB) [Granlund 2001].

Foto(chemo)therapie en volledig spectrum licht (VSL)

Byun et al. vergeleken VSL (2 keer per week voor 4 weken) bij 20 patiënten met een behandeling met emolliëns bij 18 patiënten. VSL zorgde voor een significante daling van de SCORAD direct na behandeling (reductie van 23,1%, $p < 0,01$) en na een follow up periode van 4 weken (reductie 35,7%, p-waarde niet genoemd). In de controle groep met emolliëns zag men geen significante daling van de SCORAD waarden ($p = 0,26$). In de VSL groep werd erytheem bij 6 patiënten gezien (30%), jeuk in 4 patiënten (20%) en branderig gevoel in 2 patiënten (10%). Een exacerbatie van CE werd gezien in 6 (20% VSL patiënten) [Byun 2011].

De kleine links-rechts vergelijkende studie van der Petrossian et al. (12 patiënten) vond geen significant verschil tussen bad PUVA en NB-UVB (beide 3 keer per week tot complete remissie of gedurende maximaal 6 weken) voor een reductie van de SCORAD direct na de behandeling of na een follow up periode oplopend tot een jaar (week 2, $p = 0,09$; week 4, $p = 0,51$; week 6, $p = 0,48$; 1 jaar, p-waarde niet genoemd). Wel werd er een snellere respons op bad-PUVA gezien in de eerste 2 weken. Er werden geen serieuze bijwerkingen (zoals ernstig foto toxisch erytheem of een eczema herpeticum) of onplezierige bijwerkingen waargenomen [Petrossian 2000].

5-MOP PUVA (3 keer per week gedurende 5 weken) bleek volgens de cross-over studie van Tzaneva et al. statistisch significant beter te zijn dan MD-UVA1 (5 maal gedurende 3 weken) voor de reductie van de SCORAD ($p = 0,041$) en de duur van de remissie ($p = 0,012$). Beide therapieën werden goed verdragen en er werden slechts milde bijwerkingen vermeld: mild palmo-plantair erytheem (2 UVA1 en 9 PUVA patiënten), folliculitis (1 UVA1 en 2 PUVA), verbranding (7 UVA1) en foto-onycolyse (2 PUVA) [Tzaneva 2010].

Bijwerkingen

Alle behandelingen werden goed verdragen en er werden geen serieuze bijwerkingen vermeld. Milde bijwerkingen, zoals xerosis cutis en door behandeling geïnduceerd erytheem,

werden bij de meeste behandelopties gezien. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn toegenomen jeukklachten (bij UVA1 en VSL), gastro-intestinale klachten (bij balneofototherapie met NB-UVB), exacerbaties van eczeem (bij BB-UVA, NB-UVB, placebo zichtbaar licht en VSL), folliculitis (bij UVA1 en PUVA) en foto-onycolyse (bij PUVA). De exacte aantallen staan vermeld in de resultaten sectie. Gegevens over bijwerkingen moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden, omdat niet alle studies bijwerkingen beschreven hebben en sommige studies alleen de aanwezigheid van de bijwerkingen noemden zonder de exacte getallen te vermelden. Daarnaast betreft het alleen bijwerkingen op de korte termijn, omdat lange termijn veiligheidsdata niet beschikbaar zijn.

Samenvatting

De geïnccludeerde gerandomiseerde studies zijn over het algemeen van heterogene opzet, van korte duur zonder lange termijn follow up en bevatten vaak weinig patiënten. Desalniettemin kan worden geconcludeerd dat foto(chemo)therapie een goede therapeutische optie kan zijn voor patiënten met eczeem. Klinisch eczeem scores, jeukklachten en slaapproblemen verbeteren, remissie perioden tot 6 maanden worden vermeld en geen serieuze korte termijn bijwerkingen werden gedocumenteerd. Helaas zijn goede lange termijn data voor de meeste vergelijkingen niet beschikbaar. Het meeste bewijs van voldoende kwaliteit is beschikbaar voor UVA1 en NB-UVB. Beide behandelopties zijn effectief voor de reductie van klinische symptomen van CE. Studies die beide opties direct met elkaar vergeleken lieten geen significante verschillen zien. Aan de hand van de beschikbare gerandomiseerde studies kan geen voorkeur worden uitgesproken voor het gebruik van NB-UVB of UVA1, noch voor de behandeling van acuut versus chronisch CE.

Bad-PUVA en 5-MOP PUVA lijken niet van mindere effectiviteit te zijn, maar worden slechts in individuele studies bestudeerd. Voor balneofototherapie en heli thalassotherapie geldt dat er slechts één gerandomiseerde studie beschikbaar is die balneofototherapie direct vergelijkt met NB-UVB monotherapie. De overige bekeken studies zijn niet gerandomiseerd, gebruiken allemaal een ander behandel protocol en vergelijken niet direct met fototherapie als monotherapie. Het blijft daarom onduidelijk of baden in zout water gecombineerd met licht expositie daadwerkelijk beter is dan mono-foto(chemo)therapie.

Op basis van één studie van goede kwaliteit lijkt cold light MD-UVA1 beter te zijn dan de reguliere UVA1 voor de reductie van SCORAD (von Kobyletzki 1999). Op basis van de resultaten van een zeer klein aantal studies van matige kwaliteit lijken UVAB, BB-UVA, BB-UVB en VSL minder effectieve behandelopties. UVAB lijkt beter te werken dan BB-UVA en BB-UVB, maar is volgens 3 studies niet effectiever dan het eerder genoemde UVA1 voor de reductie van SCORAD en de COSTA scores [von Kobyletzki 1999, Krutmann 1992, Krutmann 1998].

Omdat er geen gerandomiseerde of vergelijkende studies voor de combinatie steenkoolteer in combinatie met UV-B (vroeger geduid als Goeckerman therapie) beschikbaar zijn, blijft de rol van deze behandeloptie onduidelijk.

Leidraad lichttherapie (2020)

De domeingroepen Inflammatoire dermatosen en Allergie en eczeem van de NVDV hebben in 2020 een [leidraad lichttherapie](#) ontwikkeld met als doel het aanscherpen van de indicaties voor de toepassing van lichttherapie. Hierbij wordt er ook aandacht besteed aan de beschikbare onderbouwing van effectiviteit van lichttherapie bij constitutioneel eczeem.

Kinderen

Vergelijkende gerandomiseerde studies bij kinderen ontbreken. Een mogelijke oorzaak hiervan is de bekende lange termijn bijwerkingen van ultraviolette straling op de huid. In de gevonden gerandomiseerde studies werden geen ernstige bijwerkingen gezien, maar lange termijn follow up studies in psoriasis patiënten laten een toegenomen risico op huidkanker zien na het gebruik van PUVA (Archier 2012). Volgens een recente uitgebrachte review zijn er nog geen directe verbanden gevonden tussen het gebruik van BB-UVB, NB-UVB en

UVA1 en het ontstaan van huidkanker, maar ook hiervoor geldt dat langer termijn follow up studies ontbreken [Hofbuaer 2013].

De in 2014 verschenen Amerikaanse richtlijn ('AD, management and treatment with phototherapy and systemic agents') stemt hier mee overeen. Daarin spreekt men een voorkeur uit voor NB-UVB. De Amerikanen voegen er nog aan toe dat de lampen en machines die bij foto(chemo)therapie worden gebruikt voor kinderen bedreigend kunnen zijn. De dosis en frequentie zouden per individu moeten worden bepaald [Guidelines of care JAAD 2014].

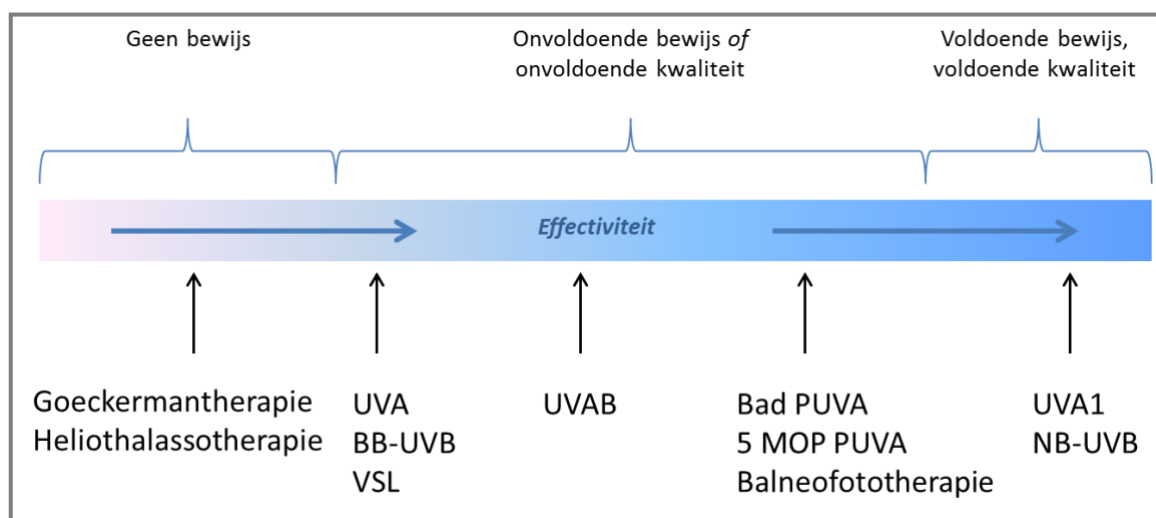
Thuisbelichting

De werkgroep heeft hier geen aparte search naar gedaan. In de in 2014 verschenen Amerikaanse richtlijn is een alinea opgenomen over thuisbelichting bij patiënten met CE. Het grootste bezwaar van foto(chemo)therapie is het veelvuldig bezoek aan een kliniek. Thuisbelichting komt aan dit bezwaar geheel tegemoet. Er zijn echter geen studies verricht naar de effectiviteit en veiligheid van thuisbelichting bij patiënten met CE. Die zijn wel verricht bij patiënten met psoriasis. Daarbij is gebleken dat de thuisbelichting gelijkwaardig is aan een behandeling in de kliniek [Guide Lines of care JAAD 2014].

Lasers en extra corporale fotochemotherapie

De werkgroep heeft hier geen aparte search naar gedaan. In de in 2014 verschenen Amerikaanse richtlijn is een alinea opgenomen over behandeling met laser en foto dynamische therapie bij patiënten met CE. Er zijn meerdere publicaties waarin diverse vormen van foto dynamische therapie zijn beschreven. Het zijn over het algemeen kleine studies met een net vergelijkende opzet en magere resultaten. Incidenteel zijn er wel positieve resultaten beschreven, maar al met al zijn die resultaten niet zodanig dat deze therapie kan worden aanbevolen. Mogelijk is er wel een plek voor deze behandeling bij patiënten met een erythrodermie op basis van CE [Guidelines of care JAAD 2014].

Figuur 1. Effectiviteit



Conclusies

Niveau 1

UVA1 en NB-UVB zijn de meest en de best onderzochte fototherapie mogelijkheden voor de behandeling van CE. Beide therapieën zijn even effectief voor de reductie van CE volgens de SASSAD, LSS en SCORAD en voor de reductie van jeukklachten.

A1 Garritsen 2013

A2 Gambichler 2008, von Kobyletzki 1999

	B Reynolds 2001, Majoie 2009, Krutmann 1992, Krutmann 1998, Legat 2003, Tzaneva 2001, Dittmar 2001
Niveau 2	Hoge doseringen UVA1 (130 J / cm ²) hebben geen statistisch significant voordeel boven gemiddelde doseringen (50 J / cm ²). B Tzaneva 2001, Dittmar 2001
Niveau 2	Op basis van enkele individuele studies van wisselende kwaliteit zijn bad PUVA, 5-MOP PUVA en balneofototherapie niet minder effectief dan UVA1 en NB-UVB voor de reductie van de SCORAD. A2 Heinlin 2011 B Der-Petrossian 2000, Tzaneva 2010
Niveau 2	Op basis van 3 studies is UVAB minder effectief dan UVA1 voor de reductie van de SCORAD en COSTA scores. A2 Von Kobyletzki 1999 B Krutmann 1992, Krutmann 1998
Niveau 2	De resultaten van de studies naar BB-UVA, BB-UVB en VSL geven, gecombineerd met de matige kwaliteit en kleine omvang van deze studies, onvoldoende draagkracht om deze therapeutische opties te adviseren in de behandeling van CE. B Byun 2010, Jekler 1988, Jekler 1990, Jekler 1991, Jekler 1991, Reynolds 2001, Valkova 2004
Niveau 4	Gerandomiseerde onderzoeken met het focus op kinderen ontbreken , waardoor geen conclusies of adviezen gegeven kunnen worden over fototherapie bij kinderen. D Mening werkgroep
Niveau 4	Op basis van de gerandomiseerde studies kan gezien de korte follow-up duur geen uitspraak worden gedaan over de kans op recidief na staken van de behandeling D Mening werkgroep

Overige overwegingen

Fototherapie is door regelmatige ziekenhuisbezoeken belastend voor de patiënt en vergt goede instructie en begeleiding. Om deze keuze voor deze belastende therapieën te ondersteunen is behoefte aan kwalitatieve studies van voldoende omvang (voldoende aantallen patiënten), voldoende kwaliteit en een goede duur met een ruime follow up periode. Helaas ontbreekt het hieraan voor de meeste soorten fototherapie. Daarnaast hebben veel studies het gebruik van topicale corticosteroïden toegestaan om het gebruik te meten als uitkomstmaat [Jekler 1990, Jekler 1988, Jekler 1991, Reynolds 2001, Jekler 1991, Valkova 2004, Granlund 2001]. Het totaal excluderen van topicale corticosteroïden zal

waarschijnlijk niet vaak worden uitgevoerd in de praktijk, maar in klinische trials ziet men wel graag totale exclusie of een adequate en volledige monitoring van de gebruikte steroïden.

Van de relatief goed onderzochte UVA1 en NB-UVB therapie zijn de lange termijn effecten bij patiënten met CE nog onbekend. Daarnaast is UVA1 therapie slechts zeer beperkt beschikbaar in Nederland. UVA1 is bovendien erg tijds- en arbeidsintensief en gaat gepaard met meer warmteontwikkeling dan UVB therapie, hetgeen door sommige patiënten met CE als onprettig ervaren wordt. In het algemeen wordt van smalspectrum UVB therapie aangenomen dat deze relatief veilig zou zijn. Deze modaliteit is op vele plaatsen in Nederland voorhanden, de belichtingstijden zijn relatief kort en de warmteontwikkeling gering. Eventuele thuisbehandeling met UV voor CE zou nader onderzocht moeten worden.

Aanbevelingen

Fototherapie kan worden toegepast indien lokale therapieën onvoldoende effect hebben.

De effectiviteit van NB-UVB-therapie wordt momenteel (feb 2023) onderzocht in een Nederlandse multicenter trial. Breng uw patiënt op de hoogte van deze studie. Zie voor meer informatie <https://www.zorgevaluatienederland.nl/evaluations/update>

Fototherapie zou moeten worden toegepast onder verantwoordelijkheid van een ervaren behandelaar.

Op basis van beperkt onderzoek verdienen NB-UVB en (cold light) UVA1 de voorkeur. Vanwege de betere beschikbaarheid, de mindere warmte ontwikkeling en de minder tijds- en arbeidsintensiteit beveelt de werkgroep NB-UVB aan boven UVA1. 5-MOP PUVA, bad PUVA en balneofototherapie lijken niet minder effectief te zijn, maar voldoende kwalitatief goede studies ontbreken. UVAB is minder effectief dan UVA1.

Voor BB-UVA, BB-UVB en VSL bestaat onvoldoende bewijs van goede kwaliteit en deze vormen van fototherapie kunnen daarom niet worden aanbevolen in de behandeling van CE.

Bij de behandeling van kinderen met CE is er onvoldoende evidence voor een goed effect van fototherapie.

Literatuur

- Adler-Cohen C, Czarnowicki T, Dreier J, et al. Climatotherapy at the Dead Sea: an effective treatment modality for atopic dermatitis with significant positive impact on quality of life. *Dermatitis*. 2012;23:75-80.
- Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 3:22-31.
- Autio P, Komulainen P, Larni HM, et al. Heliotherapy in atopic dermatitis: a prospective study on climatotherapy using the SCORAD index. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:436-440.
- Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, et al. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2008;158:754-65.
- Byun HJ, Lee HI, Kim B, et al. Full-spectrum light phototherapy for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2001;50:94-101.
- Der-Petrossian M, Seeber A, Hönigsmann H, et al. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000;142:39-43.
- Dittmar HC, Pflieger D, Schempp CM et al. Comparison of balneophototherapy and UVA/B mono-phototherapy in patients with subacute atopic dermatitis. *Hautartz*. 1999;50:649-653.
- Dittmar HC, Pflieger D, Schöpf E, et al. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis. *Hautarzt*. 2001;52:423-7.

- Faergemann J, Larkö O. The effect of UV light on human skin microorganisms. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1987;67:69-72.
- Finlay AY, Khan GK (1994) Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exper Dermatol* 19:210–216
- Finlay AY. Measurement of disease activity and outcome in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135:509-15.
- Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol*. 2009;160:652-8.
- Gambichler T. Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:197-203.
- Global resource for eczema trials. Beschikbaar op: <http://www.greatdatabase.org.uk/>. Geraadpleegd op 10 Oktober 2012.
- Granlund H, Erkkö P, Remitz A, et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittend one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:22-7.
- Harari M, Shani J, Seidl V, et al. Climatotherapy of atopic dermatitis at the Dead Sea: demographic evaluation and cost-effectiveness. *Int J Dermatol*. 2000;39:59-69.
- Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:765-73.
- Hofbauer G. Phototherapy and carcinogenesis. *Hautartz*. 2013;64:349-53.
- Jekler J, Larkö O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1988;119:697-705.16.
- Jekler J, Larkö O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:49-53.
- Jekler J, Larkö O. UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: a paired-comparison study. *Br J Dermatol*. 1991;125:569-72.
- Jekler J, Larkö O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB: two paired-comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1991;8:151-6.
- Krutmann J, Czech W, Diepgen T, et al. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:225-30.
- Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:589-93.
- Legat FJ, Hofer A, Brabek E, et al. Narrowband UV-B vs medium dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2003;139:223-4.
- Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:77-84.
- Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, et al. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:106-12.
- Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, et al. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;357:2012-6.
- Ring J, Alomar A, Bieber T et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Sep;26:1176-93.
- Sampogna F, Abeni D. Interpretation of Skindex-29 scores. *J Invest Dermatol*. 2011;131:1790-2.
- Scheinfeld NS, Tutrone WD, Weinberg JM, et al. Phototherapy of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003;21:241-8.
- Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, et al. Dead Sea treatment – principe for outpatient use in atopic dermatitis: safety and efficacy of synchronous balneophototherapy using narrowband UVB and bathing in Dead Sea salt solution. *Eur J Dermatol*. 2002;12:543-548.
- Schmitt J, Spuls P, Boers M, et al. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy*. 2012;67:1111-7.
- Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49.

- Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, et al. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:503-7.
- Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, et al. A. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized cross-over trial. *Br J Dermatol.* 2010;162:655-60.
- Valkova S, Velkova A. UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:239-44.
- Von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, et al. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:931-7.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Aug;71(2):327-49

Verbandmiddelen (2014)

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van verbandmiddelen bij CE?

Inleiding

Al decennia lang worden verbandmiddelen, zoals verbandpakken, verbandhandschoenen, tubulaire verbanden, etc. gebruikt als onderdeel bij de behandeling van matig en ernstig CE als fixatie van zalven, afdekking tegen krabben en irritatie van textiel. Begin jaren 2000 kwamen verbanden op de markt met dezelfde functie, maar met andere materialen (bv. zijde) en andere eigenschappen (antibacterieel). Patiënten en ouders van patiënten met CE geven aan dat het dragen van verbandmiddelpakken bijdraagt tot het onder controle houden van het CE. Er zijn diverse soorten verbandmiddelpakken, op basis van: 100% katoen, sericine-vrije zijde, met daaraan gebonden het antibacteriële AEM5772 / 5 molecuul (AEGIS AEM) en verbandmiddelen waaraan zilver of chitosan is toegevoegd als antibacterieel middel (tabel 6).

Tabel 6. Overzicht van de verschillende verbandmiddelpakken die op de markt zijn:

merk	Curaderm	Tubifast, comfast	Dermasilk	Padycare Binamed, Skinprotect, Best4body	Dermacura
materiaal	katoen	viscose	sericine, vrije zijde	micro-modal, lycra	micro-modal
verkrijgbaar	Europa	Europa	Europa	Europa	Nederland
introductie	jaren '90	jaren '90	2002	2014	2011
werkzaam biocide	n.v.t.	n.v.t.	AEM5772 / 5	zilver	chitosan

Het doel van verbandmiddelen bij CE is zorgen voor een vermindering van de klachten van het CE, met name de jeuk en de beschadiging van de huid door krabben. Door het afdekken van de huid is de zelfbehandeling mogelijk effectiever en neemt de roodheid mogelijk sneller af. Voorts kunnen verbandmiddelen zorgen voor een betere vocht- en warmteregulatie. De verbeteringen van de symptomen zorgen op hun beurt weer voor betere nachtrust en kwaliteit van leven voor patiënten met CE, waardoor de negatieve spiraal van CE-jeuk-krabben-beschadigde huid-jeuk kan worden doorbroken.

Het is bekend dat patiënten met CE meer bacteriën op de huid hebben dan gezonde personen. Afhankelijk van de ernst van het CE kan de kolonisatie oplopen tot 90% van het huidoppervlak [Ring 2012]. Tevens hebben deze patiënten een hogere kolonisatiegraad op aangedane huid dan op niet-aangedane huid. Het is daarom niet verwonderlijk dat geprobeerd is de bacteriële kolonisatie te reduceren, door middel van systemische of lokale antibiotica of antiseptica. Meerdere fabrikanten voegen biociden toe met als doel de kolonisatiegraad van *S. aureus* terug te dringen. De verschillende verbandmiddelen gebruikt in de behandeling van CE vallen niet in de categorie geneesmiddelen, maar in de categorie 'medical devices'. De eisen voor effectiviteit en veiligheid en mogelijke complicaties in de

vorm van bijvoorbeeld systemische absorptie zijn hierdoor anders, waardoor minder streng dan voor geneesmiddelen.

Wetenschappelijke onderbouwing

In 2013 is door de NVDV een rapport gepubliceerd [Addendum verbandmiddelen 2013] waarin de wetenschappelijke literatuur over de effectiviteit van verschillende verbandmiddelen is op systematische wijze is verzameld en beoordeeld. Op basis van deze literatuur en gebruikservaringen kon een voorschrijfadvis worden gegeven. Voor de search details, selectiecriteria en uitgebreide beschrijving van de artikelen wordt verwezen naar dit rapport dat op aanvraag beschikbaar is bij het secretariaat van de NVDV. In deze richtlijn zal een samenvatting worden gegeven.

Zilver-gecoate verbanden

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn op basis van de selectiecriteria en critical appraisal 4 artikelen geïnccludeerd [Gauger 2003, Gauger 2006, Park 2012, Juenger 2006]. In enkele studies lijken zilver-gecoate verbanden een positief effect te hebben op de ernst van CE, terwijl in andere studies onvoldoende onderscheid werd gezien in resultaten t.o.v. de placebo-pakken.

Effectiviteit

De kwaliteit en de omvang (steekproefgrootte) van de studies is onvoldoende. Meestal werden de zilver-gecoate verbanden niet vergeleken met hetzelfde materiaal zonder zilver, maar met 100% katoen. Zodoende is het niet mogelijk om vast te stellen of het verschil in effect op CE-activiteit bepaald wordt door de fysieke eigenschappen van het materiaal of door de zilver-coating. Hiernaast moet worden opgemerkt dat de onderzoeken een korte behandelingsduur hebben en dat er sprake is van groepen met te kleine aantallen patiënten. Bovendien wordt de verbetering van de SCORAD in de meeste onderzoeken uitgedrukt per groep ten opzichte van de baseline, en worden de groepen niet getoetst wat betreft hun verbeteringsscores.

Veiligheid

Er zijn geen studies naar de veiligheid van het gebruik van zilververbanden wanneer het gaat om een groot aangedaan oppervlak en langdurig gebruik bij CE patiënten. In de beperkte studies die er zijn bij patiënten met matig CE of bij gezonde individuen lijkt het risico op systemische toxiciteit echter gering [Juenger 2006, George 2014].

Conclusie

Niveau 2	Er is nog onvoldoende bewijs dat de met zilver geïmpregneerde verbandmiddelpakken een belangrijke bijdrage leveren aan verbetering van CE. B Gauger 2003, Gauger 2006, Park 2012 en Juenger 2006
Niveau 2	Er zijn geen studies naar de veiligheid van het gebruik van zilververbanden wanneer het gaat om een groot aangedaan oppervlak en langdurig gebruik bij CE patiënten. In de beperkte studies die er zijn bij patiënten met matig CE en bij gezonde individuen lijkt het risico op systemische toxiciteit echter gering. B Juenger 2006, George 2014

Overige overwegingen

Bij de gevonden onderzoeken zijn geen negatieve verschijnselen gevonden met betrekking tot zilver. Mogelijke bijwerkingen van zilver zijn; verkleuring van de huid en stapeling van zilver in verschillende organen als lever, nieren, retina en huid. Zilververbindingen worden al op grote schaal toegepast zonder grote problemen zoals in de wond zorg en lokale

medicatie. Het gaat daarbij wel altijd om kleine wondoppervlakken. Juist bij jonge kinderen met CE worden de 'zilverpakken' geregeld geadviseerd. Bij CE is de barrièrefunctie van de huid verminderd en bij jonge kinderen is vaker een groot oppervlak aangedaan en gaat het ook in verhouding tot volwassenen om een groter oppervlak van het lichaam dat in contact komt met zilver. Het feit dat ooit sporen zilver in de urine zijn aangetoond [Juenger 2006] pleit ervoor dat hier nog verder onderzoek geadviseerd wordt naar serumspiegels en voor voorzichtigheid bij het voorschrijven bij kinderen.

Het is de ervaring van de leden van de werkgroep dat een deel van de patiënten baat hebben bij zilver-gecoate verbanden. Voor het doen van krachtige uitspraken zou beter onderzoek gedaan moeten worden. Hiervoor zou onderzoek moeten worden verricht in de vorm van een RTC met een langere behandelingsduur en groepen met grotere aantallen patiënten. Hiernaast is het nuttig om hetzelfde materiaal als placebo te testen, om het effect van de zilver, in gecoate verbanden aan te kunnen tonen.

Antibacteriële verbanden van sericine-vrije zijde met gebonden AEM5772 / 5 als biocide (Dermasilk)

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn op basis van de selectiecriteria en critical appraisal 5 artikelen geïnccludeerd [Koller 2007, Ricci 2004, Ricci 2006, Senti 2006, Stinco 2008]. Voor een 'evidence'-tabel, zie het rapport verbandmiddelen [Addendum verbandmiddelen 2013].

Uit de verschillende onderzoeken blijkt een verbetering van het CE te bestaan bij alle onderzochte materialen ten opzichte van de baseline. De meeste onderzoeken hebben een kleine onderzoekspopulatie en een korte behandelingsduur. Het effect van de antibacteriële component van Dermasilk (AEGIS AEM) is niet duidelijk aangetoond in de verschillende onderzoeken. Mogelijk wordt de verbetering van het CE veroorzaakt door de eigenschappen van zijde of door het feit dat huid afgedekt wordt, en niet door de antibacteriële impregnatie.

Conclusie

Niveau 2	Er is nog onvoldoende bewijs dat de zilvervrije antibacteriële verbandmiddelen een belangrijke bijdrage leveren aan verbetering van CE. Koller 2007, Ricci 2004, Ricci 2006, Senti 2006, Stinco 2008
-----------------	---

Overige overwegingen

Het biocide AEM5772 / 5 van Dermasilk is vastgekoppeld aan de sericine-vrije zijde en kan niet in het lichaam worden opgenomen. Het gebruik ervan is daarom veilig, ook bij langdurig gebruik.

Voor het maken van een sterke aanbeveling is meer onderzoek nodig in de vorm van RCT's met voldoende power, adequate behandelingsduur en methodiek. Men zal een eenduidige vraagstelling moeten hanteren en de methodiek daarop afstemmen. Indien de vraag luidt wat het additionele effect van AEGIS AEM is, zal Dermasilk vergeleken worden met hetzelfde materiaal, maar dan zonder AEGIS AEM. Los daarvan is het nodig om te weten wat het effect is van bedekking van de huid door welk materiaal dan ook. Hiervoor dient een bedekking met een materiaal (bv. katoen of sericine-vrije zijde) vergeleken te worden met onbedekte huid. Ook zal men willen weten of er verschillen bestaan tussen katoen enerzijds en andere materialen (zonder antibacteriële stoffen) anderzijds. Momenteel is een dergelijk onderzoek gaande in Engeland (ca. 300 patiënten, katoen / zijde / Dermasilk).

De hier besproken literatuur wordt in het algemeen gekenmerkt door een inadequate vastlegging, suboptimale design, te lage aantallen en korte behandelingsduur. Dit maakt het moeilijk om de data te interpreteren. Desondanks zou het mogelijk kunnen zijn dat sommige patiënten met CE baat hebben bij dergelijke verbandmiddelen. Dat stemt overeen met de ervaring van de

leden van de werkgroep. Dit zou onderzocht kunnen worden door middel van een goed, liefst onafhankelijke adequate trial.

Overige antibacteriële verbandmiddelen

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is op basis van de selectiecriteria en critical appraisal één artikel gevonden [Yokoyama 2009]. Yokoyama et.al. bestudeerden het effect van een geheel ander materiaal met een veronderstelde antibacteriële werking, namelijk ethyleenvinylalcoholvezels (EVOH) [Yokoyama 2009].

Voor de antibacteriële werking van verbandmiddelen bij CE worden naast zilver en het sericine-vrije zijde gebonden AEM5772 / 5 ook andere niet-gebonden biociden gebruikt zoals chitosan, koper, zink en anderen. Behalve bovengenoemde studie zijn geen klinische studies beschikbaar over de effectiviteit van deze verbandmiddelen.

Conclusie

Niveau 3	Er is nog onvoldoende bewijs dat de overige antibacteriële verbandmiddelen een belangrijke bijdrage leveren aan verbetering van CE. Yokoyama 2009
-----------------	--

Overige overwegingen

Over de veiligheid van verbandmiddelen met andere biociden zijn geen klinische gegevens bekend.

Overige 'niet-antibacteriële' verbandmiddelen

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn nog enkele niet-antibacteriële verbandmiddelen op de markt. Dit betreft Tubifast Garments (viscose) en Curaderma katoenen verbandkleding. Er zijn geen studies gevonden waarin het effect van deze verbandmiddelen op CE is onderzocht.

Patiëntenperspectief verbandmiddelen bij CE

Onder de gebruikers van verbandmiddelen, de patiënten met CE, zijn er goede aanwijzingen dat verbandmiddelpakken een meerwaarde kunnen hebben als aanvulling bij de behandeling van CE met zalven / crèmes. Dit komt naar voren in 2 onafhankelijke patiënttevredenheidsonderzoeken die werden verricht in het najaar van 2012, respectievelijk in opdracht van de VMCE (patiëntenvereniging Voor Mensen met Constitutioneel Eczeem) en het Platform Antibacteriële Verbandmiddelen (de producenten van antibacteriële verbandmiddelen in Nederland).

De verbandmiddelen werden door het merendeel van de respondenten als effectief ervaren, door afname van de klachten (met name jeuk en ontstekingen) en duidelijke verbetering van nachtrust en kwaliteit van leven voor patiënten met CE en verzorgers. Er zijn aanwijzingen dat met name patiënten met matig en ernstig CE en jonge kinderen veel baat hebben bij gebruik van de verbandmiddelen. Een belangrijk deel van de respondenten zou deze verbandmiddelen niet willen en kunnen missen. Een minderheid ervaart geen tot weinig positief effect van dit type verbandmiddelen.

Een kritische noot bij dit onderzoek is dat er mogelijk sprake is van selectiebias door 'meer' respons door patiënten met positieve ervaringen. Vanwege de mogelijke selectiebias kunnen geen harde conclusies aan deze onderzoeken worden verleend ten aanzien van het percentage patiënten dat baat heeft bij verbandmiddelen. Wel komt duidelijk naar voren dat

voor een geselecteerde patiëntenpopulatie de verbandmiddelen van onmisbare waarde kunnen zijn in de behandeling van het CE.

Conclusie

Niveau 4	De ervaringen van gebruikers van verbandmiddelen zijn overwegend positief en in een geselecteerde patiëntengroep zijn zij van grote waarde in aanvulling op de behandeling met zalven / crèmes. Patiënttevredenheidsonderzoeken
-----------------	--

Overige overwegingen

De behandeling van mensen met matig-ernstig en ernstig CE is ingewikkeld. Meestal worden diverse maatregelen samen toegepast om verbetering te verkrijgen. Met een dergelijk pakket aan maatregelen is het voor de voorschrijvende arts niet gemakkelijk om de exacte bijdrage van verbandmiddelen afzonderlijk in te schatten.

De behandelaren uit de richtlijnwerkgroep Constitutioneel Eczeem van de NVDV zijn van mening dat alle verbandmiddelen die gemaakt zijn van dunne, gladde vezels duidelijk een toegevoegde waarde hebben in zowel de 1e als 2e lijn, vanwege het feit dat zij geen irritatie oproepen bij de hyperreactieve huid van patiënten met CE.). Het gaat dan vooral om patiënten met matig of ernstig CE, waarbij een groot oppervlak (>30%) is aangedaan, of die veel last hebben van jeuk en/of die langdurig klasse 2-3 dermatocorticosteroiden gebruiken waarbij het niet lukt de frequentie van smeren of de corticosteroïdklasse omlaag te brengen.

Aanbevelingen

Hoewel het effect van verbandmiddelen niet wetenschappelijk is aangetoond, heeft de werkgroep positieve ervaringen met alle in tabel 6 genoemde soorten verbandmiddelen, met name als corticoidsparende en jeukstillende therapie, zowel in 1^e als in de 2^e lijn. Gezien het kosten aspect echter, adviseert de werkgroep de verbandmiddelen alleen voor te schrijven bij matig tot ernstig CE in aanvulling op de behandeling met zalven / crèmes.

De werkgroep adviseert het effect van de behandeling na 3 maanden te evalueren.

De werkgroep doet geen uitspraak over een voorkeur voor het type verbandmiddelen.

De werkgroep kan op basis van de beschikbare evidence geen uitspraak doen over de veiligheid van zilververbanden bij de behandeling van eczeem. Gezien de positieve ervaring van het gebruik van zilververbanden van zorgverleners en patiënten is meer onderzoek hiernaar wenselijk.

Literatuur

- Addendum verbandmiddelen bij Richtlijn Constitutioneel Eczeem. 2013. Via: www.nvdv.nl
- Beattie PE, Lewis-Jones MS. Br J Dermatol. 2006 Dec;155(6):1249-55. An audit of the impact of a consultation with a paediatric dermatology team on quality of life in infants with atopic eczema and their families: further validation of the Infants' Dermatitis Quality of Life Index and Dermatitis Family Impact score
- Bieber T. Atopic dermatitis. New Engl J Med 2008;358:1483-94
- Bruin de-Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 2012;42:352-62
- Emerson RM, Williams HC, Allen BR. Severity distribution of atopic dermatitis in the community and its relationship to secondary referral.Br J Dermatol. 1998 Jul;139(1):73-6
- Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema.[Erratum appears in J Eur

- Acad Dermatol Venereol. 2006 Jul;20(6):771]. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology 2006 May;20(5):534-41
- Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schafer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003;207(1):15-21
 - Robert George, Steve Merten, Tim T Wang, Peter Kennedy and Peter Maitz. In vivo analysis of dermal and systemic absorption of silver nanoparticles through healthy human skin. *Australasian Journal of Dermatology* (2014) 55, 185–190
 - Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Constitutioneel eczeem: prevalentie en incidentie naar leeftijd en geslacht. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Huid en subcutis\Constitutioneel eczeem, 17 mei 2010
 - Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study. *Br J Dermatol* 1996 Jul;135(1):18-19
 - Juenger M, Ladwig A, Staecker S, Arnold A, Kramer A, Daeschlein G, et al. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD). *Current Medical Research & Opinion* 2006 Apr;22(4):739-50
 - Koller DY, Halmerbauer G, Bock A, Engstler G. Action of a silk fabric treated with AEGIS in children with atopic dermatitis: a 3-month trial. *Pediatric Allergy & Immunology* 2007 Jun;18(4):335-8
 - Park KY, Jang WS, Yang GW, Rho YH, Kim BJ, Mun SK, et al. A pilot study of silver-loaded cellulose fabric with incorporated seaweed for the treatment of atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Dermatology* 2012 Jul;37(5):512-5
 - Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004 Jan;150(1):127-31
 - Ricci G, Patrizi A, Mandrioli P, Specchia F, Medri M, Menna G, et al. Evaluation of the antibacterial activity of a special silk textile in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2006;213(3):224-7
 - Richtlijn Constitutioneel eczeem. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007
 - Ring J, Alomar A, Bieber T, Eleuran M, Fink-Wagner A, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60
 - Schuttelaar ML, Coenraads PJ. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1076-82
 - Senti G, Steinmann LS, Fischer B, Kurmann R, Storni T, Johansen P, et al. Antimicrobial silk clothing in the treatment of atopic dermatitis proves comparable to topical corticosteroid treatment. *Dermatology* 2006;213(3):228-33
 - Stinco G, Piccirillo F, Valent F. A randomized double-blind study to investigate the clinical efficacy of adding a non-migrating antimicrobial to a special silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2008;217(3):191-5
 - Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Jan;103(1 Pt 1):125-138
 - Yokoyama Y, Kimata H, Mitarai S, Hirano S, Shirakawa T. Ethylene vinyl alcohol (EVOH) fiber compared to cotton underwear in the treatment of childhood atopic dermatitis: a double-blind randomized study. *Indian Pediatr* 2009 Jul;46(7):611-4.

Hooggebergtebehandeling (2014)

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van hooggebergtebehandeling bij CE?

Inleiding

Hooggebergtebehandeling is een van oudsher bekende therapie voor de behandeling van CE. In het buitenland, vooral Duitsland, wordt deze behandeling veelvuldig toegepast bij zowel volwassenen als kinderen. Patiënten worden gedurende 4 tot 6 weken opgenomen in

een kliniek gelegen op een hoogte van minstens 1000m. Hier krijgen zij intensieve (multidisciplinaire) behandeling onder leiding van een dermatoloog.

De precieze werkingsmechanismen van hooggebergtebehandeling zijn niet gedefinieerd. Belangrijke kenmerken van het hooggebergteklimaat zijn de allergeenarme omgeving (huisstofmijt, pollen, schimmels), de relatief droge en koele lucht en de verhoogde uv-straling. Patiënten zijn weg uit hun alledaagse leven, wat vaak een reductie van stress factoren betekent. Daarnaast zal in een klinische setting de therapietrouw groter zijn. Ook kunnen patiënten ervaringen met elkaar uitwisselen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden 11 observationele studies geïdentificeerd die het effect van hooggebergtebehandeling op ziekteactiviteit bij CE onderzoeken [A Porta 2000, Borelli 1995, Drzimalla 1999, Duve 1991, Eberlein 2009, Fuchs 1959, Heine 1995, Kneist 1987, Peterman 2004, Simon 1999, Walker 1993].

De eerste observationele studies naar het effect van hooggebergtebehandeling dateren uit 1958 en 1959. Verder zijn er voornamelijk observationele studies in de jaren negentig uitgevoerd bij enkele onderzoekscentra. De meest omvangrijke studie is een cohort van 31480 patiënten die in een kliniek in Davos, Zwitserland zijn behandeld in de periode van 1961 tot 1995 [Borelli 1995]. In deze studie is geen gevalideerde uitkomstmaat gebruikt. Klinische verbetering werd door een arts beoordeeld en ingedeeld in een van de volgende categorieën: verbeterd, niet verbeterd, verslechterd. In de meer recente studies wordt SCORAD gebruikt voor het beoordelen van de klinische verbetering [Simon 1999, Petermann 2004, Eberlein 2009].

Alle studies vinden een grote verbetering direct na hooggebergtebehandeling. De mogelijkheid tot afbouwen van gebruik van lokale en systemische corticosteroïden tijdens hooggebergtebehandeling wordt meermaals als resultaat benoemd [A Porta 2000, Borelli 1995, Drzimalla 1999, Duve 1991, Heine 1995, Kneist 1987]. Ook het verminderen van de arbeidsongeschiktheid bij volwassen patiënten is een behandelresultaat [A Porta 2000, Borelli 1995, Drzimalla 1999, Duve 1991].

Vijf studies hebben een follow-up periode tot een jaar na einde behandeling, waarin het jaar voor en het jaar na behandeling met elkaar werd vergeleken. Hieruit blijkt dat een recidief bij de meeste patiënten binnen 3 maanden na einde hooggebergtebehandeling optreedt. Patiënten benoemen dat de exacerbaties milder zijn en rapporteren een significante verbetering in ziekteverloop in het jaar na opname [A Porta 2000, Drzimalla 1999, Duve 1991, Heine 1995, Kneist 1987]. Ook voor deze data zijn geen gevalideerde instrumenten gebruikt, maar betreft het een oordeel van de patiënten zelf. Bovendien zijn alle studies observationeel en ontbreekt een controlegroep. De bewijskracht van deze studies is daarmee laag. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 3	Hooggebergtebehandeling lijkt een goed resultaat te geven, ook op de lange termijn (1 jaar). Beter onderzoek met gevalideerde meetinstrumenten en passend studie-design (gerandomiseerd, controle groep) is nodig om de eventuele meerwaarde van hooggebergtebehandeling betrouwbaar aan te tonen. C A Porta 2000, Borelli 1995, Drzimalla 1999, Duve 1991, Eberlein 2009, Fuchs 1959, Heine 1995, Kneist 1987, Peterman 2004, Simon 1999, Walker 1993
-----------------	---

Overige overwegingen

Hooggebergtebehandeling is een intensieve klinische behandeling die vaak in korte tijd goed resultaat oplevert, zowel bij volwassenen als bij kinderen. Enerzijds vindt er een intensieve behandeling met dermatocorticosteroiden plaats en anderzijds biedt een klinische multidisciplinaire setting de mogelijkheid om dieper op de problematiek van de patiënt in te gaan. Tevens is er in deze setting een intensief contact met lotgenoten. Mogelijk verbetert door deze factoren ook de compliance en is er een reductie van stressfactoren. De ervaring is dat binnen 3 maanden na terugkeer uit het hooggebergte er recidivering optreedt.

Het is op basis van de observationele studies niet te zeggen of het effect te danken is aan het hooggebergte, of aan de intensieve zalftherapie en multidisciplinaire aanpak. Er loopt momenteel een RCT naar het effect van hooggebergtebehandeling in vergelijking tot intensieve en multidisciplinaire zorg in een poliklinische setting, waarmee het effect zonder eventuele confounders kan worden onderzocht. De werkgroep is in afwachting van deze RCT alvorens een uitspraak te kunnen doen over de meerwaarde van hooggebergtebehandeling. De behandeling behoort momenteel niet tot de verzekerde zorg in Nederland.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat hooggebergtebehandeling momenteel geen plaats heeft in de behandeling van CE, in afwachting van lopend onderzoek.

Literatuur

- A Porta B, Barandun J, Wuthrich B. Therapy of atopic dermatitis in high mountain climate. Schweiz Rundsch Med Prax 2000;89(27-28):1147-1153.
- Borelli S. Chronische Hautkrankheiten und Hochgebirgsklimatherapie. Die Deutsche Bibliothek; 1995.
- Drzimalla K, Wagner SA, Disch R. Long-term results after high-altitude climatotherapy in Davos - A follow-up study. Allergologie 1999;22(6):S29.
- Duve S, Walker A, Borelli S. Verlaufskontrolle bei Neurodermitis constitutionalis atopica bei Hochgebirgsklimatherapie. Deutsch Derm 1991;39:1418-1428.
- Eberlein B, Gulyas A, Schultz K et al. Benefits of alpine mountain climate of Bavaria in patients with allergic diseases and chronic obstructive pulmonary disease: results from the AURA* study. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(2):159-161.
- Fuchs F, Hentschel G. Possibilities and experiences with high altitude-climatotherapy in patients with constitutional neurodermatitis at Fichtelberg. Dermatol Wochenschr 1959;140:1138-1147
- Walker C, Kagi MK, Ingold Heine A. Verlauf und Cortisonmedikation bei atopischen Erkrankungen im Kindesalter nach einer Hochgebirgsklimatherapie. Technische Universiteit München; 1995.
- Kneist W, Rakoski J. Neurodermitis atopica-Klimatherapie im Hochgebirge. Allergologie 1987;10(12):531-535.
- Petermann F, Gulyas AF, Niebank K, Warschburger P. Effects of allergen avoidance at high altitude on children with asthma or atopic dermatitis. Pediatr Asthma Allergy Immunol 2004;17(1):15-24.
- Simon D, Weigl L, Disch R. Influence of high-altitude climate therapy on atopic eczema. Allergologie 1999;22(6):S26.
- Walker C, Kagi MK, Ingold P et al. Atopic dermatitis: correlation of peripheral blood T cell activation, eosinophilia and serum factors with clinical severity. Clin Exp Allergy 1993;23(2):145-153.

Conventionele systemische immunosuppressieve therapie (2019)

Inleiding

Is er plaats voor systemische immunosuppressieve therapie in de behandeling van CE?

In de afgelopen 45 jaar is er grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van systemische immunosuppressiva. Deze middelen vinden thans niet alleen hun toepassing in de transplantatiegeneeskunde, maar ook ver daarbuiten, bij tal van immunologisch gemedieerde aandoeningen.

Verschillende systemische immunomodulerende therapieën worden momenteel gebruikt, waaronder ciclosporine (CsA), methotrexaat (MTX), azathioprine (AZA), glucocorticosteroiden, mycofenolaatmofetyl (MMF), mycofenolzuur (MPA) en sporadisch oraal tacrolimus. Naar schatting betreft het ruim 2000 patiënten in Nederland die voor hun constitutioneel eczeem (CE) behandeld worden met orale immunosuppressiva. [Garritsen 2016] Bij de behandeling van CE heeft met name CsA een belangrijke plaats ingenomen. Het is belangrijk om te realiseren dat in Nederland alleen CsA geregistreerd is voor de behandeling van ernstig CE. De andere systemische immunosuppressieve middelen worden in toenemende mate off-label voorgeschreven.

In de literatuur is verder nog een scala aan andere immunosuppressiva beschreven, die (nog) niet in de Nederlandse dagelijkse praktijk worden gebruikt. Deze richtlijn beperkt zich tot het bespreken van de immunosuppressiva die op dit moment worden gebruikt in de dagelijkse praktijk.

Ingedeeld naar werkingsmechanisme zijn de volgende groepen te onderscheiden: calcineurineremmers (CsA, tacrolimus), antiproliferatieve middelen (oa AZA, MMF, MPA, MTX) en non-specifieke anti-inflammatoire middelen (corticosteroiden).

In de afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar nieuwe behandelopties voor CE, zoals middels het gebruik van biologicals en zogenaamde 'small molecules', zoals de Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT) remmers. Dupilumab is het eerste biological dat geregistreerd is voor de behandeling van matig tot ernstig CE, in zowel de Verenigde Staten als Europa (inclusief Nederland). Deze richtlijn zal zich ook richten op dupilumab en zal een voorstel doen voor de plaats van de behandeling met dupilumab ten opzichte van de klassieke immunosuppressiva.

De systemische immunosuppressieve therapieën die in dit hoofdstuk behandeld worden zijn allen ook in de in januari 2018 uitgebrachte update van de EDF guideline 'atopic eczema' uitgewerkt. [Wollenberg 2018 (a) en (b)]

Methode

Dit hoofdstuk is onder andere gebaseerd op een systematische review (SR) over de effectiviteit en veiligheid van systemische immunomodulerende middelen bij patiënten met matig tot ernstig CE. [Roekevisch 2014] Ook is gebruik gemaakt van de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents'. [Sidbury 2014]

In de review van Roekevisch et al. is een search verricht tot juni 2012, en zijn alleen randomized controlled trials (RCTs) of open label extensie studies van RCTs meegenomen. In de systematische review werden de studies volgens GRADE beoordeeld op kwaliteit. [Roekevisch 2014] Voor de uitgebreide beschrijving van de methode en de GRADE beoordelingstabel van dit SR wordt verwezen naar de publicatie van Roekevisch et al. (zie literatuurlijst).

Voor de modulaire herziening van 2019 van dit hoofdstuk werd een update van de search uit 2006 verricht met zoekdatum november 2013 – mei 2017 (zie bijlage B voor de zoekstrategie). Hieruit werden nog enkele RCTs en observationele, niet-gerandomiseerde studies en retrospectieve evaluatie studies toegevoegd. De studies werden geselecteerd op toepasbaarheid voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Dit werd voor zowel volwassenen als voor kinderen gedaan. Voor de aanbevelingen van de middelen bij kinderen werden, in verband met het kleine aantal beschikbare publicaties, tevens alle open, niet gerandomiseerde studies bestudeerd. De geïnccludeerde studies vanuit de search update werden uitgewerkt in de hoofdstukken en op kwaliteit beoordeeld volgens de EBRO-methode (zie bijlage C voor de evidence tabellen). Het overzicht van geïnccludeerde studies per behandeling staat in de wetenschappelijke onderbouwing beschreven.

Voor de wetenschappelijke ondersteuning van inleidingen en discussies werden tevens referenties gebruikt die niet door middel van een systematische review van de literatuur zijn verzameld. Gegevens over bijwerkingen, interacties en monitoring werden mede gebaseerd op de gegevens hierover in de SmPC teksten (www.geneesmiddeleninformatiebank.nl), het Farmacotherapeutisch Kompas [www.farmacotherapeutischkompas.nl] en Lareb. [www.lareb.nl]

De gegevens over effectiviteit en veiligheid van de geselecteerde studies werden verzameld en kritisch beoordeeld om een goed overzicht te krijgen van voor- en nadelen van systemische behandelingen voor CE om zo klinisch relevante aanbevelingen te kunnen doen voor de dagelijkse praktijk.

Resultaten

Een overzicht van de resultaten betreffende effectiviteit en veiligheid wordt gegeven in de 'evidence'-tabellen (zie bijlage C). Aanvullende data van de gerandomiseerde studies zijn te vinden in de online publicatie bij het artikel van Roekevisch et al. [Roekevisch 2014]

Literatuur

- Garritsen FM, van den Heuvel JM, Bruijnzeel-Koomen CAFM et al. Use of oral immunosuppressive drugs in the treatment of atopic dermatitis in the Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Feb 27. doi: 10.1111/jdv.14896. [Epub ahead of print]
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49.
- Wollenberg (a) A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):657-682
- Wollenberg (b) A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jun;32(6):850-878

Ciclosporine (CsA) (2019)

Wat is de effectiviteit en veiligheid van ciclosporine bij de behandeling van CE?

Inleiding

CsA is een calcineurineremmer. De immunosuppressieve werking van CsA kan verklaard worden door remming van de transcriptie van T-cel cytokine genen. Naast remming van IL-2, is ook een remmend effect op IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF-alpha en IFN-gamma expressie beschreven. CsA is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE. Ciclosporine was oorspronkelijk op de markt als Sandimmune®. Tegenwoordig wordt de microformulering (Neoral®) meestal gebruikt. Deze formulering heeft een meer consistente absorptie die minder afhankelijk is van galproductie, waardoor de dosis beter correleert met bloedspiegels van CsA. [Koo 1998] Er is voldoende onderbouwing vanuit de literatuur voor de effectiviteit van CsA bij ernstig CE bij volwassenen en kinderen.

Methoden en resultaten

Voor deze paragraaf werd naast de systematische review van Roekevisch et al. zoals beschreven in de inleiding van dit hoofdstuk, ook gebruik gemaakt van de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. [Roekevisch 2014, Sidbury 2014]

De systematic review van Roekevisch et al. beschreef 13 RCTs over CsA, allen bij volwassen patiënten. [Roekevisch 2014] Vijf RCTs waren placebo-gecontroleerd. [Munro 1994; Salek 1993; Sowden 1991; Joost van 1994; Wahlgren 1990] Vijf RCTs vergeleken CsA met een andere behandeling: intraveneuze immunoglobulinen (IVIG) [Bemania 2005], ultraviolet AB fototherapie (UVAB) [Granlund 2001], MPA [Haeck 2011], Prednisolon. [Schmitt 2010] en topicale tacrolimus [Pacor 2004] Eén RCT vergeleek een oude (Sandimmune®) versus een nieuwe CsA-vorm (Neoral®). [Zurbriggen 1999] In twee RCTs werden doseringen met elkaar vergeleken. [Czech 2000; Zonneveld 1996]

Voor de modulaire richtlijn herziening in 2019 werd een update van de search verricht (zie bijlage B) waarna nog twee open drug survival studies [van der Schaft 2015; Daguzé 2017] en drie RCTs werden geïnccludeerd. Eén RCT vergeleek CsA met MTX [Gouijon 2017], de twee andere RCTs vergeleken CsA met extracorporale fotoforese [Koppelhus 2014] en met Glucosamine [Jin 2015]. Een overzicht van de geïnccludeerde studies worden weergegeven in evidence tabellen in bijlage C.

Daarnaast werden voor de behandeling bij kinderen in totaal drie RCTs [Harper 2000, Bemania 2005, El-Khalawany 2013] en vier observationele studies [Berth-Jones 1996, , Garrido Colmenero 2015, Sibbald 2015, Hernández-Martín 2016] geïnccludeerd.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Effectiviteit

Volwassenen

In alle vijf placebo-gecontroleerde RCTs was behandeling met CsA effectiever dan placebo. In vier studies was er een gemiddelde verbetering in ernst tussen de 53% en 95% na een kortdurende behandeling (10 dagen tot 8 weken), gemeten met verschillende scores voor ziekte-ernst. [Munro 1994, Sowden 1991, Wahlgren 1990] De RCT van Salek et al. evalueerde kwaliteit van leven als primaire uitkomstmaat en ook op deze uitkomstmaat scoorde CsA beter dan placebo. [Salek 1993]

De studie van Schmitt et al. [Schmitt 2010] is een dubbelblind gerandomiseerde multicenter studie bij volwassen patiënten met ernstig CE, waarbij een behandeling van 2 weken prednisolon (start 0.5 tot 0.8 mg/kg/dag) gevolgd door 4 weken placebo, werd vergeleken met 6 weken CsA (2.7-4 mg/kg/dag). De follow-up was 12 weken. Er bleek sprake van een zeer hoge uitval vanwege exacerbatie van het CE tijdens de studie (10/21 in de prednisolon groep en 5/17 in de CsA-groep). Met name in de prednisolon groep bleek sprake van een

sterke rebound van het CE na staken van de actieve behandeling ondanks intensieve lokale therapie. De studie werd vroegtijdig beëindigd. De interim analyse toonde aan dat stabiele remissie ($\geq 50\%$ SCORAD-reductie tijdens actieve behandeling en geen exacerbatie ($\geq 70\%$ % van baseline SCORAD) gedurende de follow-up) werd bereikt in 6/17 patiënten behandeld met CsA en in 1/21 patiënten behandeld met prednisolon. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat CsA significant effectiever is dan prednisolon bij de behandeling van ernstig CE. Deze studie onderzocht met name exacerbatie behandeling (crisis interventie) en dus niet lange termijn behandeling van ernstig CE.

In de studie van Haeck et al. werd in een observer-geblindeerde, gerandomiseerde studie bij 55 volwassen patiënten met ernstig CE lange termijn behandeling met CsA vergeleken met MPA. [Haeck 2011] Alle patiënten werden eerst behandeld met 5 mg/kg/dag CsA: na 6 weken werden patiënten gerandomiseerd voor de onderhoudsbehandeling: CsA 3 mg/kg/dag (n=26) of MPA 2 dd. 720 mg (n=24) gedurende 30 weken. In de eerste 10 weken na randomisatie waren zowel objectieve SCORAD waarden als serum TARC waarden hoger in de MPA-groep dan in de CsA-groep. Bovendien hadden 7/24 patiënten in de MPA-groep rescue medicatie nodig in de vorm van een korte kuur prednison. Na circa 18 weken was de ziekteactiviteit vergelijkbaar in beide groepen. Gedurende de 12 weken follow-up na staken van de studiemedicatie bleek er sprake van een significante toename van ziekteactiviteit in de CsA-groep t.o.v. de MPA-groep. Bijwerkingen waren over het algemeen mild en voorbijgaand. De meest voorkomende bijwerkingen in de CsA-groep waren gastro-intestinale bijwerkingen (7% ernstig, 33% mild), tintelingen in vingers en/of tenen (53%). In totaal stopten 7 patiënten de behandeling met CsA vanwege bijwerkingen: 4/55 tijdens de hoge dosis fase (5 mg/kg/dag) van 6 weken en 3/26 tijdens de onderhoudsfase van 3 mg/kg/dag. In de MPA-groep stopten 2/24 patiënten vanwege bijwerkingen.

Goujon et al vergeleken MTX met CsA in patiënten met matig-tot-ernstig CE in hun multi-center studie. [Goujon 2017] Patiënten werden gerandomiseerd en behandeld met MTX (50 patiënten, 15 mg/week) of CsA (47 patiënten, 2.5 mg/kg/dag) gedurende 8 weken. Lokale corticosteroiden mochten gedurende de eerste 4 weken gebruikt worden maar werden daarna gestaakt. Het primaire eindpunt in deze studie was het bereiken van een 50% reductie van de SCORAD scores (SCORAD50) in week 8. Wanneer dit niet bereikt werd, dan werd de dosering MTX verhoogd naar 25 mg/week en CsA naar 5 mg/kg/dag gedurende de volgende 16 weken. Secundaire uitkomstmaten waren 50% reductie van de EASI score (EASI50) en SCORAD50 op ieder consult.

Na 8 weken had 8% van de patiënten in de MTX groep en 42% van de patiënten in de CsA-groep het primaire eindpunt (SCORAD50) gehaald. De EASI50 werd gehaald in week 20 bij 92% van de MTX patiënten en 87% van de CsA patiënten.

Behandeling gerelateerde bijwerkingen werden vaker gezien bij CsA ($p < 0.0001$).

Hypertensie werd gezien bij 3 patiënten in de CsA-groep. Zestien neuromusculaire bijwerkingen en 11 dermatologische bijwerkingen werden in de CsA-groep gerapporteerd, vergeleken met 7 en 1 in de MTX arm. In de CsA-groep werd 1 serious adverse event gezien (ziekenhuisopname door exacerbatie eczeem). In de MTX groep werd geen myelosuppressie gezien, maar moesten wel 2 patiënten de behandeling staken door bijwerkingen (leverenzym afwijkingen en lymfopenie).

In de studie van Zonneveld et al. werd gevonden dat bij korte-termijn behandeling met CsA hogere doseringen (5 mg/kg/dag) leidden tot een snellere en effectievere respons dan lagere doseringen (2.5-3 mg/kg/dag). [Zonneveld 1996] De meeste bijwerkingen zijn echter wel dosis-afhankelijk en het verschil in effectiviteit verdwijnt op de langere termijn. [Czech 2000, Zonneveld 1996]

CsA blijkt ook effectiever dan IVIG [Bermanian 2005] en UVAB. [Granlund 2001] De combinatie van CsA+glucosamine gaf een significant grotere SCORAD daling na 6 en 8 weken in vergelijking met CsA monotherapie. [Jin 2015] Er was geen significant verschil tussen CsA en extracorporale fotoforese in verbetering van SCORAD en jeuk. [Koppelhus 2014]

Op basis van vier RCTs blijkt ook langdurig gebruik van CsA (gemeten tot een jaar) effectief. [Granlund 2001, Haeck 2011, Harper 1997, Zonneveld 1996] Het bewijs hiervoor is echter beperkt vanwege de open-label studie-opzet. [Granlund 2001, Harper 1997, Zonneveld 1996] en de hoge uitval van patiënten. [Granlund 2001, Zonneveld 1996]

Na 2014 zijn er twee retrospectieve studies verschenen die ook de lange termijn behandeling met CsA hebben geëvalueerd. [van der Schaft 2015, Daguzé 2017]

Van der Schaft et al. evalueerde retrospectief een cohort van 356 volwassen patiënten met CE die in de dagelijkse praktijk behandeld waren met CsA tussen 1991 en 2013. [van der Schaft 2015] Gekeken werd naar de zogenaamde 'drug survival': de tijdsduur dat een patiënt werd behandeld met CsA. Na 1, 2, 3 en 6 jaar werden nog respectievelijk 34%, 18%, 12% en 4% van de patiënten behandeld met CsA. Redenen voor het staken van de behandeling waren remissie van eczeem (26.4%), bijwerkingen (22.2%), ineffectiviteit (16.3%), bijwerkingen + ineffectiviteit (6.2%) of overige redenen (11%). Een gemiddelde-tot-hoge start dosering (>3.5-5.0 mg/kg/dag) van CsA was geassocieerd met een toegenomen drug survival gerelateerd aan ineffectiviteit. Met andere woorden: stoppen met CsA door ineffectiviteit kwam minder vaak voor bij patiënten met een gemiddelde-tot-hoge start dosering. [van der Schaft 2015]

Daguzé et al. publiceerden een monocenter, retrospectieve studie waarin ze volwassenen en kinderen met CE evalueerden die CsA hadden gebruikt tussen 1 Januari 2001 en 15 Augustus 2015. [Daguzé 2017] In totaal werden 88 patiënten (inclusief 22 kinderen) geïnccludeerd (gemiddelde leeftijd bij start van therapie was 29.4 jaar). De gemiddelde follow-up duur was 26.7 maanden (range 0.3-154.7 maanden). De gemiddelde SCORAD bij start was 54.9; de gemiddelde behandelduur met CsA was 8.23 maanden (range 1-49.5 maanden). Na 6 en 12 maanden gebruikten nog respectievelijk 67.0% en 34.1% de medicatie. Tweeëntwintig patiënten (25%) bereikten complete remissie (PGA 0 of 1) bij de eerste follow-up visite (na gemiddeld 2.4 maanden), vergeleken met 16 patiënten (18.2%) bij de tweede visite (na gemiddeld 5.6 maanden). Bij de data-lock waren 77 patiënten (87.5%) gestopt met de behandeling: 40 (45.5%) door remissie, 20 (22.7%) door bijwerkingen en 20 (22.7%) door onvoldoende effectiviteit. [Daguzé 2017]

Kinderen

De meeste studies over CsA beperken zich tot volwassenen, er is veel minder ervaring met CsA in de behandeling van kinderen. Naast de trials van Harper et al., Bermanian et al. en El-Khalawany et al. wordt in vier observationele studies CsA bij kinderen onderzocht. [Berth-Jones 1996, , Garrido Colmenero 2015, Sibbald 2015, Hernández-Martín 2016]

De studie van Bermanian et al. randomiseerde 14 kinderen (7 jongens en 7 meisjes) voor de behandeling met CsA (4 mg/kg/dag, mediane leeftijd 11.91 jaar) dagelijks gedurende 3 maanden of voor behandeling met een eenmalige infusie met intraveneuze immunoglobulinen (2 gr/kg, mediane leeftijd 6.44 jaar) gedurende 4-8 uur. [Bermanian 2005] Patiënten werden opnieuw beoordeeld op dag 15, 30, 60 en 90 na het staken van de therapie. De gemiddelde start SCORAD was voor beide groepen 80 op dag 1. Een daling van de SCORAD naar 35 werd in beide groepen gezien op dag 15. Na dag 15 steeg de SCORAD weer in de IVIG groep tot 50 op dag 90. In de CsA-groep daalde de SCORAD verder tot ongeveer 25 op dag 90.

