Richtlijn
Constitutioneel eczeem

INITIATIEF:
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

ORGANISATIE:
Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

MANDATERENDE VERENIGINGEN/INSTANTIES:
Algemene Vereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden
Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlands Instituut van Psychologen
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
Nederlandse Vereniging voor Allergologie
Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
Nederlandse Vereniging van Dermatologisch Verpleegkundigen en Verzorgenden
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem

FINANCIERING:
Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma ‘Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO).’

COLOFON
RICHTLIJN CONSTITUTIONEEL ECZEEM

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
Postbus 20064
3502 LB Utrecht
Tel: 030-2843900 Fax: 030-2943644
E-mail: mwr@cbo.nl, Internet: http://www.cbo.nl

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.
Alles uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enig andere manier, na voorafgaande toestemming van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

INHOUDSOPGAVE

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP **1**
ALGEMENE INLEIDING **3**
UITGANGSVRAGEN **9**
HOOFDSTUK 1. DIAGNOSTIEK **11**
1.1 Diagnostische criteria constitutioneel eczeem 11
1.2 Scoresystemen 14
1.3 Ontwikkeling astma en allergische rinitis 16
1.4 Specifiek IgE bepaling 19
1.5 Allergologische diagnostiek 23
1.6 Huisstofmijtreducerende maatregelen 31
1.7. Voedingsallergenen 33
1.8 Niet-allergische factoren 35
1.9 Diagnostische criteria geïnfecteerd constitutioneel eczeem 37
HOOFDSTUK 2. LOKALE THERAPIE **41**
2.1 Inleiding 41
2.2 Dermatocorticosteroïden 41
2.2.1 Applicatieschema 41
2.2.2 Toevoegingen 45
2.2.3 De “wet wrap” methode 47
2.2.4 Vergelijking teer met dermatocorticosteroïden 50
2.2.5 Lokale bijwerkingen 51
2.2.6 Systemische effecten 54
Inleiding 54
2.3 Lokale Immunomodulatoren (lokale calcineurine remmers) 59
2.3.1 Indicatie en effectiviteit 59
2.3.2 Effect lokale calcineurine remmers in combinatie met dermatocorticosteroïden 64
2.4 Teerderivaten 66
2.5 Bufexamac 67
2.6 Lokale antibacteriële en antimycotische therapie 67
Inleiding 67
2.7 Indifferente middelen 71
2.8 Ultraviolet therapie 72
HOOFDSTUK 3. SYSTEMISCHE THERAPIE **77**
3.1 Antihistaminica 77
Inleiding 77
3.2 Immunosuppressiva 78
3.2.1 Ciclosporine 79
3.2.2 Azathioprine 82
3.2.3 Mycophenolaat Mofetil (MMF) 85
3.2.4 Tacrolimus 87
3.2.5 Orale corticosteroïden 87
3.2.6 Algemene aanbeveling voor het gebruik van orale immunosuppressiva 88
3.3 Anti-infectieuze middelen 88
3.3.1 Antibiotica 88
Inleiding 89
3.3.2 Antimycotica 90
Overige overwegingen 90
3.3.3 Antivirale middelen 91
3.4 Intraveneuze therapie 92
3.4.1 Interferon-gamma 92
3.4.2 Intraveneuze immunoglobulines 92

3.5 Overige systemische therapie 93
3.5.1 Natrium cromoglycaat 93
3.5.2 Essentiële vetzuren 94
3.5.3 Vitamine E en/of selenium 95
3.5.4 Probiotica 96
HOOFDSTUK 4. PSYCHOSOCIALE GEVOLGEN 99
4.1 Gevolgen constitutioneel eczeem op somatisch, psychisch en sociaal gebied 100
4.1.1 Gevolgen bij kinderen 100
Inleiding 100
4.1.2 Gevolgen bij gezinnen / ouders met een kind met constitutioneel eczeem 104
Inleiding 104
4.1.3 Gevolgen bij volwassenen 108
4.2 Gevalideerde vragenlijsten 113
HOOFDSTUK 5. ARBEID 115
5.1 Bijdrage werkplek aan ontstaan/verergeren van constitutioneel eczeem 115
5.2 Beroepskeuzeadvisering 117
5.3 Werkplekinterventies 120
5.4 Beschermende maatregelen 121
5.5 Te vermijden allergene producten en/of stoffen 123
HOOFDSTUK 6. VOORLICHTING EN BEGELEIDING 127
6.1 Effectiviteit interventies 127
6.1.1 Groepsvoorlichting en -begeleiding 127
6.1.2 Individuele voorlichting en -begeleiding 130
6.2 Therapietrouw 133
Inleiding 133
LITERATUUR 135
BIJLAGE 1. BEGRIPPENLIJST 159
BIJLAGE 2. GEBRUIKTE ZOEKSTRATEGIEËN 168
BIJLAGE 3. KLINISCHE CRITERIA VOOR HET STELLEN VAN DE DIAGNOSE 177
BIJLAGE 4. KLINISCHE SCORINGSSYSTEMEN 179
BIJLAGE 5. EVIDENCE TABELLEN HOOFDSTUK 1 183
BIJLAGE 6. EVIDENCE-TABELLEN HOOFDSTUK 2 197
BIJLAGE 7. EVIDENCE-TABELLEN HOOFDSTUK 3 213
BIJLAGE 8. EVIDENCE-TABELLEN HOOFDSTUK 4 229
BIJLAGE 9. EVIDENCE-TABELLEN HOOFDSTUK 6 237
BIJLAGE 10. AANBEVELINGEN TOEKOMSTIG ONDERZOEK 241
BIJLAGE 11. ADRESSEN 243