El-Khalawany et al. vergeleken CsA (2.5 mg/kg/dag) en MTX (7.5 mg/week) gedurende 12 weken bij 40 kinderen (8-14 jaar) met ernstig CE in een gerandomiseerde studie. [El-Khalawany 2013] De SCORAD werd gemeten na 4, 8 en 12 weken en 12 weken na het staken van de behandeling. Er bleek geen significant verschil in de daling van de SCORAD tussen de 2 groepen. Opvallend in deze studie is dat zowel voor MTX als voor CsA het maximale effect pas bereikt wordt na 12 weken. Dit resultaat is in tegenstelling met de studies met CsA bij volwassenen, waar het klinisch effect vaak al na 2 weken optreedt. Dit

kan mogelijk het effect zijn van de lagere startdoserings in de studie van El-Khalawany (2.5 mg/kg/dag vs. 5 mg/kg/dag).

In de open studie van Berth-Jones et al. resulteerde 6 weken behandeling met CsA 5 mg/kg/dag bij 27 kinderen (2-16 jaar) met ernstig CE in een uitstekend klinisch effect en milde bijwerkingen. [Berth-Jones 1996] In de studie van Harper et al. bij kinderen met ernstig CE (2-16 jaar) werd het effect van continue behandeling (start 5 mg/kg/dag, daarna individuele dosisreductie) gedurende 1 jaar vergeleken met meerdere korte kuren van 12 weken. [Harper 2000] Er bleek geen sprake van verschil in klinisch effect tussen de beide groepen. Herhaalde korte kuren geven een lagere cumulatieve dosis t.o.v. continu gebruik.

Hernández-Martín et al. voerden een retrospectieve studie uit onder 62 kinderen die in de periode Januari 2009 tot December 2015 werden behandeld met CsA (gemiddelde leeftijd bij start behandeling 8.4 jaar). De behandeling was relatief kort met een mediane duur van 4.6 maanden (range 1.5-21.6). De mediane startdosis was 4.3 mg/kg/dag. Na vier weken behandeling werd het effect 'excellent' genoemd bij 35% van de kinderen, 'goed' bij 29% en 'slecht' bij 36%. De respons was beter bij patiënten zonder eosinofilie ($p < 0.05$). [Hernández-Martín 2016]

Garrido Colmenero et al. voerden een 20-weken durende studie uit bij vijf kinderen met ernstig CE (leeftijd 10-14 jaar) waarin ze CsA alleen in het weekend gaven. Alle kinderen werden eerst gedurende een jaar met 5 mg/kg/dag CsA behandeld, maar vanwege het risico op toxiciteit bestond de wens om CsA af te bouwen. Op zaterdag en zondag ontvingen de kinderen 5 mg/kg/dag. Na 12 en 20 weken werd de SCORAD bepaald: de respons die eerder op de dagelijkse therapie werd gezien bleef bestaan (SCORAD < 30). Bij één patiënt (20%) was het toch weer nodig om dagelijks te gaan behandelen. [Garrido Colmenero 2015]

Sibbald et al. evalueerden retrospectief vijftien kinderen die behandeld werden met CsA in de periode 2000-2013 (gemiddelde leeftijd bij start 11.2 jaar). De mediane behandelduur was 10.9 maanden (range 7-15 maanden); de mediane start dosering was 2.8 mg/kg/dag. Twaalf patiënten (80%) hadden een goed effect op CsA, van wie er vijf patiënten een relapse hadden na een follow up periode van 22.7 maanden. De behandelduur was langer geweest bij patiënten die uiteindelijk geen opvlamming kregen (mediaan 17.7 versus 10.2 maanden, $p = 0.06$). [Sibbald 2015]

Veiligheid

Het aantal bijwerkingen varieerde in de bekeken RCTs van 1,0% in de studie van Walgren et al. [Wahlgren 1990] tot 28.2% in de studie van Schmitt et al. [Schmitt 2010] met het aantal ernstige bijwerkingen tot 2,2% in de studie van van Joost et al. [van Joost 1994] Bijwerkingen als misselijkheid, maagirritatie, hypertensie, paresthesie en hypertrichose werden het vaakst gezien. In 9 RCTs werden geen ernstige bijwerkingen beschreven. [Munro 1994, Wahlgren 1992, Granlund 2001, Haeck 2011, Schmitt 2010, Pacor 2004, Zurbriggen 1999, Czech 2000] In 8 RCTs waren er geen uitvallers door de bijwerkingen. [Czech 2000, Harper 1997, Munro 1994, Pacor 2004, Salek 1993, Sowden 1991, Wahlgren 1990, Zurbriggen 1999] Het hoogste aantal uitvallers per week was 2,0% in de studie van Schmitt et al., door een exacerbatie van het CE. [Schmitt 2010]

Bij de langdurige studies die tot nu toe verricht zijn [Granlund 2001, Harper 1997, Zonneveld 1996] en de RCT van Haeck et al. [Haeck 2011] blijkt het bijwerkingenprofiel relatief gunstig en zijn de bijwerkingen veelal reversibel, en lijkt gebruik van CsA tot een jaar veilig.

In de dagelijkse praktijk blijken patiënten veel vaker te stoppen met CsA-behandeling dan in klinische studies. In de drug survival analyse van van der Schaft et al. ($n = 356$ patiënten, na 1, 2, 3 en 6 jaar werden nog respectievelijk 34%, 18%, 12% en 4% van de patiënten behandeld met CsA) vormde bijwerkingen een reden tot stoppen van de therapie bij 22.2%. De meest geziene bijwerkingen waren hypertensie (7.3%), gastro-intestinale klachten (6.4%) en hoofdpijn (4.2%). Hogere leeftijd was geassocieerd met een afgenomen drug survival

gerelateerd aan bijwerkingen. [van der Schaft 2015] Met andere woorden: oudere patiënten staakten therapie vaker door bijwerkingen.

In de andere retrospectieve lange termijn studie van Daguzé et al. (n=88 patiënten, gemiddelde behandelduur 8.23 maanden) waren bij data lock 20 patiënten (22.7%) gestopt door bijwerkingen. Gerapporteerde bijwerkingen waren gastro-intestinale symptomen (14.8%), neurologische symptomen (14.8%), arteriële hypertensie (11.3%) en een verhoogd serum creatinine (11.3%). Een hoge start dosering >3.5 mg/kg/dag werd in deze studie geassocieerd met een verhoogd risico op stoppen door bijwerkingen (odds ratio 5.86, CI 1.74-27.04; p=0.009). [Daguzé 2017]

In de afgelopen jaren zijn er tevens retrospectieve studies verschenen die zich gefocust hebben op specifieke bijwerkingen van langdurig gebruik van CsA. Van der Schaft *et al* evalueerde het creatininegehalte van 150 volwassenen die behandeld werden met CsA (mediane behandelduur 280 dagen). Er werd een significante, maar niet klinisch relevante, toename van het serumcreatinine gezien na drie weken CsA behandeling vergeleken met baseline. Bij 14.7% werd een toename van meer dan 30% gezien in het creatinine gehalte, maar bij verdere follow-up was de stijging bij alle patiënten < 30%. [van der Schaft 2015] Garritsen *et al* evalueerden het voorkomen van plaveiselcelcarcinomen van de huid bij patiënten die behandeld waren met CsA monotherapie. Een verhoogd risico werd gevonden (Standardized incidence ratio van 25.3) voor het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom, al is het in deze studie niet duidelijk of dit verhoogde risico in zijn geheel is toe te schrijven aan het gebruik van CsA, omdat sommige patiënten hun plaveiselcelcarcinoom ontwikkelden enkele jaren na het staken van de therapie en omdat er geen duidelijk verband werd gezien tussen de duur van de therapie en het risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarcinoom. [Garritsen 2017]

Bijwerkingen die gezien werden in de kinderstudie van Bermanian waren koorts en rillingen (33% IVIG), hirsutisme (12.5% CsA) en herpetische keratoconjunctivitis (12.5% CsA). [Bermanian 2005] Alle bijwerkingen waren reversibel na het staken van de medicatie. De studie van El-Khalawany toonde geen uitval t.g.v. bijwerkingen. [El-Khalawany 2013] Berth-Jones zag in een open studie slechts milde bijwerkingen [Berth-Jones 1996] en in de open studie van Harper et al. werden geen significante veranderingen gezien in gemiddeld serum creatinine en gemiddelde bloeddruk in beide groepen. [Harper 2000] In de studie van Hernandez-Martin werden bij 70% van de kinderen bijwerkingen gevonden: hypertrichose (52%) en tandvleeshypertrofie (22%) werden het meest gezien en waren geassocieerd met een langere behandelduur (p<0.05). Proteïnurie en hypertensie werden niet gezien. Alle bijwerkingen verdwenen binnen een maand na staken van de CsA. [Hernández-Martín 2016] In de studie van Garrido Colmenero et al. toonden bloeddruk en creatinine levels geen afwijkingen. Serumspiegels van CsA werden gemeten op vrijdag en waren lager dan wanneer er continue dagelijkse behandeling met CsA werd gegeven. [Garrido Colmenero 2015] Tot slot hadden bij de studie van Sibbald 6 patiënten (40%) bijwerkingen van CsA (infecties, renale dysfunctie, hoofdpijn, maagklachten), van wie vier patiënten de therapie uiteindelijk om die reden moesten staken. [Sibbald 2015]

Instructies voor gebruik

Dosering

Volwassenen

De dosis CsA noodzakelijk voor het induceren van een remissiefase is vaak hoger dan de onderhoudsdosering noodzakelijk voor het onderhouden van de remissie. Over het algemeen wordt gekozen voor een startdosering (5 mg/kg/dag), waarna op geleide van het klinisch beeld zo snel mogelijk, veelal na 3-6 weken, afgebouwd wordt naar een onderhoudsdosering (2.5-3 mg/kg/dag). Afhankelijk van verschillende patiëntfactoren kan eventueel van deze dosering worden afgeweken.

De dagelijkse dosering orale CsA kan het beste in twee doses worden voorgeschreven en op vaste tijdstippen worden ingenomen voor maximaal resultaat. [SmPC tekst; Sidbury 2014]

Kinderen

De aanbevolen dosering van ciclosporine bij kinderen is te vinden via het [kinderformularium](#), voor start met behandeling is het aan te raden om te overleggen met de kinderarts en zo nodig te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum.

Behandelduur

Het probleem bij relatief kortdurende behandelingen met CsA is het eventueel snel recidiveren van het ziektebeeld, vaak al binnen 2 weken na staken van de behandeling. [Granlund 1995] In de open studie van Berth-Jones [Berth-Jones 1997] waarin 65 patiënten 48 weken met CsA werden behandeld (onderhoudsdosering 2-4 mg/kg/dag) was er een significante afname van ziekteactiviteit gedurende de gehele behandelperiode, en was deze 8 weken na staken (hoewel toename) nog steeds significant verlaagd. Op basis van vier RCTs kan langdurig gebruik van CsA tot een jaar worden aanbevolen. [Granlund 2001, Haeck 2011, Harper 1997, Zonneveld 1996] Bij kinderen is kortdurende behandeling met CsA veilig. [Bemarian 2005, El-Khalawany 2013, Berth-Jones 1996, Harper 2000] Er is nog weinig informatie over de langere termijn (follow-up duur Harper tot 1 jaar) bij kinderen. [Harper 2000]

In de dagelijkse praktijk blijkt een langere behandelduur effectief en veilig, mits adequate monitoring gewaarborgd wordt. Het is moeilijk een maximale behandelduur aan te geven. Behandelperiodes van 6-12 weken als crisisinterventie zijn inmiddels gebruikelijk. De veelal spectaculaire verbetering van het huidbeeld en de jeukklachten maakt het moeilijk de behandeling na een relatief korte periode weer te staken. Het is van belang voor het starten van de behandeling goede afspraken met de patiënt te maken over de behandelduur en het tijdelijk effect van de behandeling. Er zijn geen aanwijzingen dat langdurige behandeling met CsA geassocieerd is met een klinisch relevante toename van het serum creatinine tijdens behandeling en follow-up. [van der Schaft 2015]

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen die het gebruik van CsA beperken zijn hypertensie en nefrotoxiciteit. Daarnaast zijn er ook verschillende subjectieve bijwerkingen die kunnen leiden tot staken van de behandeling (tabel 7). Veel bijwerkingen die zijn geassocieerd met ciclosporinetherapie zijn dosisafhankelijk en reageren op een verlaging van de dosering.

Tabel 7. Overzicht bijwerkingen ciclosporine

Zeer frequent	Hyperlipidemie, tremor, hoofdpijn, hypertensie, hirsutisme, verstoorde nierfunctie
Frequent	Hyperglykemie, anorexie, hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie, leukopenie, convulsies, paresthesie, flushing, misselijkheid, braken, ongemak van de buik, buikpijn, diarree, tandvleeshyperplasie, maagzweer, abnormale leverfunctie, acne, hypertrichose, myalgie, spierkrampen, pyrexie, vermoeidheid
Incidenteel	Trombocytopenie, anemie, encefalopathie met inbegrip van Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom (PRES), klachten en symptomen zoals convulsies, verwardheid, desoriëntatie, verminderde aanspreekbaarheid, agitatie, slapeloosheid, visusstoornissen, corticale blindheid, coma, parese, cerebellaire ataxie, allergische rash, oedeem, gewichtstoename
Zelden	Hemolytisch uremisch syndroom, micro-angiopathische hemolytische anemie,

	motorische polyneuropathie, pancreatitis, spierzwakte, myopathie, menstruatiestoornissen, gynaecomastie
Zeer zelden	Oedeem van de optische discus, waaronder papillair oedeem, gepaard gaande met eventuele visusstoornissen secundair aan benigne intracranieële hypertensie

SmPC tekst Neoral® 2015

Zie ook: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/ciclosporine>

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de hulpstoffen
 - gestoorde nierfunctie
 - slecht ingestelde arteriële hypertensie
 - ernstige infecties
 - maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom),
 - gelijktijdige UVB of PUVA behandeling
 - combinatie met producten die Hypericum perforatum (Sint-Janskruid) bevatten (tot 2 weken na gebruik)
 - combinatie met geneesmiddelen die substraat zijn voor de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne of de organisch-aniontransporteiwitten (OATP) en waarbij verhoogde plasmaconcentraties in verband zijn gebracht met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (bv. Bosentan, dabigatranetexilaat en aliskiren)
 - gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins
- [SmPC tekst]

Relatieve contra-indicaties

Ook gelden de standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J/cm² of 150-200 behandelingen). Carcinoma in situ in de voorgeschiedenis. Leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperlipidemie, hyperkaliemie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Houdt rekening met risico's bij gelijktijdige behandeling met nefro- en/of hepatotoxische geneesmiddelen en/of andere immunosuppressiva (zie geneesmiddeleninteracties).

Interacties

Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de plasmaspiegel van ciclosporine in belangrijke mate verhogen of verlagen door remming of inductie van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne. De nierfunctie moet worden gecontroleerd als ciclosporine wordt gestart in combinatie met werkzame stoffen die de ciclosporinespiegels verhogen of met stoffen met een synergetische nefrotoxische werking. Het gelijktijdig gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet vermeden worden.

Ciclosporine is een remmer van het CYP3A4, de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne en organisch-aniontransporteiwitten (OATP) en kan de plasmaspiegels verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn voor dit enzym en/of transporteiwit. Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine samen met dergelijke geneesmiddelen wordt toegediend of gelijktijdig gebruik moet worden vermeden. Ciclosporine verhoogt de blootstelling aan HMGCoA-reductaseremmers (statines). Bij gelijktijdige toediening met ciclosporine, moet de dosering van de statines worden verlaagd of moet het gebruik van bepaalde statines worden vermeden volgens de aanbevelingen in de productinformatie. De behandeling met statines moet tijdelijk worden onderbroken of stopgezet bij patiënten met symptomen en klachten van myopathie of met risicofactoren die predisponeren voor ernstige nierschade, waaronder nierfalen als gevolg van rabdomyolyse.

Na het gelijktijdig toedienen van ciclosporine en lercanidipine, was de AUC van lercanidipine verdrievoudigd en de AUC van ciclosporine was met 21% toegenomen. Daarom dient de simultane combinatie van ciclosporine en lercanidipine te worden vermeden. Toediening van ciclosporine 3 uur na lercanidipine gaf geen wijziging van de AUC van lercanidipine, maar de AUC van ciclosporine was met 27% toegenomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze combinatie met een interval van ten minste 3 uur. [SmPC tekst]

Gelijktijdige behandeling met fototherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke fotocarcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Zie het kopje 'Risico's bij een kindwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE'.

Monitoring

Bij voorschrijven van CsA zijn goede inspectie van de huid (ziekte-ernst en controle voor cutane maligniteit) en bloedcontroles voor de veiligheid noodzakelijk. De werkgroep is van mening dat monitoring het volgende dient in te houden:

- Bij de start en bij ieder vervolgconsult worden de volgende meetinstrumenten sterk aanbevolen: Investigator Global Assessment, IGA (zes-puntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem) en de Numeric Rating Scale (NRS) jeuk (gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10).
- Aanvullend kunnen de EASI, POEM en DLQI gebruikt worden.
- Veiligheidslaboratorium (zie tabel 8).

Monitoring van de bloedspiegels van CsA wordt niet geadviseerd. Het bepalen van bloedspiegels CsA is wel van toegevoegde waarde als men twijfelt aan de therapietrouw van de patiënt.

Eventuele dosisaanpassing vindt plaats op geleide van klinisch effect of bijwerkingenprofiel.

Bij eenmalige bloeddrukstijging wordt geadviseerd om de meting te herhalen, eventueel via de huisarts. Indien de bloeddrukstijging blijvend is, dient een dosisreductie overwogen te worden of dient een antihypertensivum (bv amlodipine 5 mg) toegevoegd te worden. Bij een creatininstijging > 130% t.o.v. uitgangswaarde dient de meting herhaald te worden binnen 2 weken. Indien er weer een stijging van >130% is, dan is een dosisreductie (met circa 25-50%) geïndiceerd. Wanneer er na de dosisreductie geen daling van het serum creatinine plaatsvindt, moet men de behandeling staken.

Daarnaast is het belangrijk om mogelijke interacties met co-medicatie (cave NSAIDs !) met de patiënt te bespreken. Levende vaccins moeten worden vermeden en er moet uitleg gegeven worden over het vermijden van zonexpositie en het risico op het krijgen van infecties. Ook moet de huid gecontroleerd worden op eventuele maligniteiten, met name het plaveiselcelcarcinoom. Check ook op palpabele lymfeklieren. Tot slot dient de huisarts altijd op de hoogte gesteld te worden van een behandeling met CsA.

NB. Onderstaand monitoringsschema werd opgesteld n.a.v. een initiatief vanuit de NVDV om de monitoring van MTX en CsA in de verschillende richtlijnen te uniformeren. Onderstaand schema werd opgesteld door de werkgroep 'uniformering monitoringsschema's methotrexaat en ciclosporine' in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR).

Tabel 8. Monitoringsschema behandeling met CsA bij CE

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhouds-dosering (elke 3-6 mnd)	1x per jaar
		afh. van start dosering 4	8	12		
IGA en NRS jeuk*	x	x	x	x	x	
Bloeddruk	x	x	x	x	x	
Bloedonderzoek						
Hb, leukocyten, trombocyten	x			x	x	
leukocyten differentiatie	x			x	x	
ALAT, γ-GT, bilirubine	x			x	x	
serum creatinine	x	x	x	x	x	
Cholesterol en triglyceriden	x	x				x
Kalium**, urinezuur**	x					
Urinesediment**	x					
HIV[§]	x					
HBV/HCV[§]	x					
Zwangerschap[§]	x					
<i>Grenswaarden: Leukocyten <3,0 x 10⁹/L; Trombocyten <100 x 10¹²/L; ALAT >2x de bovengrens van normaalwaarde → en overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine > 130% boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosering aangepast te worden.</i>						

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

** Standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie.

§ Uitsluiten (anamnestisch of testen)

Op indicatie: Magnesium (bij spierkrampen)

NB. Ciclosporine kan zo nodig veilig gegeven worden in de zwangerschap, i.o.m./ onder begeleiding gynaecoloog/kinderarts

Conclusies

Niveau 1	CsA is effectief bij volwassen patiënten met matig-ernstig tot ernstig CE. A1 Roekevisch 2014
Niveau 2	Er zijn voldoende aanwijzingen dat CsA voor een behandelperiode tot 1 jaar veilig gegeven kan worden bij volwassenen. B Sowden 1991, Salek 1993, Zonneveld 1996, Harper 2000, Granlund 2001, Haeck 2011, Munro 1994 C Van der Schaft 2015, Daguzé 2017
Niveau 2	Er zijn voldoende aanwijzingen dat CsA voor een behandelperiode tot 1 jaar effectief en veilig gegeven kan worden bij kinderen >2 jaar met ernstig CE. B Harper 2000, Bermanian 2005, El-Khalawany 2013 C Berth-Jones 1996, Garrido Colmenero 2015, Sibbald 2015, Hernandez-Martin 2016

Overige overwegingen

CsA is in Nederland als enig systemisch immunosuppressivum geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE. De werkzaamheid en veiligheid is aangetoond in korte termijn studies met in totaal een groot aantal patiënten. Er zijn de laatste jaren steeds meer studies verschenen met langere termijn follow-up (>24 weken en > 1 jaar). Dagelijkse praktijk studies (ook in grote patiëntengroepen tot 356 patiënten) laten zien dat CsA overwogen kan worden voor lange termijn behandeling (> 1 jaar). Een maximale behandelduur kan niet aangegeven worden. Voorwaarde voor lange termijn behandeling is het consequent blijven vervolgen (1x/3 maanden) van bloeddruk, laboratoriumonderzoek (nierfunctie) en inspectie op huidmaligniteiten.

Generieken van Neoral® hebben een andere samenstelling dan het spécialité en kunnen daardoor minder effectief zijn. In de praktijk gaat het maar om een klein percentage patiënten die het niet goed doet op het generiek CsA. Het verdient de voorkeur om patiënten niet te wisselen van spécialité naar generiek en andersom alleen indien er onder het generiek onvoldoende respons is.

(Zie ook de 'Kennislacunes' in bijlage G).

Aanbevelingen

Ciclosporine kan worden overwogen voor de behandeling van volwassenen en kinderen > 2 jaar met constitutioneel eczeem die niet voldoende kunnen worden behandeld met lokale therapie.

Ciclosporine kan worden gebruikt voor langdurige behandeling (> 1 jaar) maar patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van toenemende toxiciteit, met name voor afname van de nierfunctie, ontwikkeling van hypertensie of ontwikkeling van huidmaligniteiten.

Bij voorschrijven van ciclosporine is intensieve controle van bloeddruk en laboratoriumwaarden noodzakelijk.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Literatuur

- Bermanian MH, Movahedi M, Farhoudi A, Gharagozlou M, Seraj MH, Pourpak Z et al. High doses intravenous immunoglobulin versus oral cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis. Iran J Allergy Asthma Immunol 2005; 4(3):139-43.
- Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, Cork MJ, Bleehen SS, Salek MS, Allen BR, Smith S, Graham-Brown RA. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a 146ort he146tre study. J Am Acad Dermatol. 1996 Jun;34(6):1016-21.
- Berth-Jones J, Graham-Brown R, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. Br J Dermatol 1997; 136: 76-81
- Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. J Am Acad Dermatol 2000; 42(4):653-9.
- Daguzé J, Aubert Hm, Bernier C, et al. A monocentric retrospective cohort of patients with severe atopic dermatitis treated with cyclosporine A in daily practice. Acta Derm Venereol 2017; 8: 955-956.
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a 146ort he146tre experience from Egypt. Eur J Pediatr. 2013 Mar;172(3):351-6.
- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl

- Garrido Colmenero C, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Oral cyclosporine weekend therapy: a new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015;32:551-2.
- Garritsen FM, van der Schaft J, van den Reek JM, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with oral immunosuppressive drugs. *Acta derm venerol* 2017; 97(6): 724-730.
- Granlund H, Erkkö P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(1):22-7.
- Granlund H, Erkkö P, Sinisalo M, Reitaom S. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol* 1995;132:106-112.
- Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(2):562-569.e3.
- Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. 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 Jun;64(6):1074-84.
- Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B, et al. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. Efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017' (5):837-842.
- Haeck IM, Knol MJ, Ten BO, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. 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(6):1074-84.
- Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.
- Jin SY, Lim WS, Sung NH, et al. Combination of glucosamine and low-dose cyclosporine for atopic dermatitis treatment: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel clinical trial. *Dermatol Ther* 2015;28:44-51.
- Joost van T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994;130:634-40.
- Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol.* 1998 Jul;139(1):88-95.
- Koppelhus U, Poulsen J, Grunnet N, et al. Cyclosporine and extracorporeal photophoresis are equipotent in treating severe atopic dermatitis: a randomized cross-over study comparing two efficient treatment modalities. *Fron Med (Lausanne)* 2014;1:33
- Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994; 130(3):376-80.
- NVDV Richtlijn Psoriasis 2017: via www.nvdv.nl
- Pacor ML, Di LG, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4):639-45.
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438
- Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD 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(4):422-30.
- van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for cyclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:1621-7.
- van der Schaft J, van Zuilen AD., Deinum J, et al. Serum creatinine levels during and after long-term treatment with cyclosporine A in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2015;95(8):963-7.
- Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21:606-19.
- Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M et al. Prednisolone vs. cyclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010; 162(3):661-8.

- Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015;32:36-40.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49
- SmPc teksten: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl
- Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY et al. Double-blind, controlled, cross-over study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338(8760):137-40.
- Wahlgren CF, Scheynius A, Hagermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1990; 70(4):323-9.
- Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 1996; 135 Suppl 48:15-20.
- Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kagi MK. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. Aa double-blind, single-centre, cross-over pilot study. *Dermatology* 1999; 198(1):56-60

Azathioprine (AZA) (off-label) (2019)

Wat is de effectiviteit van azathioprine bij de behandeling van CE?

Inleiding

Azathioprine (AZA) heeft cytotoxische en immunosuppressieve effecten via remming van de de-novo-purinesynthese (purine analoog). AZA is niet geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE in Nederland maar wordt voor deze indicatie wel regelmatig off-label voorgeschreven.

Methoden en resultaten

Voor deze paragraaf werd naast de systematic review van Roekevisch et al. zoals beschreven in de inleiding van dit hoofdstuk ook gebruik gemaakt van de de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents'. [Sidbury 2014]

De systematic review van Roekevisch et al. beschreef drie RCTs over AZA, allen bij volwassen patiënten. [Roekevisch 2014] Twee RCTs vergeleken AZA met placebo [Berth-Jones 2002, Meggitt 2006] en één RCT maakte een vergelijking met MTX. [Schram 2011]

Voor de modulaire richtlijn herziening in 2019 werd een update van de search verricht (zie bijlage B) waarna vier retrospectieve, niet vergelijkende studies [Thomsen 2015, Lee 2015, van der Schaft 2016, Védie 2016] werden geïnccludeerd. Daarnaast werden de 2- en 5-jarige vervolgdta van de studie van Schram et al. bekeken. [Gerbens 2017, Roekevisch 2018]

Daarnaast werden voor de behandeling bij kinderen in totaal vijf observationele studies [Murphy 2002, Hon 2009, Maxweiler 2011, Caufield 2013, Fuggle 2015] geïnccludeerd.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Effectiviteit

Volwassenen

De trials hebben een follow-up duur tot 24 weken en zijn van gemiddelde methodologische kwaliteit. Samengevat was AZA effectiever dan placebo met een gemiddelde verbetering van SASSAD van 26% [Berth-Jones 2002] en 37% [Meggitt 2006] na 12 weken.

Berth-Jones et al. onderzochten in een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde cross-over studie 37 volwassen patiënten met ernstig CE, gepaard gaande met een ernstige belemmering van de kwaliteit van leven. [Berth-Jones 2002] De interventiegroep werd gedurende 3 maanden behandeld met 2.5 mg/kg/dag AZA. Behandeling leidde tot een significante afname van de SASSAD-score (van 39.7 naar 29.6) in tegenstelling tot nauwelijks effect van placebobehandeling (van 33.6 naar 32.6). Tevens was er significante afname van jeuk en slaapstoornissen tijdens de perioden van AZA gebruik in vergelijking met de Ausgangssituatie (getallen onbekend), een verbetering die niet werd gezien bij gebruik van placebo. Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van de gegevens aangezien er veel uitvallers waren (totaal 16 (43%), waarvan 12 (32.4%) in de AZA groep), de meesten vanwege non-compliance.

Meggitt et al. verrichtten een dubbelblinde, placebogecontroleerde parallel groep studie bij 63 volwassen patiënten met ernstig CE: 42 patiënten kregen AZA, 21 patiënten placebo. [Meggitt 2006] Er werd gekozen voor een doseerregime o.b.v. TPMT activiteit: 2.5 mg/kg/dag bij normale activiteit, 1.0 mg/kg/dag bij heterozygote. Na 12 weken was er een gemiddelde daling van 37% in de SASSAD score in de AZA groep vergeleken met 20% verbetering in de placebo groep, met een drop-out rate van 15% vs. 35%. Patiënten met heterozygotie voor TMTP (en lagere onderhoudsdosering AZA) hadden een vergelijkbare respons op AZA als patiënten met een normale TMTP. Geen van de patiënten ontwikkelden myelotoxiciteit. Misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking (bij 51% van AZA groep), waarvoor bij 7

patiënten dosisreductie werd toegepast. Er werd geen rebound gezien na het staken van AZA.

In de studie van Schram et al. werd AZA vergeleken met MTX en bleken beide even effectief. [Schram 2011] In deze gerandomiseerde gecontroleerde studie werd bij 42 volwassen patiënten met ernstig CE het effect van AZA (1.5-2.5 mg/kg/dag) vergeleken met MTX (10-22.5 mg/week). Na 12 weken was er een afname van de ernst van het CE (SCORAD) van 39 % in de AZA groep vergeleken met 42% in de MTX groep (niet significant verschil t.o.v. elkaar). In beide groepen trad het klinisch effect pas na een aantal weken op. In 12 weken follow-up continueerden 16 patiënten (84%) de behandeling met AZA, met bij 24 weken een SCORAD-reductie van 43%. Vanwege het hoge aantal patiënten dat de behandeling continueerde kon eventuele rebound na staken niet worden geëvalueerd. De meest voorkomende bijwerkingen in de AZA groep waren infecties (64%), gastro-intestinale bijwerkingen (59%) en afwijkingen in het bloedbeeld (77%). Tevens was er een stijging van de leverenzymen in 36% van de patiënten. Vanwege bijwerkingen werd bij 2 patiënten de behandeling gestaakt, bij 2 patiënten werd de dosering gereduceerd.

Roekevisch et al. en Gerbens et al. vergeleken als vervolg op bovenstaande studie van Schram et al. de, respectievelijk, 2- en 5-jaar follow up van AZA en MTX. De studies tonen aan dat AZA en MTX op de langere termijn geschikte en veilige opties zijn voor de behandeling van volwassenen met ernstige CE. [Roekevisch 2018, Gerbens 2017] Voor de follow up studies werden 35 patiënten, van de originele 42 geïnccludeerde patiënten, meegenomen voor follow up, waarvan 18 patiënten in de AZA groep. Na 2 jaar werden er nog 11 patiënten met AZA behandeld en nog 10 patiënten met MTX, waarvan 8 patiënten een continue behandeling hadden sinds de randomisatie. Twee jaar na baseline, werd een totale SCORAD-reductie van 65% in de AZA groep gezien versus 67% reductie in de MTX groep. [Roekevisch 2018] Na 5 jaar hebben 27 van de 35 patiënten de follow up afgerond. Na 5 jaar follow up was de totale SCORAD-reductie voor beide groepen gelijk (53.8% voor AZA en 52.8% voor MTX). Na 5 jaar werd een langere drugsurvival voor MTX gezien, maar survival was voor beide groepen laag: 3 patiënten van de AZA groep (1 vanaf baseline en 2 herstart na stop vanwege werkzaamheid) en 5 patiënten van de MTX (allen vanaf baseline) behandeld met de behandeling waarvoor zij gerandomiseerd waren. [Gerbens 2017]

Lee et al. analyseerden retrospectief 20 patiënten met CE die behandeld werden met AZA tussen December 2009 en Januari 2011. De startdosering AZA was 100 mg/dag; gemiddelde behandelduur was 22.2 weken. Acht patiënten hadden een rescue behandeling met orale prednison nodig gedurende de AZA therapie. De EASI score verbeterde van 26.12 naar 15.15 ($p < 0.017$); VAS jeukscore verbeterde van 7.35 naar 4.10 ($p < 0.001$); VAS slaapproblemen verbeterde van 6.55 naar 3.10 ($p < 0.001$). In 55% van de patiënten (11/20) werd het klinische effect, gemeten middels de IGA score, excellent genoemd. Na het staken van de therapie bleek het CE acceptabel onder controle met lokale therapie eventueel aangevuld met antihistaminica bij 9 patiënten (45%). Er werden geen bijwerkingen gezien. [Lee 2015]

Thomsen et al. voerden een retrospectieve studie uit en evalueerden het gebruik van AZA bij patiënten met CE, die voorheen nog niet behandeld waren met andere orale immunosuppressiva dan prednison, tussen 1 Januari 2008 en 31 December 2012. Zestig patiënten werden geëvalueerd. AZA dosering varieerde van 25 tot 200 mg/dag. Na 1 jaar werd 52% van de patiënten nog behandeld of waren zij gestopt in verband met een significante verbetering van het eczeem. Negen patiënten (15%) waren gestopt in verband met ineffectiviteit; 12 patiënten (20%) door bijwerkingen (voornamelijk gastro-intestinaal) en 8 patiënten (12%) waren gestopt door persoonlijke zorgen over de veiligheid van de therapie of omdat zij niet regelmatig op controle afspraken verschenen. In het tweede jaar stopten nogmaals 10 patiënten: drie door verbetering van CE, twee door ineffectiviteit, één door bijwerkingen en vier door zorgen over de veiligheid of het niet op controle afspraken verschijnen. De overgebleven tien patiënten werden >2 jaar behandeld; acht van hen ervoer langdurige remissie en twee patiënten staakten uiteindelijk door laboratoriumafwijkingen en bijwerkingen. [Thomsen 2015]

Van der Schaft et al. voerden een retrospectieve drug survival analyse uit bij patiënten met CE die tussen 1995 en December 2013 werden behandeld met AZA of met enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) in het UMC Utrecht en het UMC Groningen. [van der Schaft 2016] Vierennegentig patiënten die behandeld waren met AZA (mediane behandelduur 180 dagen, range 4-1095) werden geëvalueerd. Na 1, 2 en 3 jaar waren de percentages van patiënten die nog AZA gebruikten 44%, 26% en 14%. Vierentwintig patiënten (25%) werden nog behandeld met AZA op het moment van data lock in december 2013. 'Eczeem onder controle' was de reden voor het stoppen van de therapie in 6%, 21% en 44% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. Bijwerkingen waren de redenen voor het stoppen van de therapie in 40%, 44% en 47% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. Ineffectiviteit was de reden voor het stoppen van de therapie in 23%, 36% en 41% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. De algemene drug survival ($p=0.04$) en de aan bijwerkingen gerelateerde drug survival ($p=0.01$) was minder goed in AZA dan bij EC-MPS. De aan ineffectiviteit gerelateerde drug survival liet een trend zien van betere drug survival voor AZA dan voor EC-MPS. Er werden geen significante verschillen gezien tussen de aan 'eczeem onder controle' drug survival tussen AZA en EC-MPS. *(Zie ook onderdeel mycophenolzuur, waar deze studie ook besproken wordt).* [van der Schaft 2016]

In de modulaire herziening van 2019 zijn twee kleine observationele studies van Lear et al. en Buckley et al. niet meer meegenomen in de evidence tabellen omdat ze geen meerwaarde hebben. Voor de volledigheid worden ze hier toch nog kort genoemd. In deze studies werd een goed effect van azathioprine gezien. In de studie van Lear et al. werden 26 van de 35 behandelde patiënten gevraagd naar het effect van AZA waarbij bleek dat 18 van hen dit na 4 weken als goed beschouwden. [Lear 1996] Helaas werd geen definitie van "goed effect" gegeven. Wel leidde bij 3 patiënten gastro-intestinale bijwerkingen tot staken van de AZA. Buckley et al. vonden een uitstekend of goed effect bij 8 van de 10 volwassenen met CE. [Buckley 1998]

Kinderen

Er zijn vijf observationele studies verschenen naar AZA bij kinderen. [Caufield 2013, Waxweiler 2011, Hon 2009, Murphy 2002, Fuggle 2015] Tot op heden werden er geen RCTs verricht bij kinderen. [Roekevisch 2014]

Caufield et al. onderzochten het effect van AZA bij 12 kinderen met ernstig CE in een prospectieve open studie van 12 weken. [Caufield 2013] Er werd een duidelijke klinische verbetering gemeten (SCORAD) bij 11/12 kinderen. De bijwerkingen waren over het algemeen mild, geen van de kinderen hoefde de behandeling te staken.

Waxweiler et al. beschreven 28 kinderen met ernstig CE (3-17 jaar) die behandeld zijn met AZA met een gemiddelde behandelduur van 13 maanden. [Waxweiler 2011] De dosering werd aangepast o.b.v. de TMTP activiteit (normaal TMTP tot 3 mg/kg/dag, bij heterozygotie tot 1 mg/kg/dag). Het behandel-effect werd verdeeld in 3 categorieën: een significante verbetering (bij 17/28 kinderen, 61%), enige verbetering (6/28 kinderen, 21%) en geen verbetering (5/28 kinderen, 18%). Bij 25% van de kinderen traden laboratoriumafwijkingen op (leverfunctie stoornissen en afwijkingen in bloedbeeld), waarvoor de dosering aangepast moest worden. De meest voorkomende bijwerking was huidinfecties (16/28 kinderen, 57%). De kinderen die reageerden op de behandeling bemerkten de eerste klinische verbetering na een gemiddelde behandelduur van 5.3 weken.

In een open studie bij 17 kinderen (gemiddeld 16,1 jaar) onderzochten Hon et al. het klinisch effect van AZA na 1, 3 en 6 maanden. [Hon 2009] De onderhoudsdosering werd bereikt na 4-8 weken en varieerde van 1.2-3.5 mg/kg/dag (mediaan 2.4 mg/kg/dag). Na 3 maanden werd er een significante daling gezien (tov baseline) van de (objectieve) SCORAD, het percentage aangedane huid en de jeuk-score, met nog een verdere verbetering na 6 maanden. Er bleek tevens een significante daling van het serum totaal IgE en het S.Aureus dragerschap na 3 en 6 maanden tov baseline. In 1 patiënt werd de behandeling gestaakt i.v.m. onvoldoende effect. Bij sommige patiënten was er sprake van milde laboratorium

afwijkingen, zoals een verhoogd bilirubine gehalte of een verhoogd alanine-aminotransferase gehalte. Alle waarden waren reversibel na het staken van de AZA.

Murphy et al. onderzochten 48 kinderen met een ernstig therapieresistente CE, bij wie in de beginfase bij 23 kinderen tevens systemische steroïden werden gegeven, en bij enkelen orale PUVA. [Murphy 2002] Deze additionele therapieën konden in alle gevallen worden gestopt, en na 3 maanden was er bij 28 kinderen een uitstekend effect (>90% verbetering in ernst), bij 13 een goed effect (60-90% verbetering in ernst), en bij 7 onvoldoende effect (<60% verbetering). Er waren geen of nauwelijks bijwerkingen (zie bijlage C).

Fuggle et al. evalueerden 186 kinderen (gemiddelde leeftijd bij start AZA 9.4 jaar) die in de periode 2006 tot 2012 werden behandeld met AZA. De gemiddelde behandelduur was 2.14 jaar. [Fuggle 2015] De aandacht in deze studie ging vooral uit naar monitoring van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen; dit werd geëvalueerd in een beperkte studie periode van 2010-2012. Binnen deze periode werden 82 kinderen (gemiddelde leeftijd bij start 8.3 jaar) behandeld met AZA. Bloedafwijkingen werden gezien bij 33 kinderen (40%), vooral bloedbeeld en leverfunctie afwijkingen. In twee van deze kinderen was staken van de therapie nodig; bij vijf kinderen werd de AZA therapie kortdurend onderbroken en bij twee kinderen was een dosisreductie nodig. Gemiddelde tijd tot het ontwikkelen van bijwerkingen was 0.46 jaar na starten van de AZA. Klinische bijwerkingen werden gezien bij 16 kinderen (20%), meestal virale huidinfectie (wratten, mollusca). In drie patiënten werd de AZA therapie gestaakt in verband met de klinische bijwerkingen (hoofdpijn, recidiverende herpes labialis, recidiverende luchtweginfecties). [Fuggle 2015]

Veiligheid

Qua veiligheid varieerde het aantal bijwerkingen in de studies tussen 5.6% [Meggitt 2006] en 22.9%. [Schram 2011] Afwijkingen in het bloedbeeld zoals lymfocytopenie werden het vaakst gezien. Het percentage uitvallers per week ten gevolge van bijwerkingen varieerde tussen 0.2% [Schram 2011] en 0.4%. [Meggitt 2006] Er werden (ook na 24 weken) geen ernstige bijwerkingen beschreven.

In de open studies lag het percentage bijwerkingen hoger. De studie van Lee toonde geen bijwerkingen [Lee 2015], maar in de studie van Thomsen stopten 12 patiënten (20%) in het eerste jaar van behandeling door bijwerkingen (voornamelijk gastro-intestinaal). [Thomsen 2015] In de studie van van der Schaft vormden bijwerkingen (niet genoemd welke) de reden voor het stoppen van de therapie in 40%, 44% en 47% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. [van der Schaft 2016]

Instructies voor gebruik

Dosering

Volwassenen

Vanwege de valkuilen m.b.t. beenmergsuppressie alsmede wegens frequent voorkomende intestinale intolerantie wordt aangeraden om eerst gedurende 2 weken op proef een lage dosering (50 mg/dag) te geven, met na 1 en 2 weken controle van het bloedbeeld. [Siegel 2005] Als het geneesmiddel wordt verdragen kan vervolgens bij een TPMT-waarde in het normale bereik de dosering worden opgehoogd naar 2-2.5 mg/kg/dag en bij intermediaire waarden naar 1-1.5 mg/kg/dag. [Al Hadithy 2005; Siegel 2005] Vervolgens dient gecontroleerd te worden op eventuele myelosuppressie 2, 4 en 8 weken na overgang op de therapeutische dosering. Daarna kan iedere 3 maanden worden gecontroleerd. Ook als TPMP-waarde niet bekend is kan de dosering worden opgehoogd naar 2-2,5 mg/kg/dag op voorwaarde dat het bloedbeeld gedurende 2 weken na verhoging van de dosering 1x per week gecontroleerd wordt (zie tabel 9).

Voor verdere toelichting over TPMT bepaling zie het kopje TPMT verderop in deze paragraaf.

De dosering AZA kan worden uitgesloten, maar mag ook abrupt gestopt worden.

Tabel 9. TPMT (thiopurine methyltransferase) activiteit en gerelateerde AZA dosering

Groepen	TPMT activiteit* (nmol/g.Hb/uur)	Advies maximum dosering na proefbehandeling 2 weken (mg/kg/dag)
Geen activiteit (homozygote mutatie)	<2	Niet gebruiken
Lage activiteit (heterozygoot)	2–37.5	1
Normale activiteit (homozygoot wild type)	>37.5	2.5-3
Onbekende activiteit*		2-2.5

*Bij (nog) onbekende TPMT activiteit kan de dosering, na proefdosing, worden opgehoogd naar maximaal 2-2,5 mg/kg/dag, op voorwaarde dat er tijdens de proefperiode 1x per week controle van bloedbeeld plaatsvindt, en ook wekelijks gedurende de eerste 2 weken na verhoging van de dosering.

Kinderen

De aanbevolen dosering van azathioprine bij kinderen is te vinden via het [kinderformularium](#). Er is geen dosering specifiek voor de behandeling van CE bekend, voor start met behandeling is het aan te raden om te overleggen met de kinderarts en zo nodig te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum.

Bijwerkingen

Tabel 10. Overzicht bijwerkingen azathioprine

Zeer frequent	virale, bacteriële en schimmelinfecties bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan en die azathioprine krijgen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen, beenmergdepressie, leukopenie
Frequent	Trombocytopenie, misselijkheid
Incidenteel	virale, bacteriële en schimmelinfecties, anemie, overgevoeligheidsreacties, pancreatitis, cholestase en verslechtering van leverfunctietesten
Zelden	neoplasmen, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en “in situ”-baarmoederhalskanker, acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom, agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastische anemie, erytroïde hyperplasie, levensbedreigende leverschade, alopecia
Zeer zelden	gevallen van PML, geassocieerd met JC-virus, zijn gemeld na gebruik van azathioprine in combinatie met andere immunosuppressieve middelen, hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD), bij gebruik in combinatie met anti-TNF-middelen, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, reversibele pneumonitis, colitis, diverticulitis en darmperforatie gerapporteerd bij de transplantatiegroep patiënten, ernstige diarree

Bron: SmPC tekst 2017

Zie ook: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/azathioprine>

TPMT (thiopurine methyltransferase)

Als bijwerking bij het gebruik van AZA kan beenmergsuppressie optreden. Myelosuppressie kan grotendeels voorspeld worden door tevoren een fenotypering of genotypering van het thiopurine methyltransferase (TPMT) te bepalen. De TPMT-activiteit is genetisch bepaald. Homozygotie voor het lage-activiteit allel komt bij 0.3% van de bevolking voor (TPMT < 2 nmol/g.Hb/uur (Nederlandse referentiewaarde, Universitair Medisch Centrum Groningen). [Kroplin 1998] Dit gaat vaak gepaard met acute beenmergsuppressie direct na inname van AZA vanwege accumulatie van 6-thioguanine nucleotiden (6-TGN). [Murphy 2002] Bij deze patiënten wordt het gebruik van AZA afgeraden. Bij 11% van de bevolking is er heterozygotie voor het lage-activiteit allel. Bij deze groep patiënten wordt een verlaagde dosering van AZA geadviseerd. Ook op basis van de RCT van Meggitt et al. lijkt het aangewezen de dosering AZA op de TPMT activiteit af te stemmen om myelosuppressie te beperken. [Meggitt 2006]

Het AZA metabolisme is erg complex en uitgebreid. [Al Hadity 2005] De laatste jaren is hier steeds meer onderzoek naar gedaan en steeds meer over bekend. Naast TPMT zijn meerdere enzymen betrokken bij de omzetting van AZA in de verschillende werkzame metabolieten. Dat betekent dat het meten van TPMT niet alle myelotoxiciteit en niet het risico op overige bijwerkingen zal voorspellen. Ook kan de TPMT activiteit licht veranderen gedurende de behandeling. Voorts kan toxiciteit bepaald worden door interactie met andere medicatie. De voorschrijver dient zich hiervan bewust te zijn. Het op regelmatige basis controleren van het bloedbeeld blijft van essentieel belang.

De laatste jaren is er, vooral bij patiënten met chronische darmziekten maar ook bij andere (huid)aandoeningen, steeds meer ervaring met het meten van de twee belangrijkste metabolieten van AZA: 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) en methylated-6-methyl-mercaptopurine (6-MMP). 6-TGN zorgt voor het immunosuppressieve effect, maar te hoge waarden (boven 350) zijn een risico voor myelotoxiciteit. Hoge waarden van 6-MMP (boven 5700) vormen een risico voor het ontwikkelen van leverfunctiestoornissen en subjectieve bijwerkingen. Het meten van deze metabolieten kan inzicht geven in het AZA metabolisme van de individuele patiënt. Omdat deze metingen kostbaar zijn en niet in alle ziekenhuizen kunnen worden uitgevoerd, adviseert de werkgroep niet om dit standaard te meten. Maar in het geval van onverklaarbare bijwerkingen of het uitblijven van effectiviteit bij een adequate AZA dosering, kan het meten van de metabolietspiegels van toegevoegde waarde zijn.

Wanneer er voor wordt gekozen om voorafgaand aan de AZA behandeling geen TPMT activiteit of genotypering te bepalen, is het essentieel om op regelmatige basis het bloedbeeld te controleren alvorens de dosering AZA wordt opgehoogd (bij voorkeur elke week gedurende de eerste maand).

NB. Het bepalen van TPMT is niet altijd mogelijk en de bepaling duurt lang. TPMT genotypering kan worden aangevraagd bij het Erasmus MC. Indien er gestart wordt met de behandeling met AZA, zonder dat de TPMT waarde bekend is, begin dan met een proefdosering (zie kopje doseringen) en controleer het bloedbeeld op regelmatige basis. Ook bij patiënten met een lage TPMT enzymactiviteit wordt AZA in lage dosering gegeven. Daarbij zijn ook frequente laboratoriumcontroles nodig om bijwerkingen op het beenmerg tijdig op te kunnen merken en aanpassingen van de dosering te kunnen doen (zie tabel 11). Let op dat andere laboratoria hun eigen referentiewaarden kunnen hebben die afwijken van de in tabel 9 genoemde.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen

- ernstige infecties,
 - borstvoeding, zwangerschap,
 - een actieve kinderwens (geldt voor zowel man als vrouw, tot 3 maanden na de behandeling met AZA).
 - gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins
- [SmPC tekst; Sidbury 2014]

Relatieve contra-indicaties

Ook gelden de standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J/cm² of 150-200 behandelingen). Carcinoma in situ in de voorgeschiedenis. Leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliëmie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Houdt rekening met risico's bij gelijktijdige behandeling met nefro- en/of hepatotoxische geneesmiddelen en/of andere immunosuppressiva (zie geneesmiddeleninteracties).

Patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, waaronder azathioprine, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name huidkankers (melanoom en non-melanoom), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en 'in situ'-baarmoederhalskanker. Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en de duur van de immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoening kan opleveren.

Beperkte blootstelling aan zonlicht en UV-licht door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor, dient als algemeen advies gegeven te worden om het risico van huidkanker te minimaliseren. [SmPC tekst]

Interacties

Gelijktijdige toediening van ribavirine en AZA wordt niet aangeraden, omdat ribavirine de werkzaamheid van azathioprine kan verlagen en de toxiciteit ervan kan verhogen. Ook rifampicine kan de werkzaamheid van AZA verlagen (hepatotoxisch). Zo mogelijk dient de gelijktijdige toediening van cytostatica of van middelen met een mogelijke remmende werking op het beenmerg te worden vermeden. Bij de toediening van levende vaccins bestaat het risico op ernstige, mogelijk fatale infecties. Allopurinol versterkt de werking en de toxische effecten van AZA, wat kan leiden tot een beenmergdepressie en pancytopenie. De kans op myelosuppressie neemt toe bij de combinatie met ACE remmers, trimethoprim/sulfamethoxazol, cimetidine, indometacine en aminosalicylzuurderivaten (zoals mesalazine en sulfasalazine) (de laatste vooral bij patiënten met een deficiëntie van het enzym TPMT). Bij gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva of infliximab dient rekening te worden gehouden met overmatige immunosuppressie. Bij een combinatie met clozapine is een verhoogd risico op agranulocytose beschreven. Bij een combinatie met antistollingsmiddelen dient de stolling nauwlettend gevolgd te worden, omdat AZA het anticoagulerend effect kan remmen, waardoor hogere doseringen anticoagulantia nodig kunnen zijn. [SmPC tekst; Sidbury 2014]

Gelijktijdige behandeling met fototherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA-schade en mogelijke fotocarcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Zie het kopje 'Risico's bij een kinderwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE'.

Monitoring

Bij voorschrijven van AZA is goede inspectie van de huid (ziekte-ernst en controle voor cutane maligniteit) en bloedcontroles voor de veiligheid noodzakelijk. De werkgroep is van mening dat monitoring het volgende dient in te houden:

- Bij de start en bij ieder vervolgconsult worden de volgende meetinstrumenten sterk aanbevolen: Investigator Global Assessment, IGA (zes-puntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem) en de Numeric Rating Scale (NRS) jeuk (gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10).
- Aanvullend kunnen de EASI, POEM en DLQI gebruikt worden.
- Veiligheidslaboratorium (zie tabel 11).

Tabel 11. Monitoringsschema behandeling met AZA bij CE, bij normale TPMT waarden

Parameter	Bij intake	1 en 2 weken na proef dosering**	Periode in weken			Tijdens onderhouds-dosering (elke 3 mnd.)
			4	8	12	
IGA en NRS jeuk*	x		x	x	x	x
TPMT (optioneel)**	x					
Bloedonderzoek						
Hb, leukocyten, trombocyten	x	x	x	x	x	x
leukocyten differentiatie	x	x	x	x	x	x
ALAT, γ-GT	x	x	x	x	x	x
Serum creatinine	x		x	x	x	x
HIV[§]	x					
HBV/HCV[§]	x					
Zwangerschap[§]	x					

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

** Bij lage TPMT activiteit: na 1 en 2 weken proefdosing, daarna na 2, 4 en 8 weken, en vervolgens elke 3 maanden. Bij onbekende TPMT geldt hetzelfde schema, maar ook wekelijks gedurende de eerste 2 weken na verhoging van de dosering.

[§] Uitsluiten (anamnestisch of testen)

Op indicatie: urinezuur

Conclusies

Niveau 1	AZA is effectief en veilig op de korte termijn bij volwassen patiënten met ernstig CE. Het klinisch effect treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. A1 Roekevisch 2014 A2 Meggit 2006, Schram 2011 B Berth-Jones 2002 C Lee 2015, Thomsen 2015, van der Schaft 2016
Niveau 3	AZA is effectief en veilig op de korte termijn bij kinderen > 2 jaar met ernstig CE. C Caufield 2013, Waxweiler 2011, Hon 2009, Murphy 2002, Fuggle 2015
Niveau 3	Lange termijn studies (>24 weken) voor het gebruik van AZA bij patiënten met CE zijn schaars. Ook op lange termijn kan AZA effectief zijn. Over de lange termijn veiligheid van AZA zijn onvoldoende gegevens.

Overige overwegingen

AZA is in tegenstelling tot CsA niet geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE in Nederland. Indirecte vergelijkingen suggereren dat de werkzaamheid van AZA lager is dan die van CsA.

Er zijn de laatste jaren steeds meer studies verschenen met langere termijn follow-up (>24 weken en > 1 jaar) bij de behandeling van volwassenen met ernstig CE. Tijdens het richtlijnproces, na de vernieuwde search, verschenen in 2018 nog twee publicaties. In deze 2 studies worden de 2-jaars [Roekevisch 2018] en 5-jaars [Gerbens 2018] follow up data beschreven van de al eerder beschreven studie van Schram et al, waarin in een gerandomiseerde trial methotrexaat werd vergeleken met azathioprine. De conclusies van deze studies, hoewel met kleine patiënten aantallen, sluiten aan bij de eerdere conclusies van Schram et al. en andere publicaties, dat zowel azathioprine als methotrexaat effectief kunnen zijn voor de lange termijn behandeling (>1 jaar) van CE (SCORAD reductie na 5 jaar 53% bij MTX en 54% bij AZA.). [Gerbens 2018]

Een maximale behandelduur kan niet aangegeven worden, Voorwaarde voor lange termijn behandeling is het consequent blijven vervolgen (1x/3 maanden) van bloedbeeld, lever- en nierwaarden en inspectie op huidmaligniteiten. Vanuit studies bij inflammatoire darmziekten is bekend dat het gebruik van thiopurines (waaronder azathioprine) een verhoogd risico geeft op lymfomen.

(Zie ook de 'Kennislacunes' in bijlage G).

Aanbevelingen

Azathioprine kan worden overwogen als off-label behandeling bij volwassenen en kinderen > 2 jaar met constitutioneel eczeem die niet voldoende kunnen worden behandeld met lokale therapie.

Azathioprine kan worden overwogen voor langdurige behandeling (> 1 jaar) maar patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van toenemende toxiciteit, met name op lymfopenie, afname van de nier-, lever-, of beenmergfunctie, ontwikkeling van huidmaligniteiten en monitoring op lymfomen.

In het algemeen wordt aanbevolen te starten met een proefdosing van 50 mg/dag. Intensieve controle van bloedbeeld is noodzakelijk. Verhoging van de dosering o.b.v. subjectieve klachten en bloedbeeld.

De bepaling van het TPMT (thiopurine methyltransferase)-gehalte voorafgaande aan de behandeling wordt aanbevolen. Toch wordt aanbevolen om bij normale TPMT activiteit de proefdosing van 50 mg aan te houden en blijft intensieve controle van bloedbeeld noodzakelijk.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Literatuur

- Al Hadithy AFY, de Boer NKH, Derijks LJJ, Escher JC, Mulder CJJ, Brouwers JRB. Thiopurines in inflammatory bowel disease: pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. Digestive Liver Dis 2005;37:282-97.

- Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Dermatol* 2002; 147(2):324-30.
- Buckley DA, Baldwin P, Rogers S. The use of azathioprine in severe adult eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:137-140.
- Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jan;68(1):29-35.
- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD et al. Methotrexate and azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year follow up study of a randomised controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018 Jun;178(6):1288-1296.
- Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(3):141-5.
- Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, et al. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:108-14.
- Kroplin T, Weyer N, Gutsch S, Iven H. Thiopurine S-methyltransferase activity in human erythrocytes: a new HPLC method using 6-thioguanine as substrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:265-71
- Lear JT, English JS, Jones P, Smith AG. Retrospective review of the use of azathioprine in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:642-643.
- Lee H, Shin JU, Lee KH. The clinical efficacy of azathioprine in Korean patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2015;774-5.
- Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9513):839-46.
- Murphy L, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147:308-315.
- NVDV Richtlijn Psoriasis 2017: via www.nvdv.nl
- Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, Barbarot S, et al. *Br J Dermatol* 2013;169:901-9
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438
- Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of Methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2011; 128(2):353-9.
- Thomsen SF, Karlsmark T, Clemmensen KK, et al. Outcome of treatment with azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year retrospective study of adult patients. *Br J Dermatol* 2015;172:1122-4.
- Roekevisch E, Schram ME, Leeflang MMG et al. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):825-827.
- van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;175:199-202.
- Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1-16.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49.
- Védie AL, Ezzedine K, Amazan E, Boralevi F, Milpied B, Taïeb A, Seneschal J. Long-term Use of Systemic Treatments for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: A Monocentric Retrospective Study. *Acta Derm Venereol*. 2016 Aug 23;96(6):802-6.
- Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatr Dermatol*. 2011 Nov-Dec;28(6):689-94.

Mycofenolaatmofetyl (MMF) (off-label) en enteric-coated mycofenolzuur (MPA) (off-label) (2019)

Wat is de effectiviteit en veiligheid van MMF en MPA bij de behandeling van CE?

Inleiding

MMF is een purine biosynthese remmer. Het actieve bestanddeel van MMF en MPA interfereert met de novo purine biosynthese, waardoor synthese van DNA en RNA geremd worden (purine biosynthese remmers). Tevens worden de proliferatieve respons van zowel B- als T-lymfocyten geremd. MMF en MPA zijn niet geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE in Nederland. De enteric-coated vorm van mycofenolzuur (als Na zout) (MPA) is op de markt gekomen met als doel de gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen; de coating vertraagt de afgifte van de actieve stof in de maag, wat mogelijk resulteert in minder gastro-intestinale bijwerkingen. Bij transplantatie patiënten die gastro-intestinale klachten hadden tijdens de behandeling met MMF, leidde omzetten naar MPA tot een vermindering van deze klachten. Net als bij MMF is het actieve bestanddeel van MPA mycofenolzuur. Bij niertransplantatiestudies bleken MPA en MMF even effectief.

Methoden en resultaten

Voor deze paragraaf is, behalve van de resultaten van de search (bijlage B), ook gebruik gemaakt van de systematic review van Roekevisch et al., de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents' [Sidbury 2014] en 3 open cohort studies. In 2017 werd een update van de search uitgevoerd, waarbij één nieuwe studie werd gevonden.

Er werden geen RCTs gevonden naar het effect van MMF bij ernstig CE. [Roekevisch 2014] Wel werd dit onderzocht in 2 open cohort studies. [Neuber 2000, Grundmann-Kollmann 1999] Vanuit de geüpdate search (zie bijlage C) voor de modulaire richtlijn herziening in 2019 werden geen nieuwe studies toegevoegd.

De systematische review van Roekevisch et al. beschreef één gerandomiseerde studie [Haeck 2011] daarnaast werd één open prospectieve studie [van Velsen 2009] over MPA bij volwassenen geïnccludeerd. Voor de modulaire richtlijn herziening in 2019 werd een update van de search verricht (zie bijlage C) waarna een retrospectieve drug survival studie werd toegevoegd waarin de lange termijn behandeling met MPA werd geëvalueerd. Uitvalspercentages in deze dagelijkse-praktijk studie door bijwerkingen of ineffectiviteit waren opvallend hoger dan in de prospectieve (gerandomiseerde) studies. [van der Schaft 2016]

Daarnaast werden voor de behandeling met MMF bij kinderen twee cohort studies [Heller 2007, Maxweiler 2011] geïnccludeerd. Voor de behandeling met MPA bij kinderen werden geen studies gevonden.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Mycofenolaatmofetyl (MMF)

Effectiviteit

Volwassenen

In de studie van Neuber et al. werden 10 volwassen patiënten met ernstig CE behandeld met 2 gr MMF/dag gedurende 12 weken. [Neuber 2000] Het betrof hier een zeer therapieresistente groep, waarbij behandeling met CsA en/of interferon gamma niet effectief was. De 12 weken behandeling met MMF in deze groep resulteerde in een significante daling van de SCORAD vanaf week 2 (gemiddelde SCORAD daalde van 68.3 naar 22). Tevens werd een significante daling in het serum IgE waargenomen. De bijwerkingen waren mild en reversibel.

In de studie van Grundmann-Kollmann et al. werden 10 therapieresistente volwassen CE patiënten behandeld met MMF gedurende 8 weken in een open design. [Grundmann-

Kollmann 1999] De eerste 4 weken werd behandeld met 2 g/dag, week 5-8 kregen de patiënten 1 g/dag. De follow-up periode was 20 weken. Vier en 8 weken na de start van de behandeling was er een significante daling van de gemiddelde SCORAD waarde t.o.v. vooraf. Na 20 weken (12 weken na staken van de therapie) waren 6 patiënten nog in complete remissie. Eén patiënt moest de behandeling staken na 4 weken i.v.m. een herpes retinitis. Bij geen van de patiënten traden afwijkingen op in leverfuncties en bloedbeeld (zie ook bijlage C).

Kinderen

De laatste jaren zijn twee studies over MMF bij kinderen met ernstig CE gepubliceerd. [Heller 2007, Waxweiler 2011] Heller et al. beschrijven de retrospectieve resultaten van 14 kinderen met ernstig CE (2-16 jaar) die langere tijd behandeld werden met MMF in een dosering van 40-50 mg/kg/dag in jonge kinderen en 30-40 mg/kg/dag bij de oudere kinderen. [Heller 2007] Voor het bepalen van de klinische effectiviteit werden de volgende parameters beoordeeld: aangedane oppervlakte, roodheid, induratie/papels/oedeem, excoriaties en lichenificatie. Daarnaast werden subjectieve klachten vervolgd zoals jeuk, slaapstoornissen en kwaliteit van leven van patiënt en ouders. De overall-respons werd ingedeeld in: complete remissie, excellente effect (> 90% verbetering); goed effect (60-90% verbetering); inadequaat effect (< 60% verbetering). Bij 4/14 kinderen (29%) was er sprake van complete remissie, bij 4/14 kinderen (29%) was er > 90% verbetering, bij 5/14 (35%) kinderen was er 60-90% verbetering en bij 1 kind (7%) was er geen effect van de behandeling. Het maximale effect werd bereikt na 8-12 weken (gemiddeld 9 weken). Er traden nauwelijks subjectieve bijwerkingen op en het laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien. Ook op lange termijn (tot 24 maanden) werden geen bijwerkingen gemeld.

In de studie van Waxweiler et al. werden 12 van de 28 kinderen die aanvankelijk behandeld werden met AZA overgezet op MMF (20-40 mg/kg/dag). [Waxweiler 2011] Reden voor verandering van therapie waren: bijwerkingen op AZA (33%), onvoldoende effect op AZA (50%) of een combinatie van deze redenen (17%). Een significante verbetering werd gezien bij 8/12 kinderen (66%); de andere 4 kinderen toonden geen verbetering. Bij één patiënt moest de dosering aangepast worden in verband met laboratoriumafwijkingen. Aangezien er geen interval was tussen de behandeling met AZA en MMF kan een laat effect van AZA in deze groep niet uitgesloten worden (zie ook bijlage C).

Mycofenolzuur (MPA)

Effectiviteit

Volwassenen

De RCT van Haeck et al. is een observer-geblindeerde gerandomiseerde studie waarin bij 50 volwassen patiënten met ernstig CE de lange termijn behandeling met MPA (2 dd. 720 mg) vergeleken werd met CsA (3 mg/kg/dag). [Haeck 2011] Het effect van de behandeling werd gemeten m.b.v. klinische scores (objectieve SCORAD) en serum TARC levels. In de eerste 10 weken na randomisatie waren zowel objectieve SCORAD waarden als serum TARC waarden hoger in de MPA-groep dan in de CsA-groep (verschil 6.6 punten, 95% CI 1.5-11.7). Bovendien hadden 7/24 patiënten in de MPA-groep rescue medicatie nodig in de vorm van een korte kuur prednison. Na circa 4 maanden was de ziekteactiviteit vergelijkbaar in beide groepen (verschil 0.8, 95% CI -4.4 tot 6.0). De effectiviteit van MPA op de lange termijn (na circa 4 maanden) lijkt dus vergelijkbaar met die van CsA, maar in de periode daarvoor is CsA effectiever. Na staken van de studiemedicatie bleek er geen toename van de ziekteactiviteit gemeten tot 3 maanden na staken. In de MPA-groep werden geen laboratoriumafwijkingen gevonden. De meest voorkomende subjectieve bijwerkingen waren moeheid en hoofdpijn, ernstige bijwerkingen werden niet waargenomen. Het aantal opgetreden bijwerkingen per week in de MPA-groep was 4.5%, met een percentage uitvallers van 0.3% per week tot gevolg.

In een open prospectieve studie werden 10 volwassen patiënten met ernstig CE behandeld met MPA gedurende 6 maanden. [van Velsen 2009] Alle patiënten waren eerder behandeld

met orale immunosuppressiva (met name CsA) maar moesten deze middelen staken vanwege bijwerkingen (N=8) of onvoldoende respons/ineffectiviteit (N=2). Het effect van de behandeling werd gemeten m.b.v. klinische scores (SCORAD en LSS ernst en uitgebreidheid) en serum TARC levels. Er bleek sprake van een significante daling van alle parameters gemeten na 2, 4 en 6 maanden t.o.v. voor start behandeling: SCORAD ($p=0.04$), LSS ernst ($p=0.01$), LSS uitgebreidheid ($p=0.01$), TARC ($p=0.03$) en serum IgE ($p=0.05$). De bijwerkingen waren over het algemeen mild en er traden geen laboratoriumafwijkingen op (zie ook bijlage C).

Van der Schaft et al. voerden een retrospectieve drug survival analyse uit bij patiënten met CE die tussen 1995 en December 2013 werden behandeld met AZA of met enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) in het UMC Utrecht en het UMC Groningen. [van der Schaft 2016] Vierentachtig patiënten die behandeld waren met EC-MPS (mediane behandelduur 324 dagen, range 14-1095) werden geëvalueerd. Na 1, 2 en 3 jaar waren de percentages van patiënten die nog EC-MPS gebruikten respectievelijk 45%, 36% en 27%. Tweeëntwintig patiënten (26%) werden nog behandeld met EC-MPS op het moment van data lock in december 2013. 'Eczeem onder controle' was de reden voor het stoppen van de therapie in 6%, 15% en 28% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. Bijwerkingen waren de redenen voor het stoppen van de therapie in 20%, 20% en 23% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. Ineffectiviteit was reden van stoppen van de therapie in 40%, 47% en 51% na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. De algemene drug survival van EC-MPS en de bijwerkingen drug survival gaven een beter beeld in EC-MPS dan in AZA (respectievelijk $p=0.04$ en $p=0.01$).

Kinderen

Er zijn nog geen studies verschenen naar de ervaringen met MPA bij kinderen.

Veiligheid

De meest voorkomende bijwerkingen tijdens het gebruik van MMF zijn gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree, buikpijn), hematologische bijwerkingen (leukopenie, trombopenie, anemie) en moeheid en hoofdpijn. De gastro-intestinale bijwerkingen en hoofdpijn en moeheid zijn niet dosisafhankelijk en lijken de therapietrouw niet negatief te beïnvloeden. [Sidbury 2014] Daarnaast is er een verhoogde infectiegevoeligheid (candidiasis, herpesinfecties van de huid). Vanuit de transplantatiegeneeskunde is bekend dat de enteric-coated vorm MPA gepaard gaat met duidelijk minder gastro-intestinale bijwerkingen. Bij gastro-intestinale bijwerkingen bij MMF kan MPA worden overwogen. De lange termijn studie van van der Schaft toonde dat bijwerkingen de reden waren voor het stoppen van de therapie in 20%, 20% en 23% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. [van der Schaft 2016]

Instructies voor gebruik

Dosering

Volwassenen

MMF

De in de literatuur meest gebruikte onderhoudsdosering is 2 dd. 1000 mg. [Neuber 2000, Grundmann-Kollmann 1999] Soms wordt gestart met een lagere dosering (bv 2 dd. 500 tot 750 mg); indien er geen bijwerkingen optreden wordt na 1 week de dosering verhoogd tot 2 dd. 1000 mg.

MPA

De aanbevolen dosering is 2 dd. 720 mg, zoals gebruikt werd in de studies.

Kinderen

De aanbevolen dosering van MMF bij kinderen is te vinden via het [kinderformularium](#). Er is geen dosering specifiek voor de behandeling van CE bekend, voor start met behandeling is het aan te raden om te overleggen met de kinderarts en zo nodig te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum.

Bijwerkingen

Tabel 12. Overzicht bijwerkingen MMF

Zeer frequent	Sepsis, gastro-intestinale candidiasis, urineweginfectie, herpes simplex, herpes zoster, leukopenie, trombocytopenie, anemie, braken, abdominale pijn, diarree, misselijkheid
Frequent	Pneumonie, influenza, luchtweginfectie, luchtweg moniliasis, gastro-intestinale infectie, candidiasis, gastro-enteritis, infectie, bronchitis, faryngitis, sinusitis, schimmelinfectie van de huid, huid, candidiasis, vaginale candidiasis, rhinitis, huidkanker, benigne neoplasmata van de huid, pancytopenie, leukocytose, acidose, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hyperglycemie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperuricemie, jicht, anorexie, agitatie, verwarring, depressie, angst, abnormaal denken, slapeloosheid, convulsie, hypertonie, tremor, slaperigheid, myasthenisch syndroom, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie, tachycardie, hypotensie, hypertensie, vasodilatatie, pleurale effusie, dyspneu, hoest, gastro-intestinale bloeding, peritonitis, ileus, colitis, maagzweer, duodenale zweer, gastritis, oesofagitis, stomatitis, obstipatie, dyspepsie, flatulentie, oprispingen, hepatitis, geelzucht, hyperbilirubinemie, huid hypertrofie, uitslag, acne, alopecia, artralgie, nierinsufficiëntie, oedeem, pyrexie, rillingen, pijn, malaise, astenie, verhoogde leverenzymen, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd bloedureum, verhoogd bloedalkalinefosfatase, gewichtsafname

Bron: SmPC tekst 2016

Zie ook: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/mycofenolaatmofetil>

Tabel 13. Overzicht bijwerkingen MPA

Zeer frequent	Virale, bacteriële en schimmelinfecties, leukopenie, hypocalciëmie, hypokaliëmie, hyperuricemie, hypertensie, diarree, artralgie
Frequent	Infecties van de bovenste luchtwegen, longontsteking, anemie, trombocytopenie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie, duizeligheid, hoofdpijn, hypotensie, hoest, dyspneu, abdominale distensie, buikpijn, constipatie, dyspepsie, flatulentie, gastritis, misselijkheid, braken, abnormale leverfunctietesten, acne, pruritus, myalgie, bloed creatinine verhoogd, vermoeidheid, pyrexie
Incidenteel	Wondinfectie, sepsis, osteomyelitis, huid papilloom, BCC, Karposi-saroom, lymfoproliferatieve aandoeningen, PCC, lymfopenie, neutropenie, lymfadenopathie, anorexie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypofosfatemie, abnormale dromen, waandenkbeelden, slapeloosheid, tremor, conjunctivitis, wazig zien, tachycardie, ventriculaire extrasystolen, lymfokèle, interstitiële longziekte, pulmonale congestie, piepende ademhaling, longoedeem, gevoelige buik, gastro-intestinale bloeding, oprispingen, halitose,

	ileus, zwerende lippen, oesofagitis, subileus, verkleuring van de tong, droge mond, gastro-oesofageale reflux ziekte, tandvleeshyperplasie, pancreatitis, verstopping in de ductus parotideus, maagulcus, peritonitis, haaruitval, artritis, rugpijn, spierkrampen, hematurie, renale tubulusnecrose, urethrastrictuur, impotentie, griepachtige verschijnselen, oedeem in de onderste ledematen, pijn, koortsrillingen, dorst, zwakte, contusie
--	--

Bron: SmPC tekst 2015

Zie ook: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/mycopenolzuur>

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor MMF of MPA of één van de hulpstoffen
 - zwangerschap, een actieve kinderwens (zowel man als vrouw, tot 3 maanden na de behandeling met MMF/MPA)
 - borstvoeding
 - gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins
- [SmPC tekst; Sidbury 2014]

Relatieve contra-indicaties

Ook gelden de standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J/cm² of 150-200 behandelingen). Carcinoma in situ in de voorgeschiedenis. Leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliëmie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Houdt rekening met risico's bij gelijktijdige behandeling met nefro- en/of hepatotxische geneesmiddelen en/of andere immunosuppressiva (zie geneesmiddeleninteracties).

Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder CellCept, bestaat een toegenomen risico van het ontwikkelen van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.8). Het risico lijkt meer gerelateerd aan de intensiteit en duur van de immuunsuppressie dan aan het gebruik van een specifiek middel.

Bepaalde blootstelling aan zonlicht en UV-licht door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor, dient als algemeen advies gegeven te worden om het risico van huidkanker te minimaliseren. [SmPC tekst]

Interacties

Gelijktijdige behandeling met fototherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke foto carcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

MMF

Bij vaccinatie met een levend verzwakt virus is er een risico van mogelijk ernstig (fataal) verloopende algemene systemische ziekte. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van MMF. Antibiotica die β -glucuronidase-producerende bacteriën in het maag-darmkanaal elimineren (bv, aminoglycoside-, cefalosporine-, fluorquinolon- en penicilline-antibiotica) kunnen de spiegel van mycopenolzuur verlagen (blootstelling neemt met 40% af). Bij combinatie met orale ciprofloxacine of amoxicilline met clavulaanzuur kan gedurende de eerste dagen de dalspiegel van mycopenolzuur tot 50% afnemen; bij continueren van de kuur nam dit effect af. MMF verhoogt de plasmaconcentratie van aciclovir en vice versa en mogelijk ook van andere

geneesmiddelen die renaal tubulair worden uitgescheiden. Gelijktijdige inname met antacida en protonpompremmers vermindert mogelijk de resorptie van MMF. Colestyramine vermindert ook de resorptie van MMF. De plasmaconcentratie van MMF kan toenemen bij het staken van een gelijktijdige behandeling met CsA. De concentratie MMF neemt af bij gelijktijdig gebruik met rifampicine. Het wordt aanbevolen MMF niet gelijktijdig met azathioprine toe te dienen omdat een dergelijke combinatie niet is onderzocht. De baten/risico-verhouding van mycofenolaatmofetyl in combinatie met tacrolimus of sirolimus is niet vastgesteld. [SmPC tekst]

Voor zowel MMF als MPA geldt: Door concurrentie bij de tubulaire uitscheiding verhoogt mycofenolzuurglycuronide de plasmaconcentratie van aciclovir en vice versa, en mogelijk ook van andere geneesmiddelen die renaal tubulair worden uitgescheiden, zoals ganciclovir, valganciclovir en valaciclovir. [Farmacotherapeutisch Kompas]

MPA

Chronisch dagelijks gebruik van magnesium- en aluminium-bevattende antacida in combinatie met MPA wordt afgeraden vanwege de mogelijkheid van een verminderde mycofenolzuurblootstelling en verminderde werkzaamheid. Galzuurbindende geneesmiddelen of therapieën kunnen de MPA-blootstelling en werkzaamheid verminderen. Levend vaccin dient niet te worden toegediend aan patiënten met een verminderde immuunrespons. [SmPC tekst]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Zie het kopje 'Risico's bij een kindwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE'.

Monitoring

Bij voorschrijven van MMF/MPA is goede inspectie van de huid (ziekte-ernst en controle voor cutane maligniteit) en intensieve bloedcontroles voor de veiligheid noodzakelijk. De werkgroep is van mening dat monitoring het volgende dient in te houden:

- Bij de start en bij ieder vervolgschouw worden de volgende meetinstrumenten sterk aanbevolen: Investigator Global Assessment, IGA (zes-puntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem) en de Numeric Rating Scale (NRS) jeuk (gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10).
- Aanvullend kunnen de EASI, POEM en DLQI gebruikt worden.
- Veiligheidslaboratorium (zie tabel 14).

Tabel 14. Monitoringsschema behandeling met MMF/MPA bij CE

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhouds-dosering (elke 3 mnd)
		4	8	12	
IGA en NRS jeuk*	x	x	x	x	x
Bloedonderzoek					
Hb, leukocyten, trombocyten	x	x	x	x	x
Leukocyten differentiatie	x	x	x	x	x
ALAT, γ-GT	x	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x	x
HIV[§]	x				
HBV/HCV[§]	x				

Zwangerschap[§]	x				
---------------------------------	---	--	--	--	--

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

[§] Uitsluiten (anamnestisch of testen)

Op indicatie: urinezuur

Conclusies

Mycofenolaatmofetyl (MMF)

Niveau 3	MMF is effectief en veilig is bij volwassenen met ernstig CE (gedurende 8-10 weken). Ook bij patiënten die niet reageren op CsA kan MMF effectief zijn. Het bijwerkingenprofiel is mild. C Neuber 2000, Grundman-Kollmann 2001
Niveau 3	Op basis van twee kleine studies is MMF effectief bij kinderen >2 jaar met ernstig CE. Op lange termijn (tot 24 maanden) worden geen bijwerkingen gemeld. C Heller 2007, Waxweiler 2011

Mycofenolzuur (MPA)

Niveau 1	Er zijn aanwijzingen dat MPA effectief en veilig is bij volwassenen met ernstig CE (gedurende maximaal 30 weken). Ook bij patiënten die niet reageren op CsA kan MPA effectief zijn. Het bijwerkingenprofiel op is mild. A1 Roekevisch 2014 A2 Haeck 2011 C van Velsen 2009, van der Schaft 2016
Niveau 4	Studies over de effectiviteit en veiligheid van MPA bij kinderen ontbreken vooralsnog. D Mening werkgroep
Niveau 3	Lange termijn studies (>30 weken) naar de effectiviteit en veiligheid van MMF en MPA zijn schaars. Op lange termijn kan MPA effectief zijn. C van der Schaft 2016 D Mening werkgroep

Overige overwegingen

Er zijn zeer weinig gegevens uit RCTs beschikbaar over het langdurig gebruik (> 30 weken) van MMF/MPA bij CE. Er zijn de laatste jaren steeds meer studies verschenen met langere termijn follow-up (>24 weken en > 1 jaar). Dagelijkse praktijk studies laten zien dat MPA overwogen worden voor lange termijn behandeling (> 1 jaar). Een maximale behandelduur kan niet aangegeven worden. Voorwaarde voor lange termijn behandeling is het consequent blijven vervolgen (1x/3 maanden) van laboratoriumonderzoek en regelmatige inspectie op huidmaligniteiten.

(Zie ook de 'Kennislacunes' in bijlage G).

Aanbevelingen

Zowel mycofenolaatmofetyl als enteric-coated mycofenolzuur kunnen overwogen worden als off-label behandeling bij volwassen patiënten met ernstig CE die niet voldoende kunnen worden behandeld met topicale therapie. Bij kinderen is tot nu toe alleen beperkte ervaring met mycofenolaatmofetyl (kinderen >2 jaar). Het klinisch effect van mycofenolaatmofetyl en enteric-coated mycofenolzuur treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op.

Mycofenolaatmofetyl/enteric-coated mycofenolzuur kan worden gebruikt voor langdurige therapie, echter literatuur naar lange termijneffecten (>30 weken) is schaars.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Literatuur

- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krahn G, Kaufmann R, Peter RU, Kerscher M. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetyl. Br J Dermatol 1999;141:175-6.
- Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetyl for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. Br J Dermatol. 2007 Jul;157(1):127-32. Epub 2007 May 8.
- Haeck IM, Knol MJ, Ten BO, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. 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(6):1074-84
- Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetyl. Br J Dermatol 2000;143:385-91.
- NVDV Richtlijn Psoriasis 2017: via www.nvdv.nl
- Roekevisch E, Spuls PH, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Systemic Treatments for moderate-to-severe Atopic Dermatitis: a Systematic Review. 2014;133(2):429-438
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):327-49.
- Van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2016;175:199-202.
- SmPC tekst. www.geneesmiddeleninformatiebank.nl
- van Velsen SG, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. First experience with enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic) in severe recalcitrant adult atopic dermatitis: an open label study. Br J Dermatol. 2009 Mar;160(3):687-91.
- Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetyl. Pediatr Dermatol. 2011 Nov-Dec;28(6):689-94.

Methotrexaat (MTX) (off-label) (2019)

Wat is de effectiviteit en veiligheid van MTX bij de behandeling van CE?

Inleiding

Methotrexaat (MTX) is een foliumzuurantagonist en is in het verleden al effectief gebleken bij chronische inflammatoire ziektes zoals psoriasis en reumatoïde artritis. MTX is niet geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE in Nederland maar wordt voor deze indicatie wel regelmatig off-label voorgeschreven.

Methoden en resultaten

Voor deze paragraaf is, behalve van de resultaten van de search (bijlage B), ook gebruik gemaakt van de systematic review van Roekevisch et al. [Roekevisch 2014] en de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents'. [Sidbury 2014]

De systematic review van Roekevisch et al. beschreef één RCT over MTX bij volwassen patiënten, waarbij MTX werd vergeleken met AZA. [Schram 2011] Eerder verschenen een prospectieve open studie en een retrospectieve studie. [Weatherhead 2007, Lyakhovitsky 2010] die in de richtlijn werden geïnccludeerd.

Voor de modulaire richtlijn herziening in 2019 werd een update van de search verricht (zie bijlage B) waarna een RCT van Guijon et al. over effectiviteit [Goujon 2017] en een drug survival studie [Politiek 2016] werden geïnccludeerd. Als vervolg op de RCT uit 2011 van Schram et al. werden de 2- en 5-jarige vervolgdta van de studie van Schram et al. bekeken. [Gerbens 2017, Roekevisch 2018]

Daarnaast werden voor de behandeling bij kinderen één RCTs [El-Khalawany 2013] en één prospectieve gerandomiseerde studie [Deo 2014] geïnccludeerd.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Effectiviteit en Veiligheid

Volwassenen

Schram et al. vergeleken MTX met AZA in een gerandomiseerde studie bij 42 volwassen patiënten met ernstig CE. [Schram 2011] De patiënten werden 12 weken behandeld met een dosering MTX die varieerde tussen 10-22.5 mg/week. Na 12 weken was de gemiddelde daling in SCORAD in de MTX groep 42% t.o.v. baseline. Er was sprake van een verbetering van kwaliteit van leven van 24% (Skindex). Achttien patiënten continueerden de MTX na 12 weken, en na 24 weken was de gemiddelde daling van de SCORAD in deze groep 48% t.o.v. baseline. Drie patiënten in de MTX groep (15%) hadden een exacerbatie tijdens de behandeling.

Roekevisch et al. en Gerbens et al. vergeleken als vervolg op bovenstaande studie van Schram et al. de respectievelijk, 2- en 5-jaar follow up van MTX en AZA. De studies tonen aan dat MTX op de langere termijn geschikte en veilige optie voor de behandeling van volwassenen met ernstige CE is. [Roekevisch 2018, Gerbens 2017] Na 2 jaar werden er nog 10 patiënten met MTX behandeld. Twee jaar na baseline, werd een totale SCORAD-reductie van 67% in de MTX gezien. [Roekevisch 2018] Na 5 jaar hebben 27 van de 35 patiënten de follow up afgerond. Na 5 jaar follow up was de totale SCORAD-reductie voor beide groepen gelijk (52.8% voor MTX en 53.8% voor AZA). Na 5 jaar werd een langere drugsurvival voor MTX gezien, maar survival was voor beide groepen laag: 5 patiënten van de MTX (allen vanaf baseline) en 3 patiënten van de AZA groep behandeld met de behandeling waarvoor zij gerandomiseerd waren. [Gerbens 2017]

De meest voorkomende bijwerkingen die Schram et al. beschreven waren infecties (70 %), gastro-intestinale bijwerkingen (55 %) en laboratoriumafwijkingen (haemogram; leverfuncties) (30 %; 35 %). Het aantal bijwerkingen per week was 23.5%. Bij slechts één patiënt moest de behandeling gestaakt worden vanwege bijwerkingen, bij twee patiënten

werd de dosering aangepast. Er werden geen ernstige bijwerkingen gevonden, ook niet na 24 weken. Het klinisch effect van MTX in deze studie was vergelijkbaar met AZA (dosering 1.5-2.5 mg/kg/dag). [Schram 2011]

Goujon et al. vergeleken MTX met CsA in patiënten met matig-tot-ernstig CE in hun multi-center studie. [Goujon 2017] Patiënten werden gerandomiseerd en behandeld met MTX (50 patiënten, 15 mg/week) of CsA (47 patiënten, 2.5 mg/kg/dag) gedurende 8 weken. Lokale corticosteroïden mochten gedurende de eerste 4 weken gebruikt worden maar werden daarna gestaakt. Het primaire eindpunt in deze studie was het bereiken van een 50% reductie van de SCORAD scores (SCORAD50) in week 8. Wanneer dit niet bereikt werd, dan werd de dosering MTX verhoogd naar 25 mg/week en CsA naar 5 mg/kg/dag gedurende de volgende 16 weken. Secundaire uitkomstmaten waren 50% reductie van de EASI score (EASI50) en SCORAD50 op ieder consult.

Na 8 weken had 8% van de patiënten in de MTX groep en 42% van de patiënten in de CsA-groep het primaire eindpunt (SCORAD50) gehaald. De EASI50 werd gehaald in week 20 bij 92% van de MTX patiënten en 87% van de CsA patiënten.

Behandeling gerelateerde bijwerkingen werden vaker gezien bij CsA ($p < 0.0001$).

Hypertensie werd gezien bij 3 patiënten in de CsA-groep. Zestien neuromusculaire bijwerkingen en 11 dermatologische bijwerkingen werden in de CsA-groep gerapporteerd, vergeleken met 7 en 1 in de MTX arm. In de CsA-groep werd 1 serious adverse event gezien (ziekenhuisopname door exacerbatie eczeem). In de MTX groep werd geen myelosuppressie gezien, maar moesten wel 2 patiënten de behandeling staken door bijwerkingen (leverenzym afwijkingen en lymfopenie).

De eerste prospectieve open studie met MTX bij volwassen patiënten met matig tot ernstig CE is gepubliceerd in 2007. [Weatherhead 2007] In deze studie werden 12 patiënten 24 weken behandeld met MTX: na een testdosering van 5 mg/week werd een opklimmend doseerschema gehanteerd vanaf 10 mg/week. De mediane dosering was 15 mg/week. De gemiddelde verbetering in SASSAD-score na 24 weken was 52% ten opzichte van baseline. Tevens was er een significante verbetering in kwaliteit van leven, aangedaan lichaamsoppervlak en VAS-scores voor slapeloosheid en jeuk. Duidelijke klinische verbetering werd gemeten vanaf 12 weken na aanvang van de therapie. Eén patiënt heeft de behandeling gestaakt vanwege bijwerkingen. Een relaps na staken werd gezien bij één patiënt binnen 2 weken, herstart van MTX gaf goed resultaat.

In een retrospectieve studie bij 20 volwassen patiënten met matig tot ernstig CE werd het klinisch effect van 8-12 weken behandeling met MTX (10-25 mg/week) onderzocht. [Lyakhovitsky 2010] Zestien van de 20 patiënten vertoonden een goede klinische respons gemeten met SCORAD, 4 patiënten werden geclassificeerd als non-responders. De tijdsduur van start tot klinische verbetering varieerde van 2 weken tot 3 maanden. Gastro-intestinale bijwerkingen en/of leverfunctiestoornissen werden gevonden bij 5 patiënten, waarvan 3 patiënten de MTX tijdelijk moesten staken. De behandeling was effectiever bij de late onset CE patiënten dan bij patiënten met CE sinds de kinderleeftijd (zie ook bijlage C).

De studie van Politiek et al. toont een drug survival analyse van 89 patiënten met CE die in het UMC Utrecht en het UMC Groningen in de periode 1997 tot februari 2015 werden behandeld met methotrexaat. [Politiek 2016] De startdosering was 5-10 mg MTX per week, waarna de dosering werd verhoogd tot maximaal 25 mg/week. Sommige patiënten werden tevens behandeld met prednison in de opstartfase, tijdens een crisisinterventie of tijdens de gehele MTX-behandeling. Een retrospectieve Physician's Global Assessment (PGA) werd bepaald. De mediane behandelduur was 223 dagen. 49% van de patiënten toonde een goede respons op MTX op het moment van stoppen van de behandeling of data lock in februari 2015. Drug survival na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar was respectievelijk 73%, 41% en 34%. Bijwerkingen (25%) en ineffectiviteit (15%) waren de voornaamste redenen om de behandeling met methotrexaat te staken. Een hogere onderhoudsdosering was geassocieerd met een lagere uitval door ineffectiviteit, maar een hogere uitval door bijwerkingen.

Kinderen

In een prospectieve gerandomiseerde studie bij 40 kinderen (8-14 jaar) met ernstig CE werd MTX 7.5 mg/week) vergeleken met CsA (2,5 mg/kg/dag). [El-Khalawany 2013] Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling in de MTX groep vergelijkbaar met die in de CsA-groep (26.25 vs. 25.02 punten in de SCORAD). In beide groepen werd het maximale effect pas na 12 weken bereikt. De bijwerkingen in beide groepen waren over het algemeen mild en vergelijkbaar. Meest voorkomende bijwerkingen waren moeheid, anemie, leukopenie, hoofdpijn en gastro-intestinale bijwerkingen (laatste wel meer bij MTX). De bijwerkingen resulteerden niet in onderbreken van de behandeling of dosisreductie.

Deo et al. voerden een retrospectieve analyse uit van 31 kinderen en adolescenten (leeftijd <18 jaar) met CE die tussen januari 2005 en april 2010 behandeld waren met MTX in Hamilton, Nieuw Zeeland. [Deo 2014] De startdosering was 5 mg/week voor patiënten in de leeftijd 0-5 jaar, 10 mg/week voor patiënten in de leeftijd 6-10 jaar en 15 mg/week voor de patiënten van 11 en ouder. Een eigen scoringssysteem werd gebruikt, gebaseerd op subjectief commentaar in het patiëntendossier. De mediane behandelduur was 9.5 maanden. De gemiddelde behandelduur van patiënten die goed reageerde op MTX behandeling was 14 maanden (range 2-38 maanden). Klinische verbetering werd gezien na 8-12 weken na start. MTX was effectief in 75% en zeer effectief in 25% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid (4 patiënten, 14%) en niet significante stijging van de leverenzymen (4 patiënten, 14%). Een normocytaire anemie werd gezien bij 2 patiënten. Bij twee patiënten werd een serieuze infectie geconstateerd (pyelonephritis en viraal geïnduceerde astma-exacerbatie), maar beiden werden niet als gevolg van het MTX gebruik gezien. De auteurs concluderen dat de behandeling met lage doseringen MTX veilig is en goed verdragen wordt.

Instructies voor gebruik

Dosering

Volwassenen

Op basis van expert-opinie wordt voor volwassenen een startdosering van 15 mg MTX/week voor gezonde, jonge patiënten geadviseerd. Bij oudere patiënten of bij patiënten met comorbiditeiten kan een startdosering van 7.5-10 mg MTX/week worden gegeven. Bij een matig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring 20–50 ml/min) de dosering aanpassen tot 50% van de normale dosering. Na de startdosering wordt na 4 weken lab-controle geadviseerd. Als na 8 weken geen afwijkingen worden gevonden kan bij onvoldoende effect de dosering opgehoogd worden tot een maximum van 30 mg/week. [NVDV Richtlijn Psoriasis 2017]

Naast het éénwekelijks doseerschema kan ook gedoseerd worden volgens het Weinstein schema waarbij één dosis verdeeld wordt over drie gelijke dosis, ieder twaalf uur na elkaar ingenomen. Er wordt gerapporteerd dat inname in Weinstein-schema minder (gastro-intestinale) bijwerkingen geeft, echter het bewijs hiervoor is laag. [NVDV richtlijn psoriasis 2017]

Bij bijwerkingen bij tabletgebruik (gastro-intestinaal) kan het ook raadzaam zijn om eventueel op subcutane injecties over te gaan. Bij de overschakeling van orale toediening naar parenterale toediening kan een dosisverlaging vereist zijn vanwege de variabele biologische beschikbaarheid van methotrexaat na orale toediening. [SmPC tekst]

Foliumzuursuppletie wordt aanbevolen bij alle CE patiënten met MTX therapie, om de kans op hematologische en gastro-intestinale toxiciteit te verminderen. Geadviseerd wordt 5 mg foliumzuur eenmaal per week, ten minste 24 uur na MTX inname indien dosering MTX <15 mg per week. Bij een dosering ≥ 15 mg MTX per week wordt de dosering foliumzuur verhoogd naar 10 mg per week, ten minste 24 uur na MTX inname. [NVDV Richtlijn Psoriasis 2017]

Kinderen

Voor kinderen van 2 tot 18 jaar wordt een dosering van 0,2 – 0,4 mg/kg/dosis 1x per week geadviseerd. De genoemde dosering is conform de dosering bij psoriasis volgens het [kinderformularium](#), er is geen dosering specifiek voor de behandeling van CE bekend. Als suppletie wordt foliumzuur in een dosering van 5-10 mg 24 uur na MTX inname geadviseerd. [Kinderformularium 2019]. Voor start van de behandeling dient overlegd te worden met een kinderarts met ruime ervaring met het voorschrijven van MTX (kinderreumatoloog).

Bijwerkingen

De prevalentie en ernst van de bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosering en het doseringsschema. Wanneer bijwerkingen optreden, moet de dosering eventueel worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken. Ook kunnen maatregelen worden genomen, zoals het suppleren van folinezuur bij overdosering. De twee belangrijkste bijwerkingen geassocieerd met MTX behandeling zijn beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit.

Tabel 15. Overzicht bijwerkingen MTX*

Zeer frequent	Verlies van eetlust, nausea, braken, buikpijn, inflammatie en ulceratie van de slijmvliezen van mond en keel, stijging van leverenzymen (ALAT, ASAT, alkalisch fosfatase en bilirubine)
Frequent	Leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid, paresthesie, pulmonale complicaties te wijten aan interstitiële alveolitis/ pneumonitis en gerelateerde sterfgevallen, diarree, exantheem, erytheem, jeuk
Incidenteel	Na intramusculair gebruik van methotrexaat, kunnen lokale bijwerkingen (brandend gevoel) of beschadigingen (vorming van steriele abscessen, vernietiging van vetweefsel) voorkomen op de injectieplaats, inflammatie en ulceratie van de vagina, foetale malformaties, inflammatie en ulceratie van de blaas (mogelijk met hematurie), dysurie, artralgie, myalgie, osteoporose, urticaria, fotosensibiliteit, toegenomen huidpigmentatie, haaruitval, nodulose, pijnlijke laesies van psoriasis plaques, ernstige toxische reacties: herpetiforme huideruptie, StevensJohnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), ontwikkeling van steatose, fibrose en cirrose :daling van serumalbumine, gastrointestinale ulcera en bloeding, pancreatitis, longfibrose, pleura-effusie, vasculitis (als ernstig toxisch symptoom), hemiparese, vertigo, verwarring, convulsies, leukoencefalopathie/encefalopathie (bij parenterale toediening), depressie, diabetes mellitus, ernstige allergische reacties tot aan anafylactische shock, pancytopenie, agranulocytose, haematopoëtische stoornissen, individuele gevallen van lymfoom, herpes zoster
Zelden	Sepsis, megaloblastische anemie, stemmings – wisselingen, voorbijgaande stoornissen in perceptie, parese, spraakstoornissen, waaronder dysartria en afasie, ernstige visusstoornissen (wazig of troebel zicht), ernstige dysopia van onbekende oorzaak, hypotensie, tromboembolieën, faryngitis, respiratoir arrest, enteritis, melaena gingivitis, acute hepatitis en hepatotoxiciteit, toegenomen pigment veranderingen van de nagels, onycholyse, acne, petechiën, ecchymosen, erythema multiforme, erythemateuze erupties, stressfractuur, azotemie, abortus, oligospermie, menstruatiestoornissen, die terugkeren naar normaal aan het einde van de behandeling,
Zeer zelden	Koorts, verstoorde ovogenese, spermatogenese, verlies van libido, impotentie, vaginale afscheiding, infertiliteit, foetale sterfte, proteïnurie, acute paronychia, furunculose, telangiëctasie, acute levernecrose, hematemesis, pneumocystis carinii-pneumonie, chronisch obstructief longlijden, bronchiale astma, pericarditis, pericardeffusie,

	pericardtamponade, conjunctivitis, pijn, myasthenia in de extremiteiten, dysgeusie, veranderingen van de smaakzin (metaalsmaak), acute aseptische meningitis met meningisme (paralyse, braken), hypogammaglobulinemie, ernstig verloop van beenmergdepressie, aplastische anemie, herpes simplex, hepatitis
--	---

**Voor bijwerkingen bij kinderen raadpleeg het kinderformularium*

Bron: SmPC tekst 2015

Zie ook: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/methotrexaat>

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
 - ernstig verminderde leverfunctie, als de bilirubinespiegel > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) bedraagt
 - alcoholmisbruik
 - ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 20 ml/min, of serum creatinine waarden boven 2 mg/dl)
 - reeds bestaande bloeddyscrasieën, zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie
 - immunodeficiëntie
 - ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose en HIV
 - ulcera in de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale ulceratieve aandoening,
 - zwangerschap, borstvoeding
 - gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins
- [SmPC tekst]

Relatieve contra-indicaties

Ook gelden de standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J/cm² of 150-200 behandelingen). Carcinoma in situ in de voorgeschiedenis. Leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliëmie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Houdt rekening met risico's bij gelijktijdige behandeling met nefro- en/of hepatotoxische geneesmiddelen en/of andere immunosuppressiva (zie geneesmiddeleninteracties).

Ook maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom), gelijktijdige UV behandeling, gecontra-indiceerde comedatie, vaccinatie met levende vaccins en jicht.

Er kunnen maligne lymfomen ontstaan bij patiënten onder behandeling met een lage dosis MTX; in dat geval moet behandeling worden stopgezet. Als de lymfomen geen spontane regressie vertonen, moet een cytotoxische behandeling worden ingesteld. [SmPC tekst]

Monitoring

Bij voorschrijven van MTX is goede inspectie van de huid (ziekte-ernst en controle voor cutane maligniteit) en bloedcontroles voor de veiligheid noodzakelijk. De werkgroep is van mening dat monitoring het volgende dient in te houden:

- Bij de start en bij ieder vervolgconsult worden de volgende meetinstrumenten sterk aanbevolen: Investigator Global Assessment, IGA (zes-puntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem) en de Numeric Rating Scale (NRS) jeuk (gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10).
- Aanvullend kunnen de EASI, POEM en DLQI gebruikt worden.
- Veiligheidslaboratorium (zie tabel 16).
- PIINP monitoring wordt (in consensus met de NVMDL (Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen)) niet meer geadviseerd. Bij significante afwijkingen van ALAT/γ-GT dient verwezen te worden naar de MDL. [NVDV Psoriasis Richtlijn 2017]

NB. Onderstaand monitoringsschema werd opgesteld n.a.v. een initiatief vanuit de NVDV om de monitoring van MTX en CsA in de verschillende richtlijnen te uniformeren. Onderstaand schema werd opgesteld door de werkgroep 'uniformering monitoringsschema's methotrexaat en ciclosporine' in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR). Deze adviezen gelden niet voor kinderen. Hiervoor dient overlegd te worden met een kinderarts met ruime ervaring met voorschrijven van MTX (kinderreumatoloog).

Tabel 16. Monitoringsschema behandeling met MTX bij CE

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhouds-dosering (elke 3-6 mnd)
		< 4	8	12	
IGA en NRS*	x	x	x	x	x
Bloedonderzoek					
Hb, leukocyten, trombocyten	x	x	x	x	x
leukocyten differentiatie	x	x	x	x	x
ALAT, γ-GT	x	x	x	x	x
serum creatinine	x	x	x	x	x
Urinesediment**	x				
HIV[§]	x				
HBV/HCV[§]	x				
Zwangerschap[§]	x				
X-Thorax***	x				
<i>Grenswaarden: Leukocyten <3,0 x 10⁹/L; Trombocyten <100 x 10¹²/L; ALAT en/of γ-GT >2x de bovengrens van normaalwaarde → overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine > 130% boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosering aangepast te worden.</i>					

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

** Standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie.

*** De werkgroep adviseert na overleg met de NVALT dat er een baseline X-thorax van maximaal 6 maanden oud beschikbaar moet zijn ter vergelijking bij verdenking op MTX-pneumonitis.

[§]Uitsluiten (anamnestisch of testen)

Op indicatie: serum albumine (bijv. bij verdenking op hypoalbuminemie of bij patiënten die andere medicatie gebruiken met sterke binding aan serumalbumine), urinezuur

Interacties

Onderstaand slechts enkele van de vele bekende interacties van MTX met andere medicijnen. Voorafgaand aan een behandeling dienen de mogelijke interacties met andere medicijnen altijd te worden bekeken in het Farmacotherapeutisch Kompas, raadpleeg een apotheker voor advies bij twijfel of onduidelijkheid over mogelijke interacties.

Na absorptie bindt MTX deels aan serumalbumine. Medicatie zoals salicylaten, sulfonamiden, fenytoïne en sommige antibiotica (bv. Penicilline, tetracyclines, chlooramfenicol, trimetoprim), kunnen deze binding verminderen en vergroten daardoor het risico op MTX toxiciteit. Tubulaire secretie wordt geremd door probenecide en voorzichtigheid is geboden wanneer dit gecombineerd wordt met MTX. De combinatie met medicamenteuze therapieën met bekende nier- of lever toxiciteit, evenals alcohol, zouden moeten worden vermeden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd AZA of retinoïden gebruiken. Sommige non-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) kunnen MTX spiegels

verhogen en daardoor ook de MTX toxiciteit, vooral wanneer hoge doses MTX worden gegeven. Gelijktijdige behandeling met NSAIDs is relatief gecontra-indiceerd, het advies is om per patiënt naar de noodzaak te kijken en bij gelijktijdige behandeling het bloedbeeld, lever- en nierfunctie regelmatig te controleren. Gelijktijdige behandeling met fototherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA-schade en mogelijke fotocarcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Zie het kopje 'Risico's bij een kinderwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE'.

Het gebruik van MTX is gecontra-indiceerd bij zwangerschap gezien het teratogene effect. Zwangerschap moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling. [Farmacotherapeutisch Kompas] Ook het geven van borstvoeding is gecontra-indiceerd. [Farmacotherapeutisch Kompas]

Conclusies

Niveau 1	MTX is effectief en veilig bij volwassen patiënten met ernstig CE (gedurende 12-24 weken). A1 Roekevisch 2014 A2 Schram 2011 C Politiek 2016, Weatherhead 2007, Lyakhovitsky 2009, Goujon 2017
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat MTX (gedurende 9-14 maanden) in lage dosering effectief en veilig is bij kinderen (>2 jaar) met ernstig CE. B El-Khalawany 2013 C Deo 2014
Niveau 3	Lange termijn studies (>24 weken) zijn schaars. Op lange termijn kan MTX effectief zijn. C Politiek 2016, Deo 2014 D Mening werkgroep

Overige overwegingen

Er is tot nu toe weinig literatuur beschikbaar over het langdurig gebruik (> 24 weken) van MTX bij CE. Gerandomiseerde studies met lange follow-up periode ontbreken. Er zijn de laatste jaren steeds meer studies verschenen met langere termijn follow-up (>24 weken en >1 jaar) bij de behandeling van volwassenen met ernstig CE. Tijdens het richtlijnproces, na de vernieuwde search, verschenen in 2018 nog twee publicaties. In deze 2 studies worden de 2-jaars [Roekevisch 2018] en 5-jaars [Gerbens 2018] follow-up data beschreven van de al eerder beschreven studie van Schram et al., waarin in een gerandomiseerde trial methotrexaat werd vergeleken met azathioprine. De conclusies van deze studies, hoewel met kleine patiënten aantallen, sluiten aan bij de eerdere conclusies van Schram et al. en andere publicaties, dat zowel azathioprine als methotrexaat effectief kunnen zijn voor de lange termijn behandeling (>1 jaar) van CE (SCORAD reductie na 5 jaar 53% bij MTX en 54% bij AZA.). [Gerbens 2018]

Een maximale behandelduur kan niet aangegeven worden. Voorwaarde voor lange termijn behandeling is het consequent blijven vervolgen van bloedbeeld, en leverwaarden. Voorts is er ruime ervaring met langdurige behandeling met MTX bij psoriasis (zie ook de 'Kennislacunes' in bijlage G).

Aanbevelingen

Methotrexaat kan worden overwogen als off-label behandeling bij volwassenen en kinderen > 2 jaar met constitutioneel eczeem die niet voldoende kunnen worden behandeld met topicale therapie. Het klinisch effect treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op.

Methotrexaat kan worden overwogen voor langdurige behandeling (> 1 jaar) maar patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Op basis van expertopinie adviseren we inname in één wekelijkse orale dosis daar dit de therapietrouw vergroot. Bij gastro-intestinale klachten kan inname via injecties of volgens het Weinsteinschema mogelijk verlichting geven. Om vergissing in dosering te voorkomen wordt geadviseerd alleen tabletten van 2,5 mg MTX voor te schrijven.

Literatuur

- Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol* 2014;53:1037-41.
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a 174ulticentre experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013;172(3):351-6.
- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD et al. Methotrexate and azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year follow up study of a randomised controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018; 178(6):1288-1296.
- Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 2: 562-69.e.
- <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/242/methotrexaat>, geraadpleegd in juli 2019
- Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, Shpiro D, Trau H. Low-dose Methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(1):43-9.
- NVDV Richtlijn Psoriasis 2017: www.nvdv.nl
- Politiek K, van der Schaft J, Coenraads PJ, et al. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;174:201-3.
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438
- Roekevisch E, Schram ME, Leeflang MMG et al. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):825-827.
- Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of Methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2011; 128(2):353-9.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. 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(2):327-49.
- Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of Methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):346-51.

Orale corticosteroïden (2019)

Wat is de effectiviteit van orale corticosteroïden bij CE?

Inleiding

Orale corticosteroïden hebben een breed anti-inflammatoir effect en worden op grote schaal gebruikt bij de behandeling van verschillende atopische aandoeningen, waaronder CE. In de dagelijkse praktijk worden orale corticosteroïden vaak gebruikt voor (kortdurende) behandeling van CE exacerbaties vanwege het snelle en krachtige effect. In de literatuur is echter nauwelijks wetenschappelijk bewijs te vinden voor dit veel gebruikte middel.

Methoden en resultaten

Voor deze paragraaf werd naast de systematische review van Roekevisch et al. zoals beschreven in de inleiding van dit hoofdstuk, ook gebruik gemaakt van de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents'. [Roekevisch 2014, Sidbury 2014]

De systematische review van Roekevisch et al. beschreef één RCT over orale corticosteroïden bij volwassen patiënten met CE [Schmitt 2010] en twee kleine RCTs over de behandeling met orale corticosteroïden bij kinderen met CE. [Heddle 1984, La Rosa 1995]

Bij de update van het hoofdstuk 'systemische immunosuppressieve therapie' in 2019 werd er geen nieuwe literatuur geïncorporeerd. De conclusies en aanbevelingen in deze paragraaf zijn daarmee gelijk aan de herziening uit 2014. Deze paragraaf is in deze herziening van 2019 alleen uitgebreid met informatie uit de SmPC teksten (2017) en uit het consensus document van het International Eczema Council (IEC). [Drucker 2018]

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Effectiviteit

Volwassenen

In de dubbelblind gerandomiseerde multicenter studie van Schmitt et al. werden 2 verschillende kortdurende behandelstrategieën vergeleken bij volwassen patiënten met ernstig CE en een exacerbatie van CE: een 2-weekse behandeling met prednisolon in een afbouwschema (start 0.5 tot 0.8 mg/kg/dag gevolgd door 4 weken placebo) werd vergeleken met een 6-weeks continu schema met CsA (2.7-4 mg/kg/dag). [Schmitt 2010] De follow-up was 12 weken. Zoals reeds genoemd bleek er sprake van een zeer hoge uitval ten gevolge van exacerbatie van het CE tijdens de studie (10/21 in de prednisolon groep en 5/17 in de CsA-groep) leidend tot vroegtijdige beëindiging van de studie. De interimanalyse toonde aan dat stabiele remissie ($\geq 50\%$ SCORAD-reductie tijdens actieve behandeling en geen exacerbatie ($\geq 70\%$ % van baseline SCORAD) gedurende follow-up) werd bereikt in 6/17 patiënten behandeld met CsA en in 1/21 patiënten behandeld met prednisolon. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat CsA significant effectiever is dan prednisolon bij de behandeling van ernstig CE. Het is echter niet verwonderlijk dat de resultaten in de prednisolon-groep negatiever waren gezien de verschillen in behandelduur (2 vs. 6 weken) en therapieschema (afbouwschema vs constante dosering) (zie ook bijlage C).

Kinderen

De kleine studies van Heddle et al. en La Rosa et al. onderzochten de korte-termijn effectiviteit van de orale glucocorticosteroïden beclomethason dipropionaat bij 26 kinderen [Heddle 1984] en flunisolide bij 20 kinderen. [La Rosa 1995]

De studie van Heddle et al. betreft een dubbelblinde, placebo gecontroleerde, cross-over trial bij 26 kinderen van 3-14 jaar. [Heddle 1984] De actieve behandeling bestond uit oraal beclomethason dipropionaat (200 microgram opgelost in 20 ml water), 4x daags, gecombineerd met 50 microgram aerosol in ieder neusgat, eveneens 4x daags. De totale

behandelingsduur was 4 weken. De actieve behandeling resulteerde in een significante verbetering van het CE, vergeleken met de placebobehandeling. Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd, de 24-uurs urine cortisolexcretie was iets gereduceerd. Een nadeel van deze studie is dat een zeer ongebruikelijk therapieschema wordt gebruikt. De studie geeft geen informatie over gebruik van orale steroïden als monotherapie.

De studie van La Rosa et al. is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde cross-over studie. [La Rosa 1995] De studie duurde 5 weken. Tien van de twintig kinderen (14 jongens en 6 meisjes, gemiddelde leeftijd 3.6 jaar) ontving een behandeling met systemische flunisolide gedurende 2 weken, gevolgd door 2 weken placebo. De overige tien kinderen ontvingen 2 weken placebo, gevolgd door 2 weken systemische flunisolide. De totale dagdosering flunisolide was 640 microgram voor kinderen onder de 3 jaar en 1200 microgram voor de oudere kinderen, verdeeld over 2 giften. Tussen de twee behandelingen werd een wash-out periode van 1 week gebruikt. Er werden niet-gevalideerde uitkomstmaten gebruikt. De totale uitkomstscore van de klinische ernst (samengesteld uit scores voor erytheem/oedeem, papels/erosies/squamae, excoriaties en lichenificatie) liet een significante verbetering zien na de behandeling met flunisolide vergeleken met de placebobehandeling. De daling van de pruritus-score was ook significant beter in de flunisolide-groep, maar wel minder groot dan de andere klinische scores. De behandeling met flunisolide liet slechts een kleine relaps zien na het staken van de therapie. Aan het einde van de studie werden er geen verschillen gezien tussen de twee patiëntengroepen. Er werden in deze studie geen bijwerkingen geobserveerd (zie ook bijlage C).

Veiligheid

Bij kinderen en adolescenten kan verminderde lengtegroei optreden. Alle overige bijwerkingen van systemische corticosteroïden kunnen ook bij kinderen gezien worden. [Sidbury 2014]

In de studies varieerde het aantal bijwerkingen per week van geen [Hedde 1984, La Rosa 1995] tot 20,4%. [Schmitt 2010] In de studie van Hedde et al. was de 24-uurs urine excretie van cortisol iets gereduceerd. [Hedde 1984] De vergelijkende studie van Schmitt et al. werd voortijdig gestopt vanwege sterke rebound van het CE en bijwerkingen na het staken van prednisolon behandeling, ondanks intensieve lokale therapie. [Schmitt 2010]

Instructies voor gebruik

Dosering

Volwassenen

De werkgroep is van mening dat orale glucocorticosteroïden (prednis(ol)on) bij een exacerbatie van CE gebruikt kunnen worden in een dosering van circa 0.5 mg/kg/dag gedurende een korte periode (circa 2-3 weken. Er kan gekozen worden voor een continu schema of een afbouwschema. Bij langdurig gebruik wordt een afbouwschema aangeraden om het risico op bijnierschorsuppressie te verminderen. Ongeacht het afbouwschema is een opvlamming van het eczeem te verwachten (acuut zonder afbouwschema, geleidelijk tijdens afbouwschema). [Sidbury 2014]

Kinderen

De aanbevolen dosering van orale corticosteroïden bij kinderen is te vinden via het kinderformularium, voor start met behandeling is het aan te raden om te overleggen met de kinderarts en zo nodig te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum.

Bijwerkingen

Tabel 17. Overzicht bijwerkingen orale corticosteroïden

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
---------------	------------	------------

Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Weerstandsverlaging, waardoor verhoogde kans op het krijgen van (opportunistische) infecties, op een ongunstig verloop van infecties (sepsis!) en op reactivering van latente tuberculose en van parasitaire infecties, zoals amoebiasis en strongyloidiasis; maskering van waarschuwingssymptomen voor sepsis en perforaties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Erythrocytose en granulocytose; lymfo- en eosinopenie.
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid of anafylactische reacties.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Spierzwakte en spieratrofie (steroïdmyopathie); osteoporose met kans op compressiefracturen van de wervels; aseptische botnecrose, vooral van de femurkop.
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend	Ulcus pepticum met verhoogde kans op bloeding en (gemaskeerde!) perforatie; oesophagitis; pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Huidatrofie met grote kans op onderhuidse bloedingen ("easy bruising"); erytheem van het gelaat, acne, hirsutisme, striae; gestoorde wondgenezing; onderdrukte huidreactie bij huidtesten; allergische reacties, bijvoorbeeld urticaria
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri), vooral bij kinderen tijdens of vlak na snelle onttrekking.
Psychische stoornissen	Niet bekend	Stemmingsveranderingen: euforie, angst, depressie; slapeloosheid; psychosen.
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Groeiremming bij kinderen; verstoord menstruatiepatroon; remming van het hypothalamus-hypofysebijnierschorsstelsel (als gevolg van een negatieve terugkoppeling door het exogene steroïd), met kans op bijnierschorsinsufficiëntie wanneer de patiënt wordt blootgesteld aan stress (trauma, operatie, infectie); verminderde koolhydraattolerantie, waardoor een latente diabetes manifest kan worden en bij bekende diabetes een verhoogde behoefte kan ontstaan aan orale bloedsuikerverlagende middelen of insuline; ontwikkeling van het syndroom van Cushing
Oogaandoeningen	Niet bekend	Cataracta posterior subcapsularis; glaucoom; centrale sereuze chorioretinopathie.
Hartaandoeningen	Niet bekend	Decompensatio cordis bij gepredisponeerde patiënten
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypertensie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Negatieve stikstofbalans door eiwitafbraak; centripetale vetzucht (gelaat, romp), versterkt door toename van de eetlust (te beperken door dieetmaatregelen); natrium- en vochtretentie; kaliumdepletie met hypokaliëmisches alkalose.

Bron: SmPC tekst 2017

Zie ook: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/prednisolon_systemisch

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen (zie SmPC tekst)
- Ulcus ventriculi en ulcus duodeni.
- Acute infectieuze processen, met name virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties).
- Tropische worminfecties
- Toediening na vaccinatie met levend verzwakt virus
- Herpes simplex oculi.

Relatieve contra-indicaties

Als relatieve contra-indicaties voor orale corticosteroïden moet rekening gehouden worden met risico's bij ulcuslijden in de anamnese, latente tuberculose (recente Mantoux-omslag), psychische stoornissen in de anamnese, osteoporose, hypertensie, diabetes mellitus.

Interacties

Zowel bij beginnen als bij staken van enzyminductoren zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine moet de glucocorticoïddosering zo nodig worden aangepast i.v.m. verlaagde bloedconcentraties en een verminderde fysiologische/farmacologische werking van prednis(ol)on. Gelijktijdig gebruik van matige tot sterke CYP3A4-remmers kan het metabolisme van corticosteroïden remmen. Corticosteroïden remmen het effect van vitamine K-antagonisten. Wanneer corticosteroïden tezamen met kalium uitdrijvende diuretica worden toegediend, moet nauwlettend op het ontstaan van hypokaliaemie worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik met prostaglandinesynthetaseremmers leidt tot een additief ulcerogeen effect. Corticosteroïden kunnen de werking van orale bloedglucose verlagende middelen verminderen. [SmPC tekst]

Gelijktijdige behandeling met fototherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke foto carcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Zie het kopje 'Risico's bij een kindwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE'.

Monitoring

Bij een kortdurende behandeling met orale glucocorticosteroïden is uitgebreide monitoring niet zinvol. Monitoring van (bestaande) diabetes mellitus is wel zinvol middels het bepalen van een bloedglucosewaarde. Bij patiënten die langdurig systemische corticosteroïden gebruik moet osteoporoseprofylaxe gegeven worden en kunnen controle van bloeddruk, oogonderzoek, hypothalamus-hypofyse-bijnier as suppressietesten, botdichtheid metingen en groeimetingen (kinderen) nodig zijn. [Sidbury 2014]

Conclusie

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat behandeling met orale glucocorticosteroïden effectief is bij volwassenen met matig tot ernstig CE en bij kinderen (>2 jaar) met ernstig CE. A1 Roekevisch 2014 A2 Schmitt 2010, la Rosa 1995 B Heddle 1984
-----------------	--

Overige overwegingen

De werkgroep raadt continu of chronisch intermitterend gebruik van orale corticosteroïden bij zowel volwassenen als kinderen af. Dit advies wordt door de consensusverklaring van het International eczema council ondersteund. [Drucker 2018]

Orale corticosteroïden kunnen wel overwogen worden als kortdurende (2-3 weken) acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties van CE of als overbruggende therapie naar een traag werkend niet-steroïde immunomodulerend middel (behandeleffect na 8-12 weken), zoals AZA, MMF/MPA, MTX bij ernstig, snel progressief of invaliderend CE bij ouderen of kinderen. Hoewel met orale corticosteroïden direct verbetering kan optreden, dient men, om chronische behandeling met orale corticosteroïden te vermijden, naar andere systemische medicatie met een beter bijwerkingenprofiel over te gaan.

Bij kinderen kunnen systemische corticosteroïden ook overwogen worden, als deze ook gewenst/geïndiceerd zijn voor het behandelen van co-morbiditeit (bijv. astma exacerbaties). Kinderen die langdurig systemische corticosteroïden gebruiken, kunnen 'booster' vaccinatieprotocollen nodig hebben [Sidbury 2014]; medebehandeling door de kinderarts is hierbij gewenst.

Aanbevelingen

Orale corticosteroïden worden niet aanbevolen als langdurige monotherapie bij de onderhoudsbehandeling van ernstig CE.

Orale corticosteroïden kunnen kortdurend gegeven worden als acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties of als tijdelijke comedicaatie bij het opstarten van een traag werkend immunomodulerend middel, zoals azathioprine, mycofenolaatmofetyl /enteric-coated mycofenolzuur of methotrexaat.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Literatuur

- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. Br J Dermatology 2018; 178(3):768-775.
- Heddle RJ, Soothill JF, Bulpitt CJ, Atherton DJ. Combined oral and nasal beclomethasone dipropionate in children with atopic eczema: a randomized controlled trial. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289(6446):651-4.
- La Rosa M, Musarra I, Ranno C, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled cross-over trial of systemic flunisolide in the treatment of children with severe atopic dermatitis. Current Therapeuti Research 1995;56:720-6.
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. J Allergy Clin Immunol 2014;133(2):429-438
- Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. Br J Dermatol 2010; 162(3):661-8.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):327-49.
- SmPC tekst Prednison: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl

Studies naar het gebruik van conventionele systemische immunosuppressiva bij CE in de dagelijkse praktijk (2019)

Van de verschillende systemische immunosuppressiva zijn een groot aantal gerandomiseerde studies uitgevoerd (zie bovenstaande hoofdstukken). Patiënten die meedoen aan een klinische trial zijn echter vaak niet goed te vergelijken met de patiënten in de dagelijkse praktijk: patiënten in trials zijn vaak jonger, gezonder en zijn gemotiveerd om hun deelname aan de studie te voltooien. De afgelopen jaren is er daarom in toenemende mate interesse ontstaan voor de zogenaamde 'daily practice' studies, waarbij retrospectief grotere groepen patiënten die met een systemisch immunosuppressivum behandeld werden, worden geëvalueerd. De focus in deze studies ligt veelal op effectiviteit, bijwerkingen, redenen van stoppen en op de volgorde van het gebruik; met andere woorden: welk middel wordt vaak als eerste keuze gebruikt, welk middel liever als tweede keuze.

Na 2014 zijn een vijftal van dit soort studies gevonden, die retrospectief gekeken hebben naar het voorschrijfgedrag van orale immunosuppressiva in de afgelopen jaren.

Garritsen et al. publiceerden een retrospectieve evaluatie van het voorschrijfgedrag van orale immunosuppressiva in het UMC Utrecht en het AMC Amsterdam tussen januari 2001 en 2011. [Garritsen 2015] 31% van deze patiënten had in (een deel van) de evaluatieperiode meegedaan met een van de trials die in de betreffende centra zijn uitgevoerd: CsA versus EC-MPS in Utrecht en MTX versus AZA in Amsterdam. In de evaluatieperiode werden 334 patiënten behandeld. De gemiddelde leeftijd bij start van de therapie was 36.9 jaar. CsA werd het meest voorgeschreven (80%), gevolgd door MMF/EC-MPS (31%), AZA (14%), MTX (11%), systemische corticosteroïden (7%) en systemische tacrolimus (5%). CsA was de eerste keuze therapie in 252 patiënten. Redenen voor staken van de behandeling waren remissie van CE (29% bij CsA, 13% bij MMF/EC-MPS, 19% bij AZA, 6% bij MTX, 20% bij systemische corticosteroïden en 8% bij tacrolimus), bijwerkingen (24% CsA, 22% MMF/EC-MPS, 38% AZA, 41% MTX, 5% systemische corticosteroïden en 56% tacrolimus) en/of ineffectiviteit (15% CsA, 44% MMF/EC-MPS, 15% AZA, 66% MTX, 20% systemische corticosteroïden en 44% tacrolimus).

Hegazy et al. evalueerden het gebruik van orale immunosuppressiva bij patiënten met ernstig CE tussen 2011 en 2016. Complete respons werd gedefinieerd als de verdwijning van alle laesies; partiële respons was een reductie van 50% of meer van de SCORAD. [Hegazy 2017] Een totaal van 241 patiënten met CE werden geëvalueerd (gemiddelde leeftijd 35 jaar), van wie er 139 waren behandeld met orale immunosuppressiva (cumulatieve duur van therapie was 6 maanden). De therapie van eerste keuze werd geëvalueerd. CsA werd als eerste keuze gebruikt bij 59 patiënten. Bij deze behandeling bereikte 44% van de patiënten complete remissie, 47% partiële remissie en 12 patiënten moesten stoppen vanwege bijwerkingen (meestal hypertensie en stijging van serumcreatinine). MTX werd gegeven als eerste keuze bij 19 patiënten: 5% bereikte complete remissie, 90% een partiële remissie en 3 patiënten stopten vanwege bijwerkingen. Mycophenolaatmofetyl werd bij drie patiënten gegeven; in alle gevallen betrof het een derde keuze therapie optie.