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Kernwerkgroep
Mw. prof.dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, dermatoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, Voorzitter
Mw. drs. P.C.M. Eland-de Kok, verpleegkundig specialist, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Dr. J.P.C. Jaspers, stafmedewerker vakinhoudelijke ontwikkeling, Universitair Medisch Centrum, Groningen
Dr. J.H. Sillevis Smitt, dermatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Mw. dr.ir. C.W.P.M. Hukkelhoven, epidemioloog, CBO, secretaris tot 1 januari 2006
Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog, CBO, secretaris vanaf 1 januari 2006

Werkgroep
B.W.M. Arents, Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem, Nijkerk (tot 27 november 2005)
Mw. drs. F.S. Boukes, huisarts, Ned. Huisartsen Genootschap, Utrecht
Mw. dr. M.S. de Bruin-Weller, dermatoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Dr. B.J.G. Daemen, apotheker, KNMP/WINAP, Den Haag
Mw. drs. P.C. Dirven-Meijer, huisarts, Huisartsenpraktijk Renswoude, Renswoude
Dr. M.O. Hoekstra, kinderarts, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
Drs. E.J. Jansen, verpleegkundig consulent, Universitair Medisch Centrum, Groningen
Dr. E.J.M. van Leent, dermatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Mw. drs. J.N.G. Oude Elberink, internist-allergoloog, Universitair Medisch Centrum, Groningen
Drs. W.P. Piebenga, bedrijfsarts, Velp
Mw. drs. J.G.M. Rijntjes, kinderarts, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam
Dr. K.H. Tjiam, dermatoloog, Reinier de Graaf Groep, Delft
Dr. A.W. van Toorenenbergen, klinisch chemicus, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Dr. R.A. Tupker, dermatoloog, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
Mw. Y. de Vries, hulplijn/columnist, Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem, Nijkerk
Mw. drs. C.L. Wensing-Souren, jeugdarts, huisartsenpraktijk Chaam, Chaam

ALGEMENE INLEIDING

Aanleiding

Constitutioneel eczeem (ook wel atopisch eczeem genoemd) is een chronische multifactorieel bepaalde aandoening, die deel uitmaakt van het atopisch syndroom (atopie). Atopie is een persoonlijke of familiaire 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.

De prevalentie van constitutioneel eczeem wereldwijd wordt bij kinderen geschat op 3-10% en bij volwassenen op 1-3% (Leung 2003). Daarmee behoort constitutioneel eczeem tot de top 5 van dermatosen, zowel in de eerste als in de tweede lijn.
Constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem is in voortdurende ontwikkeling. Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO een multidisciplinaire, evidence-based richtlijn ontwikkeld voor de diagnostiek en behandeling van constitutioneel eczeem met speciale aandacht voor eczeem-gerelateerde kwaliteit van leven en huidbelastende arbeidsomstandigheden van het eczeem.