Védie et al. voerden een retrospectieve mono center studie uit waarbij ze 54 patiënten beschreven die tussen 2000 en 2014 werden behandeld met orale immunosuppressiva en waarbij effectiviteit en veiligheid werden geëvalueerd. [Védie 2016] Achtentwintig patiënten werden behandeld met MTX (gemiddelde behandelduur 20.4 maanden, 55.6% responders), 17 patiënten AZA (gemiddelde behandelduur 11.3 maanden, 37.5% responders), 43 CsA (gemiddelde behandelduur 13.2 maanden, 65.9% responders) en 7 een combinatietherapie van AZA en MTX (gemiddelde behandelduur 27.9 maanden, 57.1% responders). De behandelingen werden over het algemeen goed verdragen. De meest geziene bijwerkingen waren lymfopenie (1 MTX, 4 AZA, 1 CsA, 1 combinatie AZA en MTX) en milde infecties zoals folliculitis, conjunctivitis en wratten (3 MTX, 2 AZA, 3 CsA). Vier patiënten ontwikkelden een eczema herpeticum en twee een ernstige folliculitis.

Totri et al. evalueerden het voorschrijfgedrag van orale immunosuppressiva bij kinderen met CE in de Verenigde Staten en Canada door middel van een online vragenlijst onder kinderdermatologen. [Totri 2017] De vragenlijst werd door 133 dermatologen ingevuld. Orale immunosuppressiva werden door 115 dermatologen (86.5%) voorgeschreven. De eerste keuze behandeling was CsA bij 45.2%, MTX bij 29.6% en MMF bij 13.0%. De tweede keuze behandeling was MTX bij 31.3% en MMF bij 30.4%. AZA was de meest voorgeschreven derde keuze behandeling (33.0%) gevolgd door MMF (24.3%). De belangrijkste reden waardoor het gebruik van orale immunosuppressiva bij dermatologen ontmoedigd werd waren mogelijke bijwerkingen en het risico op lange-termijn toxiciteit.

Schmitt et al. evalueerde prospectief volwassen patiënten met matig tot ernstig eczeem gedurende een periode van 24 maanden. [Schmitt 2017] In vijf verschillende centra in Duitsland werden 78 patiënten geïncubeerd (gemiddelde leeftijd 39 jaar). CsA was de meest voorgeschreven behandeling en was tevens het meest effectief: na 12 weken was de EASI50 respons 51% en EASI75 34%). AZA, MTX, oraal prednison, MMF, alitretinoïne en leflunomide werden ook in enkele patiënten voorgeschreven.

Daarnaast zijn er de afgelopen jaren enkele studies verschenen over 'drug survival'. Drug survival geeft de tijdsduur aan dat een patiënt behandeld is met een bepaald medicijn. Verschillende sub-analyses kunnen hierbij gemaakt worden, waarbij gekeken wordt naar het stoppen van de behandeling door bijwerkingen, door ineffectiviteit of door remissie. In de afgelopen drie jaar zijn deze zogenoemde drug survival studies verschenen voor CsA, AZA, EC-MPS (MPA) en MTX. [Van der Schaft 2015, Politiek 2016, Van der Schaft 2016] Deze studies zijn uitgebreid besproken in de voorafgaande hoofdstukken. Tabel 18 toont een samenvatting van de resultaten uit deze studies.

Tabel 18. Reden van staken behandeling

	n	Gestopt n, (%)	Leeftijd, gemiddelde (SD)	Eerste keus middel, n (%)	Gestopt door		
					CE onder controle n, (%)	Ineffectiviteit n, (%)	Bijwerkingen n, (%)
CsA	356	312 (87.6%)	37.6 (14.2)	287 (80.6%)	94 (26.4%)	58 (16.3%)	79 (22.2%)
AZA	91	70 (74.5%)	42.9 (13.9)	11 (11.7%)	10 (10.6%)	18 (19.1%)	34 (36.2%)
EC-MPS	84	59 (70.2%)	43.7 (13.3)	6 (7.1%)	9 (10.7%)	32 (38.1%)	12 (14.3%)
MTX	89	46 (51.7%)	50.7 (17.3)	27 (30.3%)	5 (5.6%)	13 (14.6%)	22 (24.7%)

Samenvatting: orale immunosuppressiva in de dagelijkse praktijk

Uit de verschillende studies uit de dagelijkse praktijk blijkt dat alle immunosuppressiva voorgeschreven worden voor CE, ook voor lange behandelperiodes (> 1 jaar). CsA is verreweg het meest voorgeschreven middel. De hoogste remissie percentages worden genoemd bij CsA, de meeste bijwerkingen bij MTX en AZA, en de meeste ineffectiviteit bij MMF/MPA.

Literatuur

- Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, et al. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:1905-12.
- Hegazy S, Tauber M, Livideany CB, et al. Systemic treatment of severe adult atopic dermatitis in clinical practice: analysis of prescribing pattern in a cohort of 241 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(9):e423-e424.
- Védie AL, Ezzedine K, Amazan E, et al. Long term use of systemic treatments for moderate to severe atopic dermatitis in adults: a monocentric retrospective study. Acta Derm Venereol 2016;96:802-6.

- Totri CR, Eigenfield LF, Logan K, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: the PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:281-285.
- Schmitt J, Abraham S, Tratumann F, et al. Usage and effectiveness of systemic treatments in adults with severe atopic eczema: first results of the German atopic eczema registry TREATgermany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:49-59.
- Politiek K, van der Schaft J, Coenraads PJ, et al. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;174:201-3.
- Van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;175:199-202.
- Van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:1621-7.

Risico's bij het gebruik van conventionele systemische immunosuppressiva bij CE (2019)

Bij het gebruik van systemische immunosuppressiva moet men bedacht zijn op mogelijke risico's, zoals het ontwikkelen van een infectie of een maligniteit of de gevaren bij een zwangerschapswens. In de literatuur is hier regelmatig over geschreven, maar het probleem is dat deze studies vaak alleen gericht zijn op transplantatiepatiënten en andere auto-immuunziekten. Patiënten in die studies hebben vaak veel co-morbiditeit en co-medicatie en gebruiken regelmatig meerdere immunosuppressiva tegelijkertijd. Het risico van een individueel immunosuppressief geneesmiddel is vaak niet goed af te leiden. Er zijn tot nu toe weinig specifieke data over de risico's van systemische immunosuppressiva bij CE patiënten, maar de laatste jaren neemt de aandacht hiervoor toe.

De werkgroep is op basis van de bestaande literatuur tot de volgende conclusies gekomen:

Risico's op ernstige infecties en maligniteiten

Er is zeer weinig literatuur over het risico op het ontwikkelen van ernstige infecties of maligniteiten bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij patiënten met CE.

In een studie van Garritsen et al. werd onderzocht wat het risico was op non-melanoma huidkanker bij 557 patiënten met CE uit het UMC Utrecht en UMC Groningen, die behandeld waren met orale immunosuppressiva. [Garritsen 2017] Data werden verzameld door te kijken in het nationale pathologie register (PALGA). In 18 patiënten werd een basaalcelcarcinoom of een plaveiselcelcarcinoom gevonden. Het aantal gevonden plaveiselcelcarcinomen in deze studie werd vergeleken met de incidentie in de algehele Nederlandse populatie in hetzelfde tijdframe: de standardized incidence ratio (SIR) voor het plaveiselcelcarcinoom was 13.1 (95% CI 6.5 - 19.7). Het is echter niet geheel duidelijk of dit verhoogde risico geheel toegeschreven kan worden aan het gebruik van de orale immunosuppressiva. Er zat soms zeer lange tijd tussen het stoppen van de medicatie en het ontwikkelen van de tumor en er werd geen relatie gezien met de (lange) duur van de behandeling.

De overige beschikbare data uit de literatuur hebben allen betrekking op het gebruik van systemische immunosuppressiva in andere patiëntenpopulaties, met meer co-morbiditeit en co-medicatie. Bij andere patiënten populaties is er een iets-verhoogd risico op ontwikkeling van lymfomen en andere maligniteiten, waarbij er een verband bestaat tussen de dosering en duur van de behandeling. De exacte grootte van dit risico bij de behandeling van CE is niet bekend. Ook de data uit de psoriasispopulatie zijn waarschijnlijk niet geheel te extrapoleren naar de CE-patiënten, gezien het veelvuldig gebruik van lichttherapie (PUVA), co-medicatie en co-morbiditeit bij psoriasispatiënten. De risico's zijn zeer waarschijnlijk kleiner dan bij de transplantatiegeneeskunde en inflammatoire darmziekten. [Siegel 2005; Sidbury 2014]

Het betreft dus een theoretisch risico, waarbij de kans op het ontwikkelen van een infectie of een maligniteit waarschijnlijk toeneemt bij hogere dosering en langere duur van de behandeling met systemische immunosuppressiva. Om een inschatting van het risico te geven bij patiënten met CE is er behoefte aan verder onderzoek met een goede follow-up in de dagelijkse praktijk.

Ondanks het ontbreken van goede literatuurstudies adviseert de werkgroep wel om bij CE patiënten altijd de gehele huid goed te inspecteren om zo eventuele huidmaligniteiten te kunnen ontdekken, te letten op palpabele lymfeklieren en vooraf anamnestic aanwijzingen voor maligniteiten uit te vragen. Ook wordt aangeraden om een combinatie met lichttherapie te vermijden en om aan de patiënt adviezen inzake zonprotectie te geven.

Risico's op interacties met andere medicatie

Bij het gebruik van systemische medicatie dient de voorschrijver alert te zijn op eventuele interacties met andere medicatie. De werkgroep adviseert dan ook om altijd de SmPC

teksten [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl] of het Farmacotherapeutisch Kompas te raadplegen alvorens te starten met systemische immunosuppressiva. [Farmacotherapeutisch Kompas] Overleg bij onduidelijkheid of twijfel met een apotheker of veilig gestart kan worden met systemische immunosuppressiva.

Risico's bij een kinderwens en zwangerschap

De werkgroep adviseert in principe alle orale immunosuppressiva voor de behandeling van CE te staken bij zwangerschapswens van de vrouw. Bij exacerbatie in zwangerschap ondanks adequate lokale therapie, kan behandeling met orale corticosteroïden overwogen worden in overleg met de gynaecoloog. Ook ciclosporine kan tijdens de zwangerschap als behandeling ter overweging meegenomen worden. Er zijn geen detecteerbare lange termijn effecten op neurologisch, nefrotoxisch of immunologisch gebied in vroege kinderjaren gevonden. [Murase 2014] Bij mannen dient voor start van orale immunosuppressiva een eventuele kinderwens besproken te worden. Besproken dient te worden dat er weinig grote studies zijn gedaan naar de effecten van paternaal gebruik van AZA, MTX en MPA/MMF op zwangerschapsuitkomsten. In de studies die zijn verschenen lijken de risico's mee te vallen, maar de kwaliteit van de studies laat vaak te wensen over. [Garritsen 2017] Dit dient besproken te worden met mannelijke patiënten met een kinderwens. De voorkeur gaat er bij deze patiënten naar uit om terughoudend te zijn in het voorschrijven van AZA, MTX en MPA/MMF en om de voorkeur te geven aan behandeling met CsA.

Risico's bij kinderen <6 jaar

De werkgroep adviseert het gebruik van orale immunosuppressiva bij kinderen < 6 jaar zoveel mogelijk te vermijden vanwege de verhoogde gastro-intestinale permeabiliteit in deze jonge groep en vanwege interacties met het Rijksvaccinatieprogramma. Wanneer het eczeem dusdanig ernstig is dat orale immunosuppressiva bij deze groep noodzakelijk lijkt, is CsA de eerste keuze. De behandeling dient zoveel mogelijk multidisciplinair in overleg met de kinderarts te gebeuren.

Risico op nierschade bij het gebruik van CsA

In de literatuur is niet beschreven dat het gebruik van CsA bij CE-patiënten leidt tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van irreversibele nierschade. Er bestaan data over dit risico bij psoriasis, maar deze informatie is waarschijnlijk niet geheel extrapoleerbaar naar patiënten met CE, omdat het hebben van psoriasis op zichzelf al een risicofactor is voor het ontwikkelen van nierschade. [Wan 2013]

In een studie van van der Schaft werden 150 patiënten behandeld met CsA (mediane behandelduur 280 dagen, IQR 203-528 dagen). [van der Schaft 2015] Er werd een significant, maar niet klinisch relevante toename van serum creatinine gezien in week drie vergeleken met de baseline. Bij 22 patiënten (14.7%) werd een toename van meer dan 30% gezien. Deze patiënten waren significant ouder dan de patiënten zonder deze 30% creatinine stijging. Bij follow up verbeterden deze waarden en waren er geen patiënten meer met creatinine stijging van boven de 30%.

Risico op leverfunctiestoornissen bij het gebruik van AZA en MTX

In de literatuur is niet beschreven dat het gebruik van AZA en MTX bij CE-patiënten leidt tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van irreversibele leverschade. Er bestaan data over dit risico bij psoriasis, maar deze informatie is waarschijnlijk niet geheel extrapoleerbaar naar patiënten met CE, omdat het hebben van psoriasis op zichzelf een risicofactor is voor het ontwikkelen van leversteatose (metabool syndroom).

Aanbevelingen

Risico's op ernstige infecties en maligniteiten

De werkgroep adviseert om bij CE-patiënten die behandeld worden met systemische immunosuppressiva altijd de gehele huid goed te inspecteren om zo eventuele huidmaligniteiten te kunnen ontdekken.

De werkgroep raadt aan om bij gebruik van alle systemische immunosuppressiva een combinatie met lichttherapie te vermijden en om aan de patiënt adviezen te geven inzake zonprotectie.

Risico's op interacties met andere medicatie

De werkgroep adviseert om altijd het Farmacotherapeutisch Kompas of het Kinderformularium te raadplegen alvorens te starten met systemische immunosuppressiva. Overleg bij onduidelijkheid of twijfel met een apotheker.

Risico's bij een kinderwens en zwangerschap

De werkgroep adviseert in principe alle orale immunosuppressiva voor de behandeling van CE te staken bij zwangerschapswens van de vrouw.

Bij exacerbatie in de zwangerschap ondanks adequate lokale therapie, is bij vrouwen alleen behandeling met orale corticosteroïden of ciclosporine te overwegen in overleg met de gynaecoloog.

Bij mannen met CE die behandeld (gaan) worden met azathioprine, methotrexaat, mycofenolaatmofetyl en enteric-coated mycofenolzuur dient een eventuele kinderwens besproken te worden. Deze middelen worden afgeraden bij het bestaan van een kinderwens. Indien systemische immunosuppressiva geïndiceerd zijn, dan gaat de voorkeur uit naar het gebruik van ciclosporine bij deze patiënten.

Literatuur

- Garritsen FM, van der Schaft J, van den Reek JM, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with oral immunosuppressive drugs. *Acta Derm Venerol* 2017; 97(6):724-730.
- Garritsen FM, van den Broek MPH, van Zuilen AD, et al. Pregnancy and fetal outcomes after paternal exposure to azathioprine, methotrexate or mycophenolic acid: a critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2017;176:866-877.
- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Murase JE., Heller MM., Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014 Mar;70(3):401.e1-14
- van der Schaft J, van Zuilen AD, Deinum J, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Serum creatinine levels during and after long-term treatment with cyclosporine A in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2015;96:3-7.
- Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5961

Overwegingen bij het maken van een keuze (2019)

Bij patiënten met matige tot ernstig, moeilijk behandelbaar CE kan systemische behandeling noodzakelijk zijn om een adequate controle te bereiken. Het betreft patiënten die onvoldoende respons vertonen op intensieve lokale therapie al dan niet in combinatie met antihistaminica of UV-behandeling of patiënten die niet zonder langdurig hoog potente dermatocorticosteroïden kunnen om hun CE te onderdrukken. Uitgebreide instructie en begeleiding m.b.t. lokale therapie d.m.v. verpleegkundig spreekuur en/of educatie programma's moeten vooraf gaan aan start van systemische therapie. Ook de impact van het eczeem op de kwaliteit van leven speelt een rol bij de indicatie voor systemische therapie. Controleer zorgvuldig diagnose en eventuele uitlokkende triggers, zoals infecties en contact allergische factoren, voor eventuele start van systemische therapie (zie hoofdstuk Allergologische diagnostiek en hoofdstuk Arbeid; richtlijn contacteczeem). [Simpson 2017]

Van alle systemische immunosuppressieve/immuunmodulerende middelen is CsA verreweg het best onderzocht, zowel bij kinderen als volwassenen. CsA werkt snel (< 2 weken) en is in tegenstelling tot de andere middelen ook onderzocht voor lange termijn behandeling (tot 1 jaar). Bovendien is CsA als enige van de orale immunosuppressiva in Nederlands geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE.

Wanneer CsA onvoldoende werkt, er contra-indicaties zijn voor CsA of er bijwerkingen optreden tijdens de behandeling met CsA kan er gekozen worden voor een alternatief middel. Er is voldoende bewijs vanuit de literatuur en praktijkervaring voor de werkzaamheid van AZA, MTX en MMF/MPA bij de behandeling van ernstig CE. Het betreft echter wel een off-label indicatie, dit dient daarvoor met de patiënt besproken te worden d.m.v. een informed consent. Deze middelen zijn allen tweede keuze. Welk middel dan de voorkeur heeft is onder andere afhankelijk van patiënt-factoren (co-morbiditeit, co-medicatie/interacties, gevoeligheid bijwerkingen etc.) en ervaring van de voorschrijvende arts met het betreffende middel.

Het belangrijkste kenmerk van AZA, MTX en MMF/MPA is dat het klinisch effect pas na 8-12 weken optreedt. Voor CsA is dit na 2 weken. Het is van belang dit goed met de patiënt te bespreken en de behandeling niet te vroeg (< 3 maanden) af te breken in verband met onvoldoende effect. Ook is het te overwegen om in de eerste weken een snel werkend middel, zoals prednisolon, toe te voegen. [Wollenberg 2016]

De dosering van de prednisolon kan dan geleidelijk afgebouwd worden wanneer de klinische effectiviteit van de traag werkende middelen merkbaar is.

Tijdens het gebruik van systemische immunosuppressieve/immuunmodulerende middelen moet ook de lokale therapie voldoende aandacht krijgen. Het doel van de gecombineerde behandeling is een goed evenwicht te vinden tussen aanvaardbare hoeveelheden dermatocorticosteroiden en de laagst mogelijke effectieve dosering van het systemische middel. Dit houdt in dat de patiënt intensief vervolgd en begeleid moet worden door dermatoloog, liefst gecombineerd met dermatologisch verpleegkundige. Voor behandeling met dermatocorticosteroiden verwijzen wij u naar de het hoofdstuk dermatocorticosteroiden in het hoofdstuk lokale therapie en naar de [leidraad Dermatocorticosteroiden 2019](#) van de NVDV. [NVDV Leidraad Dermatocorticosteroiden 2019]

Het is tot nu toe niet goed mogelijk om een maximale behandelduur aan te geven voor het veilig gebruik van systemische immunosuppressieve/immuunmodulerende middelen bij ernstig CE (zie ook Kennislacunes in bijlage G). Gezien het chronische karakter van CE lijkt langdurige behandeling in de ernstige groep vaak onvermijdelijk en moet met name gezocht worden naar de laagst effectieve dosering. Goede follow-up van bijwerkingen en laboratoriumonderzoek is daarbij essentieel.

Systemische immunosuppressieve therapie bij kinderen is niet goed onderzocht. Meer onderzoek is nodig om betere adviezen te kunnen geven over het gebruik van immunosuppressiva bij kinderen.

Aanbevelingen

Systemische immunomodulatoren zijn geïndiceerd bij volwassenen en kinderen met CE, wanneer optimale lokale behandeling met verpleegkundige begeleiding en instructie onvoldoende effectief is of wanneer het niet mogelijk blijkt de lokale therapie af te bouwen naar een veilige onderhoudsschema.

Systemische immunomodulatoren kunnen tevens geïndiceerd zijn bij CE-patiënten waarbij het CE een significante negatieve impact heeft op psychisch, emotioneel of sociaal vlak.

Literatuur

- NVDV Leidraad Dermatocortisteroïden 2019 via www.nvdv.nl
- Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. J Am Acad Dermatol. 2017 Oct;77(4):623-633.
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 May;30(5):729-47.

Biologicals (2019)

Dupilumab

Wat is de effectiviteit en veiligheid van dupilumab bij constitutioneel eczeem (CE)?

Inleiding

Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam wat specifiek bindt aan de interleukin-4 receptor alpha, resulterend in een remming van IL-4 en IL-13. Deze type 2-cytokines (inclusief Th2) spelen een belangrijke rol bij diverse allergische aandoeningen, zoals astma en CE. Dupilumab is het eerste biological voor patiënten met CE.

Label: behandeling van matig-ernstig tot ernstig CE bij volwassenen die in aanmerking komen voor een systemische behandeling.

Indicatiestelling: behandeling van ernstig, moeilijk behandelbaar CE bij volwassen patiënten, waarbij eerdere systemische immunosuppressieve behandeling heeft gefaald (zie ook het behandelalgoritme in [bijlage E](#)).

Registratie: FDA goedkeuring in maart 2017 in de Verenigde Staten en EU marktautorisatie in september 2017. De Add-on is toegekend per januari 2018 (tabel 19). Zie ook [het NVDV-standpunt 'Introductie van dupilumab voor ernstig constitutioneel eczeem'](#).

Tabel 19. registratie/dosering dupilumab

Registratiedatum voor CE	September 2017 EMA, add-on januari 2018
Aanbevolen startdosering	Oplaaddosis: 600 mg s.c.
Aanbevolen onderhoudsdosering	300 mg om de week s.c.
Tijd waarin respons verwacht wordt	16 weken

Instructies voor gebruik

Monitoring

Hoewel het niet vermeld wordt in de bijsluiter en de SmPC-tekst van dupilumab adviseert de werkgroep laboratoriumonderzoek te verrichten voorafgaand en tijdens de behandeling met dupilumab. Dit wordt sterk aanbevolen bij patiënten met co-morbiditeit.

Het nut van laboratoriummonitoring zal over 3 jaar geëvalueerd worden. De werkgroep is van mening dat monitoring het volgende dient in te houden:

Voorafgaand aan de behandeling:

- Bij de start en bij ieder vervolgconsult worden de volgende meetinstrumenten sterk aanbevolen: Investigator Global Assessment, IGA (zespuntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem) en de Numeric Rating Scale, NRS jeuk (gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10).
- Aanvullend kunnen de EASI, POEM en DLQI gebruikt worden.
- Laboratoriumonderzoek (zie tabel 20)
- Check contra-indicaties
- Bespreek voorafgaand aan de behandeling de kinderwens bij vrouwelijke patiënten. Zwangerschap (anamnestisch) uitsluiten (zie ook onder: 'Kinderwens, zwangerschap en lactatie').

Tabel 20. Monitoringsschema behandeling met dupilumab bij CE

Parameter	Bij intake	Vervolg consult	Na 4 weken	Tijdens onderhoudsdosering (elke 3 maanden gedurende eerste jaar daarna elke 6 maanden)
IGA en NRS jeuk*	x	x		x
Bloedonderzoek				
Hb, Leukocyten	x		x	x
Leukocyten differentiatie	x		x	x
Totaal eosinofielen**	x		x	x**
Levertesten: ALAT, γ-GT***	x		x	x
Serum creatinine***	x		x	x
HIV	x			
HBV/HCV	x			
Faeces- of serumonderzoek op Parasieten****	x			

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

** Eosinofielen: 1x per 3 maanden herhalen tot patiënten weer terug zijn op de waarde bij intake.

NB. *Eosinofilie wordt regelmatig gezien tijdens de eerste fase van de behandeling met dupilumab. Het optreden van eosinofilie lijkt niet klinisch relevant, het is geen reden tot stoppen of een dosisreductie. Het hoort wel te normaliseren in het verloop van de behandeling.*

*** Standaard bij intake, Verdere monitoring op indicatie (bijv. co-morbiditeit en afwijkende waarde bij start)

**** Op indicatie bij patiënten met darmklachten, eosinofilie of die in het afgelopen jaar in de tropen zijn geweest.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de hulpstoffen (L-argininehydrochloride, l-histidine, polysorbaat 80, natriumacetaat, azijnzuur, sucrose)
- Intestinale worminfecties (eerst behandelen)

Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 21. Overzicht bijwerkingen dupilumab

Zeer frequent	Reacties op injectieplaats
Frequent	(Allergische) conjunctivitis, orale herpes, eosinofilie, hoofdpijn, oculaire pruritus, blefaritis
Zeer zelden	Serumziekte/ serumziekte-achtige reacties

Bron: SmPC tekst Dupixent® 2017

Zie ook: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dupilumab>

Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met dupilumab. In het geval van een overdosering moet de patiënt gecontroleerd worden op eventuele klachten en symptomen van bijwerkingen en moet er onmiddellijk een gepaste symptomatische behandeling gestart worden.

Interacties

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van dupilumab en levende vaccins zijn niet onderzocht. Immunoreacties op vaccinatie werden beoordeeld in een onderzoek waarbij patiënten met CE werden behandeld met 300 mg dupilumab, eenmaal per week toegediend gedurende 16 weken. Na 12 weken behandeling met dupilumab kregen patiënten een Tdap-vaccin (T-celafhankelijk) en een meningokokken-polysaccharidevaccin (T-

celonafhankelijk) toegediend, waarna na 4 weken de immuunreacties werden beoordeeld. Reacties van antilichamen op zowel het Tdap-vaccin als het meningokokken-polysaccharidevaccin waren vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met dupilumab en met placebo. Tijdens het onderzoek werden geen negatieve interacties waargenomen tussen de niet-levende vaccins en dupilumab. Patiënten die met dupilumab worden behandeld, mogen daarom gelijktijdig vaccinatie met inactieve of niet-levende vaccins ondergaan.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met CE zijn de effecten beoordeeld van dupilumab op de farmacokinetiek (FK) van CYP-substraten. De gegevens die in dit onderzoek werden verzameld, duiden niet op klinisch relevante effecten van dupilumab op de activiteit van CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 of CYP2C9.

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van dupilumab tijdens de zwangerschap. Dierstudies geven geen aanwijzingen voor schadelijke effecten wat betreft voortplantingstoxiciteit. Dupilumab dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt. Het is niet bekend of dupilumab wordt uitgescheiden in de moedermelk of systemisch wordt opgenomen na inname. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met dupilumab moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding van het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moet worden genomen. Dieronderzoek toonde geen verminderde vruchtbaarheid. [SmPC 2017]

Door de werkgroep wordt het gebruik van dupilumab tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding voorlopig afgeraden.

Methode

De search naar de effectiviteit en veiligheid van dupilumab leverde 6 publicaties met 7 RCTs op, zie bijlage B voor de zoekstrategie. Deze uitgangsvraag werd middels de GRADE-methode uitgewerkt. Volgens deze methode werden relevante uitkomstmaten bepaald: verandering in EASI score t.o.v. baseline, proportie patiënten die IGA response (0=clear; 1=almost clear) behaalt, verandering in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) t.o.v. baseline, verandering van peak pruritus numeric rating scale (pruritus NRS) scores t.o.v. baseline, proportie patiënten die 75% verbetering van EASI t.o.v. baseline behaalt (EASI75), verandering in DLQI score t.o.v. baseline en proportie patiënten met tenminste één bijwerking. Afhankelijk van de gerapporteerde uitkomstmaten konden 4 of 5 (van de 6) studies worden gepoold voor een kwantitatieve meta-analyse.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Beck et al. publiceerden de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde trial bij volwassenen met matig-tot-ernstig CE. [Beck 2014] Dupilumab werd geëvalueerd als monotherapie met wekelijkse subcutane injecties in 2 vier-weken-durende trials en een 12-weken-durende trial en daarnaast in een andere trial van 4 weken waarbij lokale corticosteroïden gebruikt mochten worden. In de vier-weken-durende monotherapie studies resulteerde dupilumab in een snelle en dosisafhankelijke verbetering van klinische scores, biomarker levels en het transcriptoom. De resultaten van de 12-weken durende studie toonde tevens een 50% SCORAD reductie in 85% van de patiënten in de dupilumab groep en 35% in de placebogroep ($p < 0.001$). Ook jeukcores en de investigator's global assessment score verbeterden meer in de dupilumab groep (beide $p < 0.001$). In de studie waarbij topicale corticosteroïden gebruikt mochten worden werd bij 100% van de deelnemers een 50% SCORAD daling gezien. Bijwerkingen zoals huidinfecties werden in de placebo groep beschreven; nasofaringitis en hoofdpijn waren de meest genoemde bijwerkingen in de dupilumab groep.

Thaçi et al. gingen op zoek naar de effectiviteit en veiligheid van verschillende doseringen dupilumab. [Thaçi 2016] In hun gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie werden 379 volwassen patiënten met CE (EASI bij baseline ≥ 16) gedurende 16

weken behandeld met dupilumab 300mg 1x/week, 300mg 1x/2 weken, 200mg 1x/2 weken, 300 mg 1x/4 weken, 100mg 1x/4 weken of placebo elke week. EASI scores verbeterden in elke groep significant meer dan in de placebo groep ($p < 0.001$). Na 16 weken was er een reductie van de EASI van respectievelijk 74%, 68%, 65%, 64%, 45% en 18%. Een 50% daling van de EASI (EASI50) werd bereikt bij respectievelijk 83%, 78%, 62%, 71%, 45% en 30% van de deelnemers. Er was geen significant verschil tussen de laagste dosis groep (100 mg/4 weken) en placebo. Alle andere klinische uitkomstmaten (EASI75, EASI90, IGA 0-1, SCORAD, aangedaan oppervlak) verbeterden significant in alle dupilumab groepen vergeleken met de placebo groep. Ook was er een snelle en sterke reductie van de jeukscore in alle behandelgroepen zichtbaar. De scores voor kwaliteit van leven lieten een significante dosisafhankelijke verbetering zien in de behandelgroepen versus placebo, m.u.v. de laagste dosis groep. De bijwerkingen waren over het algemeen mild en vergelijkbaar tussen de dupilumab groepen en de placebo groepen: de meest voorkomende bijwerking was nasofaryngitis.

Simpson et al. voerden twee gerandomiseerde, placebo gecontroleerde fase 3 studies uit van identieke opzet met 671 en 708 patiënten met CE. [Simpson 2016] Patiënten kregen gedurende 16 weken dupilumab 300mg subcutaan elke week, placebo elke week of dupilumab 300mg om de week, afgewisseld met placebo. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een IGA score van 0 of 1 (geen eczeem of bijna geen eczeem) en een reductie van 2 of meer punten in de IGA score op week 16. Dit werd bereikt bij 36-38% van de patiënten met dupilumab 300 mg 1x/2 weken en 36-37% van de patiënten met dupilumab 300 mg 1x/week (placebogroep 8-10%; $p < 0.001$). EASI50 werd bereikt bij 61-69 % patiënten in de dupilumab groepen (placebogroepen 22-25%); EASI75 werd bereikt in 44-52% in de dupilumab-groepen vergeleken met 12-15% in de placebo groepen. Er was geen significant verschil tussen de beide doseringen. Bijwerkingen waren over het algemeen mild en vergelijkbaar in dupilumab en placebo groepen. Alleen conjunctivitis en lokale reacties op injecties werden frequenter gezien in de dupilumab groepen vergeleken met de placebo groepen.

In een 1 jaar durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde fase 3 studie van Blauvelt et al. werden volwassenen met matig tot ernstig CE en een onvoldoende klinische respons op lokale corticosteroïden geïnccludeerd in 161 ziekenhuizen in 14 landen in Europa, Azië/Pasific en Noord Amerika. [Blauvelt 2017] Patiënten werden gerandomiseerd (3:1:3) voor subcutaan dupilumab 300 mg eens per week (qw), dupilumab 300mg elke 2 weken (q2w) of placebo. Lokale corticosteroïden en calcineurine remmers waren toegestaan op geleide van de ziekteactiviteit. Eindpunten waren onder andere het percentage patiënten dat een IGA van 0 of 1 bereikte en een 2 punten IGA daling had vanaf baseline, en het percentage patiënten dat een EASI-75 bereikte in week 16. In totaal werden 740 patiënten geïnccludeerd: 319 voor dupilumab qw, 106 voor dupilumab q2w en 315 voor placebo. De resultaten in week 52 waren beschikbaar voor 623 patiënten. In week 16 werd een IGA score van 0 of 1 significant vaker gehaald ($p < 0.0001$) door patiënten die behandeld werden met dupilumab in vergelijking met placebo: 39% (125 patiënten) bij dupilumab qw, 39% (41 patiënten) bij dupilumab q2w en 12% (39 patiënten) bij placebo. Ook EASI-75 werd significant vaker behaald in de dupilumab groep ($p < 0.001$): 64% (204 patiënten) in dupilumab qw, 69% (73 patiënten) bij dupilumab q2w en 23% (73 patiënten) bij placebo. De resultaten in week 52 waren hetzelfde. Ernstige bijwerkingen werden gezien bij 9 patiënten bij dupilumab qw (3%), bij 4 patiënten (4%) bij dupilumab q2w en bij 16 patiënten (5%) in de placebo groep. In de dupilumab groep werden vaker lokale reacties op de injectieplaats en vaker conjunctivitis gezien. De incidentie van herpesinfecties was niet verschillend tussen de dupilumab en de placebo groep.

In een 16-weekse fase 3 studie, verricht in 10 Europese landen, werd de effectiviteit van dupilumab in combinatie met lokale corticosteroïden onderzocht bij CE patiënten die eerder gefaald hadden op ciclosporine (CsA) of bij wie een contra-indicatie hiervoor bestond. [de Bruin-Weller 2017] 325 personen van 18 jaar en ouder werden gerandomiseerd (1:1:1) naar lokale corticosteroïdtherapie + dupilumab qw, lokale corticosteroïdtherapie + dupilumab q2w of lokale corticosteroïdtherapie + placebo. Inclusie criterium was onvoldoende effect van

lokale therapie én onvoldoende respons op ciclosporine en/of ernstige bijwerkingen door ciclosporine en/of een contra-indicatie voor ciclosporine. Van de 318 deelnemers die de studie afmaakten, bereikten de patiënten die dupilumab hadden gebruikt (q2w en qw) significant vaker de primaire uitkomstmaat van 75% reductie van de klachten gemeten met de Eczema Area and Severity Index (EASI75) dan patiënten in de placebo (resp. 59.1%/62.6% vs 29.6%; $p < 0.0001$). Gemeten met Investigator Global Assessment (IGA) behaalde in de placebogroep 13,9% een IGA van 0 of 1 én een reductie van minimaal 2 punten, terwijl dat in de dupilumab-groepen 40,2% (qw) en 39,1% (q2w) was ($p < 0.0001$). Ook andere uitkomstenmaten zoals jeuk, pijn, slaapstoornissen, angst en depressie, en kwaliteit van leven verbeterden significant meer in de dupilumab-groepen dan in de placebogroep. Vergeleken met de placebogroep werden er in de dupilumab-groepen 30% (q2w) tot 40% (qw) minder lokale corticosteroïden gebruikt met een veel beter resultaat. Het percentage van de deelnemers dat 1 of meer bijwerkingen kreeg was in alle groepen gelijk. Daarbij werd conjunctivitis vaker gezien in de dupilumab-groepen dan bij placebo, terwijl in de placebogroep vaker huidinfecties voorkwamen.

Meta-analyse

Voor de kwantitatieve meta-analyse is gekozen voor de studies waarbij de dosering volgens het label is, namelijk 300 mg s.c. q2w. Hierdoor viel de studie van Beck *et al.* af. De studies zijn beoordeeld op Risk of Bias volgens het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Higgins 2011] en de zekerheid van het bewijs middels de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodiek. [Schünemann 2013] Minimaal 4 en maximaal 5 studies konden op basis van de uitkomstmaten worden gepooled voor een meta-analyse met ReviewManager (RevMan versie 5.3), op de volgende uitkomstmaten:

1. Verandering in EASI score t.o.v. baseline (cruciaal)
2. Proportie patiënten die IGA response (0=clear; 1=almost clear) behaalt (cruciaal)
3. Verandering in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) score t.o.v. baseline (belangrijk)
4. Verandering van peak pruritus numeric rating scale (pruritus NRS) scores t.o.v. baseline (belangrijk)
5. Proportie patiënten die 75% verbetering van EASI t.o.v. baseline behaalt (EASI75) (belangrijk)
6. Verandering in DLQI score t.o.v. baseline (belangrijk)
7. Proportie patiënten met tenminste één bijwerking (cruciaal)

Voor continue uitkomstmaten is gekozen voor het gemiddelde verschil (mean difference) tussen de dupilumab-groep en de placebogroep; voor dichotome uitkomstmaten de risk ratio. In het geval van uitkomstmaten met verschillende meetmethoden is gekozen voor de standardized mean difference (SMD). In het geval van verhoogde heterogeniteit ($I^2 > 50\%$) is een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd om te bezien welke studie dit mogelijk veroorzaakt. Daarbij is tevens getest op het verschil tussen de uitkomsten met een fixed-effects en random-effects model. Gezien de richting van het effect van de interventie, is de kwaliteit van het bewijs niet verlaagd op basis van een verhoogde heterogeniteit ($>50\%$), hetgeen voor twee uitkomstmaten het geval was, ook omdat I^2 kleiner was dan 60%. Zie bijlage C voor de Summary of Findings-tabel en de meta-analyse (forest plots).

Percentuele verandering in EASI score t.o.v. baseline

De uitkomsten van 5 RCTs (1678 deelnemers) laat een gemiddeld verschil in percentuele reductie van EASI-scores zien van -35.54% (95%CI -39.37 tot -31.72) tussen dupilumab 300mg q2w en placebo (resp. 734 en 944 deelnemers). [Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

Proportie patiënten die IGA response (0=clear; 1=almost clear) behaalt

Op basis van 5 RCTs (1678 deelnemers) behaalde in de placebogroep 98/944 (10,4%) van de deelnemers een IGA score van 0 of 1, terwijl dat in de dupilumab-groep 272/734 (37,1%) was. Dat komt neer op een risk ratio van 3.73 (95%CI 2.99 - 4.65) ten voordele van dupilumab. [Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

Verandering in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) score t.o.v. baseline

Het verschil tussen de dupilumab-groep (734) en de placebogroep (994) bedroeg op basis van vijf studies -28.08% (95%CI -30.95 tot -25.21) op de uitkomstmaat 'Verandering in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) score t.o.v. baseline' (1678 deelnemers), in het voordeel van dupilumab. [Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

Verandering van peak pruritus numeric rating scale (pruritus NRS) scores t.o.v. baseline

Gezien de gerapporteerde uitkomstmaten konden hier vier studies worden gepooled, met in totaal 1553 deelnemers. Op de uitkomstmaat peak pruritus (hoogste mate van jeuk in de afgelopen week, 0 is geen, 10 is maximale jeuk) was het verschil tussen de dupilumab-groep en de placebogroep een SMD van -0.74 (95%CI -0.84 tot -.63), wat geïnterpreteerd kan worden als een groot effect ten faveure van dupilumab. [Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

Proportie patiënten die 75% verbetering van EASI t.o.v. baseline behaalt (EASI75)

De uitkomstmaat EASI75, een 75% reductie in EASI- score t.o.v. baseline), kon gepooled worden in 4 studies (1553 deelnemers). 358/670 (53,4%) in de dupilumab-groep en 166/883 (18,8%) deelnemers in de placebogroep behaalde dit eindpunt. Dit betekent een risk ratio van 3.05 (95%CI 2.60 tot 3.58) in het voordeel van dupilumab. [Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

Verandering in DLQI score t.o.v. baseline

Voor de verandering in DLQI konden vijf studies worden gepooled, met in totaal 1678 deelnemers. Gezien de verschillen in de gerapporteerde mate van effect is gekozen voor een standardized mean difference. Het verschil tussen de dupilumab-groep en de placebogroep was een SMD van -0.78 (95%CI -0.89 tot -0.68) hetgeen een groot effect is in het voordeel van dupilumab. [Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

Proportie patiënten met tenminste één bijwerking

In vijf studies, met in totaal 1678 deelnemers, rapporteerde in placebogroep 703/944 (74,5%) van de deelnemers in de placebogroep minstens één bijwerking, in de dupilumab-groep was dat 545/734 (73,4%%). De risk ratio voor bijwerkingen tussen de groepen is 1.04 (95%CI 0.98 tot 1.10). [Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

Conclusies

Dupilumab 300 mg om de week versus placebo

Effectiviteit

Hoog	Uitkomstmaat 1: verandering van EASI score t.o.v. baseline (cruciaal)
	Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote reductie van EASI score t.o.v. baseline vergeleken met placebo.
	Thaçi 2016; Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017
Hoog	Uitkomstmaat 2: proportie patiënten die IGA response (0= clear; 1= almost clear) behaalt (cruciaal)
	Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote proportie patiënten die een IGA 0/1 response behaalt in vergelijking met placebo.
	Thaçi 2016; Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017

Hoog	Uitkomstmaat 3: verandering in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) t.o.v. baseline (belangrijk) Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote reductie in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) t.o.v. baseline in vergelijking met placebo. Thaçi 2016; Simpson, 2016; Blauvelt, 2017, de Bruin-Weller 2017
Hoog	Uitkomstmaat 4: verandering in peak pruritus NRS score t.o.v. baseline (belangrijk) Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote reductie in peak pruritus NRS score t.o.v. baseline in vergelijking met placebo. Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017
Hoog	Uitkomstmaat 5: proportie patiënten die 75% verbetering van EASI score t.o.v. baseline behaalt (belangrijk) Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote proportie patiënten die EASI-75 behaalt in vergelijking met placebo. Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017
Hoog	Uitkomstmaat 6: verandering in DLQI score t.o.v. baseline (belangrijk) Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote reductie in DLQI score t.o.v. baseline in vergelijking met placebo. Thaçi, 2016 Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017

Veiligheid

Hoog	Uitkomstmaat 7: Proportie patiënten met tenminste één bijwerking (cruciaal) Er is geen verschil in de proportie patiënten met tenminste één bijwerking tussen dupilumab 300 mg om de week en placebo. Thaçi 2016; Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017
-------------	--

Overige overwegingen

De algehele zekerheid van bewijs omtrent het gebruik van dupilumab bij CE is hoog. De financiering van de studies werd verzorgd door de fabrikant van dupilumab. De werkgroep heeft besloten hier niet voor af te waarderen, omdat de studies goed waren opgezet met een duidelijk omschreven methodologie en een laag risico op bias (zie bijlage C).

Dupilumab wordt tijdens de onderhoudsfase één keer per 2 weken subcutaan toegediend, waarmee de injectiefrequentie niet hoog en niet laag is. Patiënten kunnen bezwaren hebben tegen injecties (prikangst). Goed overleg met de patiënt en gedegen uitleg is cruciaal om deze eventuele bezwaren weg te nemen. Dupilumab moet gekoeld bewaard worden en is na opwarming op kamertemperatuur maximaal 14 dagen houdbaar, wat praktische bezwaren kan opleveren (o.a. bij reizen).

De toediening van 1 subcutane injectie van 300 mg dupilumab kost € 628,88 (inclusief BTW) per injectie van 300 mg. [Prestatie- en tariefbeschikking Add-on geneesmiddelen, maart

2020].

Er werd een doorrekening van de gewijzigde kosten ten gevolge van gebruik van dupilumab gemaakt in een zogenaamde Budget Impact Analyse (BIA). De volledige rapportage is opgenomen in bijlage H 'Rapportage budget impact analyse'.

Ofschoon er geen verschil is in het aantal bijwerkingen tussen de dupilumab- en placebo-groep, is er wel één bijwerking die bij het gebruik van dupilumab in het oog springt. Een veel voorkomende bijwerking is conjunctivitis. Het is belangrijk hier alert op te zijn en bij bestaande oogklachten oogheelkundig te vervolgen. Patiënten met conjunctivitis die niet goed reageren op behandeling met indifferente oogdruppels moeten verwezen worden naar de oogarts. [Wollenberg 2018] Geadviseerd wordt om een specifiek registratieformulier met betrekking tot specifieke oogheelkundige problematiek (met name Limbus) mee te geven aan patiënt ([zie bijlage D](#)).

Het is op dit moment nog onduidelijk of er risico's verbonden zijn aan langdurige behandeling met dupilumab: er lopen momenteel open-label extensiestudies en Nederlands (real world) registries in grote patiëntengroepen.

Gezien het soms snelle en sterke behandel-effect van dupilumab kan het voorkomen dat patiënten het gebruik van lokale corticosteroïden snel afbouwen of direct stoppen. Hierdoor kan een acute bijnierschorsinsufficiëntie ontstaan, zeker als de patiënt van tevoren grote hoeveelheden lokale corticosteroïden gebruikt heeft. Dit probleem kan voorkomen worden door goede voorlichting m.b.t. afbouwen van lokale corticosteroïden, ondanks dat de huid rustig is, en meten van basaal cortisol ter controle. Als het basaal cortisol niet herstelt tijdens het afbouwen van de lokale corticosteroïden is verwijzing naar een endocrinoloog geïndiceerd. [Ariëns 2018]

Aanbevelingen

Volwassen patiënten met ernstig constitutioneel eczeem komen in aanmerking voor behandeling met dupilumab bij ontoereikende respons op intensieve lokale therapie en het falen van minimaal één systemisch immunosuppressivum (met adequate dosering en duur).

De aanbevolen dosering van dupilumab voor de behandeling van volwassen patiënten met constitutioneel eczeem is een oplaaddosis van 600 mg s.c. gevolgd door 300 mg s.c. om de week.

Bij de start van een biological stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Plaatsbepaling dupilumab

Om dupilumab doelmatig in te zetten bij de behandeling van ernstig, moeilijk behandelbaar CE, moet een goede afweging worden gemaakt welke patiënten met dupilumab behandeld zouden moeten worden. Het label schrijft voor dat dupilumab mag worden ingezet na het falen van lokale therapie. In tegenstelling tot de VS worden er in Europa veel vaker orale immunosuppressiva gebruikt voor de behandeling van ernstig CE. Daarom wordt in de meeste Europese richtlijnen geadviseerd eerst een oraal immunosuppressivum te gebruiken en bij falen hierop behandeling met dupilumab te overwegen.

Aangezien ciclosporine geregistreerd is voor volwassenen met ernstig CE, lijkt dit middel een logische eerste keuze bij indicatie systemische therapie. In de praktijk blijkt dat er in Nederland ook veel gebruik gemaakt wordt van de off-label orale immunosuppressiva. Om die reden stelt de richtlijn commissie voor de keuze van het immunosuppressivum voorafgaande aan eventuele behandeling met dupilumab aan de behandelaar over te laten. Wel is het van belang het middel voldoende lang en in adequate dosering voor te schrijven volgens het behandelalgoritme ([zie bijlage E](#)). Na het falen van de behandeling met een

oraal immunosuppressivum kan overwogen worden een ander oraal immunosuppressivum te starten of over te gaan op dupilumab.

Ter monitoring van het behandelresultaat van zowel orale immunosuppressiva als dupilumab dient gebruik te worden gemaakt van de Investigator Global Assessment (IGA) (zes-puntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem) en Numeric Rating Scale (NRS) jeuk (de gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10) welke in het medisch dossier worden vastgelegd

Dupilumab bij adolescenten

Sinds september 2019 is dupilumab ook beschikbaar voor de behandeling van adolescenten (12-17 jaar) met ernstig constitutioneel eczeem. In december 2019 hebben de domeingroepen Allergie en eczeem en Kinderdermatologie van de NVDV een [standpunt](#) ingenomen inzake de behandeling van deze specifieke leeftijdsgroep.

Literatuur

- Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med 2014;371:130-9.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. Available at <http://www.gradeworkinggroup.org/>.
- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://training.cochrane.org/handbook>
- Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet 2016;387:40-52.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med 2016;375:2335-2348.
- SmPC teksten: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl
- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389(10086):2287-2303.
- de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). Br J Dermatol. 2018 May;178(5):1083-1101.
- Ariëns LFM, van der Schaft J, Stades AME et al. Successful Treatment with Dupilumab in a Patient with Severe, Difficult to Treat Atopic Dermatitis: Beware of Symptomatic Adrenal Insufficiency due to Abrupt Discontinuation of Potent Topical Corticosteroids. Acta Derm Venereol. 2018 Jun 8;98(6):601-602.
- Wollenberg A, Ariens L, Thureau S, van Luijk C et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018; 6(5):1778-1780.e1.

Overige systemische therapie

Antihistaminica (2014)

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van antihistaminica bij CE?

Inleiding

Jeuk is een van de hoofdsymptomen van CE, maar is een moeilijk te behandelen symptoom. Vaak leidt krabben tot meer inflammatie van de huid en ontstaat er een vicieuze cirkel [Apfelbacher 2013]. De rol van histamine bij jeuk is bij CE nog niet opgehelderd. Toch worden orale antihistaminica sinds jaren gebruikt bij de behandeling hiervan, hoewel de effectiviteit niet duidelijk is.

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor deze paragraaf is, behalve van de resultaten van de search, ook gebruik gemaakt van de recent verschenen 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents [Guidelines of care JAAD 2014].

Effectiviteit

Er is recent een Cochrane review gepubliceerd, dat een overzicht geeft van studies waarin de effectiviteit en veiligheid van orale H1 antihistaminica, zowel sederend als niet sederend, als monotherapie bij kinderen en volwassenen met CE is onderzocht [Apfelbacher 2013]. De auteurs zochten naar RCT's waarbij deze therapie werd vergeleken met placebo of een andere therapie, in de databases Cochrane, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE en LILACS tot april 2012. Ook zochten ze in trial registers en deden ze een handmatige search. Exclusie criteria waren: studies waarbij jeuk experimenteel werd geïnduceerd, studies die 2 verschillende antihistaminica vergeleken, of studies waarbij antihistaminica niet als monotherapie werd onderzocht, maar als combinatietherapie werd gebruikt anders dan ter aanvulling van emolliëntia of moisturizers. Er werden geen studies geïdentificeerd die aan de inclusie criteria voldeden. De conclusie luidde dan ook dat er niet voldoende bewijs is om iets te kunnen zeggen over de effectiviteit dan wel de veiligheid van antihistaminica als monotherapie bij CE [Apfelbacher 2013].

Veiligheid

In dezelfde Cochrane review, zoals hierboven beschreven, wordt geconcludeerd dat er niet voldoende bewijs is om iets te kunnen zeggen over de veiligheid van antihistaminica als monotherapie bij CE [Apfelbacher 2013].

De bijwerkingen van systemisch gebruik van antihistaminica zijn bekend en verschillen per gekozen middel en de medische voorgeschiedenis van de patiënt. Vaak voorkomende bijwerkingen zijn: ongewenste sedatie en anticholinergische symptomen (droge mond, wazig zien, tachycardie).

Laboratoriumcontrole is niet nodig. Bij verdenking op antihistamine intoxicatie, moet een ECG verricht worden om ritmestoornissen in kaart te brengen [Guidelines of care JAAD 2014].

Conclusie

Niveau 1	Er is niet voldoende bewijs om iets over de effectiviteit dan wel de veiligheid van antihistaminica als monotherapie in de behandeling van kinderen en volwassenen met CE te kunnen zeggen. Apfelbacher 2013
-----------------	---

Overige overwegingen

Jeuk is de belangrijkste klacht van patiënten met CE. De ervaring van de werkgroepleden is dat kortdurende, intermitterende behandeling van sederende antihistaminica als aanvulling op de topicale therapie, een jeukstillend effect hebben op jeuk. Ze worden in de praktijk met name voor het slapen gaan gegeven om de nachtrust te bevorderen, indien deze verstoord wordt door jeukklachten.

Destijds is het advies gegeven bij voorkeur geen sederende antihistaminica te geven in de eerste 2 levensjaren vanwege de mogelijk verhoogde kans op wiegendood [Velzen-Mol 1997]. Dit advies was gebaseerd op een slecht-onderbouwde analyse geldend voor het toen veel voorgeschreven promethazine [Simons 2004]. Toch geeft het farmacotherapeutisch Kompas aan dat voor meerdere (sederende) antihistaminica een contra-indicatie bestaat voor kinderen jonger dan 2 jaar en volgens het kinderformularium is sommige antihistaminica voor kinderen <2 jaar off-label [Farmacotherapeutisch Kompas, Kinderformularium]. Er bestaat geen goed gedocumenteerd onderzoek naar de werkelijke invloed van (sederende) antihistaminica op het optreden van wiegendood, waarschijnlijk ten gevolge van de zeer lage prevalentie ervan (9 / 100.000 in 2004) [NVK Richtlijn Wiegendood, preventie van 2007].

Aanbevelingen

Het is de ervaring van de werkgroep dat kortdurende, intermitterende behandeling met sederende antihistaminica kan helpen bij slaapgebrek door jeuk, maar het kan de topicale behandeling niet vervangen.

Niet sederende antihistaminica worden wegens gebrek aan effectiviteit bij CE, niet aanbevolen als behandeling bij CE patiënten zonder urticaria of andere atopische verschijnselen, zoals rhinoconjunctivitis.

Het is de mening van de werkgroep dat ten aanzien van het voorschrijven van sederende antihistaminica aan kinderen < 2 jaar geen aanbeveling kan worden gegeven vanwege tegenstrijdige gegevens wat betreft een gering verhoogd risico op wiegendood.

Literatuur

- Apfelbacher CJ, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Jupiter A, Mattered U, Weisshaar E. Oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2. Art. No.: CD007770.
- Farmacotherapeutisch Kompas, via : www.fk.cvz.nl
- Kinderformularium, via : www.kinderformularium.nl
- NvK Richtlijn Wiegendood, preventie van, 2007. Initiatief van Landelijke werkgroep wiegendood van de NVK en de Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN). De richtlijn is samengesteld door: prof. dr. J.H. Ruys, kinderarts dr. A.C. Engelberts, kinderarts, H.W.M. van Velzen-Mol, jeugdarts. [www.nvk.nl / Portals / 0 / richtlijnen / wiegendood%20behandeling / wiegendood2.pdf](http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/wiegendood%20behandeling/wiegendood2.pdf)
- H.W.M. van Velzen-Mol, R.J.F. Burgmeijer, M. Hofkamp en A.L. den Ouden. Consensus preventie van wiegendood. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 1997;141:1779-83
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):327-49.
- Simons FER. Advances in H1-Antihistamines. NEJM 2004;351:2203-17.

Anti-infectieuze middelen (2007)

Antibiotica

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van antibiotica?

Inleiding

Wanneer er sprake is van klinisch geïnfecteerd CE dan zou de inzet van orale antibiotica gerechtvaardigd kunnen zijn. Tekenen van klinische infectie (impetiginisatie) zijn pustels, gele crustae en natten. In dat geval is er vrijwel altijd sprake van kolonisatie met *S. aureus* en / of hemolytische streptokokken (zie hoofdstuk 'Diagnostiek').

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is onvoldoende literatuur voorhanden over het voorschrijven van systemische antibiotica bij CE. Enerzijds is er een RCT waarin het cephalosporinderivaat cefadroxil bij klinisch geïnfecteerd CE werd vergeleken met een placebo (Weinberg 1992). In zowel de cefadroxylgroep als de placebogroep was er eenzelfde verbetering wat betreft ernst van het CE. Het betrof echter een kleine studie van slechte kwaliteit. Anderzijds is er een goed uitgevoerde trial waarin flucloxacilline werd vergeleken met placebo bij klinisch niet-geïnfecteerd CE (Ewing 1998). Hieruit bleek dat er geen verschil was tussen beide behandelingen in de ernst van het CE. Hoewel *S. aureus* na behandeling nog te kweken was, werd na flucloxacilline een duidelijke afname van kolonisdichtheid gemeten. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs dat flucloxacilline effectief is bij klinisch niet-geïnfecteerd CE. A2 Ewing 1998
Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs dat cefadroxil effectief is bij klinisch geïnfecteerd CE. B Weinberg 1992

Overige overwegingen

Het is de ervaring van de werkgroepleden dat er bij exacerbatie van CE met tekenen van klinische infectie wel een goed effect is van orale antibiotica.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er geen plaats is voor orale antibiotica bij een klinisch niet-geïnfecteerd CE.

Antimycotica

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van antimycotica in de behandeling van CE?

Inleiding

Bij een deel van de patiënten met CE is allergeen specifiek IgE aanwezig tegen *Malassezia furfur* (*M. furfur*). *M. furfur* leeft als commensaal op de huid van patiënten met CE; derhalve wordt gepostuleerd dat *M. furfur* via binding aan allergeen-specifiek IgE in de huid een allergische reactie kan induceren en op die manier het CE kan verergeren.

Wetenschappelijke onderbouwing

Op grond van deze gedachte is een tweetal studies verricht, waarbij de werkzaamheid van ketoconazol vergeleken werd met die van placebo (zie bijlage C voor de evidence-tabel). In het onderzoek van Bäck et al. bij CE patiënten met IgE tegen M. furfur werd na 3 maanden behandeling een niet-significante ($p=0,26$) verbetering bij ketoconazol gevonden ten opzichte van placebo. [Bäck 2001] Als klinische effectparameter werd SCORAD gebruikt. De waarden vóór en na de behandeling werden helaas niet vermeld. De klinische verbetering ging gepaard met een daling van het M. furfur-specifieke IgE in de ketoconazol-behandelde groep. In het onderzoek van Lintu et al. werd wél een significante verbetering van de SCORAD waargenomen in de ketoconazolgroep (van 43,8 naar 35,9), maar niet in de placebogroep (van 42,0 naar 39,7). [Lintu 2001] Hier echter ging de verbetering niet gepaard met daling van specifiek IgE tegen M. furfur.

Voorspellende variabelen voor een goed effect van ketoconazol waren: geslacht (alleen bij vrouwen was er in de ketoconazol-behandelde groep een significante verbetering, namelijk van 43,0 naar 33,5); positieve kweek op M. furfur (alleen bij deze subgroep was er na ketoconazolbehandeling een verbetering, namelijk van 45,4 naar 36,9); totaal serum IgE <5000 (alleen bij deze subgroep was er bij ketoconazol een verbetering, namelijk van 44,1 naar 35,3). Het betreft echter een post-hoc subgroep analyse, en is derhalve niet geschikt om gefundeerde aanbevelingen op te baseren. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 2

De effectiviteit van ketoconazol per os is onvoldoende bewezen bij patiënten met CE gelokaliseerd in het hoofd-hals gebied.

B Bäck 2001, Lintu 2001

Overige overwegingen

Sommige werkgroepleden hebben goede therapeutische ervaring met ketoconazol bij patiënten met een uitgesproken lokalisatie in het hoofd-halsgebied.

Aanbeveling

In de werkgroep was er geen unaniem oordeel over het nut van oraal ketoconazol bij CE met een hoofd-hals lokalisatie.

Antivirale middelen

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van antivirale middelen bij de behandeling van CE?

Inleiding

Eczema herpeticum gaat gepaard met een hoge morbiditeit en in een laag percentage zelfs met mortaliteit. [Braun-Falco 2000] Hierdoor is een snelle en adequate behandeling van groot belang. In de huidige klinische praktijk worden deze patiënten vaak behandeld met systematische antivirale middelen.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is slechts één studie waarin het effect van Acyclovir op CE werd bestudeerd. [Novelli 1988] (zie bijlage C voor de evidence-tabel). Het betreft een slecht gedocumenteerde, open studie waarbij jonge kinderen met een klinische verdenking op eczema herpeticum Acyclovir kregen gedurende 7 of 10 dagen. Bij allen werd achteraf herpes simplex gekweekt. Bij 9 van de 11 behandelde kinderen was er een goed effect op de uitbreiding van het eczema herpeticum en op de koorts. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 3

Acyclovir per os stopt de activiteit van een herpes simplex infectie.

C Novelli 1988

Overige overwegingen

De praktijkervaring van de werkgroepleden leert dat behandeling van eczema herpeticum met antivirale middelen de activiteit van de herpes simplexinfectie stopt, wat gepaard gaat met vermindering van de CE-activiteit. Vanwege de patiëntvriendelijke dosering van valaciclovir boven Acyclovir gaat de voorkeur uit naar valaciclovir in de geregistreerde dosering van 2 x dd. 500 mg.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert in geval van een klinische verdenking op een eczema herpeticum direct te starten met valaciclovir in een dosering van 2 x dd. 500 mg bij volwassenen gedurende ca. 7 dagen, of bij kinderen Acyclovir in een op het kind aangepaste dosis gedurende ca. 7 dagen, al of niet na afname van kweken. Dit mede gezien de hoge morbiditeit van deze infectie bij patiënten met CE.

Literatuur

- Bäck O, Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:34-38.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd completely revised edition. Berlin: Springer Verlag; 2000
- Ewing CI, Ashcroft C, Gibbs ACC, Jones GA, Connor PJ, David TJ. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. Br J Dermatol 1998;138:1022-1029.
- Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. Allergy 2001;56:512-517.
- Novelli VM, Atherton DJ, Marshall WC. Eczema herpeticum; clinical and laboratory features. Clin Pediatrics 1988;27:231-233
- Weinberg E, Fourie B, Allmann B, Toerien A. The use of cefadroxil in superinfected atopic dermatitis. Curr Ther Res 1992;52:671-676.

Intraveneuze therapie (2007)

Interferon-gamma

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van interferon-gamma?

Inleiding

Interferon-gamma (INF- γ) is een cytokine die geproduceerd wordt door de T-helper-1 cellen. Het remt de IL-4 productie door T-helper-2 cellen en daarmee de IgE productie door B cellen. CE wordt gekenmerkt door een toename van T-helper-2 cellen in het perifere bloed en daardoor een toename van de IgE productie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is één goed uitgevoerde RCT gedaan naar het effect van recombinant-INF- γ bij CE [Hanifin 1993] (zie bijlage C voor de evidence-tabel). Het betreft een studie bij 21 kinderen en 62 volwassenen met een ernstig CE. INF- γ werd gedurende 12 weken dagelijks subcutaan toegediend, en in de placebogroep was dit een niet nader omschreven placebo. Vanwege de potentiële bijwerkingen van hoofdpijn, spierpijn en koorts kregen alle patiënten tevens 2 x dd. acetaminophen oraal. Het bleek dat slechts 6 van de 21 kinderen INF- γ kregen, waardoor de gemiddelde leeftijd van de placebogroep beduidend lager was. Er werd gescoord op meerdere klinische parameters, welke in beide groepen verbeterden gedurende het verloop van de studie. In de INF- γ -groep was er alleen een significant sterkere

verbetering voor de parameter erytheem. De globale indruk van patiënt en dokter vertoonden eveneens een verbetering bij beide groepen, in beide gevallen bij de INF- γ -groep significant sterker. De patiënten die INF- γ kregen hadden vaker hoofd- / spierpijn en koorts. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 3	Het therapeutisch effect van interferon-gamma is gering. B Hanifin 1993
-----------------	--

Overige overwegingen

De bijwerkingen (hoofd- / spierpijn en koorts) van INF- γ zijn fors; het eventuele therapeutische resultaat weegt hier niet tegen op.

Aanbeveling

Voor interferon-gamma is geen plaats bij de behandeling van CE.

Intraveneuze immunoglobulines

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van intraveneuze immunoglobulines bij de behandeling van CE?

Wetenschappelijke onderbouwing

Een gunstig klinisch effect van de toediening van intraveneuze immunoglobulines (IVIG) bij ernstig CE is in het verleden beschreven in enkele case-reports. In de literatuur werden 2 studies gevonden, uitgevoerd in 2001 en 2002 (zie bijlage C voor de evidence-tabel).

In de enkel blinde studie (patiënt geblindeerd) van Noh et al. (2001) werden 45 volwassen patiënten met CE behandeld met 15 g IVIG gedurende 10 uur. Vijf patiënten met CE kregen een placebo-behandeling. De behandeling resulteerde in een korte verergering van het CE 1 dag na de toediening; op dag 21 was er een significante daling van de ernst van het CE t.o.v. vooraf. Er werd gebruik gemaakt van een niet-gevalideerd scoringssysteem, waarbij de klinische score daalde van gemiddeld 350,5 op dag 0 naar 115,5 op dag 21. Het scoringssysteem was gebaseerd op zowel objectieve als subjectieve parameters. [Noh 2001]

In de studie van Paul et al. (2002) werden 10 volwassen patiënten met ernstig CE vervolgd in een gerandomiseerd, onderzoeker geblindeerd design. Groep 1 (N=4) werd behandeld met IVIG 2 g / kg, gedurende 2 dagen (1 g / kg / dag); groep 2 (N=5) werd 1 maand later op dezelfde wijze behandeld. Op dag 30 was er geen significant verschil in SCORAD waarde tussen de beide groepen. [Paul 2002]
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 3	Het therapeutisch effect van intraveneuze immunoglobulines is onvoldoende bewezen. C Paul 2002, Noh 2001
-----------------	---

Aanbeveling

Voor intraveneuze immunoglobulines is geen plaats bij de behandeling van CE.
--

Literatuur

- Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1993;28:189-197.
- Noh G, Lozano F. Intravenous immune globulin effects on serum-soluble CD5 levels in atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2001;31:1932-1938.
- Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevrete S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. Br J Dermatol 2002;147:518-22.

Overige systemische middelen (2007)

Natrium cromoglycaat

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van natrium cromoglycaat bij de behandeling van CE?

Inleiding

Natrium cromoglycaat (NCG) wordt gebruikt bij de behandeling van astma en allergische rinitis. De effectiviteit ervan bij deze aandoeningen zou deels berusten op remming van vrijmaking van mediators uit de mastcel. Derhalve werd onderzocht wat het effect van NCG was bij CE, oraal toegediend.

Wetenschappelijke onderbouwing

Atherton et al. bestudeerden een groep van 30 kinderen met CE, die op een dieet waren vrij van ei en melk (waarvoor sensibilisatie was aangetoond). [Atherton 1982] In een cross-over RCT werd gedurende 4 weken NCG 4 x dd. 100 mg gegeven, of dextrose als placebo, met een wash-out periode van 4 weken. Er bleek geen verschil te bestaan tussen beide groepen wat betreft alle gescoorde parameters. Een dergelijke bevinding werd ook gedaan door anderen, die een groep van 14 volwassenen en 10 kinderen met ernstig CE bestudeerden. [Lindskov 1982] (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 2	Natrium cromoglycaat per os is niet werkzaam bij CE.
	B Atherton 1982, Lindskov 1982

Aanbeveling

Voor natrium cromoglycaat is geen plaats bij de behandeling van CE.

Literatuur

- Atherton DJ, Soothill JF, Elvidge J. A controlled trial of oral sodium cromoglycate in atopic eczema. Br J Dermatol 1982;106:681-685.
- Lindskov R, Knudsen L. Oral disodium cromoglycate treatment of atopic dermatitis. Allergy 1982;38:161-165.

Essentiële vetzuren

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van essentiële vetzuren (gamma-linoleenzuur, eicosapentaenzuur, docosahexaenzuur) bij de behandeling van CE?

Inleiding

Meervoudig onverzadigde vetzuren zijn essentiële componenten voor celmembranen. Er zijn 2 families van essentiële vetzuren bekend, namelijk n-6 (of ω -6) vetzuren, zoals linolzuur, dat door het enzym δ -6-desaturase wordt omgezet in γ -linoleenzuur (GLZ), wat op zijn beurt omgezet wordt in arachidonzuur. De andere familie zijn de n-3 (of ω -3) vetzuren, met als

voorloper α -linoleenzuur (ALZ), dat omgezet wordt in eicosapentaeenzuur (EPZ). [Søyland 1994] Een andere vertegenwoordiger van de laatste familie is docosahexaeenzuur (DHZ) [Søyland 1994] Arachidonzuur, EPZ en DHZ zijn precursors van eicosanoiden (leukotriënen en prostaglandines), die betrokken zijn bij vele inflammatoire en immunologische processen, zoals CE. In het verleden zouden bij CE veranderingen in het linolzuurmetabolisme zijn aangetoond, waarbij er sprake zou zijn van een defect in het enzym δ -6-desaturase, leidende tot een verlaagde concentratie van GLZ. [Henz 1999] Dit zou dan leiden tot defecten in de barrièrefunctie van de huid bij CE, een verminderde postnatale uitrijping van T-lymfocyten, en een verminderde productie van eicosanoiden die afgeleid zijn van de n-6 vetzuren, zoals prostaglandine E1.

Van de n-3 vetzuren zouden andere eicosanoiden afgeleid zijn (bijvoorbeeld leukotriënen van de 5-serie en prostaglandine E3), die de werking van de type n-6-eicosanoiden zouden tegengaan, op een wijze die inflammatie zou remmen. [Henz 1999] De n-6 vetzuren zijn vooral aanwezig in teunisbloemolie en komkommerkruidolie (borageolie), terwijl de n-3 vetzuren vertegenwoordigd zijn in visolie en lijnzaadolie. De aandacht was vooral gericht op GLZ, dat te weinig aanwezig zou zijn bij CE. Teunisbloemolie bevat 8-10% GLZ, en borageolie 23%. [Henz 1999]

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn meerdere studies die het effect van teunisbloemolie op CE onderzochten. Hieronder waren slechts 2 goed opgezette onderzoeken met een groot aantal patiënten. [Bamford 1985, Berth-Jones 1993] Bij geen van deze studies was er sprake van enig effect van teunisbloemolie. Er is één grote goed opgezette RCT uitgevoerd naar borageolie, die echter gekenmerkt wordt door een hoog uitvalpercentage (22%). [Henz 1999] Er werden geen verschillen tussen de borageolie en de placebo gevonden. Er is slechts één grote RCT beschikbaar die visolie onderzocht bij 145 matig tot ernstige CE patiënten [Søyland 1994] Ook bij deze studie bleek er geen verschil te zijn tussen de verumbehandeling (6 x dd. 1 g visolie) en de placebobehandeling (6 x dd. 1 capsule maïsolie). Beide groepen verbeterden even sterk. Echter, men kan opwerpen dat de maïscapsules geen echte placebo vertegenwoordigen aangezien ze 56% linolzuur bevatten. [Søyland 1994] (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 2	Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor de werkzaamheid van essentiële vetzuren bij CE. B Berth-Jones 1993, Søyland 1994
-----------------	---

Aanbeveling

Voor essentiële vetzuren is geen plaats bij de behandeling van CE.
--

Literatuur

- Bamford JT, Gibson RW, Renier CM. Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and gamma-linolenic acids). *J Am Acad Dermatol* 1985;13:959-965.
- Berth-Jones J, Graham-Brown RAC. Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet* 1993;341:1557-1560.
- Henz BM, Jablonska S, van de Kerkhof PCM, Stingl G, Blaszczyk M, Vandervalk PG, et al. Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999;140:685-688.
- Søyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Rustad L, et al. Dietary supplementation with very long-chain n-3 fatty acids in patients with atopic dermatitis. A double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol* 1994;130:757-764.

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van vitamine E en selenium bij de behandeling van CE?

Wetenschappelijke onderbouwing

Selenium (Se) is een essentieel sporenelement dat als onderdeel van het enzym glutathionperoxidase (GP) bijdraagt aan de anti oxidatieve weerstand van het lichaam. Een verlaagde concentratie van zowel Se als GP is gevonden bij CE. [Fairris 1989] Vitamine E heeft ook een anti oxidatieve werking, en zou dat van Se ondersteunen. [Fairris 1989] Vitamine E zou bovendien het IgE-gehalte bij CE kunnen verlagen. [Tsourelis-Nikita 2002] Dit gegeven vormde de aanleiding om in een 3-armige RCT bij 60 matig-ernstige CE patiënten het effect van Se en dat van Se + vitamine E te vergelijken met dat van placebotabletten. [Fairris 1989] Er werd geen verschil in effect waargenomen tussen de groepen, ondanks een forse stijging van de Se- en vitamine E-concentraties en GP-activiteit in het bloed. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusie

Niveau 3	Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor de werkzaamheid van vitamine E en selenium bij CE. B Fairris 1989
-----------------	--

Aanbeveling

Voor vitamine E en selenium is geen plaats bij de behandeling van CE.

Literatuur

- Fairris GM, Perkins PJ, Lloyd B, Hinks L, Clayton BE. The effect on atopic dermatitis of supplementation with selenium and vitamine E. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;69:359-362.
- Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. Int J Dermatol 2002;41:146-150.

Probiotica, prebiotica en synbiotica (2014)

Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van probiotica, prebiotica en synbiotica bij de behandeling van CE?

Inleiding

Probiotica zijn levende microbiële voedsel ingrediënten die tot de normale commensale menselijke darmflora behoren, en die gegeven worden met als doel de gezondheid te bevorderen. [Isolauri 2000] Prebiotica zijn oligosachariden welke selectief de groei van Bifidobacteriën en Lactobacilli stimuleren. Een combinatiepreparaat van prebiotica en probiotica, wordt synbiotica genoemd. [WHO 2006]

De belangrijkste invloeden van probiotica zijn: normalisering van de gestoorde darmbarrière, normalisering van de samenstelling van de darmflora, en verhoging van de intestinale IgA-productie. [Kirjavainen 2003] Bij baby's met CE is een afwijkende darmflora vastgesteld, waarbij er een tekort aan de 'goede' bacteriesoorten werd gezien, zoals Lactobacillus- en Bifidobacteriestammen, ten gunste van de 'slechte' S. aureus en Clostridiumstammen. Deze verschuiving zou de shift van T-helper-2 cellen richting T-helper-1 cellen belemmeren, en daarmee geassocieerd zijn met de ontwikkeling van atopie. [Isolauri 2000, Kirjavainen 2003]

Wetenschappelijke onderbouwing

Boyle et al [Boyle 2009] beschrijven in een meta-analyse 12 RCT's over de effectiviteit van probiotica bij patiënten met CE. In alle geselecteerde studies bestond de onderzoekspopulatie geheel uit kinderen, er konden voor de review geen studies bij volwassenen worden geïdentificeerd.

Aanvullend verschenen na de searchdatum van deze review nog 15 RCT's die in fulltext beschikbaar waren. Zeven RCT's hebben de effectiviteit van probiotica bij kinderen onderzocht: in 4 RCT's bij zuigelingen [Grüber 2007, Gerasimow 2010, Nermes 2010, Gore 2012] en in 3 RCT's bij iets oudere kinderen [Torii 2011, Han 2012, Yesilova 2012]. Er verschenen (voor het eerst) tevens 2 RCT's over de effectiviteit van probiotica bij volwassenen met CE. [Yoshida 2010, Moroi 2011] Verder werden er 6 RCT's naar de effectiviteit van synbiotica gevonden. [Van der Aa 2010, Shafiei]

Kinderen

De in 2009 gepubliceerde meta-analyse van Boyle et al combineert de data van 12 RCT's over de effectiviteit van probiotica bij kinderen met mild tot ernstig CE. Het combineren van deze data leverde een onderzoekspopulatie van 781 kinderen op. De meerderheid van de kinderen was jonger dan 18 maanden. Slechts 2 studies includeerden kinderen van 2 tot twaalf jaar. Uitkomstmaten waren SCORAD, ernstscore uitgevoerd door de ouders en kwaliteit van leven. Na pooling werd op geen van de uitkomstmaten een significante verbetering gezien in de probioticagroep ten opzichte van de placebogroep. Ook subgroep analyses naar leeftijd, soort probiotica, atopie, voedselallergie en ernst van het CE gaven geen aanwijzingen voor effectiviteit van probiotica in een bepaalde subgroep. Echter, de blinding in de studies wordt slecht beschreven en de groepen uit de verschillende studies laten een grote diversiteit zien. Hard bewijs voor de werkzaamheid van probiotica kan door deze meta-analyse niet worden geleverd. De auteurs pleiten dan ook voor meer studies naar verschillende soorten probiotica.

Na de searchdatum van de review van Boyle et al verschenen er nog een viertal beschikbare RCT's over de effectiviteit van probiotica bij zuigelingen. Grüber et al onderzochten de effectiviteit van *Lactobacillus rhamnosus* in een groep van 102 kinderen, welke gemiddeld 4,7 maanden oud waren. [Grüber 2007] Beide groepen lieten een significante daling van de SCORAD zien. Een significante verbetering van de *Lactobacillus*groep ten opzichte van de placebogroep werd echter niet aangetoond. Ook een analyse van de subgroep kinderen met een verhoogd IgE liet geen significant verschil tussen de groepen zien.

Gerasimov et al combineerden *Lactobacillus acidophilus* met *Bifidobacterium lactis* en vergeleek de werkzaamheid met een placebo. [Gerasimow 2010] Er werden 90 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 7 maanden geïncubeerd. De SCORAD in de probiotica groep daalde na 8 weken met 14,2 punten. Hiermee wordt een significante daling ten opzichte van de placebo groep bereikt, welke een daling van slechts 7,8 punten liet zien. Hierbij moet worden opgemerkt dat de blinding in deze studie niet wordt beschreven en de omvang van de groepen niet voldoen aan de berekende power. De effectiviteit van *Lactobacillus rhamnosus* GG werd door Nermes en collega's onderzocht [Nermes 2010]. Het betreft een kleine studie; 37 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 7 maanden. In deze studie kon geen significante daling van de SCORAD in de *Lactobacillus* groep ten opzichte van de placebogroep worden aangetoond.

Gore et al voerden een RCT uit welke wel voldeed aan de vooraf berekende power. [Gore 2012] De effectiviteit van *Lactobacillus paracasei* en de effectiviteit van *Bifidobacterium lactis* werd onderzocht in een groep van 133 kinderen. De gemiddelde leeftijd was 5 maanden. Na 12 weken was er geen significant verschil in SCORAD tussen de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* en placebo groepen.

Er verschenen na de searchdatum van Boyle et al tevens nog 3 RCT's die de effectiviteit bij iets oudere kinderen hebben bekeken. Torii et al onderzochten de werkzaamheid van *Lactobacillus acidophilus* in een populatie van 50 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 4,7 jaar. [Torii 2011] Uitkomstmaat in deze studie was SMS, een combinatie score van de ADASI (Atopic Dermatitis Area and Severity Index) en het medicatiegebruik. Over de blinding wordt geen informatie gegeven. Na 8 weken bereikte de *Lactobacillus*groep een significante daling van de SMS in.

Ook de placebogroep liet een daling zien, deze was echter niet significant. Of de SMS daling van de *Lactobacillus*groep ook significant is ten opzichte van de placebogroep, werd niet berekend. Een harde conclusie over de werkzaamheid van *Lactobacillus acidophilus* kan uit deze studie daardoor niet worden getrokken.

Han et al includeerden kinderen van een vergelijkbare leeftijd, gemiddeld 4,9 jaar. [Han 2012] De studie is met 83 patiënten iets groter, maar voldoet hiermee nog niet aan het vooraf berekende aantal deelnemers dat nodig zou zijn. De interventiegroep ontving gedurende 12 weken *Lactobacillus plantarum*. Aan het eind van de studie liet deze groep een significante SCORAD daling zien ten opzichte van de placebogroep (-9,1 vs. -1,8 punt).

Een derde studie met een vergelijkbare groep is de RCT van Yesilova et al. [Yesilova 2012]. In deze studie ontving de interventiegroep een combinatiepreparaat van 4 verschillende soorten probiotica (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* en *Lactobacillus salivarius*). Er werden 40 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 8,3 jaar gedurende 12 weken gevolgd. Randomisatie werd niet goed uitgevoerd, waardoor de SCORAD bij aanvang van de studie tussen de interventie- en placebogroep significant verschilde. De waarde van de significante SCORAD daling die wordt waargenomen in de interventiegroep is dan ook discutabel. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Volwassenen

Veruit de meeste studies richten zich op kinderen. Er zijn tot op heden echter ook 2 RCT's uitgevoerd bij een volwassenen populatie. De effectiviteit van *Bifidobacterium breve* werd door Yoshida en collega's onderzocht. [Yoshida 2010] In deze RCT werden 42 volwassenen met een gemiddelde leeftijd van 30 jaar geïncubeerd. Na 8 weken interventie werd er geen significante afname van de SCORAD waargenomen. Moroi et al onderzochten de werkzaamheid van *Lactobacillus paracasei* bij 33 volwassen patiënten met een gemiddelde leeftijd van 30,5 jaar. [Moroi 2011] Uitkomstmaat was de Japanese Skin Severity Score. Na 12 weken werd er geen significante verbetering van het CE in de *Lactobacillus*groep ten opzichte van de placebogroep bereikt. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Prebiotica

Wetenschappelijke onderbouwing

Shibata et al onderzochten het effect van prebiotica afzonderlijk. [Shibata 2009] In een groep van 29 kinderen (gemiddelde leeftijd van 17,2 maanden) werd gedurende 12 weken het effect van ketose vergeleken met de placebo maltose. Aan het eind van de studie was de SCORAD in de ketose groep significant lager dan in de maltose groep. Vanwege de onvoldoende groepsgrootte en de ondermaatse beschrijving van de blinding kan op basis van deze enkele studie geen bewijs voor de werkzaamheid van prebiotica worden verkregen. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Synbiotica

Wetenschappelijke onderbouwing

Er werden 6 RCT's uitgevoerd naar de effectiviteit van synbiotica bij kinderen met CE. De eerste studie betreft een RCT uit 2006, uitgevoerd door Passeron et al. [Passeron 2006]. Er werden 39 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 5,8 jaar geïncubeerd. *Lactobacillus rhamnosus* werd gecombineerd met prebiotica en vergeleken met het effect van prebiotica alleen. Na 12 weken lieten beide groepen een significante daling van de SCORAD zien. Er

was echter geen significant verschil tussen de synbiotica en prebiotica groep. Opmerkelijk is dat er niet wordt vergeleken met een controle groep zonder interventie. Van der Aa et al combineerden *Bifidobacterium breve* met een prebiotica en vergeleken deze met een placebo. [van der Aa 2010]

De studiegroep bestond uit 85 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 4,9 maanden. Na 12 weken werd in beide groepen een significante daling van de SCORAD waargenomen. Echter, de daling van de interventiegroep bleek niet significant te zijn ten opzichte van de placebogroep. Subgroep analyse liet een significante verbetering van het CE bij kinderen met een verhoogd IgE zien. Echter, dit betrof een post hoc analyse, waarvoor niet is gestratificeerd en de benodigde power niet vooraf is vastgesteld. Farid et al includeerden 40 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 23 maanden. [Farid 2011] Het effect van 7 verschillende probiotica met fructooligosaccharide werd vergeleken met een placebo poeder. Na 8 weken werd er een significante daling van de SCORAD waargenomen in de interventiegroep ten opzichte van de placebogroep. Hierbij moet echter opgemerkt worden dat het een kleine studie betrof met een loss to follow-up van 23%.

In navolging van deze studie werd een vergelijkbare studie uitgevoerd door Shafiei et al. [Shafiei 2011]. Ook in deze RCT werden 7 verschillende soorten probiotica met een prebiotica gecombineerd, welke dit zijn wordt niet beschreven. Er werden 36 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 15,1 maanden geïncubeerd. Na 8 weken interventie werd er geen significant verschil in SCORAD daling tussen beide groepen gezien. Wu et al vergeleken het effect van *Lactobacillus salivarius* gecombineerd met het prebiotica fructooligosaccharide ten opzichte van fructooligosaccharide alleen. [Wu 2012] Er werden 60 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 7,4 jaar geïncubeerd. Na 8 weken was de SCORAD in de synbiotica groep significant gedaald ten opzichte van de groep met alleen een prebiotica. Ook hier is het weer opmerkelijk dat het effect van synbiotica niet wordt vergeleken met een controle groep zonder interventie. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 2	Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van probiotica bij CE, zowel bij kinderen als bij volwassenen. A Boyle 2009 B Gruber 2007, Gerasimow 2010, Nermes 2010, Yoshida 2010, Moroi 2011, Torii 2011, Gore 2012, Han 2012, Yesilova 2012
Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van synbiotica bij kinderen met CE. B Shibata 2009
Niveau 2	Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van synbiotica bij kinderen met CE. B Passeron 2006, van der Aa 2010, Farid 2011, Shafiei 2011, Wu 2012

Overige overwegingen

Ondanks in vitro aanwijzingen dat probiotica een direct modulerend effect hebben op het immuunsysteem (afname IgE productie) en de sterke marketingstrategie rondom probiotica door diverse voedselproducenten is er onvoldoende bewijs uit in vivo studies dat probiotica een gunstige invloed hebben op het beloop van het CE. Voorts dient men er rekening mee te houden dat met name bij jonge zuigelingen inname van probiotica gepaard kan gaan met bijwerkingen zoals diarree.

Aanbeveling

Voor probiotica prebiotica en synbiotica is, zowel bij kinderen als bij volwassenen, geen plaats bij de behandeling van CE.

Literatuur

- Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2009;39(8):1117-27.
- FaAOFotUNaWHO (WHO): Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Report of a Joint FAO / WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Accessed on December 7, 2006.
- Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr* 2011;21(2):225-30.
- Gerasimov SV, Vasjuta VV, Myhovich OO, Bondarchuk LI. Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(5):351-61.
- Gore C, Custovic A, Tannock GW, Munro K, Kerry G, Johnson K et al. Treatment and secondary prevention effects of the probiotics *Lactobacillus paracasei* or *Bifidobacterium lactis* on early infant eczema: randomized controlled trial with follow-up until age 3 years. *Clin Exp Allergy* 2012;42(1):112-22.
- Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 2007;62(11):1270-6.
- Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(7):667-73.
- Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clinical and Experimental Allergy* 2000;30:1604-10.
- Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2003;36:223-7.
- Moroi M, Uchi S, Nakamura K, Sato S, Shimizu N, Fujii M et al. Beneficial effect of a diet containing heat-killed *Lactobacillus paracasei* K71 on adult type atopic dermatitis. *J Dermatol* 2011;38(2):131-9.
- Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2011;41(3):370-7.
- Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years. *Allergy* 2006;61(4):431-7.
- Shafiei A, Moin M, Pourpak Z, Gharagozlou M, Aghamohammadi A, Sajedi V et al. Synbiotics could not reduce the scoring of childhood atopic dermatitis (SCORAD): a randomized double blind placebo-controlled trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011;10(1):21-8.
- Shibata R, Kimura M, Takahashi H, Mikami K, Aiba Y, Takeda H, Koga Y. Clinical effects of kestose, a prebiotic oligosaccharide, on the treatment of atopic dermatitis in infants. *Clin Exp Allergy* 2009;39(9):1397-403.
- Torii S, Torii A, Itoh K, Urisu A, Terada A, Fujisawa T et al. Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154(3):236-45.
- van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevs Smitt JH, Knol J, Ben Amor K et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010;40(5):795-804.
- Wu KG, Li TH, Peng HJ. *Lactobacillus salivarius* plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis: a double-blind, randomized, clinical trial of efficacy and safety. *Br J Dermatol* 2012;166(1):129-36.
- Yeşilova Y, Çalka Ö, Akdeniz N, Berktaş M. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2012;24(2):189-93.

Veiligheid van dermatocorticosteroiden in de zwangerschap en tijdens borstvoeding (2014)

Uitgangsvraag: Zijn er risico's verbonden aan het gebruik van dermatocorticosteroiden tijdens de zwangerschap en borstvoeding?

Inleiding

In Nederland is het Lareb, en dan specifiek 'De Teratologie Informatie Service' (TIS) het kenniscentrum op het gebied van de mogelijke effecten van geneesmiddelen op de zwangerschap, het ongeboren kind en de lactatieperiode. [Lareb] Er is daarom voor gekozen om de aanbevelingen van het Lareb ten aanzien van de veiligheid van dermatocorticosteroiden in de zwangerschap aan te houden, aangevuld met een recente evidence based guideline gepubliceerd in de British Journal of Dermatology in 2011 [Chi 2011] welke weer een update is van de Cochrane review uit 2009: Safety of topical corticosteroids in pregnancy. [Chi 2009]

Wetenschappelijke onderbouwing

Zwangerschap

Theoretisch kunnen de farmacologische effecten van dermatocorticosteroiden bestaan uit het optreden van intra-uteriene groeivertraging en op bijnierinsufficiëntie bij de neonat. Daarnaast wordt in dierstudies een relatie gevonden tussen orofaciale schisis en gebruik van orale corticosteroiden. Een grote population-based-cohort studie vergeleek zwangerschapsuitkomsten in meer dan 35.000 vrouwen die dermatocorticosteroiden gebruikten met meer dan 48.000 vrouwen die geen dermatocorticosteroiden gebruikten. Er werd geen associatie gevonden met het voorkomen van orofaciale schisis, vroegtijdige bevalling en foetale dood. Wel bleek een associatie tussen gebruik van potente of zeer potente dermatocorticosteroiden en het optreden van foetale groeivertraging (relatief risico 2,08 bij 95% CI tussen 1,40-3,10). Deze associatie werd niet gevonden bij gebruik van milde tot matig sterke dermatocorticosteroiden [Chi 2011].

Zeer recent is er een vervolg op bovenstaande studie gepubliceerd door dezelfde onderzoeksgroep [Chi 2013]. In deze population-based cohort studie werden de zwangerschapsuitkomsten vergeleken in 2658 vrouwen die dermatocorticosteroiden gebruikten gedurende de zwangerschap met 7246 vrouwen die geen dermatocorticosteroiden gebruikten. Er werd geen associatie gevonden met het voorkomen van orofaciale schisis, vroegtijdige bevalling, foetale dood en een lage Apgar score. Er werd wederom een relatie gevonden met het optreden van foetale groeivertraging, maar alleen bij het gebruik van meer dan 300 gram potente of zeer potente dermatocorticosteroiden gedurende de gehele zwangerschap (relatief risico 7,74 bij 95% CI tussen 1,49-40,11) [Chi 2013].

Het Lareb concludeert dat de dermatocorticosteroiden van klasse 1 en 2 gebruikt kunnen worden tijdens de zwangerschap, omdat percutane absorptie hiervan verwaarloosbaar is. Wel wordt de kanttekening gemaakt dat als deze klassen dermatocorticosteroiden 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 dermatocorticosteroiden. Dit komt overeen met de data uit de evidence based guideline van Chi et al. 2011 [Chi 2011] en met bovenstaande studies [Chi 2011 en Chi 2013].

Interessant is dat het Lareb aangeeft dat systemische corticosteroiden gebruikt mogen worden tijdens de zwangerschap en dat de voorkeur hierbij uitgaat naar predniso(lo)n en hydrocortison. Deze middelen worden namelijk grotendeels geïnactiveerd in de placenta, waarbij foetale serumconcentraties rond de 10% zijn vergeleken bij die van de moeder. Bij

oraal gebruik van bètamethason zijn de foetale serumconcentraties rond de 30% vergeleken bij die van de moeder. Aangezien hydrocortison en bètamethason ook lokaal als dermatocorticosteroïd gebruikt worden, geeft dit extra informatie over de mogelijke passage door de placenta. Fluticason propionaat wordt geheel niet geïnactiveerd door de placenta en passeert dus volledig [Chi 2011]. Helaas zijn gegevens over foetale serumconcentraties van overige corticosteroïden niet beschreven.

Het advies van het Lareb is dat er ruime ervaring is opgedaan met de volgende dermatocorticosteroïden, en dat deze tijdens de zwangerschap gebruikt kunnen worden: Clobetasol, flumetasol, hydrocortison en Triamcinolon (allen klasse 1 of 2 dermatocorticosteroïden).

Bij de volgende dermatocorticosteroïden kan een farmacologisch effect niet worden uitgesloten en gebruik van de volgende dermatocorticosteroïden dient gecontroleerd te worden: bètamethason, clobetasol, desoximethason, diflucortolon, fluticason en mometasol (allen klasse 3 of 4 dermatocorticosteroïden). Waaruit deze controle zou moeten bestaan wordt niet aangegeven [<http://www.lareb.nl> / Teratologie / Naslagwerk-GZB].

Borstvoeding

Hierbij wordt hetzelfde advies gehanteerd als tijdens de zwangerschap. De hoeveelheid dermatocorticosteroïd dat via de huid geabsorbeerd zal worden in de circulatie is afhankelijk van onder andere het te behandelen huidoppervlak, de mate van beschadiging van de huid en de locatie op de huid. De voorkeur wordt hierbij wederom gegeven voor dermatocorticosteroïden van klasse 1 en 2. Wel wordt geadviseerd bij gebruik van dermatocorticosteroïden van de tepels deze eerst goed schoon te maken alvorens borstvoeding gegeven wordt [Lareb].

Conclusies

Niveau 1	Gebruik van dermatocorticosteroïden tijdens de zwangerschap is niet geassocieerd met het optreden van orofaciale schisis, vroegtijdige geboorte, foetale dood en een lage Apgar score. Gebruik van potente tot zeer potente corticosteroïden, met name als in totaal >300 gram gedurende de hele zwangerschap gesmeerd wordt, is geassocieerd met foetale groeivertraging. A Lareb, Chi 2011, Chi 2013
Niveau 1	Dermatocorticosteroïden van klasse 1 en 2 kunnen gebruikt worden tijdens de zwangerschap en lactatie. Er is ruime ervaring met Clobetasol, flumetasol, hydrocortison en Triamcinolon. A Lareb, Chi 2011, Chi 2013
Niveau 1	Beperk het gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden tijdens de zwangerschap en lactatie. A Lareb, Chi 2011, Chi 2013

Overige overwegingen

De aanbevelingen van het Lareb ten aanzien van gebruik van dermatocorticosteroïden gedurende de zwangerschap en borstvoeding komen overeen met de bevindingen in de paragraaf 'Systemische effecten van dermatocorticosteroïden op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as' in het hoofdstuk 'Lokale therapie'. Systemische effecten, te weten een verlaagd serum cortisol concentratie, treden met name op bij gebruik van 10-30 gram dermatocorticosteroïden van klasse 3 en 4 per dag. Hierbij lijkt 0,05% clobetasol propionaat zalf (klasse 4) het grootste systemische effect te hebben en lijkt het systemisch effect bij 0,05% fluticason propionaat zalf (klasse 3) beperkt te zijn.

Aanbevelingen

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er mogelijk percutane absorptie plaatsvindt bij gebruik van dermatocorticosteroïden door de moeder en dat dit met name op kan treden bij gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden.

Tijdens de zwangerschap en lactatie gaat de voorkeur uit naar behandeling met een dermatocorticosteroïd van klasse 1 of 2. Beperk het gebruik van klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden.

Bij gebruik van dermatocorticosteroïden op de tepel dient de tepel eerst schoongemaakt te worden alvorens borstvoeding te geven.

Literatuur

- Chi CC et al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. Br J Dermatol 2011;165:943-52
- Chi CC et al. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2009;3:CD007346
- Chi CC et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids-a UK population-based cohort study. JAMA Dermatol 2013;149:1274-80.
- Lareb [ref via: <http://www.lareb.nl> / Teratologie]

Psychosociale gevolgen (2014)

Inleiding

In dit hoofdstuk staat de vraag centraal welke de psychosociale gevolgen zijn van CE. De werkgroep heeft hieromtrent de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- Welke gevolgen ervaren patiënten met CE op somatisch (bv. ADL), psychisch en sociaal gebied (bv. school, werk en relaties) (aard en ernst) en wat is de omvang van deze gevolgen?
- Hebben gevalideerde vragenlijsten een toegevoegde waarde bij het bepalen van het beleid en bijvoorbeeld (de noodzaak tot) verwijzen?

Alvorens de eerste uitgangsvraag te beantwoorden, lijkt het zinnig kort te bespreken hoe deze gevolgen en problemen worden geïnventariseerd:

1. met behulp van instrumenten die multidimensionale begrippen meten, bijvoorbeeld 'kwaliteit van leven';
2. aan de hand van instrumenten die enkelvoudige constructen meten, bijvoorbeeld ADL, angst, depressie of interpersoonlijk functioneren.

De in de eerste uitgangsvraag genoemde gevolgen (somatisch, psychisch en sociaal) worden ook wel samengevat in het begrip 'kwaliteit van leven' (KvL). Gezondheid-gerelateerde KvL verwijst naar de subjectieve evaluatie van de effecten van een ziekte en / of behandeling op het fysieke, psychische en sociale functioneren en het welzijn van de patiënt.

In dit verband dient eerst een onderscheid gemaakt te worden tussen generieke en ziekte specifieke KvL-metingen. Generieke metingen zoals de SF-36 [Aaronson 1998] kunnen worden gebruikt bij zeer uiteenlopende ziekten: de vragen zijn algemeen geformuleerd en niet gericht op ziekte specifieke gevolgen, zoals bijvoorbeeld jeuk bij huidaandoeningen. Generieke metingen hebben het voordeel dat de impact van verschillende ziekten of ingrepen kunnen worden vergeleken (bijvoorbeeld CE en diabetes mellitus), een nadeel is dat generieke metingen juist de specifieke effecten van een ziekte missen en daarmee een te grove maat zijn om de werkelijke invloed van een ziekte in kaart te brengen.

Een tweede onderscheid is dat tussen dermatologie specifieke en constitutioneel eczeem-specifieke metingen. Dermatologie specifieke vragenlijsten (bijvoorbeeld de DLQI, de Skindex, de DSQL en de DQOLS) kunnen worden gebruikt bij verschillende dermatologische aandoeningen en maken dan ook vergelijkingen hiertussen (bv. CE en psoriasis) mogelijk. CE-specifieke metingen zijn meer toegespitst op het vaststellen van de voor CE specifieke effecten, maar hebben het nadeel dat er geen vergelijkingsgroepen zijn om de gevonden effecten aan te relateren.

De meting van enkelvoudige constructen, zoals angst, depressie of interpersoonlijk functioneren, kent een lange traditie in de psychologie. Er zijn dan ook vele gevalideerde en genormeerde instrumenten beschikbaar. Voordeel van deze instrumenten – meestal zelfrapportage vragenlijsten – is dat normgegevens van zowel de algemene bevolking als van de psychiatrische populatie voorhanden zijn, zodat vergelijking van patiënten met een somatische aandoening, bijvoorbeeld CE, met beide populaties mogelijk is. Tot op heden wordt weinig systematisch gebruik gemaakt van het aanwezige instrumentarium.

Gevolgen CE op somatisch, psychisch en sociaal gebied

Dit onderwerp is opgesplitst in de volgende deelvragen:

- Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren kinderen met CE?
- Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren gezinnen / ouders met een kind met CE?
- Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren volwassenen met CE?

De deelvragen zullen hieronder één voor één worden behandeld.

Gevolgen bij kinderen

Uitgangsvraag: Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren kinderen met CE?

Inleiding

In de literatuur over de invloed van CE op het psychosociaal functioneren van kinderen overheerst al jaren de opinie dat bij een ernstige vorm van CE de gevolgen voor de ontwikkeling en het welzijn van het (jonge) kind ingrijpend kunnen zijn [Absolon 1997, Daud 1993, Garralda 1993, Lewis-Jones 1995, Ganemo 2007, Hon 2008]. Ook op basis van klinische ervaring wordt een dergelijke opinie vaak geformuleerd.

Wetenschappelijke onderbouwing

Gevolgen van CE voor kinderen betreffen (kwalitatieve studie van Chamlin, 2004):

1. Fysieke gezondheid: verstoorde slaap en jeuk / krabben waren de meest genoemde fysieke problemen. Ouders rapporteren inslaap- en doorslaapproblemen ten gevolge van krabben. Pijn en een bloedende huid werden eveneens vaak genoemd.
2. Emotionele gezondheid: het meest genoemd zijn prikkelbaarheid, veel huilen en 'druk' zijn (fussiness), symptomen die worden toegeschreven aan de jeuk.
3. Fysiek functioneren: sommige ouders leggen hun kind met CE beperkingen op, in het bijzonder bij het buiten spelen, zwemmen en in bad gaan, ook werd genoemd het bedekken of vasthouden van de handen van de kinderen om krabben te voorkomen, met mogelijk gevolgen voor het verstoren van normale ontwikkelingsactiviteiten van het kind.
4. Sociaal functioneren: meest genoemd zijn het door volwassenen en niet-CE kinderen vermijden van contact en spelen met CE-kinderen, meestal uit angst voor besmetting. Een gevoel van sociale isolatie en het vaak thuis blijven om negatieve reacties uit de buitenwereld te voorkomen worden ook vaak genoemd.

In vele onderzoeken is aandacht besteed aan kwaliteit van leven van kinderen met CE. Specifieke vragen naar de effecten van CE voor ADL, werk of school kunnen, vanwege het ontbreken van geschikte studies, niet op basis van wetenschappelijk onderzoek worden beantwoord. In meer dan twaalf onderzoeken [Chinn 2002, Ben-Gashir 2004, Ganemo 2007, Ricci 2007, Hon 2008, Ho 2010, Alanne 2011, Van Valburg 2011, Monti 2011, Jirakova 2012, Manzoni 2012, Amaral 2012, Chernyshov 2012] werd gebruik gemaakt van meetinstrumenten, speciaal ontwikkeld voor het meten van KvL van (jonge) kinderen met dermatologische aandoeningen: de Infants' Dermatitis Quality of Life Index [IDQOL; Lewis-Jones 2001, Finlay 2001] voor kinderen jonger dan 4 jaar en Children's Dermatology Life Quality Index [CDLQI; Lewis-Jones 1995] voor kinderen vanaf 15 jaar. De vragenlijsten hebben een range van 0-30 (2-6 kleine invloed, 7-12 matige invloed, 13-18 grote invloed, 19-30 zeer grote invloed). De gemiddelde scores op de IDQOL varieerden in de verschillende onderzoeken van 3,23 tot 10,2 (meestal matig-ernstige invloed). De mediaan scores op de CDLQI in de verschillende onderzoeken varieerden tussen de 6-10 (meestal matig-ernstige invloed).

Ricci et al. vergelijken 45 kinderen met mild, matig en ernstig CE met 20 gezonde matched controls, zij vinden een matig-ernstige invloed op de kwaliteit van leven, gemeten met de IDQOL. De grootste verschillen werden gevonden bij jeuk, slaap en stemmingsproblemen [Ricci 2007]. Alanne et al. vergeleken de KvL (m.b.v. de IDQOL) van 20 kinderen met mild / matig CE met 106 gezonde kinderen op een leeftijd van 6, 12 en 24 maanden. Op de leeftijd van 6 en 12 maanden werd een verminderde KvL gevonden onder de CE patiënten terwijl op de leeftijd van 24 maanden een vergelijkbare kwaliteit van leven was [Alanne 2011].

Van Valburg et al. onderzochten de correlatie tussen KvL en de ernst van het CE in jonge patiënten die bij de huisarts onder behandeling waren. Een sterke correlatie werd gevonden tussen de IDQOL en de ernst van het CE, geobserveerd door de ouders. Wanneer de ernst

werd geobserveerd door de onderzoekers (m.b.v. de SCORAD) werd er geen correlatie gevonden [Van Valburg 2011].

Chernyshov et al. vonden bij kinderen onder de 4 jaar een grotere impact (gemeten met IDQOL) van CE (vergelijkbare ernst) bij meisjes dan bij jongens op de stemming, plezier in familie-activiteiten, slaapproblemen). Er bestond een positieve correlatie tussen de ernst van het CE en de impact op de KvL [Chernyshov 2012].

Ho et al. en Jirakova et al. vonden zowel onder jonge als oudere kinderen, een matige invloed van CE op de kwaliteit van leven (IDQOL en CDLQI) [Ho 2010, Jirakova 2012].

Chinn et al. vergeleken in een interventiestudie KvL vóór de interventie (een eenmalig consult door een dermatologie verpleegkundige in de eerste lijn) en 4 en 12 weken na de interventie [Chinn 2002]. De respons was laag (35%). De effecten op KvL in deze studie waren gering in vergelijking met de referentie gegevens van de CDLQI en IDQOL [Lewis-Jones 1995, Lewis-Jones 2001]. Wel werd een relatie gevonden tussen ernst van CE en KvL.

Ganemo et al. toonden eveneens een verminderde KvL (m.b.v. de IDQOL en CDLQI) bij kinderen (2-15 jaar) met CE, die behandeld werden in een universitair centrum. Er werden geen significante verschillen tussen jongens en meisjes gevonden. Wel werd gevonden dat hoe jonger het kind hoe slechter de KvL. Duidelijke correlaties werden gevonden tussen IDQOL, CDLQI, en de subjectieve ernst van het CE (gescoord middels Rajka & Langeland) maar niet met de objectieve SCORAD [Ganemo 2007].

Ben-Gashir et al. onderzochten KvL bij kinderen met CE in een eerstelijnssetting, de leeftijd varieerde van 5 tot 10 jaar [Ben-Gashir 2004]. De CDLQI werd 2 maal afgenomen met een tijdsinterval van 6 maanden. De respons liet te wensen over: ongeveer 20%. Op beide meetmomenten was er een significant verband tussen KvL en ernst van het CE (SCORAD). De gemiddelde scores op de CDLQI waren laag, toch trad er een significante verbetering op in KvL tussen beide meetmomenten.

Manzoni et al. onderzochten de KvL (m.b.v. de CDLQI) van kinderen in de leeftijd van 5-16 jaar met CE, psoriasis en vitiligo. Psoriasis en CE hadden een grotere invloed op de KvL dan vitiligo. Wanneer een groter deel van het lichaam was aangedaan of zichtbare plekken waren aangedaan leidde dit tot een verslechtering van de KvL. Kinderen met CE hadden 4,65 keer meer kans op een slechtere KvL dan kinderen met vitiligo terwijl kinderen met psoriasis 2,7 keer meer kans hadden op een slechtere KvL dan kinderen met vitiligo [Manzoni 2012].

Hon et al., Monti et al. en Amaral et al., vonden ook een verminderde KvL bij kinderen met CE maar Hon et al. vermeldde dat niet alle aspecten van de CDLQI vragenlijst de KvL evenveel beïnvloedde. Jeuk, slaapproblemen, therapie en sporten / zwemmen zijn de aspecten die door de meeste patiënten werden genoemd respectievelijk door 50%, 47%, 38% en 29% van de patiënten [Hon 2008, Monti 2011, Amaral 2012].

Matterne et al. onderzochten de effecten van CE voor de KvL in de afgelopen 4 weken en 12 maanden en maakte gebruik van een vragenlijst (KINDL-R), een generiek KvL instrument, die niet speciaal voor dermatologische aandoeningen ontwikkeld was. Zowel bij CE in de afgelopen 12 maanden als 4 weken werd bij univariate analyse een verminderde KvL gevonden. Echter was het effect bij CE in de afgelopen 4 weken meer uitgesproken. Bij multivariate analyse was CE in de afgelopen 12 maanden niet meer significant. Bij analyse van de sub schalen bleek er een verband te zijn tussen CE en lichamelijk functioneren en de kwaliteit van de relatie met de familie [Matterne 2011].

Slaapproblemen

Slaapproblemen bij CE worden in de literatuur veelvuldig genoemd, zo onderzocht Hon et al. de factoren, die het meest bijdroegen aan een verslechterde kwaliteit van leven en vond dat na jeuk, een verstoorde slaap de grootste factor was [Hon 2008]. Volgens de ouders hebben

kinderen met CE te kampen met: moeite met inslapen, vaak wakker worden, geringe totale slaaptijd, 's ochtends moeilijk wakker worden en overdag vermoeid en prikkelbaar zijn [Dahl 1995, Barlett 1997 Monti 1989, Reid 1995].

Enkele onderzoeken zijn specifiek gericht op het effect van CE op het slapen. Camfferman et al. schreef een kwalitatieve review naar CE, slaap en de relatie met het dagelijks functioneren van kinderen [Camfferman 2010]. De aanvullingen over slaap in de huidige richtlijn zijn grotendeels gebaseerd op deze review (deze studies zijn niet in de overzichtstabellen opgenomen).

Slaapproblemen worden veelvuldig in verband gebracht met jeuk en krabben gedurende de nacht. Met behulp van infrarood video en 'actigraphy' werd het krabben gedurende de nacht bij kleine groepen kinderen en adolescenten onderzocht en werden significante verschillen gevonden in totale krabtijd en nachtelijke beweging. Zowel de gerapporteerde ernstmaat als biologische markers van ernst correleerden met de krabmetingen [Ebata 2001, Benjamin 2004, Leo 2004, Hon 2006, Hon 2007]. Bij baby's en jonge kinderen zijn geen studies met objectieve metingen gedaan. In cohortonderzoeken rapporteren ouders van jonge kinderen met CE of jeuk wel veel slaapproblemen [Smitt 2011, Alanne 2011, Anuntaseree 2012].

Vier studies zijn verricht naar slaap met behulp van polysomnografie bij kinderen met CE (totaal studies 63 kinderen, leeftijd 3-15jr) in vergelijking met gezonde controle kinderen [Stores 1999, Hon 2005, Monti 1989, Reuveni 1999]. Stores et al. onderzochten of de door ouders gerapporteerde slaapproblemen ook te objectiveren zijn bij het onderzoeken van de slaap van kinderen met CE door middel van polysomnografie. Zij vergeleken de slaap van 20 kinderen met een ernstig CE (leeftijd 5-16 jaar) met de slaap van 20 gezonde kinderen (matched controls). De participatie was goed: van de 26 gevraagde CE-kinderen weigerden er slechts 6 deel te nemen. De polysomnografie registreerde: werkelijke slaaptijd, effectieve slaaptijd (tijd geslapen in verhouding tot tijd in bed), inslaaptijd, aantal keren wakker (kort: minder dan 2 minuten en lang: langer dan 2 minuten), percentage REM-slaap in verhouding tot fase 1, 2, 3, en 4 NREM-slaap, moment van eerste REM-slaap. Daarnaast werden het aantal krabepisodes en de tijdsduur van de krabepisodes geregistreerd. Het gemiddeld aantal krabepisodes per nacht bedroeg 62, in totaal werd gemiddeld 48 minuten gekrabd. Deze 'krabtijd' vertoonde een sterke correlatie ($r = ,87$) met de hoeveelheid tijd dat het kind weer wakker was na het inslapen. Op 3 van de tien bovengenoemde slaapvariabelen verschilden de kinderen met CE van hun matched controls: zij waren vaker kort en vaker lang wakker en hun effectieve slaaptijd was geringer. De totale slaaptijd was echter niet verschillend, ook op de andere variabelen waren de verschillen niet statistisch significant. Ook Hon et al. rapporteerden dat de effectieve slaap korter was bij kinderen met CE in vergelijking met een gezonde controlegroep. Er werden geen verschillen gevonden in het metabole functioneren tijdens de slaap [Hon 2005]. Krabben komt in alle fasen van de slaap voor maar treedt het meest op in de eerste en tweede fase van de slaap [Monti 1989].

Reuveni et al. vergeleken het slapen van 14 kinderen met CE in remissie (gemiddelde leeftijd 6 jaar) met dat van 9 kinderen die last hadden van snurken. Polysomnografie wees uit dat er geen verschillen waren in totale slaaptijd, effectieve slaaptijd en inslaaptijd. Kinderen met CE in remissie vertoonden wel meer 'arousals and awakings', maar slechts 15% van de 'arousals and awakings' zou door het krabben worden veroorzaakt [Reuveni 1999].

Emotionele gezondheid en sociaal functioneren

In een al wat oudere studie vergeleken Daud et al. 30 jonge kinderen (0-4 jaar) met CE met 20 gezonde kinderen (matched controls) [Daud 1993]. Gegevens over probleemgedrag en dagelijkse activiteiten werden verzameld door de moeders te interviewen. Daarnaast werd de hechting (attachment) tussen moeder en kind vastgesteld. Kinderen met CE hadden significant vaker emotionele of gedragsproblemen, in het bijzonder was sprake van overmatige afhankelijkheid, angsten en slaapproblemen. Er waren geen verschillen in hechting.

Sedigpour et al. interviewde 33 ouders van peuters met CE en 40 ouders van gezonde leeftijdsgenoten (matched controls) met behulp van 9 sub schalen van een temperament schaal voor peuters (ECBQ). Volgens de ouders vertoonden peuters met CE meer druk / energiek gedrag en hadden zij meer interesse en plezier in speelgoed met sterke stimuli [Sedigpour 2010].

Absolon et al. vergeleken 30 kinderen in de schoolleeftijd (5-15 jaar) met CE met 30 kinderen die vanwege 'kleine huidproblemen' (bv. wratten) dezelfde huidkliniek bezochten [Absolon 1997]. Psychische problemen werden vastgesteld door een kinderpsychiater. De helft van de CE-kinderen (50%) scoorde boven de grens voor psychische stoornissen op het gebruikte screeningsinstrument, tegenover 27% in de vergelijkingsgroep. De kinderen met een mild CE scoorden niet significant hoger dan de vergelijkingsgroep, de kinderen met een matig of ernstig CE wel. Het screeningsinstrument maakt onderscheid tussen emotionele problemen, gedragsstoornissen en hyperactiviteit. Alleen emotionele problemen kwamen bij de CE-kinderen vaker voor dan bij de vergelijkingsgroep.

Neto et al. vergeleken 25 kinderen met CE met 25 gezonde controles in de basisschoolleeftijd met behulp van een emotionele en gedragsvragenlijst (CBCL). Kinderen met CE vertoonden volgens hun ouders meer internaliserende klachten (o.a. angst en depressie symptomen, somatische symptomen en denkproblemen) en meer externaliserende klachten (o.a. agressie symptomen). Ook gaven de ouders aan dat kinderen met CE aan minder sociale activiteiten deelnemen dan hun gezonde leeftijdsgenoten [Neto 2005].

Dennis et al. deden een vragenlijstenonderzoek naar de factoren, die de mate van internaliserende problematiek, gemeten met de CBCL (angst, depressie en sociale teruggetrokkenheid) bij kinderen met CE beïnvloedden. De psychische gezondheid van ouders (GHQ-28), de relatie met ouders (FES) en een lagere ervaren impact van het CE (DFIQq) voorspelden de mate van internaliserend gedrag.

Im et al. [Im 2012] deed vragenlijstenonderzoek naar de factoren die de weerbaarheid / veerkracht van kinderen met CE beïnvloedden. Kinderen, die een kortere ziekteduur en een betere relatie met hun ouders (Childrearing Behavior Questionnaire), leraren en leeftijdsgenoten (Personal Relationship Measurement) rapporteerden, vertoonden meer veerkracht (gemeten met instrument van Kim en Yoo, 2010) [Dennis 2006].

Over de associatie tussen CE, atopie en geestelijke gezondheid worden in cohort studies in de algemene populatie uiteenlopende resultaten gevonden.

Schmitt et al. volgde een cohort van 5991 kinderen van 0 tot 10 jarige leeftijd. Op 10 jarige leeftijd werd de geestelijke gezondheid gemeten met behulp van een vragenlijst (n=2916), die psychische problemen en vaardigheden meet (SDQ). Ze maakten een subgroep-analyse van kinderen, die alleen tot hun tweede levensjaar last hadden van CE (17% infant only eczema) en kinderen, die ook CE hadden na hun tweede levensjaar (10% infant-onset eczema persistent after 2 years of age). De kinderen met een blijvend CE na hun tweede levensjaar werden verdeeld in een groep bij wie het CE op 10-jarige leeftijd nog steeds aanwezig was en een groep waarbij het CE tussen het 2e en 8e levensjaar in remissie was. Bij alle 3 groepen werd een verhoogde kans op emotionele en gedragsproblemen gevonden.

Bij de kinderen die alleen tot hun tweede levensjaar last hadden van CE was een hoger risico op gedragsproblemen op de leeftijd van 10 jaar. Kinderen met blijvend CE na hun tweede levensjaar, hadden een hogere kans op psychische problemen (totale score SDQ) in het bijzonder emotionele problemen. Het verband was het sterkst bij de kinderen die op 10-jarige leeftijd nog steeds CE hadden. Bij de groep met CE in alleen de eerste 2 levensjaren werd een verhoogde kans op gedragsproblemen gevonden. De verhoogde kans op gedragsproblemen werd niet in de groep met een blijvend CE gevonden [Schmitt 2010].

Saunes et al. vinden in een cohort onderzoek bij jongeren in de middelbare schoolleeftijd dat CE klachten, somatische klachten en mentale gezondheidsklachten meer bij meisjes

voorkwamen dan bij jongens, maar dat jongens de CE klachten als een grotere last ervaren [Saunes 2007].

Lien et al. vinden in een cross-sectionele studie met 7305 tieners een relatie tussen CE, hooikoorts en internaliserende problematiek, maar geen of een minder sterk relatie met externaliserende problematiek. In het bijzonder vinden zij een sterk verband tussen atopie en internaliserende problematiek in jongens-immigranten [Lien 2008, 2010].

In tegenstelling tot Saunes et al. en Lien et al. vonden Park et al. geen hogere scores op internaliserende of externaliserende problematiek van de CBCL bij kinderen met CE [Park 2011].

Twee onderzoeken vermelden dat kinderen met CE meer symptomen van angst [Neto 2005, Kim 2011] en depressie [Neto 2005] laten zien. Slattery et al. toonde een associatie aan tussen angst en een voorgeschiedenis van atopische aandoeningen als een groep. Deze associatie werd aanzienlijk versterkt na correctie voor depressie en externaliserende symptomen. In dit onderzoek kwam echter geen associatie tussen CE als losstaande aandoeningen en angst en depressie naar voren, maar wel een associatie met angst / depressie en met astma en allergische rinitis [Slattery 1990].

In een andere studie vergeleek Slattery et al. het voorkomen van angst- en depressieve stoornissen in zijn studiebevolking van kinderen met CE met het voorkomen van uit de algemene populatie. In zijn studiebevolking had 26% een angststoornis op dit moment vergeleken met 3-6% in de algemene populatie. Een sociale angststoornis was met 14% het meest voorkomend [Slattery 1991].

In onderzoeken waarin werd gekeken naar de relatie tussen ernst van AD en depressie of angst werd geen relatie gevonden tussen objectieve ernst van AD en symptomen van depressie of angst. De subjectieve ernst en jeuk correleerden met symptomen van depressie maar niet met angst. [Kim 2006, Slattery 2011].

Schmitt et al. onderzochten de relatie tussen geestelijke gezondheid (SDQ ingevuld door ouders) op de leeftijd van 10 jaar en CE in combinatie met slaapproblemen in een cohortstudie. Zij vergeleken verschillende groepen: Infant Eczema (1), Infant Eczema / jeuk met slaapproblemen (2), Vastgesteld CE op de kindereleeftijd (3) Infant slaapproblemen (4) met kinderen zonder slaapproblemen, jeuk en vastgesteld CE. Kinderen met infant CE / jeuk, die gepaard gingen met slaapproblemen hebben een verhoogde kans op emotionele en gedragsproblemen. Infant CE / jeuk en vastgesteld CE gingen gepaard met een verhoogde kans op hyperactiviteit [Schmitt 2011].

Aandachtsproblemen en hyperactiviteit

Schmitt et al. onderzochten met behulp van een systematische review de relatie tussen atopische ziektebeelden en hyperactiviteit. Ze vonden 20 relevante studies met in totaal 170175 individuen. Zes studies (30933 individuen) rapporteerden een positieve relatie tussen CE en ADHD. Twaalf studies rapporteerden een positieve relatie tussen astma gepaard met CE of CE vooraf was gegaan aan astma. Rinitis en serum IgE waren niet gerelateerd aan ADHD [Schmitt 2010].
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 2	De studies naar de invloed van CE op de kwaliteit van leven (KvL) met behulp van de IDQOL en CDQLI laten een matig-ernstige invloed op de KvL zien. In de huisartspopulatie komt een mildere invloed op de KvL van CE naar voren dan bij de academische ziekenhuispopulatie. Kinderen met matig tot ernstig CE laten in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten vooral meer jeuk, slaap- en stemmingsklachten zien. B Chinn 2002, C Paller 2002, Ben-Gashir 2004, Ricci 2007, Ganemo 2007, Hon 2008, Ho 2010, Van Valburg 2011, Alanne 2011, Manzoni 2012, Jirakova 2012, Amaral 2012, Chernyshov 2012
Niveau 2	De studies naar kwaliteit van leven (KvL) suggereren een relatie tussen de ernst van het CE (op basis van objectieve scoring) en de KvL. De relatie tussen ernst CE en KvL wordt sterker wanneer de ernst gemeten wordt met subjectieve maten (ernstbeleving). B Chinn 2002, C Paller 2002, Ben-Gashir 2004, Ricci 2007, Ganemo 2007, Hon 2008, Ho 2010, Van Valburg 2011, Alanne 2011, Manzoni 2012, Jirakova 2012, Amaral 2012, Chernyshov 2012
Niveau 2	CE kan psychosociale gevolgen voor kinderen (0-16 jaar) met zich meebrengen. Deze gevolgen betreffen de fysieke en emotionele gezondheid en het fysiek en sociaal functioneren. Steeds meer onderzoeken laten zien dat ouders van kinderen met CE meer geestelijke gezondheidsproblemen rapporteren, zowel internaliserende als externaliserende klachten worden vaker gerapporteerd. Enkele onderzoeken suggereren dat een verstoorde slaap bijdraagt aan de ontwikkeling van geestelijke gezondheidsproblemen. B Absolon 1997, Daud 1993, C Chamlin 2004, Neto 2005, Saunus 2007, Lien 2008-2010, Schmitt 2010, Sedighipour 2010, Mattered 2011, Park 2011, Slattery 2011, Kim 2013, Romanos 2010, Schmitt 2011
Niveau 2	Enkele studies tonen aan dat bepaalde aspecten van het slaapgedrag van kinderen met CE verstoord zijn: kinderen met CE krabben meer tijdens de slaap, worden opvallend veel vaker en langer wakker (zelfs als het CE in remissie is). De totale hoeveelheid slaap en de opbouw van de slaap is vergelijkbaar met gezonde kinderen gebleken. B Reuveni 1999, Stores 1998, Chinn 2002, Ben-Gashir 2004, Ganemo 2007, Ricci 2007, Hon 2008, Ho 2010, Alanne 2011, Van Valburg 2011, Monti 2011, Jirakova 2012, Manzoni 2012, Amaral 2012, Chernyshov 2012, Mattered 2011, Camfermann 2010, Anuntaseree 2012, Hon 2005, Monti 1989, Seydighpour 2010, Neto 2005, Dennis 2006, Im 2012, Saunes 2007, Lien 2008 / 2010, Kim 2011, Slattery 1990, Slattery 1991, Schmitt 2011, Schmitt 2010, Campfferman 2010

Niveau 1	In een review waarin de relatie tussen CE en ADHD kenmerken (in alle onderzoeken vastgesteld met behulp van vragenlijsten, geen compleet psychologisch onderzoek) werd onderzocht, werd een consistente positieve relatie gevonden. Schmitt 2010
-----------------	---

Overige overwegingen

De werkgroep meent dat de psychosociale gevolgen voor kinderen aanzienlijk kunnen zijn, zeker naarmate de ernst van CE toeneemt. Op dit moment wordt hier in de klinische praktijk onvoldoende aandacht aan gegeven.

Aanbevelingen

Kinderen met ernstig CE ervaren een lagere kwaliteit van leven en hebben vaak last van slaapproblemen, gerelateerd aan jeuk en krabben. Systematische aandacht bij de behandelaar voor de psychosociale anamnese is noodzakelijk. Daarnaast dient men alert te zijn op aandachtsproblemen en hyper actief gedrag wat vaker voorkomt bij kinderen met CE.

Bij een vermoeden van ernstige psychische problematiek verdient verwijzing naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener (liefst met ervaring op het gebied van CE) overweging. Deze kan gebruik maken van gevalideerde vragenlijsten om dit vermoeden te objectiveren.

Literatuur

- Absolon CM, Cottrell D, Eldridge SM, Glover MT. Psychological disturbance in atopic eczema: the extent of the problem in school-aged children. *Br J Dermatol* 1997;137:241-5.
- Alanne S, Nermes M, Söderlund R, Laitinen K. Quality of life in infants with atopic dermatitis and healthy infants: a follow-up from birth to 24 months. *Acta Paediatr.* 2011 Aug;100(8):e65-70.
- Amaral CS, March Mde F, Sant Anna CC. Quality of life in children and teenagers with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2012 Sep-Oct;87(5):717-23.
- Anuntaseree W, Sangsupawanich P, Osmond C, Mo-Suwan L, Vasiknanonte P, Choprapawon C. Sleep quality in infants with atopic dermatitis: a community-based, birth cohort study. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012 Mar;30(1):26-31.
- Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:284-90.
- Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep Med Rev.* 2010 Dec;14(6):359-69.
- Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics* 2004; 114: 607-11.
- Chernyshov PV. Gender differences in health-related and family quality of life in young children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2012 Mar;51(3):290-4.
- Chinn DJ, Poyner T, Sibley G. Randomized controlled trial of a single dermatology nurse consultation in primary care on the quality of life of children with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2002;146:432-9.
- Dahl RE, Bernhisel-Broadbent J, Scanlon-Holford S, Sampson HA, Lupo M. Sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:856-60.
- Daud LR, Garralda ME, David TJ. Psychosocial adjustment in preschool children with atopic eczema. *Arch Disease Childhood* 1993;69:670-6.
- Dennis H, Rostill H, Reed J, Gill S. Factors promoting psychological adjustment to childhood atopic eczema. *J Child Health Care.* 2006 Jun;10(2):126-39.
- Gånemo A1, Svensson A, Lindberg M, Wahlgren CF. Quality of life in Swedish children with eczema. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):345-9.