Doelstelling

Deze richtlijn bevat aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering van de zorg voor patiënten met constitutioneel eczeem en zijn daarmee bestemd voor alle zorgverleners in de eerste en tweede lijn die regelmatig te maken hebben met patiënten met constitutioneel eczeem. De aanbevelingen in de richtlijn berusten zoveel mogelijk op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek ("evidence-based") en aansluitende meningsvorming en zijn gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te zijn voor de dagelijkse praktijk van diagnostiek, behandeling, nazorg, follow-up en begeleidingvan patiënten met constitutioneel eczeem. Daarmee is het doel van deze richtlijn verbetering van de kwaliteit van de patiëntenzorg en begeleiding van de klinische besluitvorming. Ook reductie van onder- en overdiagnostiek, alsmede reductie van onder- en overbehandeling zal worden nagestreefd.
De richtlijn biedt tevens aanknopingspunten voor transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen de implementatie kan bevorderen.
Bespreking van alternatieve geneeswijzen en Chinese kruiden is buiten beschouwing gelaten.

Terminologie

Het ziektebeeld constitutioneel eczeem 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 (1980) en Williams (1995) is de aanwezigheid van allergeen-specifiek IgE geen voorwaarde om de diagnose constitutioneel eczeem te mogen stellen. 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 e.a. 2002)..Het begrip 'atopic' en het verschil tussen 'eczema' en 'dermatitis' zijn echter slecht gedefinieerd. Enkele jaren geleden 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 constitutioneel eczeem internationaal in beweging is maar nog niet tot algemene consensus heeft geleid. In de Nederlandstalige medische literatuur is het begrip constitutioneel eczeem 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). Dit heeft de werkgroep doen besluiten om de term constitutioneel eczeem te gebruiken in deze richtlijn. Een lijst met begrippen met betrekking tot constitutioneel eczeem is opgenomen in bijlage 1.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De multidisciplinaire commissie die de richtlijn heeft samengesteld heeft een aantal uitgangsvragen geformuleerd om tot een beschrijving te komen van de optimale zorg voor de patiënten met constitutioneel eczeem. Hierbij zijn niet alleen de medische aspecten beschreven, maar is ook in hoofdstukken vastgelegd wat thans wenselijk is bij de ziekte-educatie en de psychosociale en arbeidskundige begeleiding van patiënten met constitutioneel eczeem.

Alle uitgangsvragen zijn hierna in een apart hoofdstuk weergegeven.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd in 2003 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de diagnostiek, behandeling en begeleiding van constitutioneel eczeem te maken hebben (zie 'Samenstelling van de werkgroep'). Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, evenredige vertegenwoordiging van de diverse betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding in al dan niet universitaire medische centra. Naast de verschillende beroepsgroepen hadden ook twee vertegenwoordigers van de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem zitting in de werkgroep. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkwijze van de werkgroep
De werkgroep werkte gedurende ruim 2 jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De werkgroep was verdeeld in subwerkgroepen, te weten:

- *Subwerkgroep 1*: Diagnostiek
- *Subwerkgroep 2*: Lokale Therapie
- *Subwerkgroep 3*: Systemische Therapie
- *Subwerkgroep 4*: Communicatie/voorlichting, arbeid, kwaliteit van leven.

De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. Na verwerking van de eventuele commentaren werden de teksten nogmaals besproken. Binnen de werkgroep is overeenstemming over de uiteindelijke aanbevelingen tot stand gekomen door middel van een informele consensusprocedure. Een redactiecommissie heeft tenslotte de door de werkgroep geaccepteerde teksten op elkaar afgestemd en tot de conceptrichtlijn samengevoegd, die aan de betrokken wetenschappelijke verenigingen ter goedkeuring is voorgelegd.
Parallel aan de ontwikkeling van deze CBO-richtlijn is ook een nieuwe NHG-Standaard tot stand gekomen. De onderlinge afstemming tussen beide richtlijnwerkgroepen verliep voorspoedig waardoor deze teksten goed op elkaar aansluiten (zie ook literatuurlijst Cleveringa et al):

Wetenschappelijke bewijsvoering
De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de *Cochrane Library*, *Medline* en *Embase*. Daarnaast werden ook handmatige zoekacties verricht. Ook werden andere richtlijnen over constitutioneel eczeem geraadpleegd. De geraadpleegde periode beslaat voor de meeste hoofdstukken de afgelopen 12 jaar; in sommige gevallen werd verder in de tijd teruggegaan. De gebruikte trefwoorden voor de verschillende uitgangsvragen staan beschreven in bijlage 2.

Gezocht werd naar publicaties in de talen Nederlands, Engels en Duits. Case reports werden geëxcludeerd. Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Tevens werden andere richtlijnen aangaande constitutioneel eczeem geraadpleegd. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. Belangrijk selectiecriterium hierbij was vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematic reviews, randomised controlled trials (RCT's) en controlled trials (CT's). Waar deze niet voor handen waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt-controle-studies of niet-vergelijkend onderzoek. Belangrijke criteria waren verder: voldoende omvang, voldoende follow-up, selectiebias voldoende uitgesloten en de vraag of het gevonden resultaat vertaalbaar is naar de Nederlandse situatie. De geselecteerde artikelen zijn

vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij de indeling die op de volgende pagina staat vermeld, is gebruikt.