- Ho RC, Giam YC, Ng TP, Mak A, Goh D, Zhang MW, Cheak A, Van Bever HP. The influence of childhood atopic dermatitis on health of mothers, and its impact on Asian families *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 May;21(3):501-7.
- Hon KL, Leung TF, Ma KC, Li AM, Wong Y, Yin JA, Fok TF. Resting energy expenditure, oxygen consumption and carbon dioxide production during sleep in children with atopic dermatitis *J Dermatolog Treat.* 2005 Feb;16(1):22-5.
- Hon KL, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol.* 2008 Nov;33(6):705-9.
- Im YJ, Kim DH J. Factors associated with the resilience of school-aged children with atopic dermatitis. *Clin Nurs.* 2012 Jan;21(1-2):80-8.
- Jiráková A, Vojáčková N, Göpfertová D, Hercogová J. A comparative study of the impairment of quality of life in Czech children with atopic dermatitis of different age groups and their families. *Int J Dermatol.* 2012 Jun;51(6):688-92.
- Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, et al. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci.* 2012 Nov;27(11):1327-32.
- Lewis-Jones M, Finlay A, Dykes PJ. The infants' dermatitis quality of life index. *Br J Dermatol* 2001;144:104-10.
- Lewis-Jones M, Finlay A. The Children's Dermatology Quality of Life Index: initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995;132:942-9.
- Lien L, Halvorsen JA, Haavet OR, Dalgard F. The relation of early experienced negative life events and current itch. A longitudinal study among adolescents in Oslo, Norway. *J Psychosom Res.* 2012 Mar;72(3):226-9.
- Lien L. The association between mental health problems and inflammatory conditions across gender and immigrant status: a population-based cross-sectional study among 10th-grade students. *Scand J Public Health.* 2008 Jun;36(4):353-60.
- Manzoni AP, Pereira RL, Townsend RZ, Weber MB, Nagatomi AR, Cestari TF. Assessment of the quality of life of pediatric patients with the major chronic childhood skin diseases. *An Bras Dermatol.* 2012 May-Jun;87(3):361-8.
- Matteredne U1, Schmitt J, Diepgen TL, Apfelbacher C. Children and adolescents' health-related quality of life in relation to eczema, asthma and hay fever: results from a population-based cross-sectional study. *Qual Life Res.* 2011 Oct;20(8):1295-305.
- Monti F, Agostini F, Gobbi F, Neri E, Schianchi S, Arcangeli F. Quality of life measures in Italian children with atopic dermatitis and their families. *Ital J Pediatr.* 2011 Dec 22;37:59. doi: 10.1186/1824-7288-37-59.
- Monti JM, Vignale R, Monti D. Sleep and night-time pruritis in children with atopic dermatitis. *Sleep* 1989;12:309-14.
- Paller AS, McAlister RO, Doyle JJ, Jackson A. Perceptions of physicians and pediatric patients about atopic dermatitis, its impact, and site treatment. *Clin Pediatr* 2002;41:323-32.
- *Pediatr Allergy Immunol.* 2007 May;18(3):245-9.
- Reid S, Lewis-Jones MS. Sleep difficulties and their management in preschoolers with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:38-41.
- Reuveni H, Chapnick G, Tal A, Tarasiuk A. Sleep fragmentation in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:249-53.
- Ricci G, Bendandi B, Bellini F, Patrizi A, Masi M. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score.
- Saunes M, Smidesang I, Holmen TL, Johnsen R. Atopic dermatitis in adolescent boys is associated with greater psychological morbidity compared with girls of the same age: the Young-HUNT study. *Br J Dermatol.* 2007 Feb;156(2):283-8.
- Schmitt J, Apfelbacher C, Chen CM, Romanos M, Sausenthaler S, et al. German Infant Nutrition Intervention plus Study Group. Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2):404-10. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.055.
- Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C, Romanos M, Lehmann I, et al. LISA-plus Study Group. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy.* 2011 Mar;66(3):404-11.
- Sedighipour L, Firooz A, Pourpak Z, Ghaeini I, Ghobari B, et al. Behavioral characteristics in 18- to 36-month-old toddlers with atopic dermatitis compared with healthy children. *Pediatr Dermatol.* 2010 May-Jun;27(3):314-5.

- Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, Infante M, Rogers GM, Gern JE. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):668-71.
- Slattery MJ, Essex MJ. Specificity in the association of anxiety, depression, and atopic disorders in a community sample of adolescents. *J Psychiatr Res.* 2011 Jun;45(6):788-95. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.11.003. Epub 2010 Nov 25.
- Stores G, Burrows A, Crawford C. Physiological sleep disturbance in children with atopic dermatitis: A case control study. *Pediatr Dermatol* 1998;15:264-8.
- van Valburg RW, Willemsen MG, Dirven-Meijer PC, Oranje AP, van der Wouden JC, Moed H. Quality of life measurement and its relationship to disease severity in children with atopic dermatitis in general practice. *Acta Derm Venereol.* 2011 Mar;91(2):147-51. doi: 10.2340/00015555-1026.

Gevolgen bij gezinnen / ouders met een kind met CE

Uitgangsvraag: Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren gezinnen / ouders met een kind met CE?

Inleiding

Ook het psychosociaal functioneren van het gezin of van de ouders, zou nadelig door CE worden beïnvloed. In het bijzonder de (opvoeding-)relatie tussen moeder en kind, zo cruciaal geacht voor een gezonde, normale ontwikkeling, zou onder druk komen te staan. In oudere literatuur en in de klinische praktijk vindt men opvattingen terug dat een veilige, zekere hechting van het kind zou gevaar lopen.

Wetenschappelijke onderbouwing

In enkele hiervoor (zie paragraaf 'Gevolgen bij kinderen'.) reeds beschreven onderzoeken [Absolon 1997, Chinn 2002, Daud 1993] wordt ook gekeken naar de invloed van CE op het gezin of de ouders. Ook de kwalitatieve studie van Chamlin geeft hier aandacht aan, naast de reeds genoemde aandacht voor de effecten van CE op het kind (zie paragraaf 'Gevolgen bij kinderen') [Chamlin 2004]. Daarnaast zijn er studies waarin specifiek deze invloed onderzocht wordt [Balkrishnan 2003, Housman 2003, Grummer 2003, Rapp 2003, Clark 2003, Ben-Gashir 2002, Seed 2002, Lawson 1998, Lewis-Jones 1998, Finlay 1998, Reid 1998, Su 1997, Kemp 1997, Varigos 1997, Warschburger 2004, Buchholz 2004, Whalley 2002, Hels 2002, McKenna 2002].

Eerst worden de resultaten van de kwalitatieve studie van Chamlin et al. samengevat om een indruk te geven over de aard van de gevolgen voor het gezin en de ouders [Chamlin 2004]. Zij onderscheidden 4 domeinen:

1. Fysieke gezondheid: slaapproblemen en gevoelens van uitputting en vermoeidheid werden het meest genoemd. Ouders offeren hun eigen slaap op om hun kind met CE maar zo goed mogelijk te laten slapen, bijvoorbeeld door het kind bij zich in bed te nemen.
2. Emotionele gezondheid: schuldgevoelens en zelfverwijten worden vaak genoemd, vooral door ouders die zelf atopische klachten hebben (gehad): zij hebben het 'doorgegeven' aan hun kind. Ook kunnen ze zich verwijten het kind te hebben blootgesteld aan allergenen, bijvoorbeeld in voedsel. Verwijten maken aan de partner of het gevoel hebben dat familieleden verwijten maken, komt eveneens voor. De negatieve reacties van anderen (vreemden, vrienden en familie) op hun kind met CE zijn voor veel ouders stressvol. Reacties variëren van ongevraagde adviezen tot beschuldigingen van verwaarlozing van hun kind. Andere mensen zijn bang voor besmetting, raken het kind niet of nauwelijks aan en vermijden volgens de ouders contact met hun kind. Ouders hebben veel zorgen over het CE: zorgen over neveneffecten van medicatie, dieet, allergenen, financiële gevolgen en de psychosociale ontwikkeling van hun kind.
3. Fysiek functioneren: ouders leggen hun kind fysieke beperkingen op, onder andere om het krabben te beperken. De intensieve zorg voor het kind leidt tot verzuim op het werk

- van de ouder of soms zelfs tot het nemen van ontslag van de moeder. Kinderopvang of de zorg voor het kind aan anderen overlaten is een probleem. De zorg voor het kind brengt ook beperkingen mee in recreatieve activiteiten van het hele gezin.
4. Sociale activiteiten: naast de al eerder genoemde obstakels in het sociale contact en de hieruit voortvloeiende sociale isolatie van het hele gezin benoemen de ouders het gebrek aan sociale steun. Ook ervaren ouders weinig steun van behandelend artsen, behalve over de arts-patiënt relatie zijn zij ook ontevreden over de dermatologische behandeling.

Deze kwalitatieve studie geeft een eerste indruk van de door ouders gerapporteerde gevolgen van het CE van hun kind voor henzelf en hun gezin. In de al wat oudere studie van Daud et al. bleek dat moeders met een kind met CE minder vaak werk buitenshuis hadden dan de moeders van de gezonde matched controls [Daud 1993]. Verder voelden ze zich minder sociaal gesteund en ervoeren zij meer problemen in het opvoeden van hun kind. Overigens had dit geen negatief effect op hun houding en gevoelens tegenover hun kind, ook op de moeder-kind relatie waren er geen negatieve effecten: de hechting van kinderen met CE was ongestoord.

Absolon et al. onderzochten eveneens de ervaren sociale steun van de ouders, maar vonden geen verschillen tussen ouders met een CE-kind en ouders van een kind met een geringe dermatologische aandoening. Zij brachten de psychische gezondheid van de moeders in kaart met een gevalideerd screenings-instrument en vonden geen verschillen met de controlegroep.
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

De overige onderzoeken naar het effect van CE op het gezin of de ouders zijn gericht op de kwaliteit van leven van het gezin. Het meest gebruikte instrument is dat van Lawson et al.: de Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQQ) [Lawson 1998]. Dit CE-specifieke KvL-instrument gaf een gemiddelde score van 9,6 bij een theoretische range van 0-30 bij ouders die met hun kind een gespecialiseerde dermatologie kliniek bezochten [Lawson 1998]. De DFIQQ bestaat uit 10 vragen over uiteenlopende aspecten van het functioneren van het gezin, variërend van het effect op huishoudelijk werk, voedselbereiding, slapen, vrije tijd, winkelen, financiële uitgaven, vermoeidheid, emotionele stress, interne gezinsrelaties en het leven van de verzorgende ouder.

De DFIQQ is inmiddels in minimaal twaalf studies gebruikt in onder andere Groot Brittanië, Zweden, Italië, Tsjechië, Oekraïne, Brazilië, Saoedi Arabië en Singapore [Balkrishan 2003, Ben-Gashir 2002, Chinn 2002, Dennis 2006, Ganemo 2007, Ricci 2007, Al Shobaili, 2010, Ho 2010, Monti 2011, Amaral 2012, Chernyshov 2012, Jirakova 2012]. De gemiddelde scores van de studies varieerden van 8,0 tot 13,9 (veelal matige impact). Ganemo [Ganemo 2007] en Ricci [Ricci 2007] beschrijven meest voorkomende problemen in hun studiepopulaties van respectievelijk 45 en 78 gezinnen. Dit zijn verstoorde slaap van familieleden, kosten voor behandeling en vermoeidheid en prikkelbaarheid bij de ouders. Balkrishan et al. vonden bij 49 gezinnen die zich voor behandeling hadden gemeld bij een afdeling dermatologie van een universitaire kliniek dat score op de DFIQQ werd door 3 predictoren bepaald: ernst van het CE zoals ingeschat door de ouders, hun zorgen over de financiële gevolgen van het CE en het veelvuldig gebruik van niet-medische voorzieningen voor het CE van hun kind [Balkrishan 2003].

Verschillende studies tonen een verband aan tussen de kwaliteit van leven van het gezin (DFIQQ) en de ernst van het CE. Ben-Gashir et al. vonden bij hun eerstelijns populatie aanzienlijke lagere scores op de DFIQQ: op het eerste meetmoment een gemiddelde van 2,4, na 6 maanden een gemiddelde van 1,9 [Ben-Gashir 2002]. Hun studie toonde duidelijk het verband aan tussen deze maat voor KvL van het gezin en ernst van CE gemeten met de SCORAD. Chinn et al. vonden in hun interventie-onderzoek in de eerste lijn eveneens lage scores op de DFIQQ: mediaanscores van 2 voor de jongere kinderen 3 voor de oudere kinderen [Chinn 2002]. Ook zij vonden een significante relatie tussen de DFIQQ en ernst van het CE (rapportage ouders). Ricci et al. [Ricci 2007], Al Shobaili et al. [Al Shobaili 2010], Ho

[Ho 2010], Monti [Monti 2011] verdelen hun populatie met behulp van de afkapscores van de SCORAD in mild, matig en ernstig CE en vinden significant grotere impact van CE op het gezin naarmate het CE ernstiger is. Monti [Monti 2011] vindt een sterkere relatie tussen de ernst CE en KvL gezin dan tussen ernst CE en KvL kind. Ho [Ho 2010] vindt een significante relatie tussen de ernst van het CE en de impact op het gezinsleven. Deze relatie is onafhankelijk van de kwaliteit van leven van het kind en sociaal demografische gegevens, maar wanneer gecorrigeerd wordt voor het fysieke en mentale welzijn van de moeder (SF-36) is de relatie tussen ernst en KvL van het gezin niet meer significant. Ook Ganemoo et al. [Ganemoo 2007] vinden geen verband tussen de kwaliteit van leven van het gezin en de ernst van het CE op basis van de SCORAD, terwijl Chernyshov et al. [Chernyshov 2012] dit wel vinden.

In sommige studies zijn verschillen gevonden in de KvL van het gezin (eveneens op basis van de DFIQ) bij jongens en meisjes met CE. Ook in de verschillende leeftijdsgroepen zijn significante verschillen in KvL gevonden. Ander onderzoek spreekt dit tegen. Ganemoo et al. [Ganemoo 2007] vergeleken 28 kinderen tussen de 2-4 jaar met een groep van 18 kinderen tussen de 5-8 jaar en een groep van 32 kinderen tussen de 9-16 jaar en vond dat de impact op het gezin van het CE het grootst was bij de jongste groep. Jirakov et al. [Jirakov 2012] verdeelden 203 kinderen in een groep van 120 tussen 0-6 jaar, een groep van 48 tussen de 7-13 jaar en een groep van 35 tussen de 14-18 jaar en vonden geen verschillen tussen de groepen in impact op het gezin.

Ganemoo et al. vonden geen verschillen in de invloed van het CE op Zweedse gezinnen (N=78) op basis van het geslacht van het kind met CE; Chernyshov et al. vonden bij de invloed van CE op Oekraïense gezinnen met een kind met CE onder de 4 jaar gemiddeld groter was bij meisjes dan bij jongens [Ganemoo 2007, Chernyshov 2012].

Su et al. maakten gebruik van de Impact on Family Questionnaire (IFQ) een generieke gezins- KvL-meting en vergeleken hiermee de impact van CE bij 48 gezinnen met de impact van diabetes mellitus bij 46 gezinnen [Su 1997]. De setting betrof een gespecialiseerde kinderkliniek. De IFQ, ontwikkeld door Stein en Riessman, kent 4 sub schalen: financiële belasting, gezins- / sociale impact, persoonlijke stress en gevoel van controle. Gezinnen met een kind met een matig of ernstig CE rapporteerden een grotere impact van de ziekte op het gezin dan gezinnen met een kind met diabetes. De gezinnen met een kind met mild CE beschreven een even grote impact op het gezin als gezinnen met een kind met diabetes.

Ook Warschburger et al. maakten gebruik van de IFQ om de impact van CE vast te stellen bij 187 gezinnen die zich voor behandeling van CE hadden gemeld in de tweede lijn [Warschburger 2004]. Ouders vulden bovendien de SF-12 in, de verkorte versie van de SF-36, een gevalideerd generiek KvL- instrument. Impact van CE op het gezin wordt door de onderzoekers als gering beschouwd, omdat de scores op alle items beneden het midden van de schaalwaarde blijven (normgegevens ontbreken). Op de SF-12 scoren de moeders niet hoger dan de normgroep op fysieke gezondheid, op geestelijke gezondheid daarentegen scoren zij lager. Ook de wijze waarop de ouders omgaan met de ziekte van hun kind wordt als adequaat beoordeeld op basis van een specifieke voor CE geconstrueerde vragenlijst. Wel werd een relatie vastgesteld tussen al deze maten voor welbevinden en ernst van het CE, gemeten met de SCORAD.

Weisshaar et al. [Weisshaar 2008] onderzochten onder andere de relatie tussen de kwaliteit van leven van de ouders met behulp van de QoLPAD [Von Rüden 1999], coping en de ernst van het CE in 823 kinderen. Zij vonden een significante maar zwakke relatie tussen de ernst van het CE en jeuk. Een sterkere significante relatie werd gevonden tussen de kwaliteit van leven van de ouders en het omgaan met jeuk door de ouders (FEN). (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 2	De meeste onderzoeken beperken zich tot KvL-metingen, vaak ziekte specifiek, zonder daarnaast het welzijn of het psychisch functioneren van de ouders met gevalideerde en genormeerde meetinstrumenten in kaart te brengen. In de 2 onderzoeken waarin dit laatste wel is gebeurd, zijn de resultaten verschillend: op de GHQ worden geen verschillen gevonden met de normgroep, op de SF-12 wel op geestelijke gezondheid. B Absolon 1997, Chinn 2002, Daud 1993, Su 1997 C Balkrishnan 2003, Ben-Gashir 2002, Lawson 1998, Warschburger 2004
Niveau 2	CE heeft effect op de kwaliteit van leven van het gezin / de ouders. Er zijn verschillen tussen de studies in de eerste versus de tweede lijn; in de eerste lijn zijn de effecten van CE op het gezin en de ouders doorgaans gering. Het aannemelijk dat, de ernst van CE een van de voorspellers is van de ernst van de gevolgen voor het gezin en de ouders. Daarnaast bestaan aanwijzingen dat de relatie tussen de KvL van het gezin en de ernst van CE beïnvloed wordt door andere factoren zoals het welzijn van de ouder. B Absolon 1997, Chinn 2002, Daud 1993, Su 1997 C Balkrishnan 2003, Ben-Gashir 2002, Warschburger 2004, Ganemo 2007, Ricci 2007, Jirakova 2012, Ho 2010, Chernyshov 2012, Weisshaar 2008, Ho 2010

Overige overwegingen

CE is een chronische huidziekte; ook als de behandeling van CE aanslaat, wil dat niet zeggen dat alle problemen zijn opgelost. Persisterende aandacht voor eventuele psychosociale problematiek is daarom belangrijk.

Aanbeveling

Gezinnen / ouders met een kind met ernstig CE ervaren een lagere kwaliteit van leven en hebben vaak last van een verstoorde slaap. Systematische aandacht bij de behandelaar voor de psychosociale anamnese is noodzakelijk. Bij aanwijzingen voor ernstige psychische problematiek op dit gebied verdient verwijzing naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener (liefst met ervaring op het gebied van CE) overweging.

Literatuur

- Absolon CM, Cottrell D, Eldridge SM, Glover MT. Psychological disturbance in atopic eczema: the extent of the problem in school-aged children. Br J Dermatol 1997;137:241-5.
- Balkrishnan R, Housman TS, Grummer S, Rapp SR, Clarke J, Feldman SR et al. The family impact of atopic dermatitis in children: The role of the parent caregiver. Pediatr Dermatol 2003;20:5-10.
- Balkrishnan R, Housman TS, Grummer S, Rapp SR, Clarke J, Feldman SR et al. The family impact of atopic dermatitis in children: The role of the parent caregiver. Pediatr Dermatol 2003;20:5-10.
- Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Is family's quality of life and disease severity related in children with atopic dermatitis? J Eur Acad Dermatol 2002;16:455-62.
- Br J Dermatol. 2004 Feb;150(2):304-11.
- Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. Pediatrics 2004; 114: 607-11.
- Chinn DJ, Poyner T, Sibley G. Randomized controlled trial of a single dermatology nurse consultation in primary care on the quality of life of children with atopic eczema. Br J Dermatol 2002;146:432-9.
- Clark A. The psychological impact of living with skin disease. Prof Nurse. 2003 Aug;18(12):689.
- Daud LR, Garralda ME, David TJ. Psychosocial adjustment in preschool children with atopic eczema. Arch Disease Childhood 1993;69:670-6.

- Finlay AY. Semin Cutan Med Surg. Quality of life assessments in dermatology. 1998 Dec;17(4):291-6.
- Housman TS, Patel MJ, Camacho F, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Balkrishnan R. Use of the Self-Administered Eczema Area and Severity Index by parent caregivers: results of a validation study. Br J Dermatol. 2002 Dec;147(6):1192-8.
- Lawson V, Lewis-Jones M, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. Br J Dermatol 1998;138:107-13.
- Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. Arch Dis Childhood 1997; 76: 159-62.
- Warschburger P, Buchholz HT, Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life?
- Warschburger P, Buchholz HTH, Petermann F. Psychological adjustment in parents of young children with atopic dermatitis: which factors predict parental quality of life? Br J Dermatol 2004;150:304-11.
- Whalley D, Huels J, McKenna SP, Van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. Pediatrics 2002;110:1133-6.

Gevolgen bij volwassenen

Uitgangsvraag: Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren volwassenen met CE?

In de studies naar de gevolgen voor volwassenen is een onderscheid te maken in studies die betrekking hebben op de kwaliteit van leven en studies die nagaan in hoeverre bij volwassenen met CE sprake is van (ernstige) psychische klachten, zoals angst of depressie, ten gevolge van CE. Deze studies zullen dan ook afzonderlijk worden beschreven.

Wat zijn de effecten van CE op de kwaliteit van leven?

Inleiding

De veronderstelling, aanvankelijk vooral op basis van klinische ervaring, dat de meer ernstige vormen van CE een nadelig effect hebben op de kwaliteit van leven is inmiddels veelvuldig onderzocht. Hierbij is vaker gebruik gemaakt van dermatologie specifieke dan van generieke vragenlijsten. In de evidence-tabel in bijlage C is te zien dat de SF-36 het meest gebruikte generieke instrument is. De DLQI is het meest gebruikte specifieke instrument. Deze door Finlay en Kahn ontwikkelde vragenlijst is de oudste en kortste in zijn soort, reden waarom deze waarschijnlijk zo populair is [Finlay 1994]. Dit betekent niet dat de DLQI ook het beste instrument voor het meten van KvL is. De Korte et al. komen in hun systematische review van het onderzoek naar kwaliteit van leven bij psoriasis tot de conclusie dat de combinatie van de generieke SF-36 en de specifieke Skindex-29 de beste keuze is voor het onderzoeken van KvL [De Korte 2002, Chren 1997]. De Korte c.s. verzorgden ook een geautoriseerde Nederlandse vertaling van de Skindex-29 [www.stichtingaquamarijn.nl].

Wetenschappelijke onderbouwing

In 5 studies is aangetoond dat algemene KvL, zoals gemeten met de SF-36 of SF-12, negatief wordt beïnvloed door CE [Kiebert 2002, Lundberg 2000, Terreehorst 2002, Coghi 2007, Misery 2007]. In één studie [Maksimovic 2011] wordt er geen verband gezien tussen de ernst van CE bij volwassen CE patiënten en de sub schalen van de SF-36. Terreehorst et al. [Terreehorst 2002] heeft overigens geringe zeggingskracht, omdat hier geen afzonderlijke data voor CE worden gerapporteerd; het betreft een gemengde groep met atopische aandoeningen (N=224), waarvan 64 patiënten met CE, meestal in combinatie met andere atopische aandoeningen.

De resultaten in de 4 andere studies zijn echter duidelijk. Kiebert et al. vonden op 3 van de 8 dimensies van de SF-36, te weten vitaliteit, sociaal functioneren en psychisch functioneren, een geringere kwaliteit van leven in vergelijking met de gezonde normgroep [Kiebert 2002].

Lundberg et al. stelden zelfs op alle dimensies van de SF-36 lagere scores voor KvL vast bij CE en psoriasis. Zij vonden geen verschillen tussen CE en psoriasis op de SF-36 [Lundberg 2001]. Coghi et al. [Coghi 2007] vond een zwakke maar significante relatie tussen de KvL en zieke-activiteit. Daarbij vonden ze dat de mentale componenten van de SF-36 een grotere impact op de KvL hadden dan de fysieke componenten. Tevens hadden de mentale componenten van de SF-36 een lagere correlatie met de ziekteactiviteit dan de fysieke componenten. Ook Misery [Misery 2007] toont hogere scores op de mentale component dan op de fysieke component van KvL aan.

Ziekte specifieke KvL is in 22 van de 23 studies (zie bijlage C voor de evidence-tabel) gemeten, waarvan 18 maal met behulp van de DLQI. Ook bij andere dermatologische aandoeningen is de DLQI veel gebruikt, waardoor vergelijkingen tussen KvL bij bijvoorbeeld CE en psoriasis mogelijk zijn. Lewis en Finlay geven een overzicht van de studies waarin de DLQI tot 2004 is gebruikt [Lewis 2004].

Psychometrische kwaliteiten van het instrument zijn goed (interne consistentie, test-hertest betrouwbaarheid, gevoeligheid voor verandering, validering aan andere gezondheid gerelateerde KvL-instrumenten). Nadeel van de DLQI is echter dat geen dimensies kunnen worden onderscheiden, zoals bijvoorbeeld in de SF-36. De geringe lengte van de DLQI (10 items) is hier debet aan. Het instrument is dan ook niet geschikt om na te gaan wat het effect van CE is op werk, vrije tijd, psychisch functioneren, omdat over al deze afzonderlijke aspecten slechts één vraag is opgenomen.

De KvL volgens de DLQI bij patiënten met CE en psoriasis is in 4 studies vergeleken [Augustin 1999, Lundberg 2000, Schmid-Ott 2003, Grob 2005]. Alleen Augustin et al. en Crob et al. [Crob 2005] vonden een slechtere KvL bij CE dan bij psoriasis, in de 2 andere studies waren de effecten vergelijkbaar. Ook in de eerstelijns populatie van Harlow et al. liggen de scores op de DLQI van patiënten met CE en psoriasis dicht bij elkaar (verschillen niet getoetst) [Harlow 2000]. Vergelijking met andere dermatologische aandoeningen zijn nauwelijks onderzocht. Sampogna et al. vergelijken CE met een grote groep van diverse huidaandoeningen en vonden een geringer KvL bij CE dan bij de andere aandoeningen [Sampogna 2004]. Crob et al. [Crob 2005] toonden aan dat de impact op KvL groter is in de groep met CE dan in patiënten met psoriasis of urticaria.

In verschillende onderzoeken is de relatie tussen ernst van CE (op uiteenlopende manieren gemeten) en KvL onderzocht. In alle gevallen werd gevonden dat een ernstiger CE leidde tot een geringere KvL [Kiebert 2002, Lange 2000, Linnet 2001, Lundberg 2000, Wittkowski 2004, Coghi 2007, Misery 2007, Brenninkmeijer 2009, Maksimovic 2011, Dieris-Hirsche 2012, Haeck 2012, Kim 2012, Torrelo 2012]. Haeck et al. vonden daarbij dat de uitbreidheid van CE sterker correleerde met de KvL dan de ernst van de aandoening.

Over andere predictoren van KvL is weinig bekend. Slechts enkele studies, en dan nog cross-sectionele studies, waren hierop gericht. Ervaren jeuk wordt genoemd in 4 andere studies [Bender 2003, Lange 2000, Coghi 2007, Kim 2012]. Ook psychologische factoren, zoals (sociale) angst en depressie, worden wel genoemd [Lange 2000, Wittkowski 2004], maar hierbij is, gelet op de cross-sectionele opzet van het onderzoek geen uitspraak te doen over de causaliteit. De significante relatie is waarschijnlijk toe te schrijven aan de conceptuele overlap tussen de metingen. Misery et al. vonden dat patiënten met zichtbare CE, bijvoorbeeld op de handen en / of gezicht, een significant lagere KvL hadden [Misery 2007].

Vermeldenswaard is tenslotte een goed uitgevoerd onderzoek naar het verstoorde slapen van patiënten met CE [Bender 2003]. Hoewel de aantallen deelnemers aan het onderzoek klein zijn (14 patiënten en 14 normale controles) werden duidelijke aanwijzingen voor verstoorde slaap gevonden bij patiënten met CE, zowel op subjectieve als op objectieve maten voor verschillende aspecten van de slaap. Slechter slapen bleek in dit onderzoek ook gerelateerd aan een geringere KvL. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Wat is de prevalentie van psychische klachten bij CE?

Inleiding

De psychosociale gevolgen van CE worden niet alleen duidelijk door te kijken naar de effecten op KvL, maar ook door te onderzoeken in hoeverre psychische klachten, bijvoorbeeld angst en depressie vaker voorkomen onder CE patiënten dan onder de normale populatie. De interpretatie van dit type onderzoek is moeilijk. De rol van psychische factoren en stress in het ontstaan en het beloop van chronische huidaandoeningen als CE is omstreden. Sommigen beschouwen eventuele psychische klachten als een gevolg van CE, anderen menen dat psychische klachten leiden tot een ernstiger CE.

De prevalentie van psychische klachten bij dermatologie patiënten zou hoog zijn. In de wat oudere literatuur worden cijfers van 30 tot 40% genoemd. Deze cijfers zijn echter slecht onderbouwd.

Niettemin stelden Picardi et al. in een studie onder 521 opgenomen patiënten van een dermatologische kliniek in Rome bij 37% één of meer psychische stoornissen vast. Hierbij werd gebruik gemaakt van een gevalideerd psychiatrisch interview (SCID-1) [Picardi 2004]. Onder deze groep bevonden zich echter slechts weinig CE patiënten. De gegevens zijn niet uitgesplitst naar ziektebeeld. Het betrof vooral depressieve stoornissen (20%), angststoornissen (15%), aanpassingsstoornissen (7%) en somatoforme stoornissen (6%). (N.B. Opgeteld is dit meer dan 37%, maar dit kan doordat 11% meer dan één diagnose kreeg.). In een poliklinische groep dermatologie patiënten van hetzelfde ziekenhuis was de prevalentie van psychische stoornissen (gemeten met het screeningsinstrument de GHQ-12) aanzienlijk lager: 78 van de 355 patiënten (22%) [Picardi 2003].

Schmitt et al. [Schmitt 2009] vonden in een case-control studie (n= 7538) dat CE patiënten een significant hogere kans op psychiatrische aandoeningen hadden. 15,9% van de cases consulteerde tijdens de studie periode een psychiater tegenover 12,0% van de controles. De kans op stemmingsstoornissen, neurotische, stress gerelateerde en somatoforme aandoeningen en persoonlijkheids-, en gedragsstoornissen was bij CE patiënten 1,42-1,52 keer zo groot. De kans op schizofrenie was zelfs 2,12 keer zo groot. In een andere Duitse case-control studie van Dieris-Hirsche et al. [Dieris-Hirsche 2009] met 62 CE patiënten, waarvan 50% met ernstig CE en 62 gezonde controles, werd gevonden dat CE patiënten een significant hoger niveau van zelfmoordgedachten, angst en depressie hadden. Dit werd geassocieerd met de ernst van symptomen. Andere bevindingen waren dat 16,1% van de CE patiënten (waarvan 37% matige en 50% ernstige CE had) zelfmoordgedachten hadden tegenover 1,6% van de controles.

De prevalentie van Alexithymie (een stoornis in affectieve gebied) onder CE patiënten is met 22,6% significant hoger dan in controles (4,9%) [Dieris-Hirsche 2012].

Wetenschappelijke onderbouwing

Er bestaat geen scherpe grens tussen psychische klachten en psychische stoornissen. Hoewel in de psychiatrie het gebruik van het categoriale classificatiesysteem, de DSM-IV, gemeengoed is, lijkt een dimensionele opvatting realistischer. Veel psychologische meetinstrumenten, vaak zelfrapportagevragenlijsten, zijn ook gebaseerd op deze dimensionele opvatting, al wordt vaak wel een cut-off score aangegeven, waarboven (waarschijnlijk) sprake is van een psychische stoornis. Voor veel voorkomende stoornissen als angst en depressie zijn tal van gevalideerde vragenlijsten voorhanden. Deze blijken echter nauwelijks te zijn gebruikt in onderzoek bij CE patiënten.

In de studies van Gupta et al. [Gupta 1994, Gupta 1998] worden patiënten met verschillende dermatologische aandoeningen vergeleken (zie bijlage C voor de evidence-tabel). Behalve de bevinding dat de ernst van depressieve klachten samenhangt met ernst van de gerapporteerde jeuk, leveren deze studies weinig informatie op over de co morbiditeit van CE en psychische stoornissen. Gupta en Gupta stelden alleen bij de groep opgenomen psoriasis patiënten en de acne groep vast dat zij een gemiddelde depressiescore hadden die

boven de cut-off score voor klinische depressie lag [Gupta 1998]. Dit gold dus niet voor CE-groep, maar hoeveel CE-patiënten een psychische stoornis (depressie, angststoornis of anderszins) hebben wordt niet vermeld.

Ook Oh et al. [Oh 2010] vond dat jeuk samenhangt met psychische stoornissen, namelijk 'state anxiety' en 'trait anxiety'. Er werd, in tegenstelling tot in de studie van Gupta et al. [Gupta 2004] geen samenhang gevonden tussen jeuk en depressieve klachten. In de studie van Oh et al. [2010] werd gevonden dat CE patiënten significant hoger scoorden op vragenlijsten over 'State-Trait Anxiety', 'nervousness in social encounters' en 'body consciousness'. Op de vragenlijst over depressieve klachten (Beck Depression Inventory) was er geen significant verschil in score. Ook de correlatie tussen de ernst van CE en de psychologische parameters werd onderzocht, deze was niet significant.

Hashiro et al. vergeleken CE-patiënten met normale controles en vonden dat er geen verschil was in angst, wel in depressie en psychosomatische klachten [Hashiro 1997]. Zij maakten onderscheid tussen mild, matig en ernstig CE en stelden vast dat de groep met een mild CE op geen enkele meting afweek van de normale controles, de groep met een matig CE gaf de meeste psychische klachten. In hoeverre sprake is van psychische co morbiditeit is echter niet te zeggen, omdat de CE-groep niet werd vergeleken met een psychiatrisch normgroep en er geen data worden gerapporteerd over psychische stoornissen.

Ook Linnet et al. vergeleken CE patiënten met normale controles en stelden vast dat CE patiënten meer angst en een geringere kwaliteit van leven rapporteerden dan normale controles [Linnet 2001]. Het betrof een groep CE patiënten die of onder poliklinische behandeling stond of niet onder behandeling was (werving via patiëntenvereniging). Een andere somatische aandoening dan CE of een psychische stoornis vormden exclusiecriteria. Er werd op basis van het laatste criterium slechts 1 patiënt uitgesloten van deelname. Opvallend was dat er geen significante relatie tussen ernst van CE (SCORAD) en angst werd gevonden, wel tussen ernst van CE en kwaliteit van leven en tussen KvL en angst.

In een net ook al genoemde grote studie onder meer dan 2000 dermatologie patiënten, waaronder 419 CE patiënten, stelden Sampogna et al. vast dat 100 van de 419 CE patiënten als een psychiatrische case moeten worden beschouwd (op basis van een strenge GHQ cut-off score van 5 of hoger) [Sampogna 2004]. Vervolgens bleek dat de psychiatrische cases een geringere KvL hadden (op alle 3 de domeinen: symptomen, emoties en functioneren) dan de non-cases. Het is niet duidelijk of de ernst van CE een relatie heeft met het al dan niet een psychiatrische case zijn.

Wittkowski et al. ondervroegen 125 CE-patiënten via een patiëntenvereniging [Wittkowski 2004]. Naast een specifieke KvL-meting legden zij de patiënten ook gevalideerde klachtenlijsten voor. Hieruit bleek dat 46% van de CE patiënten boven de cut-off score voor angst en 14% boven die voor depressie scoorden, hetgeen een indicatie is voor een stoornis op dat gebied. Daarnaast stelden zij vast dat CE patiënten geen geringere zelfwaardering en geen sterkere sociale angst rapporteerden dan de normgroep bestaande uit gezonde controles.

In de case-control studie van Arima et al. [Arima 2005] werd ook gevonden dat CE patiënten significant hoger scoorden op een vragenlijst over depressie (Beck Depression Inventory). Hierbij werd een significant verschil gevonden tussen patiënten met mild, matig en ernstig CE. Er was geen verschil gevonden tussen cases en controles wat betreft angst. Dit in tegenstelling tot Seiffert [Seiffert 2005] die aantoonde dat patiënten met CE hoger scoorden op zowel depressie als angst dan controles. In een studie met 120 patiënten [Evers 2005] werd aangetoond dat respectievelijk 45 en 30% van de patiënten gelijk of hoger scoort dan psychiatrische patiënten op depressieve stemming en angst; 13% van de CE patiënten scoort gelijk of hoger dan patiënten met een diagnose van depressie of angst. Kim vindt soortgelijke resultaten in jonge mannelijke CE patiënten [Kim 2006]. Psychologische distress is volgens Evers et al gerelateerd aan vermoeidheid, hulpeloosheid, minder sociale support en lagere acceptatie van ziekte.

Psychische stoornissen zouden ook iets vaker voorkomen bij CE patiënten dan bij normale controles, maar hierover geeft het beschikbare onderzoek evenmin voldoende aanwijzingen. Het onderzoek van de groep van Picardi geeft wel prevalentiecijfers, maar deze worden weer niet gerelateerd aan normgroepen. De GHQ bijvoorbeeld is slechts een screeningsinstrument en geeft geen indruk van aard en ernst van de psychiatrische stoornis. Ook het percentage cases is moeilijk te interpreteren, omdat de cut-off score in epidemiologisch onderzoek meestal lager wordt gesteld. Het door Sampogna et al. gerapporteerde percentage lijkt niet sterk af te wijken van normale normgroepen [Sampogna 2004]. Ook de resultaten van Wittkowski et al. dienen voorzichtig te worden geïnterpreteerd, omdat ook hier slechts sprake is van een screeningslijst, waarmee de hoge scores op angst en depressie zijn vastgesteld [Wittkowski 2004].

Seiffert et al. [Seiffert 2005] hebben in een case control studie de psychofysiologische reactiviteit van CE patiënten onderzocht. De psychofysiologische reacties door stress waren niet sterker bij patiënten dan bij de controlegroep. Echter, de patiënten hadden een hogere hartslag en lagere vagale activiteit tijdens de rust en stressfases.

Over de sociale problemen: Schmid-Ott et al. deden wel psychometrisch onderzoek naar vragenlijsten om de ervaring van stigmatisering te meten, maar het empirisch materiaal hierover is schaars [Schmid-Ott 1999]. Schmid-Ott et al. constateerden dat het gevoel van stigmatisering het grootst was wanneer het CE gelokaliseerd was op zogenaamde gevoelige plaatsen, zoals de genitaalstreek, meer nog dan wanneer de huid op zichtbare plaatsen was aangedaan. Hoe de relatie is tussen het gevoel van stigmatisering en psychische stoornissen of kwaliteit van leven is niet onderzocht.

Brenninkmeijer toonde aan dat patiënten met ernstige CE in hun jeugd een significant vertraagde sociale ontwikkeling lieten zien vergeleken met patiënten met matig CE. [Brenninkmeijer 2009] Ze hadden significant minder vrienden, brachten minder vrije tijd door met vrienden, 'hoorden minder bij een groep vrienden', gingen minder vaak naar een bar of disco tijdens de middelbare school en waren minder vaak lid van een sportclub. Vergeleken met matig CE en gezonde controles. Ook namen patiënten met CE minder deel aan sociale activiteiten en werd schaamte genoemd door 63-70%

Problemen die meer als interpersoonlijke problematiek kunnen worden beschouwd zijn Alexithymie (een stoornis in affectieve gebied) en ADHD. Alexithymie is onder CE patiënten met 22.6% significant hoger is dan in controles (4.9%) [Dieris-Hirsche 2012]. Kenmerken van ADHD als aandacht tekort en hyperactiviteit zijn significant hoger onder CE patiënten dan onder niet-atopische controles. Dorst [Dorst 2012] beschrijft dat onveilige hechting meer voorkomt onder CE patiënten dan onder psoriasis patiënten. Onveilig gehechte patiënten met CE voelen zich mentaal meer gestoord en geven meer verband aan tussen mentale belasting en veranderingen aan de huidoppervlak dan veilig gehechte psoriasis patiënten.

Problematiek op gebied van seksualiteit zijn beschreven door Chung et al., Misery et al. en Seikowski et al. [Chung 2012, Misery 2007, Seikowski 2008]. Zo komt erectiele dysfunctie vaker voor onder CE patiënten dan onder controles [Chung 2012] en rapporteren CE patiënten een daling in seksueel verlangen [Misery 2007, Seikowski 2008]. Jeuk blijkt een beïnvloedende factor te zijn hierbij [Seikowski 2008]. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Kwaliteit van leven bij CE

Niveau 2	Het is aannemelijk dat patiënten met CE een geringere kwaliteit van leven ervaren in vergelijking met gezonde normgroepen. B Augustin 1999, Bender 2003, Kiebert 2002, Linnet 2001, Lundberg 2000 C Harlow 2000, Terreehorst 2002
-----------------	---

Niveau 2	De impact van CE op de KvL is vergelijkbaar met of hoger dan de impact van psoriasis. B Augustin 1999, Kiebert 2002, Lundberg 2001, Schmid-Ott 2003 , Grob 2005
Niveau 2	Een geringere kwaliteit van leven houdt verband met de ernst en zichtbaarheid van CE, de ervaren jeuk en de mate van verstoorde slaap. B Bender 2003, Kiebert 2002, Linnet 2001, Lundberg 2000, Sampogna 2004, Schmid-Ott 2003, Coghi 2007 Haeck 2012 Brenninkmeijer 2009 Dieris-Hirsche 2012, C Lange 2000, Wittkowski 2004, Misery 2007, Maksimovic 2011, Kim 2012, Torrelo 2012

Prevalentie van psychische klachten bij CE

Niveau 2	Steeds meer studies tonen aan dat psychische klachten, psychiatrische stoornissen en interpersoonlijke problematiek vaker lijken voor te komen in patiënten met CE dan in controles. B Chung 2012, Schmitt 2009, Arima 2005, Oh 2010 Seiffert 2005, Dieris-Hirsche 2009,2012, Dorst 2012, Seikowski 2008, Evers 2005, Cicek 2009 C Misery 2007
-----------------	---

Aanbevelingen

Bij volwassenen met ernstiger vormen van CE kunnen psychische klachten optreden en is het negatieve effect van CE op de kwaliteit van leven aangetoond.

Bij een vermoeden van ernstige psychische problematiek verdient verwijzing naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener overweging. Deze kan gebruik maken van gevalideerde vragenlijsten om dit vermoeden te objectiveren. Gezien de complexe problematiek is het wenselijk dat deze hulpverlener kennis en ervaring heeft op het gebied van psychosociale problematiek bij CE, zowel bij kinderen, de ouders en het gezin als bij volwassenen.

Literatuur

- Arima M, Shimizu Y, Sowa J, Narita T, Nishi I, Iwata N, et al. Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test. *Journal of Dermatology* 2005 Mar;32(3):160-8.
- Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U. Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualität-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 1999;50:715-22.
- Bender BG, Leung SB, Leung DYM. Actigraphy assessment of sleep disturbance in patients with atopic dermatitis: An objective life quality measure. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:598-602.
- Brenninkmeijer EE, Legierse CM, Sillevs Smitt JH, Last BF, Grootenhuis MA, Bos JD. The course of life of patients with childhood atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology* 2009 Jan;26(1):14-22.
- Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol.* 1997 Nov;133(11):1433-40.
- Chung SD, Keller JJ, Lin HC. Association of erectile dysfunction with atopic dermatitis: a population-based case-control study. *Journal of Sexual Medicine* 2012 Mar;9(3):679-85.
- Cicek D, Kandi B, Dertlioglu SB, Gunay S, Halisdemir N, Turgay A, et al. Investigation of attention deficit and hyperactivity disorder in adult patients with atopic dermatitis. [References]. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2009;13(4):292-7.

- Coghi S, Bortoletto MC, Sampaio SA, Andrade Junior HF, Aoki V. Quality of life is severely compromised in adult patients with atopic dermatitis in Brazil, especially due to mental components. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2007 Jun;62(3):235-42.
- Dieris-Hirche J, Gieler U, Kupfer JP, Milch WE. [Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis]. [German]. *Hautarzt* 2009 Aug;60(8):641-6.
- Dieris-Hirche J, Milch WE, Kupfer JP, Leweke F, Gieler U. Alexithymia in atopic dermatitis: Results of a case-control study with 62 adult atopic dermatitis patients. [German]. [References]. *Psychotherapeut* 2012 Jan;57(1):42-9.
- Dorst J, Seikowski K. [Skin, bonding and partnership in atopic dermatitis and psoriasis]. [German]. *Hautarzt* 2012 Mar;63(3):214-20.
- Evers AW, Lu Y, Duller P, van der Valk PG, Kraaimaat FW, van de Kerkhof PC. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2005 Jun;152(6):1275-81.
- Finlay AY, Kahn GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-6.
- Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. [Review] [18 refs]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2006 Feb;30(1):47-51.
- Gupta M, Gupta A, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: A study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med* 1994; 56: 36-40.
- Gupta M, Gupta A. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:846-50.
- Haeck IM, ten BO, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol MJ. Moderate correlation between quality of life and disease activity in adult patients with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2012 Feb;26(2):236-41.
- Harlow D, Poyner T, Finlay AY, Dykes PJ. Impaired quality of life of adults with skin disease in primary care. *Br J Dermatol* 2000;143:979-82.
- Hashiro M, Okumura M. Anxiety, depression and psychosomatic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity. *J Dermatol Science* 1997;14:63-7.
- Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol* 2002;41:151-8.
- Kim DH, Li K, Seo SJ, Jo SJ, Yim HW, Kim CM, et al. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *Journal of Korean Medical Science* 2012 Nov;27(11):1327-32.
- Kim TS, Pae CU, Jeong JT, Kim SD, Chung KI, Lee C. Temperament and character dimensions in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2006 Jan;33(1):10-5.
- Korte J de, Mombers FMC, Sprangers MAG, Bos JD. The suitability of quality of life questionnaires for psoriasis research. A systematic literature review. *Arch Dermatol* 2002;138:1221-7.
- Lange S, Zschocke I, Seidenglanz K, Schiffler A, Zöllinger A, Amon U et al. Predictors of the quality of life in patients with atopic dermatitis. *Dermatol Psychosom* 2000;1:66-70.
- Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermatol* 2004; 9:169-80.
- Linnet J, Jemec GBE. Anxiety level and severity of skin condition predicts outcome of psychotherapy in atopic dermatitis patients. *Int J Dermatol* 2001;40:632-6.
- Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 430-4.
- Maksimovic N, Jankovic S, Marinkovic J, Sekulovic LK, Zivkovic Z, Spiric VT. Health-related quality of life in patients with atopic dermatitis. *Journal of Dermatology* 2012 Jan;39(1):42-7.
- Misery L, Finlay AY, Martin N, Boussetta S, Nguyen C, Myon E, et al. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology* 2007;215(2):123-9.
- Oh SH, Bae BG, Park CO, Noh JY, Park IH, Wu WH, et al. Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica* 2010 Nov;90(6):582-8.

- Picardi A, Abeni D, Mazzotti E, Fassone G, Lega I, Ramieri L, et al. Screening for psychiatric disorders in patients with skin diseases. A performance study of the 12-item General Health Questionnaire. *J Psychosom Res* 2004;57:219-23.
- Picardi A, Abeni D, Renzi C, Braga M, Melchi CF, Pasquini P. Treatment outcome and incidence of psychiatric disorders in dermatological out-patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:155-9.
- Sampogna F, Picardi A, Chren MM, Melchi CF, Pasquini P, Masini C, et al. Association between poorer quality of life and psychiatric morbidity in patients with different dermatological conditions. *Psychosom Med* 2004;66:620-4.
- Sampogna F, Picardi A, Chren MM, Melchi CF, Pasquini P, Masini C, et al. Association between poorer quality of life and psychiatric morbidity in patients with different dermatological conditions. *Psychosom Med* 2004;66:620-4.
- Schmid-Ott G, Burchard R, Niederauer HH, Lamprecht F, Künsebeck HW. Stigmatisierungsgefühl und Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis und Neurodermatitis. *Hautarzt* 2003;54:852-7.
- Schmid-Ott G, Kuensebeck HW, Jaeger B, Werfel T, Frahm K, Ruitman J, et al. Validity study for the stigmatization experience in atopic dermatitis and psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 1999;79:443-7.
- Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *British Journal of Dermatology* 2009 Oct;161(4):878-83.
- Seiffert K, Hilbert E, Schaechinger H, Zouboulis CC, Deter HC. Psychophysiological reactivity under mental stress in atopic dermatitis. *Dermatology* 2005;210(4):286-93.
- Seikowski K, Gelbrich M, Harth W. [Sexual self-reflection in patients with atopic dermatitis and psoriasis]. [German]. *Hautarzt* 2008 Apr;59(4):297-303.
- Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, De Monchy JGR, Bruijzeel-Koomen CAFM, et al. The unfavorable effects of concomitant asthma and sleeplessness due to the atopic eczema / dermatitis syndrome (AEDS) on quality of life in subjects allergic to house-dust mites. *Allergy* 2002;57:919-25.
- Torrelo A, Ortiz J, Alomar A, Ros S, Prieto M, Cuervo J. Atopic dermatitis: impact on quality of life and patients' attitudes toward its management. *European Journal of Dermatology* 2012 Jan;22(1):97-105.
- Vinding GR, Esmann S, Jemec GB. Quality of life in atopic dermatitis: Changes over 6 years in patients who report persistent eczema. *Journal of Dermatology* 2012 Aug;39(8):721-2.
- Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CEM, Main CJ. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. *J Psychosom Res* 2004;57:195-200.

Gevalideerde vragenlijsten

Uitgangsvraag: Hebben gevalideerde vragenlijsten een toegevoegde waarde bij bepalen beleid en bijvoorbeeld (noodzaak tot) verwijzen?

Wetenschappelijke onderbouwing

De voorliggende vraag kan, vanwege het ontbreken van studies waarin de toegevoegde waarde van gevalideerde vragenlijsten is onderzocht, niet op basis van wetenschappelijk onderzoek worden beantwoord.

Conclusie

Niveau 4	Er zijn de werkgroep geen onderzoeksgegevens bekend waaruit blijkt dat gevalideerde vragenlijsten een toegevoegde waarde hebben bij het bepalen van beleid bij CE.
-----------------	--

Overige overwegingen

Op basis van klinische ervaring kan gesteld worden dat het gebruik van gevalideerde psychologische screeningsinstrumenten, zoals de GHQ of de SCL-90 voor volwassenen of de CBCL voor kinderen, op zijn best een hulpmiddel voor de arts kunnen zijn om psychische

klachten te detecteren. Deze klachten zijn dan overigens niet noodzakelijkerwijs gerelateerd aan CE.

De screeningsinstrumenten zijn te globaal om de specifieke problemen waarmee mensen met CE worden geconfronteerd, bijvoorbeeld hoe om te gaan met jeuk en krabben of het gevoel van stigmatisering, op te sporen. Wellicht dat dermatologie specifieke KvL-vragenlijsten in dit opzicht meer geschikt zijn om aan CE gerelateerde aanpassingsproblemen aan het licht te brengen.

Aanbeveling

Ondanks het feit dat het gebruik van gevalideerde vragenlijsten onvoldoende is onderzocht, is de werkgroep van mening dat bij vermoeden van ernstige psychosociale gevolgen of psychische klachten gerelateerd aan CE, in aanvulling op de psychosociale anamnese, het best gebruik kan worden gemaakt van gevalideerde psychologische screeningsinstrumenten en dermatologie specifieke KvL-vragenlijsten.

Arbeid (2014)

Bijdrage werkplek aan ontstaan / verergeren van CE

Uitgangsvraag: Welke bijdrage levert de werkplek aan het ontstaan / verergeren van CE?

Inleiding

Het is bekend dat blootstelling aan irritatieve factoren, zoals water, zepen en oplosmiddelen kan leiden tot een (cumulatieve) overbelasting van de huid. Een (cumulatieve) overbelasting van de huid kan ook veroorzaakt worden door stof (in de breedste zin van het woord) of door mechanische belasting (belasting door wrijven en schuren, bijvoorbeeld de wrijving tussen huid en doos bij het tillen van de doos). Eén en ander kan resulteren in een (chronische) irritatieve contact dermatitis / ortho-ergische eczeem.

Ook de invloed van de temperatuur / luchtvochtigheid maakt hier deel van uit. Zo merken mensen met CE het over het algemeen het eerst wanneer de luchtvochtigheid daalt (bijvoorbeeld wanneer de verwarming aan gaat). Hoewel er geen studies over bekend zijn, is de praktijkervaring dat veel patiënten aangeven dat hoe groter het verschil is tussen buiten- en binnentemperatuur en de luchtvochtigheidsgraad (buiten en binnen), hoe meer moeite de huid van een CE-patiënt heeft om zich aan te passen aan de nieuwe omgeving.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het aantal studies dat het onderwerp CE en werk als specifiek aandachtsgebied heeft is niet groot. Het betreft meestal cohort studies op grond van een beroepsziekteregister of patiëntenpopulatie van ziekenhuizen. De vergelijkingsgroepen bij de onderzoeken met ziekenhuispopulaties betreffen vaak ziekenhuispatiënten zonder CE.

Er wordt aangenomen dat irritatieve factoren CE kunnen initiëren, verergeren en onderhouden (zie ook de paragraaf 'niet-allergische factoren' in het hoofdstuk 'Diagnostiek'). Diverse studies laten zien dat er bij personen met handeczeem onder irritatieve arbeidsomstandigheden relatief veel personen zijn met een atopische voorgeschiedenis. Er is een verhoogd risico op CE indien in de medische voorgeschiedenis atopische huidafwijkingen zijn opgetreden [Ilber 2012, Coenraads 1998], indien echter sprake is van louter luchtwegatopie (zoals allergische rinitis) is er geen verhoogd risico op het ontstaan van CE [Diepgen 1999].

Een telkens terugkomend en lastig probleem bij het beschouwen van een handeczeem is of het aanwezige eczeem louter als een manifestatie van CE kan worden gezien of dat er sprake is van een irritatie eczeem / ortho-ergische eczeem. Uit diverse onderzoeken [Cronin 1970, Breit 1972, Rystedt 1985, Diepgen 1994, Ilber 2012] blijkt dat personen met een voorgeschiedenis van CE kunnen werken in arbeidsomstandigheden waarin sprake is van een irritatieve belasting zonder dat het eczeem opnieuw optreedt. In een vragenlijstonderzoek onder 2274 zorgmedewerkers bleek de 1 jaar prevalentie van handeczeem 21% (meer dan dubbel de prevalentie in de achtergrondpopulatie) [Ilber 2012]. Aanwezigheid van handeczeem was positief gerelateerd aan atopische huidafwijkingen in de voorgeschiedenis, jongere leeftijd, mannelijk geslacht en aantal werkuren. CE bleek de enige factor te zijn die positief gerelateerd was aan ernst van het eczeem [Ilber 2012].

In een prospectieve studie bij 1564 nieuwe medewerkers in de automobiellindustrie bleek dat 4,4 % een handeczeem ontwikkelde in het eerste werkjaar [Kristensen 1992]. Dit risico was significant hoger voor medewerkers met een voorgeschiedenis van handeczeem (21%), CE (14%), wol intolerantie (11%) en hooikoorts (9%).

Diepgen et al. geven aan, middels berekeningen met behulp van een logistisch regressiemodel bij prospectieve studies (metaalbewerkers, kappers en verpleegkundigen),

dat er endogene en exogene factoren zijn die bijdragen aan het krijgen van handeczeem. Deze studies bestonden uit medisch onderzoek bij de aanvang van het beroep / opleiding en daarna op regelmatige momenten in een totale follow up periode van 3 jaar. De odds ratio's voor het krijgen van handeczeem waren: CE 2,1 (95% confidence interval (CI) 1,4-3,2), nat werk voor meer dan 4 uur / dag: odds ratio = 2,1 (95% CI = 1,4-3,0) en permanent zetten (kappers) meer dan 1 uur / dag: odds ratio = 1,7 (95% CI = 1,1-2,4). Het hebben van respiratoire atopische klachten en een allergie voor nikkel vormden geen verhoogd risico.

Qua arbeidsverzuim blijkt dat personen met een (aanleg voor) CE bij werkcontact met vocht, voedingsmiddelen, irriterende stoffen en mechanische frictie niet frequenter uitvallen, maar als ze uitvallen zijn ze wel langer uit het arbeidsproces dan personen zonder deze aanleg [Kalimo 2004]. Arbeidsverzuim lijkt dus geen goede maat voor de werk gerelateerde gevolgen van CE.

Conclusies

Niveau 3	Irritatieve factoren versterken het risico op het ontstaan van handeczeem. Bij patiënten met CE verhogen irriterende factoren het risico op het ontstaan van handeczeem. C Diepgen 1999, Coenraads 1998
Niveau 4	Aanwezigheid van (aanleg voor) CE en werkcontact met vocht, voedingsmiddelen, irriterende stoffen en mechanische wrijving leidt niet vaker tot uitval dan gezonde controles; maar zijn -bij uitval- wel langer uit het arbeidsproces. D Kalimo 2004

Overige overwegingen

Werknemers met CE hebben baat bij minder huid belastende arbeidsomstandigheden, bij monitoren van de huideffecten en bij het extra beschermen van de huid door middel van handschoenen en frequent gebruik van indifferente handcrème. Werken in risicoberoepen (natwerk beroepen) vraagt voor mensen met CE om goede samenwerking tussen de behandelaars huisarts en dermatoloog en de bedrijfsarts. Belangrijk in het voorkomen of het behandelen van contacteczeem bij CE, is de toegang tot een bedrijfsarts. Met het toenemen van de tijdelijke contracten en de ZZP-constructies, komt deze toegang in het geding bij desbetreffende werkenden.

In Nederland hebben op enkele plaatsen pilots ter bevordering van de samenwerking tussen huisarts en bedrijfsarts gelopen. Gebleken is dat deze arbo-curatieve samenwerking moeizaam verloopt [Amstel 2000, Buijs 2002, Bakker 2005]. Op beide terreinen is actie nodig: de behandelaars hebben aandacht voor de factor nodig en de bedrijfsartsen en hebben kennis van CE nodig. In opdracht van de orde van specialisten is een richtlijn 'arbeidsanamnese voor medisch specialisten' [Kremer 2005] ontwikkeld. De bedrijfsartsen hebben in de ontwikkeling van hun richtlijnen steeds meer aandacht voor de beroepsziekten. De richtlijn contacteczeem van de bedrijfsartsen besteedt uitgebreid aandacht aan de extra gevoeligheid voor het ontwikkelen van een contacteczeem, zoals dat bestaat bij mensen met CE (in de voorgeschiedenis). De kaders waarin en de manier waarop optimale zorg gegeven moet worden aan mensen met CE in risicoberoepen wordt steeds duidelijker. De praktische uitvoering daarvan is, voor zowel de huisarts, de dermatoloog, als de bedrijfsarts nog lastig. Hierbij kan de in Nederland ontwikkelde structuur van instituten Klinische arbeidsgeneeskunde en specifieke arbeid dermatologische centra een waardevolle en soms zelfs noodzakelijke bijdrage gaan leveren.

Eczeem is multifactorieel en ontstaat door endogene en / of exogene factoren. Het maken van een onderscheid tussen CE en eczeem veroorzaakt door irriterende factoren kan voor de

interventie van mogelijk belang zijn, maar blijkt in de praktijk lastig uitvoerbaar. Hierbij wordt verwezen naar hoofdstuk 'Diagnostiek' van deze richtlijn.

Aanbevelingen

Aangezien irritatieve factoren bij patiënten met CE het risico op het ontstaan van handeczeem verhogen, is het belangrijk dat de zorgverlener en patiënt aan deze irritatieve factoren aandacht schenken, zowel op het werk als privé.

Elke patiënt met handeczeem en een risicoberoep (nat werk), ook indien werkend in ZZP-constructie, moet worden geadviseerd om contact op te nemen met de bedrijfsarts. De bedrijfsarts kan ervoor zorgen dat onderzoek naar huid belastende factoren op de werkplek wordt verricht. In overleg met de werknemer en / of de specialist brengt de bedrijfsarts een advies uit aan de werkgever over de verbetering van huid belastende arbeidsomstandigheden waardoor verzuim door huidproblemen wordt geminimaliseerd.

Beroepskeuzeadvisering

Uitgangsvraag: Welke beroepen dienen te worden vermeden voor mensen met CE?

Wetenschappelijke onderbouwing

Dickel et al. geven aan dat CE relatief vaak voorkomt in de gezondheidszorg, in bloemisterijen en in de voedselbereiding [Dickel 2003]. Het betreft hier een studie van het beroepshuidziektenregister bij 5285 personen geregistreerd tussen 1990-1999 in Noord Beieren, Duitsland. Hier wordt geadviseerd, in het geval van een ernstige CE, risicoberoepen c.q. nat werk beroepen te ontraden en reeds vroeg op school informatie te verstrekken over beroepskeuze in relatie met de aanleg voor CE. Dickel et al. stellen dat medische keuringen handeczeem kunnen voorkomen doordat mensen met verhoogd risico wordt afgeraden een bepaald beroep te gaan uitoefenen.

Rystedt et al. bestudeerden het voorkomen van veranderen van beroep [Rystedt 1985]. Het betrof een vragenlijststudie (dwarsdoorsnede) bij een patiëntenpopulatie van 1952-56 (toen kinderen) die 15 jaar later gevraagd (toen jong volwassen) zijn deel te nemen. Er werden 4 groepen onderscheiden: groep 1 betrof 549 personen die een ziekenhuisopname hadden ondergaan vanwege de behandeling van hun CE; groep 2 betrof poliklinische behandelde patiënten vanwege CE; groep 3 betrof patiënten die, zowel klinisch als poliklinisch behandeld werden vanwege bronchiale astma en / of allergische rinitis; groep 4 betrof een controle groep zonder atopie in de voorgeschiedenis of in de familie.

Tabel 22. De verandering van beroep vanwege CE

	Groep 1 (n=549)	Groep 2 (n=406)	Groep 3 (n= 222)	Groep 4 (n= 199)
Omscholing / verandering v.w. sociale wetgeving	17	6	-	-
Omscholing / verandering op eigen initiatief	11	5	-	2
Verandering op eigen initiatief	27	22	-	4
Totaal aantal	55	33	0	6
%	10	8	0	3

De tabel 22 laat zien dat verandering van beroep in de onderzochte groepen voornamelijk heeft plaatsgevonden bij de groepen waar een CE een rol speelde. Als belangrijkste reden voor het veranderen van beroep is nat werk genoemd. De meest genoemde beroepen in deze studie zijn kapper, verpleegkundige, schoonmaker, metaalbewerker en voedselbereider.