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje ***'wetenschappelijke onderbouwing'***. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een ***'conclusie'***. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, inclusief de ***mate van bewijs***.

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie

A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn

A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie

B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek)

C niet-vergelijkend onderzoek

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende diagnostiek:

A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;

A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie

B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd

C niet-vergelijkend onderzoek

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de conclusies

1 tenminste 1 systematische review (A1) of 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2

2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B

3 tenminste 1 onderzoek van niveau A2, B of C

4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Totstandkoming van de aanbevelingen
Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken onder kopje ***'overige overwegingen'***. De ***aanbeveling*** is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.
Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Implementatie en indicatorontwikkeling
In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn. Daarbij werd expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.
De richtlijn wordt verspreid onder de relevante beroepsgroepen, stafbestuur van ziekenhuizen en de betrokken wetenschappelijke verenigingen. Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

Juridische betekenis van richtlijnen
Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op "evidence" gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners geacht worden te voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk zijn gebaseerd op de "gemiddelde patiënt", kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit te worden beargumenteerd en gedocumenteerd.

Herziening
De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie zal jaarlijks toetsen of deze richtlijn als geheel nog actueel is. Echter tot die tijd wordt de richtlijn door de bovengenoemde verenigingen in een door hen te bepalen frequentie getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen. De (leden van) wetenschappelijke verenigingen die deelnamen aan de ontwikkeling van deze richtlijn en ook andere zorgverleners kunnen aan bovengenoemde verenigingen of het CBO kenbaar maken dat de richtlijn niet (meer) adequaat of actueel is. Zonodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn of delen hiervan te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding geven tot algehele herziening.

UITGANGSVRAGEN

Diagnostiek (hoofdstuk 1)

1. Op basis van welke criteria wordt de diagnose constitutioneel eczeem (CE) gesteld?
2. Op basis van welke scoresysteem kan het beste de ernst van het constitutioneel eczeem worden vastgesteld?
3. Hoe groot is de kans op het ontwikkelen van astma en allergische rinitis voor patiënten met constitutioneel eczeem en welke consequenties heeft dit?
4. Vanaf welke leeftijd kan een bepaling van specifiek IgE worden uitgevoerd?
5. Wat is de klinische relevantie van (gecombineerde) allergologische diagnostiek bij constitutioneel eczeem?
6. Zijn matras-, kussen- en dekbedhoezen (huisstofmijtreducerend) zinvol voor patiënten met constitutioneel eczeem?
7. Is reductie van expositie aan voedselallergenen (koemelk, kippeneiwit, tarwe, soja, pinda en noten) zinvol voor patiënten met constitutioneel eczeem?
8. Wat is de invloed van niet-allergische factoren op constitutioneel eczeem?
9. Hoe wordt de diagnose geïnfecteerd constitutioneel eczeem gesteld?

Lokale therapie (hoofdstuk 2)

10. Bestaat er een voorkeur voor 1dd of 2dd dermatocorticosteroïden?
11. Is er een voorkeur voor gebruik van dermatocorticosteroïden in een continu of een pulse schema?
12. Is er bij gebruik van dermatocorticosteroïden ter behandeling van constitutioneel eczeem een verschil in effectiviteit tussen iedere dag van de week applicatie versus om de dag?
13. Is er bij gebruik van dermatocorticosteroïden ter behandeling van constitutioneel eczeem een verschil in effectiviteit tussen starten met een hoge klasse versus starten met een lage klasse?
14. Wat is het effect van een penetratiebevorderend middel (ureum, salicylzuur) op de penetratie van een dermatocorticosteroïd bij constitutioneel eczeem?
15. Is er bij de behandeling van constitutioneel eczeem een plaats voor de “wet wrap” methode en waarmee is de behandeling vergeleken?
16. Zijn er studies die teer en dermatocorticosteroïden vergelijken?
17. Wat is een verantwoord gebruik van dermatocorticosteroïden met betrekking tot lokale bijwerkingen?
18. Wat is het risico van systemische effecten tijdens het gebruik van dermatocorticosteroïden?
19. Wat is de indicatie en effectiviteit van lokale calcineurine remmers?
20. Wat is het effect van lokale calcineurine remmers toegepast in combinatie met dermatocorticosteroïden?
21. Is lokale toepassing van teerpreparaten effectiever dan placebo bij de behandeling van constitutioneel eczeem?
22. Is er een plaats voor bufexamac bij de behandeling van constitutioneel eczeem op basis van klinische studies?
23. Wat is de effectiviteit van lokale antibacteriële en antimycotische therapie (als crème of als zeep)?
24. Wat is het effect van vette indifferente therapie of badolie op de ernst van constitutioneel eczeem?
25. Is er plaats voor ultraviolet therapie als therapie voor constitutioneel eczeem?