In een studie is de invloed van CE op kinderleeftijd en op latere leeftijd onderzocht [Nyrén 2005]. Hiervoor zijn in Stockholm alle medische dossiers van kinderen geboren tussen 1960 en 1969 nagekeken. In totaal werden 1200 personen voor de studie geselecteerd; 600 personen met en 600 personen zonder CE (controles). Van 405 personen met eczeem en 378 controles konden daadwerkelijk gegevens worden verzameld. Gekeken werd naar contact met water, oplosmiddelen, chemicaliën en het aantal keren handen wassen. Uit de studie bleek dat er geen verschillen bestonden in de verdeling van de beroepskeuze tussen de 2 groepen. Ofwel: een voorgeschiedenis met CE beïnvloedt de initiële beroepskeuze niet. Wel kwam een wisseling van beroep vaker voor (8,9% vs 1,9% bij de controles, $P < 0,01$), werd vaker arbeidsongeschiktheid geconstateerd (9,7% vs 1,9%, $P < 0,001$) en was meer medische hulp vanwege het eczeem nodig (43,5% vs 15,5%, $P < 0,001$) bij de groep met CE in de voorgeschiedenis.

Conclusie

Niveau 2	Patiënten met CE die in hun beroep veel belast worden met nat werk (kapperssalon, schoonmaakwerk, voedselbereiding, bloemisterij en gezondheidszorg) hebben een verhoogd risico op het krijgen van handeczeem. B Nyrén 2005, Meding 1990, Rystedt 1985 C Coenraads 1998, Nilsson 1986
-----------------	---

Overige overwegingen

In Duitsland is in 1996 een richtlijn ingesteld waarin wordt beschreven op welke wijze personen met een (mogelijke) CE geadviseerd kunnen worden [G-24 1996]. Deze richtlijn is tot stand gekomen op grond van de gemeenschappelijke mening van een werkgroep van Duitse deskundigen. In Nederland is er momenteel geen richtlijn die kan helpen bij de beroepskeuze bij werknemers met CE. De ervaringen in Duitsland zijn positief en lijken ook voor de Nederlandse situatie nuttig te kunnen zijn, om onnodige afwijzingen dan wel het ontraden van een beroep te voorkomen. De werkgroep is van mening dat een richtlijn voor beroepskeuzeadvies voor personen met (ernstig) CE nuttig kan zijn en veel toekomstig leed kan voorkomen. De richtlijn zoals geformuleerd, door Coenraads et al. (en door de beroepsgroep van bedrijfsartsen NVAB onderschreven) kan hiervoor bruikbaar zijn.

Aanbevelingen

Bij de beroepskeuzeadvies voor mensen met CE kan het zinvol zijn om gebruik te maken van een schema (zie hieronder), waarin onderscheid wordt gemaakt tussen een drietal groepen met een verminderde huidbelasting (stap 1). Per groep is een advies beschreven (stap 2).

Stap 1 Indeling in de risicogroep

Groep 1:

- Matig tot ernstig CE met handeczeem
- Chronisch handeczeem
- Verandering van werk vanwege een irritatieve dermatitis

Groep 2:

- CE zonder handeczeem
- Dyshidrosis
- Allergische rinitis of astma in beroepen met verhoogd risico voor type I allergie (bijv. bakkers)

Groep 3:

- Aanwijzingen voor gevoelige huid: wol intolerantie, jeuk door transpiratie of droge huid

Stap 2 Beroepsadvisering

Groep 1:

- Beroepen met nat werk of andere irritatieve blootstelling worden ontraden.
- Aanstellingskeuring en medische advisering is noodzakelijk.

Groep 2:

- Maatregelen nemen om blootstelling te voorkomen (qua arbeidsomstandigheden en qua persoonlijke bescherming).
- Follow-up elke 3 maanden in het eerste jaar en elke 6 maanden in het tweede jaar

Groep 3:

- Maatregelen in de arbeidsomstandigheden om de blootstelling te voorkomen
- Follow-up na 6, 12 en 24 maanden.

Bij ernstig CE worden nat werk beroepen ontraden. Indien er een matig actief CE is, kan met behulp van gerichte begeleiding bekeken worden of werken mogelijk is. Dit laatste vraagt overleg tussen de bedrijfsarts en de dermatoloog, in samenspraak met de patiënt.

Werkplekinterventies

Uitgangsvraag: Wat is de bijdrage van werkplekinterventies aan de vermindering van CE en welke preventieve interventies op het werk kunnen hieraan ook bijdragen?

Inleiding

Bij het behandelen en verbeteren van een irritatieve dermatitis / ortho-ergisch eczeem is het verminderen van de irritaties voorwaarde voor remissie van het eczeem. Het lijkt voor de hand te liggen dat vermindering van irritatie ook een gunstig effect heeft op remissie van CE.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies bekend welk specifiek gericht zijn op werkplekinterventies bij personen met CE. Wel zijn er een aantal studies naar werkplekinterventies waarbij een deel van de onderzoekspopulatie CE heeft en zijn er studies over CE waarin tevens de werkplek wordt bestudeerd.

Reystedt et al. onderzochten met een vragenlijst in een groep jong volwassen werknemers (n=995) die tijdens hun jeugd behandeld zijn geweest voor CE, de status van hun eczeem en eventuele gevolgen van hun eczeem (retrospectief cohort onderzoek) [Reystedt 1985]. Hierbij bleek dat na verandering van beroep vanwege eczeem bij atopische medewerkers geen volledige remissie optrad bij 60-70%. Er zijn geen RCT's, die specifiek bekijken wat bij personen met CE het effect is van huidverzorging en patiëntenvoorlichting programma's op het werk.

Van Gils et al. toonde in een RCT bij 196 patiënten met handeczeem aan dat een 'geïntegreerd zorgprogramma' (n=101), geleverd door een gecoördineerd multidisciplinair team met daarin een dermatoloog, een gespecialiseerd verpleegkundige, een zorgcoördinator en , wanneer handeczeem werk-gerelateerd was of wanneer er een potentieel verzuimrisico een rol speelde, ook een bedrijfsarts significant betere klinische uitkomsten opleverde dan gewone zorg bij alleen een dermatoloog (n=95) . Wanneer van toepassing werd de werkplek van de patiënt onderzocht op allergenen en werd er door de bedrijfsarts preventief advies gegeven. Zo nodig werd het werk van de patiënt aangepast in samenwerking met de werkgever [Van Gils 2012a].

In een vervolg studie bij de 91 patiënten die het 'geïntegreerd zorgprogramma' voltooiden, toonden van Gils et al. aan dat de tevredenheid over het programma zowel onder de

patiënten en zorgverleners hoog was, maar dat er vooral op organisatorisch gebied plaats was voor verbetering. De bedrijfsarts werd maar in een zeer beperkt aantal gevallen betrokken. In beide studies komen ook patiënten voor met CE in de voorgeschiedenis. Deze groepen worden echter niet separaat beschreven [Van Gils 2012b].

Van der Meer et al. onderzoekt momenteel in een RCT de effectiviteit van een veelzijdige implementatie strategie (Multifaceted Implementation Strategy (MIS)) voor de implementatie van aanbevelingen van de NVAB gericht op preventie van handeczeem onder zorgmedewerkers. De controle groep krijgt alleen een folder met de aanbevelingen. De interventie groep krijgt de MIS bestaande uit 5 onderdelen die de implementatie van de aanbevelingen moeten bevorderen. Atopie wordt als prognostische factor mee geëvalueerd. De resultaten zullen in 2014 worden gepubliceerd [van der Meer 2011].

Coenraads et al. hebben in een RCT met 51 jongvolwassenen aangetoond dat huidverzorging / behandelprogramma's en patiëntenvoorlichting programma's een gunstige invloed hebben op CE. In hoeverre dit kan worden vertaald naar de werkplek is niet duidelijk [Coenraads 2001].

Ook zijn er studies die het positieve effect van dit soort programma's bij werknemers in het algemeen laten zien wat betreft het terugdringen van eczeem.

Diepgen toont in een interventiestudie bij 180 medewerkers aan dat door een voorlichtingsprogramma uit te voeren op het gebied van huidverzorging, huidbescherming en huidschoonmaak, bij de aanvang van de studie 26% van de medewerkers huidklachten heeft en 8 maanden na de start van het programma 8.7% van de medewerkers nog huidklachten hebben [Diepgen 2004].

Ook Kalimo et al. zijn van mening dat een huidverzorging programma met name zinvol is als er een educatieprogramma wordt opgezet waarin de bescherming op de werkplek, de huidverzorging en werkmethoden worden meegenomen [Kalimo 2004].

Conclusies

Niveau 3	Verandering van beroep vanwege CE leidt bij 60-70% van de werknemers niet tot volledige remissie van CE. B Rystedt 1985
Niveau 4	Het is de werkgroep niet bekend welk aandeel preventieve werkplekinterventies hebben op de vermindering van CE. D Mening werkgroep

Overige overwegingen

Algemeen wordt in de handboeken over contacteczeem geadviseerd om als eerste te streven naar bronmaatregelen en indien er risico's voor de huid overblijven dan huidverzorging programma's op te zetten naast voorlichting over deze huidrisico's aan de medewerkers. Het is in Nederland bij de verbetering van de arbeidsomstandigheden van werknemers een goed gebruik dit uit te voeren volgens de zogenaamde arbeid hygiënische strategie. Deze gaat uit van de volgende gedachte: als eerste de bron elimineren, vervolgens de bron afschermen en indien dat niet mogelijk is de werknemers persoonlijke beschermingsmiddelen laten gebruiken. Een voorbeeld van deze werkwijze is de plaatsing van een wasmachine bij een metaal bedrijf voor het ontvetten van onderdelen als vervanging van de handmatige ontvetting waarbij handschoenen, spatschort, veiligheidsbril en afzuiging noodzakelijk waren.

De richtlijn 'preventie contacteczeem' van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) laat zien hoe in de praktijk het streven naar minimale blootstelling vorm kan krijgen.

Aanbeveling

Aangezien vermindering van irritatieve factoren op de werkplek theoretisch een gunstige invloed heeft op de activiteit van CE, wordt geadviseerd naar minimale blootstelling aan irritatieve factoren te streven. Ondanks het (nog) niet bewezen effect wordt geadviseerd een huidverzorging programma en voorlichtingsprogramma's bij medewerkers met CE op te zetten vanwege het theoretisch te verwachten gunstige effect. Als een voorbeeld voor deze interventies wordt gewezen op de richtlijn 'preventie contacteczeem' van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) handelend over eczeem en werk. (www.artsennet.nl / NVAB) Met betrekking tot re-integratie naar werk blijken er verschillende opinies te zijn. Deze variëren van het opstarten van werk bij een remissie, tot het doorwerken afhankelijk van de ernst van CE.

Beschermende maatregelen

Uitgangsvraag: Wat is het effect van handschoenen en emolliëntia bij CE?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies gevonden over de invloed van het gebruik van handschoenen bij werknemers met CE. Wel is gevonden dat bij medewerkers met een atopie meer sensibilisatie type I voor latex voorkomt [Lahti 1995, Rycroft 1995].

Er zijn geen specifieke studies gevonden die aantonen dat emolliëntia voldoende bescherming kunnen bieden bij werknemers met CE. Er is wel een overzichtsartikel handelend over het effect van emolliëntia op irritatief contacteczeem. Hierin concluderen Zhai et al. dat deze emolliëntia irritatieve eczeemklachten kunnen verminderen en milde irritatieve klachten kunnen genezen [Zhai 1998]. Veel van de in dit overzicht aangehaalde studies zijn gebaseerd op laboratoriumstudies en niet op studies in de werkomgeving. Vandaar dat Zhai aangeeft dat er gecontroleerde klinische studies dienen te komen om het effect van deze emolliëntia goed te kunnen onderzoeken.

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep heeft geen klinische studies gevonden waarin de invloed van het gebruik van handschoenen tijdens het werk is bestudeerd bij medewerkers met CE.
Niveau 4	De werkgroep heeft geen studies gevonden waarin werd onderzocht of emolliëntia voldoende bescherming bieden bij medewerkers met CE.

Overige overwegingen

Handschoenen kunnen zijn gemaakt van diverse materialen, zoals latex, neopreen, vinyl, poly vinyl alcohol (PVA) enz. Deze materialen hebben hun eigen karakteristieken qua doorlaatbaarheid en dus ook qua bescherming. Alcohol passeert bijvoorbeeld gemakkelijk een latex handschoen terwijl alcohol bijna niet een PVA of nitrilrubber handschoen passeert. Een goede bescherming bestaat dan ook uit een goede keuze van het handschoenmateriaal, maar ook uit een correcte draagwijze en het frequent vervangen, correct uit- en aantrekken, binnenzijde schoon houden en schoon opslaan van de handschoenen. Low-latex, poedervrije handschoenen hebben de voorkeur.

De keerzijde van handschoenen is dat ze een afsluitend effect hebben, daardoor nat worden aan de binnenzijde en daardoor irriterend voor de huid zijn. Vaak gebeurt dit al na 10 tot 15

minuten. Het is niet onderzocht of dit de activiteit van het eczeem doet toenemen. De praktijkervaring van werkgroepleden leert dat het dragen van katoenen binnen handschoenen dit vochtprobleem enigszins kan opvangen.

Er zijn emollientia in de handel waarvan gepretendeerd wordt dat zij een volledige barrière kunnen vormen. Afgezien van het feit dat het effect hiervan bij CE niet is onderzocht, is het onduidelijk hoe frequent deze emollientia geapliceerd dienen te worden tijdens het werk. Los van de studies die hierover handelen is er een praktisch probleem namelijk dat het niet (met het oog) te controleren is of de emolliëns nog aanwezig is en de gehele huid bedekt.

Aanbevelingen

Aangezien er een positief effect op de activiteit van het CE is te verwachten, wordt aanbevolen om handschoenen te dragen bij irritatieve arbeidsomstandigheden (nat werk, irriterende stoffen, enz.). Hierbij is het belangrijk de juiste keuze handschoenmateriaal te maken op grond van het product en / of de stof waartegen de handschoen moet beschermen. Schakel bij onvoldoende kennis de bedrijfsarts in.

Dragen van afsluitende handschoenen dient vermeden te worden. De werkgroep beveelt het dragen van katoenen binnen handschoenen aan.

Het gebruik van specifieke emollientia op het werk wordt niet aanbevolen, wel is het nuttig om emollientia te gebruiken die uitdroging van de huid tegengaan.

Te vermijden allergene producten en / of stoffen

Uitgangsvraag: Welke allergene producten en / of stoffen dienen te worden vermeden?

Wetenschappelijke onderbouwing

Deze vraag beschouwt de allergene eigenschappen van stoffen. Producten kunnen allergenen bevatten. Het is mogelijk dat bij contact mensen een allergie voor deze stoffen ontwikkelen en zo een allergisch contact eczeem oplopen. Stoffen kunnen via een type I reactie of een type IV reactie aanleiding geven tot allergische huidafwijkingen.

Type IV allergie

De resultaten uit een studie [Diepgen 1999] bij kappers in Noord Beieren, Duitsland staan beschreven in tabel 23.

Tabel 23. Blootstelling aan beroeps- en algemene allergenen bij kappers met en zonder atopie

	Kappers met atopie (n=215)	Kappers zonder atopie (n=312)
Beroepsallergenen		
Glycerolmono-thioglycolaat	48%	54%
p-Phenylendiamine	28%	30%
Amoniumpersulfaat	22%	26%
Algemene allergenen		
Nikkelsulfaat	49%	45%
Peru Balsam	2%	4%

De allergenen waaraan kappers beroepsmatig worden blootgesteld, staan beschreven in tabel 23 onder de kolom beroepsallergenen. Elke kapper komt hiermee in aanraking en er is geen verschil in blootstelling te verwachten tussen kappers met of kappers zonder een atopie. Daarnaast zijn een tweetal algemene allergenen aangegeven. De genoemde allergenen zullen via een type IV reactie allergische huidafwijkingen kunnen geven. De resultaten laten zien dat er procentueel geen verschil is tussen het aantal allergieën bij kappers met of zonder atopie. Dit betreft zowel beroepsallergenen als algemeen voorkomende allergenen [Diepgen 1999].

De studie is gebaseerd op de gegevens uit de Noord Beieren-database. In deze database worden alle gegevens verzameld betreffende beroepshuidziekten.

In een andere studie zijn middels een dossierstudie de chronische eczeem casus, die naar de dermatoloog zijn verwezen voor een onderzoek naar mogelijke allergische oorzaken, bekeken. Van de 410 onderzochte patiënten werd 46% geïdentificeerd als atopisch. Bij beoordeling van relevante positieve patchtest reacties bleek dat er geen statistisch significante verschillen zijn tussen als atopisch en de als niet-atopisch geïdentificeerde groep. Eveneens bleek er binnen de groep die geïdentificeerd was als atopisch er significant niet meer positieve dan negatieve relevante plakproeven aanwezig te zijn. De studie concludeert dat er geen verschil aantoonbaar is in het voorkomen van relevante allergieën tussen de groep geïdentificeerd als atopisch en de groep zonder atopie [Klas 1996].

Naast deze 2 studies geven ook andere studies aan dat er voor atopici geen verhoogd risico bestaat om een type IV allergie te krijgen [Coenraads 1998, Diepgen 1999, Kalimo 2004, Heinen 2006].

Type I allergie

Anders lijkt het gesteld met de allergene stoffen die via een type I mechanisme een allergische huidafwijking kunnen veroorzaken.

Een cohortstudie naar atopie en risicofactoren voor latexsensibilisatie in een ziekenhuis gaf aan dat er een verhoogd risico was op latex sensibilisatie bij patiënten met atopie. De studie betrof 1000 jonge soldaten (500 met en 500 zonder atopie) die voor gezondheidsklachten de kliniek voor allergologie en longpathologie bezochten. Er werd gebruik gemaakt van een vragenlijst, klinisch onderzoek, skin-prick test op latex en op 'inhalatie allergenen'. Bij de groep met atopie bleek 2,8% gesensibiliseerd voor latex tegenover 1,2% bij de groep zonder atopie [Nettis 2003].

Een andere cohortstudie [Verna 2003] onderzocht eveneens latex type I sensibilisatie. 284 medewerkers van een algemeen ziekenhuis werden via een vragenlijst en testen op latexallergie onderzocht. Er bleek een sterke associatie tussen atopie en latexsensibilisatie. Daarnaast bleek ook de expositie duur van belang bij een sensibilisatie. Een andere onderzoeker [Suli 2004] concludeerde op een vragenlijststudie bij 1747 ziekenhuismedewerkers en aanvullend bloedonderzoek naar latexallergie dat er een 4 keer hoger risico is bij de groep met atopie dan in de groep zonder atopie. Door diverse onderzoekers wordt gemeld dat type I reacties op latex (handschoenen gebruikt in de gezondheidszorg) of op alfa-amylase allergie bij bakkers of op voeding-eiwitallergie bij cateraars frequenter voorkomen bij atopische medewerkers dan bij niet atopische medewerkers [Lahti 1995, Rycroft 1995].

Hierbij moet echter worden aangetekend dat in het laatste decennium de productie van latex bevattende handschoenen is verbeterd en er bovendien geen poeder meer wordt gebruikt voor het coaten van de handschoenen; hierdoor is de expositie aan latex tijdens het dragen van handschoenen sterk verminderd.

Conclusie

Niveau 3	Huidcontact met allergenen geeft kans op het ontwikkelen van contact allergische huidafwijkingen. Bij werknemers met CE lijkt geen hoger risico te bestaan op het krijgen van allergisch contacteczeem op basis van een type IV allergie, dan bij niet atopische medewerkers. Dit betekent dat er geen extra voorzorgsmaatregelen noodzakelijk zijn voor atopische medewerkers die blootgesteld worden aan contact met type IV allergene stoffen. Anders is dit voor het krijgen van een type I reactie (urticaria) op type I allergenen, zoals voedsel allergenen. Hier zijn aanwijzingen dat de kans hierop hoger is bij atopische medewerkers. Ook lijkt de duur van de expositie aan de stoffen een relevante factor. C Diepgen 1999, Klas 1996, Nettis 2003, Verna 2003, Suli 2004
-----------------	--

Overige overwegingen

Bij goede arbeidsomstandigheden behoren ook werkvoorschriften over de omgang met producten. De werkvoorschriften of maatregelen die nodig zijn om op een veilige wijze de producten te kunnen hanteren behoren altijd vermeld te worden in de productinformatiebladen. Helaas is deze informatie niet altijd aanwezig en niet altijd correct.

Aanbeveling

Werknemers met CE hoeven het contact met type IV allergenen niet te vermijden.

Literatuur

- Amstel RJ, Buijs PC. Voor verbetering vatbaar: Deel 2. Medisch specialisten over hun samenwerking met bedrijfsartsen bij sociaal medische begeleiding. Hoofddorp: TNO Arbeid; 2000.
- Bakker RH, Proefschrift arbocuratieve samenwerking 2005
- Breit R, Leutgeb C, Bandmann HJ. Zum neurodermitischen Handekzem. Arch Dermatol Res 1972;244:353-354
- Buijs PC. Op weg naar betere samenwerking tussen medisch specialisten en bedrijfsartsen bij begeleiding van (zieke) werknemers: nadere voorstellen. TNO Arbeid, NVAB en Orde van Medisch Specialisten; 2002: rapport nr. r7610.
- Coenraads PJ, Span L, Jaspers JP, Fidler V. Intensive patient education and treatment program for young adults with atopic eczema. Hautarzt 2001;52:428-33.
- Coenraads PJ, Diepgen TL. Risk for hand eczema in employees with past or present atopic dermatitis. Int Arch Occup Environ Health 1998;71:7-13.
- Cronin 1970 (niet in literatuurlijst RL 2007)
- Dickel H, Bruckner TM, Schmidt A, Diepgen TL. Impact of atopic skin diathesis on occupational skin disease incidence in a working population. J Invest Dermatol 2003;121:37-40.
- Diepgen TL, Schmidt A, Kresken J. Prävention berufsbedingter Handekzeme durch Hautschutzmassnahmen- Ergebnisse einer betrieblichen Interventionsstudie. Arbeitsmed.Sozialmed. Umweltmed 2004;39:307-314.
- Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. Int Arch Occup Environ Health 1999;72:496-506.
- Diepgen 1994 niet in literatuurlijst RL 2007 (is het deze?: Diepgen TL, Fartasch M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1992;176: 13-18)
- G-24: Berufsgenossenschaftlicher Grundsatz für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Gentner, Stuttgart: Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin;1996.
- van Gils RF, Boot CR, Knol DL, Rustemeyer T, van Mechelen W, van der Valk PG, Anema JR. The effectiveness of integrated care for patients with hand eczema: results of a randomized, controlled trial. Contact Dermatitis. 2012 Apr;66(4):197-204.

- Gils RF, Groenewoud K, Boot CR, Rustemeyer T, van Mechelen W, van der Valk PG, Anema JR. Process evaluation of an integrated, multidisciplinary intervention programme for hand eczema. *van Contact Dermatitis*. 2012 May;66(5):254-63) Ibler KS, Jemec GB, Flyvholm MA, Diepgen TL, Jensen A, Agner T. Hand eczema: prevalence and risk factors of hand eczema in a population of 2274 healthcare workers. *Contact Dermatitis* 2012 Oct;67(4):200-207)
- Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M, Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy* 2006 May;61(5):611-616.
- Kalimo K, Lammintausta K. The role of atopy in working life, condensed handbook of occupational dermatology. Heidelberg: Springer; 2004.
- Klas PA, Corey G, Storrs FJ, Chan SC, Hanifin JM. Allergic and irritant patch test reactions and atopic disease. *Contact Dermatitis* 1996;34:121-4.
- Kremer AM, Buijs PC. Ontwikkeling richtlijn arbeidsanamnese voor medisch specialisten. Hoofddorp TNO Arbeid 2005, rapport nr. 018 10281 01 01.
- Kristensen O. A prospective study of the development of handeczema in an automobile manufacturing industry. *Contact Dermatitis* 1992; 26:341-345.
- Lathi A. Immediate contact reactions. In: Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Benezra C (eds). *Textbook of contact dermatitis*. Berlin: Springer; 1995.
- Meding B, Swanbeck G. Predictive factors for handeczema. *Contact Dermatitis* 1990; 23:154-161.
- van der Meer EW, Boot CR, Jungbauer FH, van der Klink JJ, Rustemeyer T, Coenraads PJ, van der Gulden JW, Anema JR. Hands4U: a multifaceted strategy to implement guideline-based recommendations to prevent hand eczema in health care workers: design of a randomised controlled trial and (cost) effectiveness evaluation. *BMC Public Health*. 2011 Aug 25;11:669
- Nettis E, Micale G, Fanelli M, Serio G, Colanardi MC, Ferrannini A, et al. Atopy and risk factors for latex sensitization in a selected population. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:185-91.
- Nilsson E. Individual and environmental risk factors for handeczema in hospital workers. *Acta Dermatovenereol* 1986; 128: S1-S63.
- Nyrén M, Lindberg M, Stenberg B, Svensson M, Svensson A, Meding B. Influence of childhood atopic dermatitis on future worklife. *Scan J Work Environ Health* 2005;31:474- 478.
- Rycroft RJG. Occupational contact dermatitis. In: Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Benezra C (eds). *Textbook of contact Dermatitis* Springer, Berlin, 1995; 343-400.
- Rystedt I. Factors influencing the occurrence of hand eczema in adults with a history of atopic dermatitis in childhood contact dermatitis 1985;12:185-191
- Rystedt I. Handeczema and long term prognosis in atopic dermatitis. *Acta Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985;117:1-59.
- Rystedt I. Work-related handeczema in atopics. *Contact Dermatitis* 1985;12:164-71.
- Suli 2004; niet in literatuurlijst RL 2007
- Verna N, Di Giampaolo L, Renzetti A, Balatsinou L, Di Stefano F, Di Gioacchino G, et al. Prevalence and risk factors for latex-related diseases among healthcare workers in an Italian general hospital. *Ann Clin Lab Sci* 2003; 33:184-91.
- Zhai H, Maibach I. Moisturizers in preventing irritant contact dermatitis: an overview. *Contact Dermatitis* 1998;38:241-244.

Voorlichting en begeleiding (2014)

Effectiviteit interventies

Uitgangsvraag: Wat is het effect van interventies op het gebied van voorlichting en begeleiding bij CE?

(Hier geldt met name het effect van de verpleegkundige of verpleegkundig specialist en eHealth)

Inleiding

Er zijn 3 manieren waarop voorlichting en begeleiding wordt gegeven; 1. groepsvoorlichting en –begeleiding; 2. individuele voorlichting en begeleiding; en 3. voorlichting en begeleiding middels eHealth. Aangezien de opzet en de effectiviteit anders is voor deze manieren worden ze hieronder apart besproken.

Groepsvoorlichting en -begeleiding

Inleiding

In Duitsland is veel ervaring opgedaan met groepsprogramma's voor patiënten met CE of hun ouders gericht op vermindering van CE en vermindering van exacerbaties [Diepgen 2003]. Ook in Nederland zijn er op verschillende plaatsen initiatieven hiertoe geweest.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur worden 7 studies gevonden waarbij het effect van groepseducatie is onderzocht [Staab 2002 en 2006, Niebel 2000, Coenraads 2001, Ehlers 1995, Grillo 2006, Bostoen 2012, Futamura 2013]. De toegepaste interventies komen redelijk met elkaar overeen. De doelgroep en de effectmaten vertonen grote verschillen (zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Interventies

Groepsprogramma's zijn hoofdzakelijk gebaseerd op cognitief-gedragstherapeutische principes. In grote lijnen zijn 4 soorten interventies te onderscheiden:

- Informatie en educatie over CE;
- Cognitief-gedragstherapeutische interventies gericht op jeuk-krab-problematiek;
- Cognitief-gedragstherapeutische interventies gericht op algemene psychosociale problematiek;
- Cognitief-gedragstherapeutische interventies gericht op relaxatie.

Het aantal bijeenkomsten varieert van één [Grillo 2006] tot 6 [Staab 2002 en 2006], 7 [Futamura 2013], 10 [Niebel 2000, Coenraads 2001], 1 [Ehlers 1995] en 24 keer [Bostoen 2012].

Doelgroep

De doelgroepen verschillen in leeftijd. Vier studies betreffen een scholing voor ouders van kinderen met CE [Niebel 2000, Staab 2002 en 2006, Grillo 2006, Futamura 2013], 2 studies betreffen jong volwassenen [Coenraads 2001 en Staab 2006] en 2 betreffen volwassenen [Ehlers 1995 en Bostoen 2012].

Effectmaten

De ernst van het CE is in alle studies een effectmaat. Zes keer wordt de SCORAD als meetinstrument gebruikt [Niebel 2000, Staab 2002 en 2006, Grillo 2006, Bostoen 2012, Coenraads 2001, Futamura 2013]. Ehlers et al. gebruiken een eigen lijst. Verder werden coping [Coenraads 2001, Ehlers 1995, Bostoen 2012] kwaliteit van leven [Staab 2002 en 2006, Grillo 2006, Coenraads 2001, Bostoen 2012, Futamura 2013], medische consumptie [Staab 2002, Coenraads 2001], toepassen therapie [Staab 2002, Coenraads 2001, Ehlers 1995, Futamura 2013], jeuk en krabben [Ehlers 1995, Staab 2006] en angst en depressie

[Ehlers 1995, Bostoen 2012] als effectmaten gebruikt en werden deze gemeten met verschillende meetinstrumenten.

Staab et al. voerden een RCT uit, onder ouders van kinderen (5 maanden tot 12 jaar), met matig tot ernstig CE (N=204). De interventiegroep (N=93) kreeg een educatieprogramma aangeboden, de controlegroep (N=111) kwam op een wachtlijst voor het programma kwamen te staan. Dit programma bestond uit 6 sessies van 2 uur, waarin medische, psychologische en voedingsaspecten werden behandeld door een kinderarts, psycholoog en diëtist, met als belangrijkste doel de opgedane kennis te kunnen toepassen in de dagelijkse praktijk. Er waren 2 meetmomenten, een voor aanvang van het programma, de tweede meting na een jaar. De primaire effectmaten waren ernst van het CE (SCORAD), behandelingsgewoonten en kosten van de behandeling (eigen vragenlijst), kwaliteit van leven (eigen ziekte specifieke lijst en generieke Duitse vragenlijst 'daily life') en coping strategieën (Duitse vragenlijst 'The Trier Scales of Coping'). Na een jaar was de ernst van het CE voor beide groepen afgenomen (SCORAD daling van resp. 20 en 16). Onderling waren de verschillen echter niet significant. Significante verschillen werden wel gezien in het voordeel van de interventiegroep wat betreft regelmatig gebruik van emolliëntia (van 88% naar 82% vs. van 89% naar 67%), gebruik van antiseptica (10% naar 19% vs. 19% naar 7%) en corticosteroïden (na 1 jaar 65% vs. 38%) bij exacerbatie en het gebruik maken van alternatieve behandelingen 56% naar 26 % vs. 64% naar 51%). Ook werd er een significante kostenreductie gezien wat betreft gedekte ziektekosten vergeleken met de controlegroep (119 vs. 65). In kwaliteit van leven zijn geen duidelijke verschillen tussen beide groepen aangetoond. Ook zagen Staab et al. een trend in de educatiegroep wat betreft toename van vertrouwen in de medische behandeling en in afname van een ineffectieve coping stijl gekenmerkt door cognitieve vermijding van problemen als gevolg van de ziekte [Staab 2002].

In 2006 voerden Staab et al. een multicenter RCT uit met dezelfde opzet, echter, met ouders van kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 12 jaar en adolescenten tussen de 13 en 18 jaar met hun ouders, met minimaal 3 maanden matig tot ernstig CE. Er werd gerandomiseerd voor de interventiegroep (n=376 vs. n=327), dan wel de controlegroep (n=70 vs. n=50). De eerste meting vond plaats voor aanvang van het educatieprogramma en na een jaar. Hierbij waren de primaire effectmaten ernst van het CE (SCORAD en objectieve SCORAD) en kwaliteit van leven van ouders van kinderen onder de 13 jaar (Duitse vragenlijst 'Quality of life in parents of children with atopic dermatitis'). Als secundaire effectmaten werden ernst van het CE gescoord door de ouders ('skin detective') en jeuk gerelateerd gedrag (Duitse vragenlijst 'JUCKKI' voor 8-12 jarigen en 'JUCKJU' voor 13-18 jarigen) gebruikt. Na een jaar was er een significante afname van de SCORAD en van de subjectieve verbetering van het CE in de interventiegroep, voor alle leeftijdscategorieën. Ook in de kwaliteit van leven was een grotere verbetering te zien in de interventiegroep voor de leeftijdscategorie 3 maanden tot 7 jaar gold dit voor 5 van de 5 sub schalen, voor 8-12 jarigen voor 3 van de 5 sub schalen. Ook enkele sub schalen op het gebied van jeuk gerelateerd gedrag verbeterden sterker bij 8-12-jarigen en adolescenten in de interventiegroep [Staab 2006].

Ehlers et al. vergeleken onder volwassenen (n=113) met CE het effect van een dermatologisch educatieprogramma (DE), relaxatietraining (AT), cognitieve gedragstherapie bestaande uit communicatietraining, krabbeheersing en stressmanagement (BT) en een combinatie van het educatieprogramma en cognitieve gedragstherapie (DEBT) gedurende twaalf weken (Ehlers 1995). De 4 groepen werden vergeleken met een retrospectief cohort (N=24) dat standaard medische zorg had ontvangen (SMC). De effectmaten zijn ernst CE (eigen lijst), gebruik corticosteroïden (schatting door onafhankelijk dermatoloog op basis van voorgeschreven hoeveelheden zalven), mate van jeuk en krabben (schaal 0-10, dagboek, zelfontwikkelde vragenlijst naar jeuk gerelateerd gedrag), stress en coping (Marburger AD vragenlijst), angst (STAI) en depressie (CES-D). De metingen vonden plaats voor aanvang van de behandeling, na twaalf weken en na een jaar. Na een jaar lieten de groepen die psychologische interventies hadden ontvangen (AT, BT, DEBT) een significant sterkere verbetering van het CE zien, minder gebruik van lokale steroïden en een lagere krabfrequentie vergeleken met de educatiegroep (DE) en controlegroep (SMC). Verder zijn

er enige trends zichtbaar die een lichte voorkeur laten zien voor de combinatie van het educatieprogramma en cognitieve gedragstherapie [Ehlers 1995].

Niebel et al. voerden een RCT uit onder kinderen en hun moeders (n=47) met matig tot ernstig CE. Ze werden gerandomiseerd voor 10 sessies van 2 uur waarin theoretische en praktische informatie door verpleegkundigen en psychologen werd gegeven (n=18), kregen een videoband (100 min.) en boekje met informatie over CE (n=15) of ontvingen standaard zorg door de dermatoloog (n=14).

De effectmaten waren de ernst van het CE (SCORAD, Rajka en Langeland criteria en Hanifin criteria), jeuk- en krabgedrag, gevolgen voor moeder (m.b.t. kosten, tijd, psychisch), omgangsproblemen met kind en CE (diverse Duitse vragenlijsten). Metingen vonden plaats voorafgaand aan de interventie en na afloop (na 3-4 mnd.). Alle groepen lieten een verbetering zien van de ernst van het CE. Bij de interventiegroepen was de verbetering significant meer dan de controlegroep, waarbij video-educatie het meest effectief bleek. Een aantal sub schalen van de vragenlijsten gericht op gedrag en psychologische problemen verbeterden significant meer in de educatiegroepen, waarbij het wisselend was welke educatievorm effectiever was [Niebel 2000].

Coenraads et al. bekeken in een RCT het effect van intensieve multidisciplinaire dagbehandeling bij jong volwassenen met matig tot ernstig CE. Gedurende tien dagen in 2 weken kreeg de interventiegroep (n=31) educatie over CE (diagnose en behandeling) en huidverzorging, stressmanagement, ontspanningsoefeningen en krabbeheersing. De controlegroep (N=22) kreeg standaardzorg en kwam op een wachtlijst voor de educatie. Twee patiënten uit de controlegroep zijn gestopt tijdens de studie. De metingen vonden plaats voor aanvang van behandeling, na 10 en 40 weken. De primaire effectmaten zijn coping (totaalscore van de vertaalde 'Marburger AD vragenlijst'), ziekteverzuim (self-report) en medische consumptie (self-report en aantal geregistreerde afspraken op polikliniek). De secundaire effectmaten zijn kwaliteit van leven (SF-36), zelfzorg (ASA), gebruik van emolliërs (registratie patiënt) en ernst van het CE (SCORAD). De interventiegroep liet een significant betere coping met CE zien na 10 en 40 weken en lager ziekteverzuim na 10 weken. Het aantal medische consulten liet geen verschil zien, hoewel de duur van de consulten korter was bij de interventiegroep. Ook gebruikte de interventiegroep significant meer emolliërs in de dagelijkse huidverzorging. De ernst van het CE en de kwaliteit van leven waren vergelijkbaar in de interventie- en controlegroep [Coenraads 2001].

Grillo et al. onderzochten in een RCT het effect van eenmalige groepseducatie voor kinderen met CE (leeftijd 0 tot 16 jaar) en hun ouders. De interventiegroep (n=32) volgde naast de standaardzorg een 2 uur durende workshop, bestaande uit zowel voorlichting als een praktisch gedeelte waarin onder andere werd geoefend met zalven. De controlegroep (n=29) ontving alleen standaardzorg en kreeg na afloop van de studie de workshop aangeboden. Metingen vonden plaats bij aanvang van de studie en na 4 en 12 weken. De uitkomstmaten waren de ernst van CE (SCORAD) en kwaliteit van leven van het kind (CDQOL voor 5-16-jarigen en IDQOL voor kinderen tot 5 jaar) en de familie (DFI). Beide groepen lieten een significante verbetering zien van de ernst van het CE na 4 en 12 weken, waarbij er in de interventiegroep een significant grotere afname van de SCORAD optrad; in de interventiegroep daalde deze na 12 weken gemiddeld 27 punten en in de controlegroep 8 punten. Ook was er na educatie een significant grotere verbetering in kwaliteit van leven van kinderen tussen 5 en 16 jaar. Onder de 5 jaar werd een marginale verbetering gezien, in zowel de interventie- als de controle groep [Grillo 2006].

Bostoen et al. onderzochten in een RCT het effect van een multidisciplinair educatieprogramma voor volwassenen met psoriasis of CE. De interventiegroep (n=15 psoriasis; n=10 CE) kreeg gedurende 12 weken 24 sessies van 2 uur educatie over onder meer de huidaandoening, gezonde levensstijl, stressreductie en feedback [Bostoen 2012].

De controlegroep ontving standaardzorg (n=14 psoriasis; n=11 CE). Er waren 4 meetmomenten; bij aanvang van de studie en na 3, 6 en 9 maanden. Primaire effectmaten

waren ernst van psoriasis (PASI) of CE (SCORAD en EASI), kwaliteit van leven (DLQI, Skindex-29, Psoriasis Disability Index en Quality of Life Index for Atopic Dermatitis). Secundaire effectmaten waren mate van depressiviteit (Beck Depression Inventory), leefstijl (self-report), stress (Everyday Problem Checklist), medische consumptie (self-report) en kosteneffectiviteit (kosten gedeeld door verbetering in gezondheidstoestand gemeten middels EuroQoL-5D). Bij CE patiënten was er geen verschil tussen de interventie- en controlegroep. De interventiegroep als geheel had tijdens follow-up meer lichaamsbeweging, maar het stressniveau en de medische consumptie waren vergelijkbaar met de controlegroep. Na 6 maanden follow-up bleek het educatieprogramma niet kosteneffectief te zijn.

Futamura et al. voerden een RCT uit naar het effect van een 2-daags educatieprogramma voor ouders van kinderen (6 maanden tot 6 jaar) met matig tot ernstig CE. Tijdens een opname in het ziekenhuis onderging de interventiegroep (n=29) voorlichting en praktische sessies gericht op huidverzorging. De controlegroep (N=30) ontving standaardzorg. De meetmomenten waren bij aanvang van de studie, na 3 en 6 maanden. Primaire effectmaten waren de ernst van het CE (SCORAD en objectieve SCORAD). Secundaire effectmaten waren symptoomscores voor jeuk en slapeloosheid, kwaliteit van leven van de ouders (DFI), angstscores m.b.t. topicaal corticosteroïdengebruik (eigen lijst) en hoeveelheid corticosteroïdengebruik. Na 6 maanden was zowel de SCORAD als objectieve SCORAD significant lager in de interventiegroep dan in de controlegroep. Ook de symptoomscore met betrekking tot slapeloosheid en de angstscore voor topicale corticosteroïden was significant beter dan in de controlegroep. De hoeveelheid gebruikte corticosteroïden en de kwaliteit van leven verschilden echter niet tussen de groepen [Futamura 2013].

Individuele voorlichting en -begeleiding

Inleiding

Een chronische huidziekte en de behandeling hiervan heeft gevolgen voor het dagelijks leven van de patiënt. Het leren omgaan met CE en de gevolgen en het goed leren toepassen van de behandeling krijgt steeds meer aandacht. Er komen meer spreekuren waarin individuele voorlichting en –begeleiding wordt gegeven door een verpleegkundige.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er worden in de literatuur 5 studies gevonden naar de effecten van individuele voorlichting en begeleiding aan patiënten met CE (of aan hun ouders) in aanvulling op of in plaats van de standaardconsulten bij de dermatoloog (zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Drie studies vergelijken een bezoek aan een verpleegkundige als aanvulling op consulten bij de arts, met standaard consulten [Chinn 2002, Gradwell 2002, Broberg 1990]. De onderzoeken zijn uitgevoerd bij verschillende kleine doelgroepen. Ze hebben een korte follow-up duur en er worden verschillende effectmaten gebruikt. De interventie lijkt redelijk overeen te komen. De verpleegkundigen geven informatie over CE en beïnvloedende factoren. Verder wordt de uitvoering van de behandeling en huidverzorging doorgenomen en de patiënt krijgt praktische informatie over onder andere vervolgbehandeling en patiëntenverenigingen.

Twee onderzoeken vergelijken behandeling, begeleiding en voorlichting door een verpleegkundig specialist onder supervisie van een dermatoloog in vergelijking met standaardzorg door een dermatoloog [Schuttelaar 2010 en 2011]. Een verpleegkundig Specialist is een HBO-verpleegkundige die de erkende vervolgopleiding tot Master in Advanced Nursing Practice met goed gevolg heeft doorlopen. Beide publicaties betreffen dezelfde prospectieve gerandomiseerde studie. De publicatie uit 2009 vergelijkt de ernst van het CE, kwaliteit van leven en patiënttevredenheid. De publicatie uit 2011 onderzoekt de kosten en kosteneffectiviteit.

Chinn et al. verrichtten een RCT met kinderen met CE (tussen 0,5 en 16 jaar) en bekeken het effect van een eenmalig consult met een eerstelijns verpleegkundige op de kwaliteit van leven en de impact van de ziekte op hun familie. De interventiegroep (n=119) onderging eenmalig een voorlichtingssessie van 30 minuten met een eerstelijns verpleegkundige. De controlegroep (n=116) ontving standaardzorg. De effectmaten waren impact op familie (DFI) en kwaliteit van leven (IDQOL of CDQLI). Voor aanvang van de studie was een eerste meetmoment, vervolgens 4 en twaalf weken na de interventie. Van 38 patiënten waren de gegevens niet compleet (16%). Zowel kwaliteit van leven als familie impact was niet significant verschillend [Chinn 2002].

Gradwell et al. verrichtten een RCT naar de impact van een extra verpleegkundig consult in aanvulling op de standaardzorg met nieuw gediagnosticeerde patiënten (vanaf 14 jaar) met CE of psoriasis (n=66). De interventiegroep (n=33) onderging een verpleegkundig consult direct na bezoek aan arts, de controle groep (n=33) onderging standaardzorg. De primaire effectmaat was kwaliteit van leven (DLQI), secundaire effectmaten waren kennis van het CE (eigen vragenlijst) en het aantal consulten (in 1e en 2e lijn). Meetmomenten voor kwaliteit van leven waren vlak voor de interventie en na 6 weken. Het meetmoment voor de secundaire effectmaten was 6 weken na de interventie. Er is geen onderscheid gemaakt in patiënten met CE en patiënten met psoriasis. De gehele interventiegroep liet verbetering in kwaliteit van leven zien na 6 weken, had betere kennis over de toepassingsduur van de zalven (100% interventiegroep; 85% controlegroep) en wist beter (89% interventiegroep; 58% controlegroep) hoe ze aan een herhalingsrecept konden komen en hoe ze een controleafspraak moesten maken (96% interventiegroep; 54% controlegroep). Bovendien werd 33% van de vervolgafspraken bij de dermatoloog door de interventiegroep afgezegd, in de controlegroep was dit 0% [Gradwell 2002].

Broberg et al. includeerden in een RCT ouders van kinderen met CE. De interventiegroep (n=19) bezocht na het consult bij de dermatoloog een verpleegkundige voor informatie en praktische training gedurende 2 uur. De controlegroep (n= 23) ontving standaardzorg door de dermatoloog. De ouders en kinderen uit beide groepen bezochten de dermatoloog in 3 maanden 4 keer, waar gezamenlijk een vragenlijst ingevuld met onder meer vragen over de medische historie, ernst CE en jeuk (eigen niet gevalideerde vijf-punts scoringsschalen) en gebruik corticosteroïden (wegen). De studie uitval bedraagt 8 ouders (16%). Er was een significant sterkere verbetering van het CE in de interventiegroep. De interventiegroep gebruikte significant meer corticosteroïden in de behandeling van CE. De conclusie van deze pilotstudie was dat een bezoek aan de verpleegkundige mogelijk de therapietrouw verhoogt [Broberg 1990].

Schuttelaar et al. deden een RCT waarin begeleiding en behandeling van kinderen (≤ 16 jaar) met nieuw gediagnosticeerde CE door de verpleegkundig specialist in een multidisciplinaire setting onder supervisie van een dermatoloog werd vergeleken met behandeling door de dermatoloog. De interventiegroep (n=81) ontving uitsluitend behandeling door de verpleegkundig specialist, de controlegroep (n=79) kreeg de standaardbehandeling door de dermatoloog. De behandeling door de verpleegkundig specialist bestond uit de medische behandeling gecombineerd met voorlichting, praktische demonstraties en begeleiding door middel van laagdrempelige consultmogelijkheden. Het doel hiervan was om ernst van het CE en kwaliteit van leven te verbeteren door versterken van self-efficacy en zelfmanagement. Effectmaten waren kwaliteit van leven van het kind (IDQOL voor ouders van kinderen ≤ 4 jaar en CDLQI voor 4-16 jarigen), kwaliteit van leven van de familie (DFI), ernst van het CE (objectieve SCORAD) en patiënttevredenheid (Cliënt Satisfaction Questionnaire-8). Metingen vonden plaats op 4 momenten; bij aanvang van de studie en na 4, 8 en 12 maanden. In beide behandelgroepen werd na 4 maanden een significante verbetering gezien met betrekking tot de ernst van het CE en de kwaliteit van leven van zowel het kind als de familie.

Na een jaar was de gemiddelde afname van de SCORAD in de interventiegroep 13,1 punten en in de controlegroep 13,2 punten (34 (SD $\pm$ 18,3) naar 21; vs 32 (SD $\pm$ 15,8) naar 19). Na een jaar waren de kwaliteit van leven van zowel het kind als de familie en de ernst van het

CE in de controle- en interventiegroep vergelijkbaar. Wel waren de ouders in de interventiegroep significant meer tevreden dan in de controlegroep [Schuttelaar 2010].

Schuttelaar et al. onderzochten de kosten en kosteneffectiviteit van de hierboven beschreven studie [Schuttelaar 2010], waarin behandeling en begeleiding van kinderen met CE door de verpleegkundig specialist wordt vergeleken met behandeling door de dermatoloog. De gemiddelde jaarlijkse gezondheidszorgkosten, familiekosten en overige kosten waren respectievelijk €658, €302 en €21 per kind in de verpleegkundig specialist groep en respectievelijk €801, €608 en €0,93 per kind in de dermatologen groep. Daarmee resulteert het vervangen van de dermatoloog door de verpleegkundig specialist in een kostenbesparing van €428 per kind per jaar. De gezondheidszorgkosten in de verpleegkundig specialist groep waren voornamelijk lager door de lagere salariskosten, terwijl de tijdsinvestering per patiënt het dubbele was bij de verpleegkundig specialist vergeleken met de dermatoloog. In de verpleegkundig specialistengroep was sprake van meer tijdsinvestering verdeeld over een lager aantal polikliniekbezoeken die langer duurden. De besparing op familiekosten in de verpleegkundig specialist groep is het gevolg van lagere kosten door minder productieverlies (verloren betaalde en onbetaalde werktijd) en lagere directe kosten voor de patiënt (dieetkosten, medicatie zonder recept, alternatieve behandelingen). Met betrekking tot de kosteneffectiviteit werd geconcludeerd dat behandeling en begeleiding door de verpleegkundig specialist kosteneffectief is gezien de lagere maatschappelijke kosten en vergelijkbare effectiviteit vergeleken met behandeling door de dermatoloog [Schuttelaar 2011].

Er is geen studie gevonden waarbij de effecten van groepsinterventies op het gebied van voorlichting en begeleiding worden vergeleken met de effecten van individuele interventies. Binnenkort zullen resultaten vrijkomen van een recente studie naar het effect van groepsinterventies.
(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

EHealth

Inleiding

EHealth, het gebruik van informatie- en communicatietechnologie (ICT) ter ondersteuning of verbetering van de gezondheid en de gezondheidszorg (KNMG 2013; <http://knmg.artsennet.nl/dossiers-9/dossiers-thematerefwoord/ict-in-de-zorg-1/ehealth.htm>) wordt steeds meer toegepast. Twee studies hebben het gebruik van eHealth gericht op patiënten met CE onderzocht.

Wetenschappelijke onderbouwing

Een search naar CE en eHealth leverde 2 relevante studies op. Bergmo et al. onderzocht in een RCT in Noorwegen het effect van web-based consulten met de specialist voor ouders van kinderen met CE op zelfmanagement gedrag, gezondheidsuitkomsten, zorggebruik en persoonlijke kosten. Zowel de interventie groep als controle groep kreeg een 30 minuten durend consult voor educatie en zelfmanagementtraining. Vervolgens kreeg de interventiegroep toegang tot web-based consulten en de controle groep kreeg gebruikelijke zorg via huisarts en ziekenhuis. Uit de resultaten blijkt dat er geen verschil is in beide groepen tussen zelfmanagement gedrag, gezondheidsuitkomsten en kosten. De interventiegroep had minder bezoeken voor complementaire therapie (p,009). Ook werd een positieve correlatie gezien tussen het aantal bezoeken aan de EHBO bij baseline en het aantal gestuurd web-consulten. Het gemiddeld aantal web consulten in 1 jaar was 8,3 (SD 10,5;mediaan = 3). Bergmo et al. concluderen dat web-based consulten haalbaar zijn, maar dat er geen effect is van web-based consulten aanvullend op de gebruikelijke zorg [Bergmo 2009].

In Utrecht is een kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd naar het effect van eHealth in vergelijking met de gebruikelijke zorg voor ouders van jonge kinderen met CE en volwassenen met CE. Het betrof een groep patiënten met matig ernstig CE. De interventie groep kreeg, na een eerste en follow-up consult, verdere follow-up via het eczeemportaal

terwijl de controle groep de gebruikelijke face-to-face follow-up ontving. Het eczeemportaal biedt e-consulten, online monitoring en zelfmanagementtraining, en toegang tot het elektronische patiëntendossier. Uit de resultaten blijkt dat er geen significante verschillen zijn tussen beide groepen in klinische uitkomsten (ernst CE, jeuk en kwaliteit van leven). Wel is er een verschil in kosten van €594, met 73% kans dat eHealth leidt tot kostenreductie. (Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Conclusies

Niveau 2	Hoewel er maar enkele veelal kleine studies naar het effect van groepsvoorlichting zijn verricht en deze studies bovendien een korte follow-up hebben (max. 1 jaar) en moeilijk te vergelijken zijn, zijn er aanwijzingen dat groepsvoorlichting en –begeleiding, waarbij educatie wordt gecombineerd met cognitieve gedragstraining, bij zowel ouders van jonge kinderen als bij (jong-) volwassenen met CE: – de ernst van het CE vermindert; – kwaliteit van leven verbetert; – de toepassing van huidverzorging bevordert; – effectief reageren op exacerbaties bevordert; A2 Staab 2002 en 2006 B Futamura 2013, Grillo 2006, Coenraads 2001, Niebel 2000, Ehlers 1995
Niveau 2	Het effect van individuele voorlichting en begeleiding door verpleegkundigen is nog niet goed onderzocht. Er zijn aanwijzingen dat een bezoek aan de verpleegkundige voor voorlichting en begeleiding, in aanvulling op consulten bij de arts bij de patiënt: – verbetering geeft van het CE; – het gebruik van emolliëntia verhoogt; – de praktische kennis op het gebied van maken van afspraken en regelen van herhalingsrecepten verbetert. B Chinn 2002, Gradwell 2002, Broberg 1990
Niveau 2	Het effect van behandeling, begeleiding en voorlichting door verpleegkundig specialisten is nog niet goed onderzocht. Er zijn aanwijzingen dat behandeling, begeleiding en voorlichting van kinderen met CE door een verpleegkundig specialist onder supervisie van een dermatoloog, in plaats van consulten bij een arts: – een vergelijkbare verbetering geeft van het CE en de kwaliteit van leven; – tot grotere tevredenheid van de ouders leidt; – kostenbesparend en kosteneffectief is. A2 Schuttelaar 2010 en 2011
Niveau 2	Het gebruik van eHealth in de zorg bij CE is slechts in 2 studies onderzocht. Het gebruik van e-consulten in de zorg aan kinderen met CE is haalbaar. A2 Bergmo 2009

Niveau 2	EHealth (bestaande uit e-consulten, online zelfmanagement training en online monitoring) in de follow-up van patiënten met CE is net zo effectief als de gebruikelijke face-to-face zorg; eHealth leidt mogelijk tot lagere kosten. A2 Os-Medendorp 2012
Niveau 4	Er zijn tot nu toe geen studies gepubliceerd die de effecten van groepsinterventies vergelijken met de effecten van individuele interventies.

Overige overwegingen

In de Indicatorgids Constitutioneel Eczeem van Zichtbare Zorg 2012 is gestructureerde voorlichting opgenomen als een van de kwaliteitsindicatoren voor behandeling van patiënten met CE. Tijdens dergelijke voorlichting dient de patiënt te leren omgaan met CE en de gevolgen hiervan en de behandeling te leren toepassen. Voorlichting (informatie, educatie, instructie) en begeleiding zowel individueel als in groepen heeft als doel dat de patiënt uiteindelijk met zijn ziekte kan omgaan [Terra 2000].

Kosten van de groepsbijeenkomsten worden in geen enkele studie genoemd. Vanuit de ervaring van sommige werkgroepleden blijkt dat hoge kosten van intensieve groepsvoorlichting, gezien onder meer de tijdsinvestering van de meerdere disciplines, een nadeel kan zijn. Ook blijkt de opkomst bij groepsvoorlichting vaak laag, in het bijzonder bij voorlichtingsbijeenkomsten voor volwassen patiënten, zo is de ervaring van enkele werkgroepleden. Bovendien is de vraag of voor iedere patiënt deze intensieve groepsbehandeling geïndiceerd is. Individuele begeleiding geeft waarschijnlijk meer mogelijkheden tot patiëntgerichte zorg, waarin de behandeling van CE en de gevolgen daarvan op het dagelijks leven aan bod kunnen komen. EHealth lijkt goede mogelijkheden te bieden voor deze individuele begeleiding. Alle bovengenoemde interventies zullen waarschijnlijk periodiek onderhouden moeten worden om effect op lange termijn te behouden.

Een voordeel van groepsvoorlichting is de mogelijkheid tot lotgenotencontact. Voor veel patiënten met een chronische ziekte zoals CE is lotgenotencontact belangrijk en daarnaast kan lotgenoten contact met een medisch expert de compliance bevorderen. Dit lotgenotencontact hoeft volgens de werkgroep niet door de zorgverlener te worden geïnitieerd. Een patiëntenvereniging als de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE) voorziet hierin en is tevens nuttig voor patiënten die behoefte hebben aan meer informatie (www.vmce.nl).

Aanbevelingen

Voorlichting en begeleiding, gericht op zowel somatische- als psychosociale aspecten, vormen ter wille van het zelfmanagement een wezenlijk onderdeel van de behandeling van patiënten met CE.

Individuele voorlichting en - begeleiding kan door de behandelaar vaak zelf gegeven worden. Indien hiervoor onvoldoende mogelijkheden zijn beveelt de werkgroep aan ter zake deskundige verpleegkundigen in te zetten tijdens spreekuren, dagbehandeling of in de thuissituatie. Ook kunnen psychologische consulten, bij complexe psychosociale problematiek, nodig zijn.

Verpleegkundig specialisten en dermatologen leveren zorg aan kinderen met CE die vergelijkbaar lijkt ten aanzien van de verbetering van de aandoening en de kwaliteit van leven. De behandeling van CE bij kinderen door verpleegkundig specialisten onder supervisie van dermatologen lijkt bovendien kostenbesparend en kosteneffectief ten opzichte van zorg door dermatologen. Het valt daarom te overwegen behandeling van kinderen met CE door verpleegkundig specialisten te laten verrichten.

EHealth bestaande uit e-consulten, online monitoring en zelfmanagement training zou de gebruikelijke follow-up consulten van patiënten met mild tot matig ernstig CE kunnen vervangen.

NB. Bij mild CE, kan de patiënt indien mogelijk terug verwezen worden naar de huisarts (zie ook het hoofdstuk 'Afstemming samenwerking').

Alle patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld van het bestaan van de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE). Deze patiëntenvereniging kan via groepsvoorlichting een rol spelen in onder meer informatievoorziening en lotgenotencontact.

Literatuur

- Bergmo TS, Wangberg SC, Schopf TR, Solvoll T. Web-based consultations for parents of children with atopic dermatitis: results of a randomized controlled trial. *Acta Paediatr.* 2009 Feb;98(2):316-20.
- Bostoen J, Bracke S, De Keyser S, Lambert J. An educational programme for patients with psoriasis and atopic dermatitis: a prospective randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2012 Nov;167(5):1025-31.
- Broberg A, Kalimo K, Lindblad B, Swanbeck G. Parental education in the treatment of childhood atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1990;70:495-9.
- Chinn DJ, Poyner T, Sibley G. Randomized controlled trial of a single dermatology nurse consultation in primary care on the quality of life of children with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2002;146:432-9.
- Coenraads PJ, Span L, Jaspers JP, Fidler V. Intensive patient education and treatment program for young adults with atopic eczema. *Hautarzt* 2001;52:428-33.
- Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63:624-35.
- Futamura M, Masuko I, Hayashi K, Ohya Y, Ito K. Effects of a Short-Term Parental Education Program on Childhood Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Dermatol.* 2013 Mar 5. [Epub ahead of print]
- Gradwell C, Thomas KS, English JSC, Williams HC. A randomized controlled trial of nurse follow-up clinics: do they help patients and do they free up consultants' time? *Br J Dermatol* 2002;147:513-7.
- Grillo M, Gassner L, Marshman G, Dunn S, Hudson P. Pediatric atopic eczema: the impact of an educational intervention. *Pediatr Dermatol.* 2006 Sep-Oct;23(5):428-36.
- Niebel G, Kallweit C, Lange I, Fölster-Holst R. Direct versus video-aided parent education in atopic eczema in childhood as a supplement to specialty physician treatment. A controlled pilot study. *Hautarzt.* 2000 Jun;51(6):401-11.
- Van Os-Medendorp H, Koffijberg H, Eland-de Kok PC, van der Zalm A, de Bruin-Weller MS, Pasmans SG, Ros WJ, Thio HB, Knol MJ, Bruijnzeel-Koomen CA. 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 May;166(5):1060-8.
- Staab D, von Rueden U, Kehrt R, Erhart M, Wenninger K, Kamtsiuris P. et al. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:84-90.
- Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Age

related, structured educational programs for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2006 Apr 22;332(7547):933-8.

- Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy* 2012 Jan;67(1):99-106.
- Schuttelaar ML, Vermeulen KM, Drukker N, Coenraads PJ. A randomized controlled trial in children with eczema: nurse practitioner vs. dermatologist. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):162-70.
- Schuttelaar ML, Vermeulen KM, Coenraads PJ. 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 Sep;165(3):600-11.
- Terra, B, van der Burgt, M, van Mechelen-Gevers E. Doen wat kan. Patiëntenvoorlichting door verpleegkundigen. Reed business information, Maarssen, 2004.
- Zichtbare zorg. (2012) Indicatorengids Constitutioneel Eczeem (website) URL [www.zichtbarezorg.nl / mailingen / FILES / htmlcontent / Ziekenhuizen / Indicatorensets%202012 / Indicatorids%20Constitutioneel%20Eczeem%20def.pdf](http://www.zichtbarezorg.nl/mailingen/FILES/htmlcontent/Ziekenhuizen/Indicatorensets%202012/Indicatorids%20Constitutioneel%20Eczeem%20def.pdf) [accessed on Juni 2013]

Therapietrouw (2014)

Uitgangsvraag: Welke factoren beïnvloeden de terapietrouw bij patiënten met CE?

Inleiding

Therapietrouw of compliance is een veel gebruikt begrip in de gezondheidszorg. Een patiënt die terapietrouw is volgt de voorschriften van de arts exact op: de patiënt doet wat de dokter zegt [Cork 2003]. Patiënten volgen de voorschriften van de arts vaak niet op [WHO 2003]. Gezamenlijk overleg en besluitvorming tussen zorgverlener en patiënt over de behandeling (concordance of shared decision-making) kan bijdragen aan terapietrouw.

De behandeling van constitutioneel eczeem bestaat hoofdzakelijk uit dermatocorticosteroiden. Bekende redenen voor gebrek aan terapietrouw zijn: angst voor bijwerkingen van dermatocorticosteroiden [Charman 2003], gebrek aan kennis [Beattie 2003, Cork 2003], tegenstrijdige informatie [Beattie 2003, Charman 2001], wijzigingen in therapie [Beattie 2003], grote tijdsinvestering en de chroniciteit van de ziekte [Beattie 2003, Fischer 1996].

Het is bekend dat patiënten, aangemoedigd door omgeving en media, vaak angstig zijn voor de bijwerkingen en daarom niet volgens voorschrift gebruiken [Charman, 1999]. Er is echter weinig onderzoek gedaan naar terapietrouw en de zogenaamde corticofobie.

Therapietrouw wordt zelden gebruikt als effectmaat in wetenschappelijk onderzoek bij mensen met constitutioneel eczeem. De studies beschreven in paragraaf 'Effectiviteit interventies' gebruiken het begrip terapietrouw niet. Zij bestuderen wel het effect van voorlichting en begeleiding op het gebruik van zalven en toepassen van huidverzorging, dit geeft een indicatie van de mate van terapietrouw.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn 9 studies gevonden waarin terapietrouw en de factoren die terapietrouw kunnen beïnvloeden bij patiënten met constitutioneel eczeem zijn onderzocht. In 4 studies werd de terapietrouw geëvalueerd aan de hand van vragenlijsten [Ohya 2001, Charman 2000, Torrelo 2011, Aubert-Wastieux 2011]. In één RCT [Wilson 2009] en één cohortstudie [Krejci-Manwarin 2007] werd terapietrouw tijdens behandeling geëvalueerd. In een vragenlijstonderzoek en een kwalitatief onderzoek werd de arts-patiënt relatie bij patiënten met eczeem onderzocht [Fukata 2000, Noerreslet '09]. Aanvullend werd in een studie een theoretisch kader beschreven voor (beïnvloeding van) terapietrouw bij patiënten met eczeem [Chisolm 2009].

(Zie bijlage C voor de evidence-tabel).

Therapietrouw, corticofobie

Ohya et al. hebben een vragenlijst verspreid onder 258 moeders van kinderen met eczeem die een ziekenhuis bezochten in Japan [Ohya 2001]. De vragenlijst bevatte onderwerpen over terapietrouw, houding ten opzichte van het gebruik van dermatocorticosteroiden, psychosociale en demografische onderwerpen. In totaal werden 205 vragenlijsten geretourneerd (80%) en correlaties zijn berekend. Er werd geen significant verband aangetoond tussen angst voor dermatocorticosteroiden (n=205) en terapietrouw. [Ohya 2001]. Een goede arts - patiënt relatie is de sterkste significante voorspeller van terapietrouw, gevolgd door de ernst van het eczeem zoals deze door de ouder wordt beoordeeld.

Charman et al. hebben hun studie expliciet gericht op de zogenaamde corticofobie. Ze hebben 200 patiënten met eczeem een vragenlijst voorgelegd [Charman 2000]. De patiënten zaten in de wachtkamer voor een afspraak met de dermatoloog. Alle patiënten hebben de vragenlijst ingevuld en ingeleverd. Bijna driekwart (72,5%) van de patiënten maakte zich zorgen maken over de bijwerkingen van de dermatocorticosteroiden (onder meer het dunner worden van de huid en de evt. lange termijn effecten). 24% is om deze reden niet

therapietrouw. Ook kwam uit de studie naar voren dat ruim een derde van de patiënten niet op de hoogte was van het bestaan van de verschillende klassen in dermatocorticosteroïden. Torrelo et al. verrichtten een (Spaans) cross-sectioneel vragenlijstonderzoek naar terapietrouw bij patiënten met CE (163 kinderen en 159 volwassenen met matig tot ernstig eczeem, die poliklinisch werden behandeld). De vragenlijst was niet gevalideerd. Belangrijkste resultaten; 20% van de respondenten begonnen niet direct (maar na 3 dagen of meer) met behandeling bij een exacerbatie. Als redenen voor uitstel van behandeling werden genoemd; voorkeur voor indifferente middelen (bij kinderen 21%, bij volwassenen 11%) en bijwerkingen (bij kinderen 6%, bij volwassenen 8%) [Torrelo 2011].

Aubert-Wastieux et al. verrichtten een (Frans) cross-sectioneel vragenlijstonderzoek naar angst voor lokale corticosteroïden bij 208 patiënten en ouders van kinderen met CE (zelf gerapporteerde ernst van het eczeem; 41% mild, 46% matig, 13% ernstig). De vragenlijst was niet gevalideerd. De belangrijkste resultaten in deze studie; 81% van de respondenten rapporteerden angst voor lokale corticosteroïden, en 36% gaf aan niet terapietrouw te zijn. Onafhankelijke voorspellers voor de corticofobie waren; behoefte aan bevestiging, het idee dat lokale corticosteroïden in de bloedbaan terecht komen, eerdere bijwerking, inconsistente informatie over de hoeveelheid te smeren zalf, zo kort mogelijke zelfbehandeling en slechte terapietrouw [Aubert-Wastieux 2011].

Wilson et al. verrichtten een RCT (25 volwassen patiënten met mild tot matig CE) naar terapietrouw bij behandeling met hydrocortison-17-butyraat als crème, lipocrème en zalf. De gemiddelde terapietrouw was 70% (niet nader omschreven) en deze verschilde niet tussen de crème, lipocrème en zalf (resultaten van 20 patiënten geanalyseerd) [Wilson 2009].

Krejci-Manwarin et al. onderzocht in een cohort (37 kinderen met CE) terapietrouw bij lokale corticosteroïden (0,1% triamcinolon zalf tweemaal daags). Belangrijkste resultaten waren een gemiddelde terapietrouw na 8 weken van 32% (niet nader omschreven), 26 patiënten voltooiden het onderzoek. Rond de controles was de terapietrouw hoger en nam daarna snel af [Krejci-Manwarin 2007].

Arts-patiëntrelatie

Fukata et al. vond in een cross-sectioneel vragenlijstonderzoek (1558 Japanse volwassenen en kinderen met CE), dat patiënten die geen vertrouwen in de therapeut hebben, significant vaker angst voor gebruik van topicale corticosteroïden hadden. Hieruit concludeerden ze dat hoe minder informatie verstrekt werd over de therapie en bijwerkingen, hoe minder vertrouwen er was in de therapeut [Fukata 2000].

In een Deens kwalitatief onderzoek (24 diepte interviews met volwassenen en kinderen met CE) werd geconcludeerd, dat negatieve ervaringen in de zorg het vertrouwen in de therapeut verminderd [Noerreslet 2009]. De patiënten hadden meer vertrouwen in artsen die duidelijke instructies en 'ondersteuning gaven' en vriendelijk en toeschietelijk waren. De patiënt had minder vertrouwen in de arts als de patiënt zich niet serieus genomen voelde, niet werd uitgenodigd tot een dialoog, te weinig informatie had gekregen, te snel een recept kreeg voorgeschreven, niet goed kon worden onderbouwd waarom met lokale corticosteroïden werd gestart of wanneer er gebagatelliseerd werd over de bijwerkingen [Noerreslet 2009].

Chisolm et al. beschrijven een algemeen gezondheidsmodel om terapietrouw bij de behandeling van CE te begrijpen, onderzoeken en beïnvloeden. Ze gebruiken hiervoor elementen uit bestaande gezondheidsmodellen (health believe model, health behaviour model, social cognitive model). Artsen kunnen bijdragen aan terapietrouw door; vertrouwen te vergroten, specifieke aandachtspunten bij behandeling aan te geven en de last van de behandeling te verminderen. Mogelijk kunnen individuele behandelplannen bijdragen aan terapietrouw. Controles dragen mogelijk ook bij aan terapietrouw op de korte en lange termijn; een snelle eerste controle kan de terapietrouw vergroten en zo het effect van de

behandeling gunstig beïnvloeden, evenals het vertrouwen in de therapie [Chisolm 2009, Krejci-Manwarin 2007].

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat veel mensen met constitutioneel eczeem bezorgd zijn over bijwerkingen van dermatocorticosteroiden. Bezorgdheid over bijwerkingen kan van negatieve invloed zijn op de therapietrouw. C Charman 2000, Ohya 2001, Torrelo 2011, Aubert-Wastieux 2011
Niveau 3	Een goede arts-patiënt relatie (of bij kinderen; arts-verzorger relatie) bevordert therapietrouw. C Ohya 2001, Fukata 1999, Noerreslet 2009, Chisolm 2009
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat patiënten met constitutioneel eczeem (veel) minder lokale corticosteroiden gebruiken dan voorgeschreven. Rond controles bij de behandelaar wordt er kortdurend meer gebruikt. C Aubert-Wastieux 2011, Wilson 2009, Krejci-Manwarin 2007

Overige overwegingen

Er zijn geen Nederlandse studies gevonden naar therapietrouw en beïnvloedende factoren bij patiënten met eczeem. De VMCE geeft aan dat expliciete vragen van zorgverleners over 'moeilijke momenten' tijdens de behandeling en over gebruik van 'alternatieve therapie' bijdragen aan vertrouwen van de patiënt in een zorgverlener en daarmee aan een goede arts- patiëntrelatie.

Eenduidige (en herhaalde) voorlichting lijkt een belangrijk factor voor goede therapietrouw. Voor de te gebruiken hoeveelheid zelf wordt in verschillende Nederlandse richtlijnen uniform de vingertopeneenheden aanbevolen in plaats van de eerder gangbare instructie 'dun smeren' [KNMP 2013, NHG-Standaard Eczeem 2014, JGZ-Richtlijn Huidafwijkingen 2012].

Aanbevelingen

Voor therapietrouw is een goede arts-patiënt relatie van belang, evenals behandeling in samenspraak met de patiënt.

Eenduidige uitleg over de werking en bijwerkingen van de behandeling en over afbouwen van de therapie is van belang voor het bevorderen van therapietrouw, evenals informatie over de chroniciteit en het beloop van het CE.

Literatuur

- Aubert-Wastieux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, Misery L, Young P, Chastaing M, Danou N, Lombrail P, Boralevi F, Lacour JP, Mazereeuw-Hautier J, Stalder JF, Barbarot S. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. Br J Dermatol. 2011 Oct;165(4):808-14
- Beatty PE, Lewis-Jones MS. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol 2003;28:549-53.
- Charman 1999 (inleiding; uit oude RL, welke??)
- Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. Clin.Dermatol 2003; 21: 193-200.
- Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. Br J Dermatol 2000;142:931-6.

- Chisolm SS, Taylor SL, Gryzwacz JG, O'Neill JL, Balkrishnan RR, Feldman SR. Health behaviour models: a framework for studying adherence in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Apr;35(3):228-32
- Cork MJ, Britton J, Butler L, Young S, Murphy R, Keohane SG. 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.
- Fischer G. Compliance problems in paediatric atopic eczema. *Australas J Dermatol* 1996; 37 Suppl 1:10-13
- Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Carroll C, Camacho F, Kaur M, Carr D, Fleischer AB Jr., Balkrishnan R, Feldman SR. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Feb;56(2):211-6.
- KNMP. Gebruiksaanwijzing VTE (2013). <http://www.knmp.nl/downloads/nieuws/Patientenflyersmeren.pdf>.
- Ohya Y, Williams H, Steptoe A, Saito H, Ikura Y, Anderson R, et al. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117:852-7.
- Torrelo A, Ortiz J, Alomar A, Ros S, Prieto M, Cuervo J. Atopic dermatitis: impact on quality of life and patients' attitudes toward its management. *Eur J Dermatol*. 2012 Jan-Feb;22(1):97-105.
- Wilson R, Camacho F, Clark AR, Young T, Inabinet R, Yentzer BA, Feldman SR. Adherence to topical hydrocortisone 17-butyrate 0.1% in different vehicles in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jan;60(1):166-8
- World Health Organisation, WHO. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action, 2003.
- Fukata M. Dermatology. Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids? 2000;201(3):242-5.
- Noerreslet M, Jemec GB, Traulsen JM. Involuntary autonomy: patients' perceptions of physicians, conventional medicines and risks in the management of atopic dermatitis. *Soc. Sci Med*. 2009 Nov;69(9):1409-15.

Addendum ureum-bevattende indifferente middelen (2019)

Uitgangsvragen:

- *Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van constitutioneel eczeem?*
- *Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van ichthyosis?*

Inleiding

De multidisciplinaire richtlijnwerkgroep Constitutioneel Eczeem (CE) 2019 heeft op verzoek van de professionals, georganiseerd binnen de beroepsvereniging NVDV, en de mensen met eczeem, georganiseerd binnen de patiëntenvereniging VMCE, een module toegevoegd aan de richtlijn CE over de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij CE en ichthyosis. Ureum wordt toegevoegd aan een indifferent middel [Wollenberg 2018] of een geneesmiddel en kan door zijn waterbindend vermogen leiden tot een farmacologisch effect. In een later stadium zal deze module worden uitgebreid met indifferente middelen gebaseerd op andere toevoegingen.

Dit hoofdstuk zal zich richten op de volgende 2 uitgangsvragen: 'Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van CE' en 'Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van ichthyosis?'

Allereerst de uitgangsvraag 'Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van CE'. Het is daarbij van belang om de definitie van de term 'indifferente middelen' af te bakenen. Daarvoor hebben wij de definities volgens het Cochrane review van 'van Zuuren et al. 2017' aangehouden. [van Zuuren 2017] Daarin wordt gesproken over 'emollients' en 'moisturizers', oftewel 'verzachtende middelen' en 'vocht inbrengende crèmes'. In dit hoofdstuk zullen wij zoveel mogelijk de term 'indifferente middelen' gebruiken als omschrijving van de onderzochte interventies. 'Indifferente middelen' is een term die in Nederland vaak gebruikt wordt om zalven en crèmes mee aan te duiden die bedoeld zijn om de droge huid te verbeteren. Het dekt hiermee dezelfde lading als de Engelse term 'moisturizer'. Dit soort middelen zijn opgebouwd uit emollientia (die gelijken op lipiden die voorkomen in het stratum corneum, zoals ceramiden of lanoline), bevochtigingsmiddelen ofwel 'humectants' (die een waterbindend vermogen bezitten, zoals ureum en glycerine) en occlusieven (die een afdekkend effect hebben, zoals vaseline). [Eichenfield 2014] Voor de controlegroepen worden de volgende definities (conform van Zuuren et al 2017) aangehouden: een 'placebo' is een indifferent middel met een andere samenstelling dan het middel van de interventie en zonder het actieve ingrediënt (ureum), en met een 'vehiculum' wordt bedoeld een indifferent middel met dezelfde samenstelling als het te vergelijken middel, eveneens zonder het actieve ingrediënt (ureum).

Eén van de kenmerken van CE is de droge huid en verminderde barrièrefunctie van de huid, veroorzaakt door een abnormale opbouw en samenstelling van het stratum corneum. Hierbij spelen filaggrinemutatie, afwijkende ceramideproductie en inflammatie een belangrijke rol. [Janssens 2012, Riethmuller 2015] Een loss-of-function mutatie van het filaggrine-gen is vastgesteld bij 25-50% van de patiënten met CE. Filaggrine wordt afgebroken tot aminozuren, die meerdere functies vervullen, waaronder 'natural moisturizing factor' (NMF). [Janssens 2012, Riethmuller 2015, Rawlings 2004] NMF zorgt voor het op peil houden van het vochtgehalte in de corneocyten en daarmee voor plasticiteit van het stratum corneum. Behalve aminozuren maken ook andere stoffen deel uit van de NMF, zoals zouten, lactaat, glycerine en ureum. [Rawlings 2004] Laatstgenoemde stoffen worden aan indifferente middelen toegevoegd met als doel om zodoende als humectant (bevochtigingsmiddel) een extra effect mee te geven. [Rawlings 2004] Een recente studie toont aan dat een verlaagd NMF-gehalte in het stratum corneum geassocieerd is met een ernstiger CE. [Nouwen 2018]

De tweede uitgangsvraag is: 'Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van ichthyosis?') Een deel van de mensen met CE heeft ook ichthyosis vulgaris, en omgekeerd geldt hetzelfde. [McAleer 2018] Deze overlap wordt onder meer veroorzaakt door dezelfde filaggrine mutatie. [Riethmuller 2015, McAleer 2018] Ook werd bij beide aandoeningen dezelfde structurele veranderingen gezien aan corneocytmembranen. [Riethmuller 2015] Deze veranderingen verdwenen na behandeling met indifferente middelen, maar niet na corticosteroïden. [Harding 2003]

Ureum bij constitutioneel eczeem

Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van constitutioneel eczeem?

Methode

De Cochrane review van Van Zuuren et al. uit 2017 is de belangrijkste publicatie voor het beantwoorden van de uitgangsvragen betreffende het effect van ureum bij CE. [van Zuuren 2017] Deze review is verricht conform de standaarden voor systematische reviews van Cochrane [Higgins 2011], waarin o.a. de kwaliteit van bewijs is beoordeeld met behulp van de GRADE-methode. [Schünemann 2013]

Geïnccludeerde literatuur

In de studies van Lodén (2002), Wilhelm (1998), Bohnsack (1997) en Wirén (2009) werd een indifferent middel op basis van ureum vergeleken met een vehiculum, placebo of zonder gebruik van indifferent middel. Op basis van deze kenmerken zijn ze gepoold. De kwaliteit van bewijs van de vooraf gespecificeerde uitkomsten is beoordeeld volgens de GRADE-methodiek (zie Summary of Findings tabel, bijlage C). Gezien de grote verschillen in gerapporteerde uitkomsten en uitkomstmaten, konden de data van deze vier studies niet gepoold worden voor een kwantitatieve meta-analyse.

In de studie van Åkerström 2015 werd het effect van een ureum-bevattend middel (Canoderm®, bevat 5% ureum) onderzocht versus een middel zonder ureum. Echter, voor het middel in de controlegroep werd niet de term 'placebo' of 'vehiculum' gehanteerd, maar 'reference cream'. Hiermee werd een placebo van een ander indifferent middel bedoeld (placebo van Miniderm® zonder glycerol). Om die reden is deze studie niet gepoold met de andere vier studies. De beoordeling van de kwaliteit van bewijs van de uitkomstmaten van deze studie is gedaan volgens de GRADE-methode (zie Summary of Findings tabel, bijlage C).

Uitkomstmaten

In navolging van bovengenoemde Cochrane review zijn de volgende uitkomstmaten geformuleerd en geprioriteerd:

Primair:

1. Verandering van ziekte-ernst ten opzichte van baseline gerapporteerd door de patiënt (cruciaal)
2. Tevredenheid van de patiënt (cruciaal)
3. Het aantal patiënten met een bijwerking (cruciaal)

Secundair:

4. Verandering van ziekte-ernst ten opzichte van baseline gemeten door de onderzoeker (o.a. SCORAD) (belangrijk)
5. Het aantal patiënten met een opvlamming (belangrijk)
6. Verandering in kwaliteit van leven (belangrijk)
7. Verandering in gebruik van actieve lokale behandeling (belangrijk)

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Lodén et al. includeerden 117 patiënten met CE die vervolgens gerandomiseerd werden in drie groepen: een glycerine-groep (n=68), een ureum-groep (4% ureum; n=63) en een placebogroep (n=66). [Lodén 2002] De patiënten werden verzocht gedurende 30 dagen

minimaal eenmaal per dag te smeren. Er gold geen beperking in de frequentie van het smeren. Daarnaast was het gebruik van lokale corticosteroïden toegestaan. De Dry Skin Area and Severity Index (DASI) werd gebruikt om de ziekte-ernst te meten. De DASI wordt berekend aan de hand van de ziekte-ernst scores in de 4 meest aangedane gebieden. Hierbij wordt gekeken naar schilfering, ruwheid, roodheid en fissuren met een score van 0-4. De som van deze ziekte-ernst scores worden dan vervolgens vermenigvuldigd met de 4 meest aangedane percentuele huidgebieden. Hoe hoger de DASI-score hoe ernstiger het eczeem. Een maximum DASI-score is 1600. Bijwerkingen en veranderingen in droogte van de huid werden door zowel patiënt als onderzoeker beoordeeld. In de ureum-groep rapporteerden 56/63 patiënten een verbetering van de droge huid ten opzichte van 46/66 in de placebogroep (RR 1.28; 95%CI 1.06-1.53; $p = 0.009$; NNTB = 5, 95% CI 3-18). Een prikkend/branderig gevoel werd gerapporteerd door 41/63 in de ureum-groep ten opzichte van 26/66 in de placebogroep (RR 1.65; 95% CI 1.16-2.34; $P = 0.005$; NNTH = 4, 95% CI 2-11). In de ureum-groep werd bij 56/63 patiënten een verbetering van DASI-score gezien na 4 weken ten opzichte van 42/66 in de placebogroep (RR 1.40; 95% CI 1.14-1.71; $p = 0.001$; NNTB = 4; 95% CI 3-9). Het aantal dagen corticosteroïdgebruik was lager in de ureumgroep (7 dagen) dan in de placebogroep (14 dagen) (niet significant).

In de intra-patiënt gerandomiseerde studie van Wilhelm et al. werden 80 patiënten geïnccludeerd met subacuut CE en een droge huid. [Wilhelm 1998] Gedurende 4 weken werd een deel van de onderarmen tweemaal daags behandeld met 10% ureum, waarbij de contralaterale zijde behandeld werd met het vehiculum als controle. Lokale corticosteroïden waren niet toegestaan ter plaatse van de behandelde huddelen. In 61% van de 77 patiënten werd een matige tot zeer goede verbetering gerapporteerd aan de zijde behandeld met ureum. Voor de vehiculum-zijde was dit bij 48,1% van de patiënten het geval ($p < 0,001$). Wilhelm et al. gebruikten ook een totaalscore om de veranderingen in ziekte-ernst te scoren. Hierbij werden factoren zoals de aanwezigheid van erytheem, droogheid, induratie en papels aan de hand van een vierpunts-schaal gescoord (hoger is meer ziekte-ernst). Het verschil in totaalscore ten opzichte van baseline na 4 weken was -1.90 (SD 3.5) in de ureum-groep en -1.33 (SD 2.11) in de vehiculumgroep, met een gemiddeld verschil van -0.57 (95% CI -1.14 tot 0.0).

In de dubbelblinde intra-patiënt vehiculum-gecontroleerde studie van Bohnsack et al. werden 41 patiënten met CE geïnccludeerd, waarbij 38 patiënten twee vergelijkbare huidgebieden 4 weken lang tweemaal daags insmeerden met 10% ureum of een vehiculum. [Bohnsack 1997] Voor het bepalen van patiënt-tevredenheid werd gekeken naar factoren zoals geur, smeerbaarheid, opneembaarheid en het gevoel van de huid. Er werd een gecombineerde totaalscore van alle 38 patiënten per interventiegroep berekend. Een vierpunts-schaal werd hierbij gehanteerd (score 1=ontevreden; 2=tevreden; 3=goed; 4=zeer goed). Een score van 2 of hoger werd door de meerderheid patiënten gegeven aan genoemde factoren, waarbij er geen significant verschil aanwezig was tussen de groepen. De mate van droogheid van de huid werd door de onderzoeker vastgesteld aan de hand van een 4-punts schaal (0=normale glanzende huid; 1=iets-droge matte huid; 2=geringe fijne schilfering; 3=duidelijke schilfering). De totaalscore aan de kant behandeld met 10% ureum nam af van 91 naar 63. Aan de vehiculum-kant was de totaalscore afgenomen van 88 tot 70 punten. Dit was niet statistisch significant. Het hydratationiveau van de huid werd gemeten met behulp van een corneometer. Zowel aan de ureum-zijde als de vehiculum-zijde trad verbetering op, waarbij een iets grotere toename in hydratatie van de huid werd gezien in de ureumgroep (van 40,0 tot 55,2) ten opzichte van de vehiculumgroep (van 40,4 tot 52,4) ($p=0,0218$).

In een RCT van Wirén et al. werden 55 patiënten met CE geïnccludeerd die 3 weken werden behandeld met een corticosteroïdcrème. [Wirén 2009] 44 patiënten waren na die behandeling eczeemvrij en werden gerandomiseerd naar behandeling met een 5% ureumcrème of 'geen behandeling/ geen crème'. De primaire uitkomstmaten waren het aantal opvlammingen en de tijd tot aan de eerste opvlamming. 'Opvlamming' werd gedefinieerd als een episode die behandeling noodzakelijk maakte in de ogen van de patiënt. In de ureum-groep kreeg 32% een opvlamming ten opzichte van 68% in de groep

zonder crème. Het aantal opvlammingen in de 'geen-crème'- groep was 3,2 keer zo groot als die in ureum-groep (HR 3.2, 95% CI 1.3-7.8; $p = 0.01$). De tijd tot de eerste opvlamming was gemiddeld > 180 dagen voor de ureumgroep, en 30 dagen in de 'geen-crème'-groep ($p < 0,01$). Trans-epidermaal waterverlies (TEWL) werd bepaald, maar er werd geen statistisch significant verschil tussen beide groepen gevonden.

De studie van Åkerström et al. is een eenjarige, internationale multicenter studie uitgevoerd in 15 dermatologische centra in Finland, Noorwegen en Zweden. [Åkerström 2015] De deelnemers (N=172) begonnen de studie met optimale, medicinale zalftherapie totdat ze (bijna) eczeem-vrij waren. Voor de daaropvolgende onderhoudsfase van zes maanden werden de deelnemers gerandomiseerd naar de groep die een indifferent middel met 5% ureum gebruikte of de groep die een ander indifferent middel gebruikte, zonder ureum. De patiënten werden voor een periode van 180 dagen gevolgd of tot een opvlamming optrad. 'Opvlamming' werd gedefinieerd als een episode die actieve lokale behandeling noodzakelijk maakte in de ogen van de patiënt. De ernst van het eczeem werd door de onderzoeker gemeten middels SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). Na zes maanden hadden 21/87 deelnemers in de ureum-groep geen opvlamming gekregen versus 8/85 in de niet-ureum-groep (RR 2.56; 95% CI 1.20 tot 5.47; $p = 0.01$; NNTB = 7; 95% CI 3 tot 26). Het mediane aantal dagen tot een opvlamming was 22 dagen in de ureum-groep en 15 dagen in de groep zonder ureum ($p=0,0129$, geen 95% CI opgenomen). Na zes maanden had 75,8% in de ureum-groep een opvlamming gehad versus 90,1% in de niet-ureum-groep. De gemiddelde SCORAD in de ureum-groep was 27.45 (SD 10.32) en 30.46 (SD 12.67) in de niet-ureum-groep. De gemiddelde verandering in SCORAD was -3,38 (SD 4.24) in de ureumgroep en 0.44 (SD 4.07) in de niet-ureum-groep (MD -3.82; 95% CI -7.17 tot -0.47; $p = 0.03$). De kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van de EQ-5D en een VAS-score (0-100, waarbij 100=best voorstelbare gezondheid). De EQ-5D score was 0.945 (SD 0.137) bij aanvang van de onderhoudsfase in de ureum-groep, 0.951 (SD 0.093) aan het einde en 0.881 (SD 0.154) bij patiënten met een opvlamming. In de groep zonder ureum was dat 0.931 (SD 0.135) bij aanvang van de onderhoudsfase, 0.935 (SD 0.136) aan het einde en 0.851 (SD 0.152) bij patiënten met een opvlamming. Bijwerkingen (erytheem, jeuk, brandend gevoel) werden gerapporteerd door 48/87 patiënten in de ureum-groep en 44/85 in de groep zonder ureum (RR 1.07; 95% CI 0.81 tot 1.41; $p = 0.65$). Deze bijwerkingen waren mild tot matig van ernst en leken niet gerelateerd aan de gegeven behandeling. In de ureum-groep was de VAS-score 90 bij aanvang van de onderhoudsfase en aan het einde van de studie. Voor patiënten met een opvlamming in deze groep was de VAS-score 82.5. In de niet-ureum-groep was de VAS-score 89 bij aanvang van de onderhoudsfase en 95 aan het einde van de studie. Patiënten met opvlammingen hadden een VAS-score van 74.

Conclusies

Effectiviteit

Redelijk	Uitkomstmaat 1: verandering van ziekte-ernst ten opzichte van baseline gerapporteerd door de patiënt (cruciaal)
	Indifferente middelen op basis van ureum verminderen waarschijnlijk de ziekte-ernst ten opzichte van baseline in vergelijking met indifferente middelen zonder ureum. Lodén 2002, Wilhelm 1998
Laag	Uitkomstmaat 2: tevredenheid van de patiënt (cruciaal) Indifferente middelen op basis van ureum lijken niet te leiden tot meer patiënttevredenheid in vergelijking met gebruik van indifferente middelen zonder ureum. Bohnsack 1997

Redelijk	Uitkomstmaat 4: verandering van ziekte-ernst ten opzichte van baseline gemeten door de onderzoeker (belangrijk) Indifferente middelen op basis van ureum verminderen waarschijnlijk de ziekte-ernst ten opzichte van baseline in vergelijking met indifferente middelen zonder ureum. Wilhelm 1998, Lodén 2002
Redelijk	Uitkomstmaat 5: aantal patiënten met een opvlamming (belangrijk) Indifferente middelen op basis van ureum verminderen waarschijnlijk het aantal opvlammingen in vergelijking met indifferente middelen zonder ureum. Åkerström 2015
Redelijk	Uitkomstmaat 6: verandering in kwaliteit van leven ten opzichte van baseline (belangrijk) Indifferente middelen op basis van ureum geven waarschijnlijk geen toename in kwaliteit van leven ten opzichte van indifferente middelen zonder ureum. Åkerström 2015
-	Uitkomstmaat 7: verandering in gebruik van actieve lokale behandeling (belangrijk) Er zijn geen data bekend over het verschil in gebruik van actieve lokale behandeling bij gelijktijdig gebruik van indifferente middelen op basis van ureum in vergelijking met gelijktijdig gebruik van indifferente middelen zonder ureum.

Veiligheid

Redelijk	Uitkomstmaat 3: aantal patiënten met een bijwerking (cruciaal) Indifferente middelen op basis van ureum geven waarschijnlijk enigszins meer bijwerkingen in vergelijking met indifferente middelen zonder ureum. Overigens zijn dit bijwerkingen van milde aard (prikkend/branderig gevoel) en leiden niet vaak tot stoppen. Lodén 2002, Åkerström 2015
-----------------	--

Overige overwegingen

De kwaliteit van bewijs in wetenschappelijke studies naar de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van CE is beoordeeld als redelijk tot laag. De reden voor het ontbreken van bewijs van hoge kwaliteit is met name gelegen in het geringe aantal studies, methodologische tekortkomingen en het kleine aantal deelnemers, en is niet noodzakelijkerwijs gelegen in het mogelijke effect van indifferente middelen op basis van ureum. Een belangrijke bevinding is dat in alle studies de patiënten in de ureum-arm beter presteerden dan in de controle-armen, ook als dat verschil niet statistisch significant was. In dit geval kan gesteld worden dat 'afwezigheid van een hoge graad van bewijs van effectiviteit' niet hetzelfde is als 'bewijs van afwezigheid van effectiviteit'.

De bevindingen uit de studies dat ureum de ziekte-ernst en het aantal opvlammingen bij CE kan verminderen, sluit aan bij de ervaring van dermatologen en patiënten. Indifferente

middelen op basis van ureum horen in het behandelarsenaal van de dermatoloog, met name bij CE patiënten die tevens kenmerken van ichthyosis vertonen.

Voor de praktijk betekent dit dat het voor alle patiënten met CE van belang is dat de behandelaar het juiste indifferente middel voorschrijft, dat wil zeggen een crème of zalf met een dusdanige consistentie dat deze past bij het type droge huid van de patiënt. Daarbij dient de arts zich te laten leiden door de voorkeur van de patiënt, die kan variëren afhankelijk van locatie op het lichaam en seizoen. Bij de ichthyosiforme droge huid kan bewust gekozen worden voor indifferente middelen op basis van ureum, alsmede in andere gevallen waarbij indifferente middelen zonder ureum onvoldoende werkzaam blijken te zijn. Bij de keuze van de basis zal men zich laten leiden door de voorkeur van de patiënt. Ervaring uit de praktijk leert dat het smeren van ureum op huid met wondjes pijnlijk kan zijn. Van ureum is bekend dat het irritatie kan geven bij patiënten met CE, vooral in concentraties boven 5%.

Aanbevelingen

Indifferente middelen op basis van ureum kunnen worden overwogen bij de behandeling van CE, met name bij patiënten met een ichthyosiforme droge huid, en in geval indifferente middelen zonder ureum onvoldoende werkzaam blijken te zijn.

Er dient rekening gehouden te worden met het soort basis waaraan het ureum wordt toegevoegd, afhankelijk van de ervaring van de patiënt. Voorts kan er sprake zijn van irritatie door ureum, met name bij concentraties hoger dan 5%.

Ureum bij ichthyosis

Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van ichthyosis?

Methode

Er werden twee RCTs betreffende ichthyosis gevonden. Zie bijlage B voor de zoekstrategie van 08 juni 2017. De beoordeling van deze studies is verricht volgens de EBRO-methode.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Tadini et al. vergeleken in een intra-patiënt (links versus rechts) RCT de effectiviteit van een indifferent middel op basis van 10% ureum met een middel op glycerol-basis bij 30 patiënten met ichthyosis vulgaris.[Tadini 2011] De primaire uitkomstmaat was de SRRC-score (scaling, roughness, redness, cracks) gemeten in week 0, 2 en 4. Secundaire uitkomstmaten waren de global efficacy (GE) en global tolerability (GT) geëvalueerd door de patiënt in week 4 aan de hand van een VAS-schaal (0= geen effect/ slecht getolereerd; 10= uitstekend effect/ uitstekende tolerantie). De baseline SRRC-scores waren gelijk in beide groepen ($9,5 \pm 1,9$). In week 4 was de SSRC significant lager in de ureum-groep t.o.v. de glycerol-groep ($p=0.0001$) ($3,3 \pm 1,8$ (ureumgroep) versus $5,7 \pm 2,5$ (glycerolgroep)). GE was ook significant hoger in de ureum-groep ($p=0.0001$) ($8,9$ (ureumgroep) versus $7,3$ (glycerolgroep)). GT was vergelijkbaar in beide groepen. De twee beperkingen van deze studie zijn de kleine studiegroep en de relatieve korte follow-up duur.

Küster et al. onderzochten de eigenschappen van ureum in een dubbelblinde intra-patiënt RCT, waarbij 61 kinderen van 1-16 jaar met milde tot matige ichthyosis werden geïnccludeerd en zich aan 1 kant (arm of been) insmeerden met indifferent middel op basis van ureum en aan de andere kant met een placebo. [Küster 1998] Aan beide kanten werd ook een huidoppervlakte niet ingesmeerd ter controle. Na 8 weken werden de resultaten geëvalueerd. De primaire uitkomstmaat was de mate van ernst van de ichthyosis gemeten met een VAS-score (0= niet aanwezig; 10= ernstige symptomen). De ernst van ichthyosis symptomen nam significant af aan de zijde behandeld met ureum ($p=0.042$) (VAS 2,8 (ureumgroep) versus 2,3 (controlegroep)).

Conclusies

Niveau 4	Indifferente middelen op basis van ureum geven bij patiënten met ichthyosis een verbetering in ziekte-ernst ten opzichte van indifferente middelen zonder ureum, gebaseerd op de ervaringen van dermatologen en patiënten. D Mening van de werkgroep
Niveau 3	Indifferente middelen op basis van ureum geven bij patiënten met ichthyosis een verbetering in de ziekte-ernst (gemeten aan de hand van SRRC-score en VAS-score) bij zowel volwassenen als kinderen. C Tadini 2011; Küster 1998

Overige overwegingen

Er zijn twee studies verricht naar het effect van indifferente middelen op basis van ureum ten opzichte van indifferente middelen niet op basis van ureum bij patiënten met ichthyosis. Deze studies zijn van lage kwaliteit door methodologische tekortkomingen. De twee beoordeelde studies laten een verbetering zien van ziekte-ernst bij indifferente middelen op basis van ureum in deze patiëntengroep. Ondanks de beperkte literatuur over indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van ichthyosis worden deze middelen geadviseerd in de dermatologische tekstboeken. [Richard 2018] Het is ook de ervaring van dermatologen en patiënten, en tevens van experts op het gebied van ichthyosis, dat deze middelen effectief zijn bij de behandeling van ichthyosis. Dit alles is tevens in lijn met een recent uitgebrachte Europese richtlijn voor de behandeling van congenitale ichthyoses, waarin ureum genoemd wordt als meest gebruikte toevoeging aan indifferente middelen. [Mazereeuw-Hautier 2018]

Voor de praktijk betekent het dat, net als voor patiënten met CE, het van belang is dat de behandelaar het juiste indifferente middel voorschrijft, dat wil zeggen een crème of zalf met een dusdanige consistentie dat deze past bij het type droge huid van de patiënt. Daarbij dient de arts zich te laten leiden door de voorkeur van de patiënt, die kan variëren afhankelijk van locatie op het lichaam en seizoen. Bij de ichthyosiforme droge huid kan bewust gekozen worden voor indifferente middelen op basis van ureum, alsmede in andere gevallen waarbij indifferente middelen zonder ureum onvoldoende werkzaam blijken te zijn. Bij de keuze van de basis zal men zich laten leiden door de voorkeur van de patiënt. Ervaring uit de praktijk leert dat het smeren van ureum op huid met wondjes pijnlijk kan zijn. Van ureum is bekend dat het irritatie kan geven bij patiënten met ichthyosis, vooral in concentraties boven 5%.

Aanbevelingen

Indifferente middelen op basis van ureum worden aanbevolen bij de behandeling van ichthyosis. Dit geldt vooral bij de zeer droge huid waar indifferente middelen zonder ureum onvoldoende werkzaam zijn.

Er dient rekening gehouden te worden met het soort basis waaraan het ureum wordt toegevoegd, afhankelijk van de ervaring van de patiënt. Voorts kan er sprake zijn van irritatie door ureum, met name bij concentraties hoger dan 5%.

Literatuur

- Åkerström U, Reitamo S, Langeland T et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta Derm Venereol* 2015; 95:587-92.
- Bohnsack K, Tausch I, Gassmuller J, Rippke F. Efficacy on the symptom "dry skin" and long-term dermal tolerance of Laceran Lotion 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Z Hautkr* 1997; 72:34-9.
- Cheung PK, Klop C. Farmacotherapeutisch rapport dermatologische preparaten met ureum. 2016. www.zorginstituutnederland.nl

- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Ac Dermatology* 2014;71(1):116–32
- Harding CR, Long S, Richardson J, et.al. The cornified cell envelope: an important marker of stratum corneum maturation in healthy and dry skin. *Int J Cosmet Sci* 2003;25:157-67.
- Küster W, Bohnsack K, Rippke F, Upmeyer HJ, Groll S, Traupe H. Efficacy of urea therapy in children with ichthyosis. A multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind, semilateral study. *Dermatology* 1998;196:217-22.
- Lodén M, Andersson AC, Anderson C et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:45-7.
- Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). <https://training.cochrane.org/handbook>.
- Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, 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.
- 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* 2018 Sep 14. [Epub ahead of print]
- McAleer MA, O'Regan GM, Irvine AD. Atopic dermatitis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. Vierde druk; 2018:208-227.
- Nouwen AEM, Karadavut D, Pasmans SGMA, et.al. Allergy: geaccepteerd voor publicatie
- Richard G, Ringpfeil. Ichthyoses, erythrokeratodermas, and related disorders. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. Vierde druk; 2018:888-923.
- Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol Ther* 2004;17:49-56.
- Riethmüller C, McAleer MA, Koppes SA, Abdayem R, Franz J, Haftek M, et al. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patient with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1573–80.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. Available at <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
- Tadini G, Giustini S, Milani M. Efficacy of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream. *Curr Med Res Opin* 2011;12:2279-84.
- Wilhelm KP, Schölermann A, Bohnsack K et al. Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Aktuelle Derm* 1998; 24:26-30.
- Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F et al. 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.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et. al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-82.
- Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012119.

Addendum vroege introductie voedingsallergenen bij kinderen met constitutioneel eczeem (2019)

Inleiding

Dit addendum op de richtlijn constitutioneel eczeem bevat aanbevelingen over de vroege introductie van de hoog-allergene voedingsmiddelen kippenei en pinda bij kinderen met constitutioneel eczeem. Kinderen met constitutioneel eczeem hebben een hoger risico op het ontwikkelen van een voedselallergie. Lange tijd werd gedacht dat introductie van hoog-allergene voeding bij kinderen met een verhoogd risico op voedselallergie moest worden uitgesteld tot na het eerste levensjaar om de kans op het ontwikkelen van voedselallergie te verkleinen. Echter, in de afgelopen jaren zijn er studies verschenen die het tegendeel bewijzen en die aangeven dat juist vroege introductie van hoog-allergene voeding een preventief effect op de ontwikkeling van een voedselallergie kan hebben.

De literatuur die voor dit addendum is gebruikt wordt hieronder beschreven. Op basis van de literatuur en het NVK standpunt 'Vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedselallergie' zijn enkele aanbevelingen geformuleerd. Zie voor een overzicht van karakteristieken van de beschreven studies bijlage C.

Samenvatting van de literatuur

Vroege introductie van pinda

In de LEAP trial werden 640 kinderen met ernstig eczeem en/of ei-allergie met een leeftijd tussen de 4 en 11 maanden gerandomiseerd voor pinda consumptie of voor vermindering van pinda gedurende de eerste vijf levensjaren. [Du Toit 2015] Er werden verschillende definities gebruikt voor de classificatie van 'ernstig eczeem', zie hiervoor de tabel met karakteristieken en resultaten van de studies. De kinderen werden ingedeeld in twee cohorten; 542 kinderen met een negatieve huidpriktest voor pinda bij start van de studie en 98 kinderen met een positieve huidpriktest (diameter kwaddel 1-4 mm). De kinderen in beide cohorten werden vervolgens gerandomiseerd in een pinda consumptie groep en een pinda vermindering groep. In de pinda consumptie groep werd op baseline een open pindaprovocatie verricht. Kinderen met een negatieve provocatie op baseline werd 6 g pinda-eiwit per week in 2-3 maaltijden gegeven tot de leeftijd van 60 maanden. De kinderen met een positieve reactie werden meegenomen in een intention-to-treat (ITT) analyse maar niet in de per-protocol analyse. In de ITT-analyse had 17,2% van de vermijdingsgroep versus 3,2% in de consumptiegroep een pinda-allergie op de leeftijd van 5 jaar (14% absolute risico reductie; NNT 7,1; relatieve risico reductie van 81%). In totaal kregen 7 van de 319 (2,2%) kinderen uit de consumptiegroep een reactie op pinda tijdens baseline provocatie. Negen kinderen in de consumptiegroep stopten met consumptie tijdens de studie en bij 60 maanden hadden 6 hiervan een positieve provocatietest. Er waren geen grote verschillen tussen de ITT en de per protocol analyse. Ook werden geen significante verschillen in klinisch mogelijk relevante bijwerkingen gevonden. Introductie van pinda bij kinderen met ernstig eczeem tot en met de leeftijd van 11 maanden gaf dus een significant kleiner aantal kinderen met pinda allergie op de leeftijd van 60 maanden in vergelijking met de kinderen die pinda hadden vermeden.

In een follow up studie werd gekeken naar het effect van 12 maanden pindavermijding (ofwel tijdelijk stoppen van de introductie) op het aantal pinda-allergieën na vroege introductie van pinda tot de leeftijd van 60 maanden. [Du Toit 2016] Van de 550 patiënten uit de ITT populatie had 18,6% van de vermijdingsgroep (52 van de 280) en 4,8% van de consumptie groep (13 van de 270) een pinda-allergie ($p < 0,001$). De therapietrouw van vermindering was echter 90,4% in de vermijdingsgroep en 69,3% in de consumptiegroep. Het percentage deelnemers met pinda-allergie in de pinda-consumptiegroep was 3,6% op de leeftijd van 60 maanden en 4,8% bij 72 maanden ($p = 0,25$), in de pinda vermijdingsgroep was dit 18,8%

tegenover 18,6%. Een periode van 12 maanden pindavermijding was dus niet geassocieerd met een toename van pinda-allergie. Dit wijst erop dat het beschermende effect ook na stoppen van inname van pinda gedurende 12 maanden blijft bestaan.

Uit secundaire analyses met data uit de LEAP trial bleek dat een positieve baseline huidpriktest en ernst van het eczeem (gemeten met SCORAD-score) de meest belangrijke voorspellers voor pinda-allergie waren in de vermijdingsgroep, wat overeenkomt met een groter risico op slechtere en variërende uitkomsten in deze groep. [Greenhawt 2017] Pinda-introductie op een leeftijd van 6-11 maanden was geassocieerd met de grootste kans op pindatolerantie (~95%). Echter, bij een leeftijd van 4-5 maanden was de kans op tolerantie niet lager dan 85%. Hiermee wordt de 'urgentie' van pinda introductie vóór de leeftijd van 6 maanden niet onderbouwd.

De resultaten van de LEAP trial kunnen mogelijk een overschatting van het effect geven doordat een selectieve groep is weergegeven. Kinderen met mild tot matig ernstig eczeem (n=118, 14%) zijn niet meegenomen, evenals kinderen met een ernstige reactie op de huidpriktest (diameter kwaddel >4 mm) (n=76, 9%). Het is niet beschreven of de geïncubeerde kinderen behandeld werden voor hun eczeem en vanaf welke leeftijd. Verder was de therapietrouw erg hoog in deze trial (dit zou kunnen komen doordat ouders zeer frequent door het studieteam werden gebeld) wat de generaliseerbaarheid van de resultaten mogelijk bemoeilijkt. In de controlegroep werden pinda's vermeden tot de leeftijd van 5 jaar, dit is geheel in tegenspraak met de huidige adviezen in de meeste landen, wat eveneens kan leiden tot een overschatting van het effect. De studie beschrijft geen andere doseringen van pinda, en beschrijft niet wat het specifiek IgE tegen pinda was en wat het effect van de huidpriktest op de uitkomst kan zijn geweest. Tevens is het niet duidelijk tot welke leeftijd pinda-introductie minimaal moet worden volgehouden om een stabiele niet-allergische reactie tegen pinda te verkrijgen of wat het risico van eerder staken van pinda consumptie is.

Vroege introductie van kippenei

Kippenei allergie is een van de meest voorkomende vorm van voedselallergie op de jonge kinderleeftijd. Verschillende trials (HEAP-trial, PETIT-trial en STAR-trial) beschrijven de resultaten van gerandomiseerde gecontroleerde studies van vroege kippenei introductie voor de preventie van kippenei-allergie. [Bellach 2017, Natsume 2017, Palmer 2013, Ierodinakonou 2016]

Palmer et al. voerden in 2013 een eerste gerandomiseerde trial uit waarbij vroege introductie van rauw kippenei-poeder gedurende 4 maanden werd vergeleken met placebo bij kinderen van 4 maanden oud met een matig-ernstig eczeem. De studie werd eerder gestaakt vanwege het optreden van allergische reacties en anafylaxie (15 van de 49 kinderen), veelal na een eerste blootstelling aan het rauwe kippeneipoeder. Bij start van de studie waren 24 van de 67 kinderen al gesensibiliseerd tegen kippenei. Op de leeftijd van 12 maanden hadden minder kinderen uit de kippenei-groep een IgE gemedieerde kippenei-allergie vergeleken met de placebogroep (33% vs. 51%). Dit verschil was statistisch niet significant.

Ook in de gerandomiseerde studie van Bellach et al. waarin de introductie van rauw kippeneipoeder op de leeftijd van 4-6 maanden in een algemene populatie kinderen wordt beschreven, was een groot aantal kinderen al gesensibiliseerd tijdens randomisatie (5,7%). [Bellach 2017] Uit deze groep ondergingen 17 kinderen vervolgens een voedselprovocatietest, waarbij 16 allergische reacties optraden waarvan 11 anafylactische reacties. Op de leeftijd van 12 maanden was er geen verschil in sensibilisatie tussen de placebogroep en de interventiegroep. Ook deze trial werd voortijdig gestaakt wegens allergische reacties na eerste expositie aan het rauwe kippenei poeder.

In de PETIT-trial van Natsume et al. werden 147 Japanse kinderen van 3-4 maanden oud met eczeem gerandomiseerd voor stapsgewijze introductie van verhit kippeneipoeder of placebo met gelijktijdige actieve lokale behandeling van het eczeem. [Natsume 2017] De ernst van het eczeem in beide groepen werd gemeten met de SCORAD-score en was bij baseline 42,0 (22,1-52,3) in de placebo groep en 27,5 (10,3-38,2) in de kippenei-groep. De introductie van kippeneipoeder werd gestart bij een leeftijd van 6 maanden en opgehoogd op een leeftijd van 9 maanden gedurende 3 maanden. Uiteindelijk hadden 5 van de 60 (8%) kinderen in de ei-groep een ei-allergie, tegenover 23 van de 61 (38%) in de placebogroep (risk ratio 0,221; 95% BI 0,090–0,543; p=0,0001). Er traden geen anafylactische reacties op. Inclusie van nieuwe deelnemers werd voortijdig gestaakt vanwege een significant verschil in aantal kinderen met een kippenei-allergie tussen beide groepen.

Er zijn een aantal aandachtspunten. De studie van Bellach et al. includeerde patiënten uit de algemene populatie, terwijl de studies van Palmer et al. en Natsume et al. kinderen met matig-ernstig eczeem includeerden. Verder werden in de studie van Natsume et al. de kinderen actief behandeld voor hun eczeem en was er een verschil in ernst van het eczeem tussen beide groepen. De studies waarbij rauw eipoeder werd gebruikt werden voortijdig gestaakt in verband met significante allergische reacties en anafylaxie. In de PETIT trial werd een lagere dosis verhit eipoeder in een lagere dosering gebruikt, wat geen anafylaxie gaf. [Natsume 2017] Deze studie werd voortijdig gestaakt vanwege significant meer kinderen met een kippenei-allergie in de placebogroep.

Introductie van verschillende allergenen tijdens borstvoeding

In de EAT trial ('Enquiring about Tolerance') wordt de vroege introductie van pinda, kippenei, koemelk, sesam, witvis en tarwe tijdens borstvoeding bij 1303 kinderen van 3 maanden oud uit de normale populatie geëvalueerd. [Perkin 2016] 651 kinderen kregen tot een leeftijd van 6 maanden exclusief borstvoeding en 652 kinderen kregen vroege introductie middels tweewekelijks 2 g allergeen. Effectiviteit van vroege introductie naast borstvoeding kon niet worden aangetoond in een intention-to-treat (ITT) analyse. In de per-protocol analyse was wel sprake van een significant lager relatief risico op een voedselallergie in de vroege introductiegroep. Dit gold alleen voor pinda- en kippenei-allergie en niet voor de andere voedingsmiddelen. In de vroege introductiegroep was een lage therapietrouw, wat mogelijk de verschillende resultaten in de ITT en per-protocol analyse verklaart. Er trad geen anafylaxie op. Concluderend laat de EAT trial zien dat vroege introductie mogelijk ook voordelen geeft in de normale populatie. Het is gezien de lage therapietrouw onduidelijk of preventie van voedselallergie via vroege introductie van verschillende allergenen dosis-afhankelijk is.

Overige overwegingen

Op basis van de LEAP trial lijkt vroege pinda-introductie veilig en effectief bij kinderen met ernstig eczeem. [Du Toit 2015] Pinda-introductie was het meest effectief op de leeftijd van 6-11 maanden, echter het verschil met introductie op de leeftijd van 4-5 maanden was klein. Op basis van niet gepubliceerde sensibilisatiedata uit de LEAP studie en een eerste analyse van een multicenter Nederlandse implementatiestudie naar vroege introductie van pinda blijken er na 8 maanden meer kinderen te zijn met een sterke sensibilisatie (diameter kwaddel huidpriktest >4 mm). Deze kinderen werden geëxcludeerd uit de LEAP studie. De LEAP studie biedt geen duidelijkheid over tot welke leeftijd pinda-introductie minimaal moet plaatsvinden om een blijvende tolerantie voor pinda te verkrijgen of wat het risico van eerder staken van pinda consumptie is. De vervolgstudie liet zien dat pinda vermindering gedurende één jaar na de introductieperiode van vijf jaar niet geassocieerd was met een toename van pinda-allergie. Het gemeten effect in de studie is erg groot, maar door de hoge therapietrouw en de lange studieduur van vijf jaar wordt de generaliseerbaarheid van de resultaten mogelijk negatief beïnvloed.

Het vroeg introduceren van (verhit) kippenei bij kinderen met matig-ernstig eczeem op de leeftijd van 4-6 maanden kan leiden tot minder kippenei-allergie. Echter, door het grote aantal kinderen dat al gesensibiliseerd was voor aanvang van de studie [Bellach 2017] en het verschil in studiepopulaties kan er op basis van de beschreven studies geen volledig betrouwbare uitspraak worden gedaan over de vroege introductie van kippenei. [Bellach 2017, Natsume 2017, Palmer 2013]

In de EAT-trial werd vroege introductie van zes verschillende allergenen (pinda, gekookt kippenei, koemelk, sesam, witvis en tarwe) op de leeftijd van 3 maanden naast borstvoeding onderzocht in een normale populatie zuigelingen. [Perkin 2016] Vanwege lage therapietrouw kon er geen lager risico op een voedselallergie worden aangetoond in een intention-to-treat analyse. In de per-protocol analyse werd in de vroege introductiegroep een significant lager relatief risico op een pinda- en kippenei-allergie gevonden. Een gecombineerde analyse van LEAP en EAT data (ongepubliceerd) liet zien dat er zowel bij kinderen met licht eczeem (SCORAD 1-14), matig eczeem (SCORAD 15-39) en ernstig eczeem (SCORAD >40) een significant effect waarneembaar is van vroege introductie van pinda. Deze gegevens zijn gebaseerd op een ITT analyse om bij 36 maanden (EAT) of 60 maanden (LEAP) een pinda-allergie te hebben.

In geen van de genoemde studies is onderzocht wat het effect is van het behandelen van het eczeem voor en/of tijdens de vroege introductie en wat het mogelijke preventieve effect ervan is op het ontstaan van voedselallergie.

Concluderend tonen de beschreven studies aan dat het vroeg introduceren van pinda en kippenei bij kinderen met ernstig eczeem kan leiden tot een (soms sterk) verlaagd risico op het ontstaan van een voedselallergie. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat dit ook geldt voor kinderen met mild-matig eczeem.

De onderliggende hypothese is dat vroege introductie tot orale tolerantie leidt en het ontstaan van voedselallergie door sensibilisatie via de (eczemateuze) huid voorkomt. Dit zou kunnen betekenen dat vroeg starten met andere hoog allergene voedingsmiddelen van belang is, maar (goede) studies hiernaar ontbreken. [Ierodinakonou 2016] Er zijn meer studies nodig naar vroege introductie van voedselallergenen om uitspraken te kunnen doen over de duur van introductie, lange termijn effecten van vroege introductie en introductie van andere voedselallergenen dan pinda en kippenei en de rol van (behandeling van) het eczeem daarbij.

Aanbevelingen

De NVDV sluit zich aan bij het standpunt van de NVK dat aangeeft dat het belangrijk is om bij kinderen met matig-ernstig eczeem voedingsmiddelen zoals kippenei en pinda vroeg te introduceren. Voor kinderen zonder constitutioneel eczeem wordt verwezen naar het [NVK standpunt](#).

De NVDV heeft voor kinderen met eczeem onderstaande aanbevelingen geformuleerd:

1. Bij kinderen met matig-ernstig eczeem kan bewerkt kippenei-introductie het beste zo vroeg mogelijk (van 4 tot en met 6 maanden) plaatsvinden. Voor pinda is dit van 4 tot en met 11 maanden, maar bij voorkeur voor de leeftijd van 8 maanden. Deze voedingsmiddelen dienen bij kinderen volgens een introductieschema geïntroduceerd te worden (zie DAVO/NVK [introductieschema's pindakaas en kippenei](#)).
2. Adviseer ouders om na een succesvolle introductie te streven naar inname van pinda en kippenei met een frequentie van minimaal 2x per week. De totale hoeveelheid pinda is minimaal 3 theelepels pindakaas per week, dus 2x per week 1,5 theelepel. De totale hoeveelheid kippenei is minimaal een half ei per week, dus een kwart ei 2x per week.

3. Het is vooralsnog onbekend hoelang kinderen de wekelijkse inname van het desbetreffende voedingsallergeen moeten volhouden (studies variëren van 3-6 maanden voor kippenei tot 5 jaar voor pinda). Voor kippenei wordt daarom geadviseerd dit ten minste 6 maanden vol te houden en voor pinda 5 jaar.

4. Het is onbekend wat het effect van vroege introductie van voedingsmiddelen anders dan pinda en kippenei is.

5. Men dient te overwegen om eerst sensibilisatie met een huidpriktest met het betreffende voedingsallergeen (pinda/kippenei) te doen, om beter te kunnen beoordelen of introductie thuis of klinisch moet gebeuren, bij kinderen met:

- a. een ernstig eczeem EN leeftijd > 6 maanden en/of;
- b. een voedselallergie voor andere voedingsmiddelen of reactie op andere voedingsmiddelen en/of;
- c. leeftijd >8 maanden, ongeacht ernst van het eczeem

Bij een positieve huidpriktest met een diameter van >4 mm is het risico op allergie groter en dient de eerste presentatie aan het allergeen klinisch plaats te vinden, kort na uitvoering van de huidpriktest.

6. De werkgroep is van mening dat het constitutioneel eczeem adequaat behandeld moet worden. Toekomstige studies moeten uitwijzen wat het effect van goede behandeling van het constitutioneel eczeem zal zijn op het effect van vroege introductie en de ontwikkeling van voedselallergie.

Literatuur

- Bellach J, Schwartz V, Ahrens B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *Allergy Clin Immunol* 2017;139:1591-9.
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):803-813.
- Du Toit G, Sayre PH, Roberts G. et al. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*. 2016; DOI: 10.1056/NEJMoa1514209.
- Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, et al. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Pediatrics, American College of Allergy; Asthma and Immunology, Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy; Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Israel Association of Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society for Allergology; Society for Pediatric Dermatology; World Allergy Organization. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136 (2):258-261.
- Greenhawt M, Fleischer D, Chan ES et al. LEAPing through the looking glass: secondary analysis of the effect of skin test size and age of introduction on peanut tolerance after early peanut introduction. *Allergy* 2017; 72: 1254–1260.
- Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1181-1192
- Natsume O, Kabashima S, Nakazato J et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 276–86
- Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):387-92.
- Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al; EAT Study Team. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med*. 2016;374 (18):1733-1743.
- Stadermann M, Meijer Y, Klok Y. Standpunt vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedselallergie. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 15 november 2017. Beschikbaar via www.nvk.nl.

- Togias A, Cooper SF, Acebal ML et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases–sponsored expert panel. J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2017;139(1):29-44.

Afstemming samenwerking (2014)

De uitgangspunten van samenwerking bij patiënten met CE zijn:

- Behandeling in de eerste lijn als het kan, in de tweede lijn als het nodig is;
- Eén hoofdbehandelaar, namelijk de huisarts of de dermatoloog (bij kinderen eventueel de kinderarts).

De huisarts verwijst naar de dermatoloog bij onvoldoende reactie op de behandeling of wanneer het niet lukt om lokale corticosteroïden af te bouwen. Bij kinderen kan (bijvoorbeeld bij aanwezigheid van andere atopische aandoeningen) overwogen worden te verwijzen naar een kinderarts. Bij chronisch gebruik van lokale middelen heeft de huisarts ten minste jaarlijks contact met de patiënt [NHG-Standaard Eczeem, 2014].

De huisarts en dermatoloog (of kinderarts) zorgen voor een goed gedocumenteerde verwijs- respectievelijk terugverwijsbrief, ontleend aan de richtlijn Informatie-uitwisseling tussen huisarts en specialist bij verwijzingen (HASP) [NHG Richtlijn informatie uitwisseling, 2008]. De huisarts geeft de volgende informatie in de verwijsbrief bij verwijzing naar de dermatoloog:

- huidige medicatie voor CE;
- eerdere medicamenteuze behandeling voor CE: hoelang gebruikt, met welk effect; therapietrouw en eventuele bijwerkingen;
- hinder, invloed op dagelijkse bezigheden / werk;
- voorkomen van atopische aandoeningen (bij patiënt zelf en in de familie);
- dermatologische voorgeschiedenis;
- co morbiditeit;
- intoleranties, allergieën;
- actueel medicatieoverzicht.

De dermatoloog (of kinderarts) verwijst de patiënt terug, indien de behandeling door de dermatoloog (of kinderarts) geen meerwaarde heeft boven behandeling door de huisarts.

De dermatoloog (of kinderarts) geeft de volgende informatie als de patiënt wordt terugverwezen naar de huisarts:

- het advies ten aanzien van lokale therapie: welk middel (zo nodig toegelicht), hoe vaak en hoe lang;
- een eventueel stappenplan voor het afbouwen van medicatie en het beleid bij exacerbaties;
- indicaties voor terug verwijzing of overleg.

Bij de start van de orale (systemische) therapie stelt de dermatoloog de huisarts zo spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

JGZ-artsen: In de richtlijn Huidafwijkingen wordt gebruik van de Three-Item-Severity (TIS)-score aanbevolen voor het bepalen van de ernst van constitutioneel eczeem [JGZ-richtlijn Huidafwijkingen, 2012]. Bij een score van 3 of hoger (matig tot ernstig eczeem) is het advies te verwijzen naar de huisarts voor behandeling met corticosteroïden.

Bedrijfsartsen: Elke patiënt met handeczeem en een risicoberoep (nat werk), ook indien werkend in ZZZP-constructie, moet worden geadviseerd om contact op te nemen met de bedrijfsarts. De bedrijfsarts kan ervoor zorgen dat onderzoek naar huid belastende factoren op de werkplek wordt verricht. In overleg met de werknemer en / of de specialist brengt de bedrijfsarts een advies uit over de verbetering van huid belastende arbeidsomstandigheden waardoor verzuim door huidproblemen wordt geminimaliseerd. Indien de bedrijfsarts verwijzing naar een dermatoloog voor aanvullende diagnostiek of behandeling noodzakelijk acht, verwijst de bedrijfsarts naar de dermatoloog.

Literatuur

- Dirven-Meijer PC, De Kock CA, Nonneman MGM, Van Sleuwen D, De Witt-de Jong AWF, Burgers JS, Opstelten W, De Vries CJH. NHG-Standaard Eczeem. Huisarts Wet 2014;57(5):240-52. NHG-Standaard Eczeem. Geraadpleegd september 2014.
- NHG Richtlijn informatie uitwisseling 2008: <https://www.nhg.org/themas/artikelen/richtlijn-informatie-uitwisseling-tussen-huisarts-en-specialist-bij-verwijzingen>. Geraadpleegd september 2014.
- NCJ. JGZ-richtlijn Huidafwijkingen. Taakomschrijving en richtlijn voor de preventie, signalering, diagnostiek, begeleiding, behandeling en verwijzing (2012). <https://www.ncj.nl/programmalijs-kennis/landelijke-werkdocumenten/richtlijn/?item=19>. Geraadpleegd september 2014.

Overzicht bijlagendocument

De bijlagen bij deze richtlijn zijn in een apart document opgenomen en in te zien via de website www.nvdv.nl.

Bijlage A: Belangenverklaringen

Bijlage B: Zoekstrategieën

Bijlage C: Evidence tabellen

Bijlage D: Registratieformulier bij specifieke oogheelkundige problematiek bij dupilumab

Bijlage E: Behandelalgoritme systemische therapie

Bijlage F: Begrippenlijst

Bijlage G: Kennislacunes