Systemische therapie (hoofdstuk 3)

26. Wat is de effectiviteit van antihistaminica?
27. Wat is de effectiviteit van ciclosporine?
28. Wat is de effectiviteit van azathioprine?
29. Wat is de effectiviteit van mycofenolaat mofetyl?
30. Wat is de effectiviteit van tacrolimus?
31. Wat is de effectiviteit van orale corticosteroïden?
32. Wat is de effectiviteit van antibiotica?
33. Wat is de effectiviteit van antimycotica?
34. Wat is de effectiviteit van antivirale middelen?
35. Wat is de effectiviteit van interferon-gamma?
36. Wat is de effectiviteit van intraveneuze immunoglobulines?
37. Wat is de effectiviteit van natrium cromoglycaat?
38. Wat is de effectiviteit van essentiële vetzuren (gamma-linoleenzuur, eicosapentaanzuur, docosahexaanzuur)?
39. Wat is de effectiviteit van vitamine E en selenium?
40. Wat is de effectiviteit van probiotica?

Psychosociale gevolgen (hoofdstuk 4)

41. Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren kinderen met constitutioneel eczeem?
42. Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren gezinnen / ouders met een kind met constitutioneel eczeem?
43. Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren volwassenen met constitutioneel eczeem?
44. Hebben gevalideerde vragenlijsten een toegevoegde waarde bij bepalen beleid en bijvoorbeeld (noodzaak tot) verwijzen?

Arbeid (hoofdstuk 5)

45. Welke bijdrage levert de werkplek aan het ontstaan/verergeren van constitutioneel eczeem?
46. Welke beroepen dienen te worden vermeden voor mensen met constitutioneel eczeem?
47. Wat is de bijdrage van werkplekinterventies aan de vermindering van constitutioneel eczeem en welke preventieve interventies op het werk kunnen hieraan ook bijdragen?
48. Wat is het effect van handschoenen en crèmes bij constitutioneel eczeem?
49. Welke allergene producten en/of stoffen dienen te worden vermeden?

Voorlichting en begeleiding (hoofdstuk 6)

50. Wat is het effect van interventies op het gebied van voorlichting en begeleiding bij constitutioneel eczeem?
51. Welke factoren beïnvloeden de therapietrouw bij mensen met constitutioneel eczeem?

HOOFDSTUK 1. DIAGNOSTIEK

1.1 Diagnostische criteria constitutioneel eczeem

Uitgangsvraag 1:
Op basis van welke criteria wordt de diagnose constitutioneel eczeem (CE) gesteld?

Inleiding

Constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem 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 eczeem. Nog niet is onderzocht of TARC als diagnosticum voor constitutioneel eczeem gebruikt kan worden (Hijnen 2004). Tot nu toe is men voor de diagnostiek van constitutioneel eczeem aangewezen op klinische criteria. De meest bekende en geciteerde set criteria is voorgesteld door Hanifin en Rajka, die vier hoofd- en 23 nevencriteria formuleerden (Hanifin 1980). Zie tabel 1.

Tabel 1. De diagnose constitutioneel eczeem wordt gesteld bij de aanwezigheid van ≥ 3 hoofdcriteria en ≥ 3 nevencriteria (Hanifin 1980)

Hoofdcriteria
Jeuk
Typische morfologie en verdeling (lichenificatie in de plooien 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 (asthma, hooikoorts, constitutioneel eczeem)
Nevencriteria
Xerosis
Ichtyosis
Positieve reactie op priktesten (type 1 allergie)
Verhoogd serum IgE
Manifestatie op jonge leeftijd
Predispositie voor huidinfecties (met name door Stafylococcus aureus en Herpes simplex)
Predispositie voor het ontwikkelen van hand- of voeteczeem, vooral op de dorsale zijde
Tepeleczeem
Cheilitis
Recidiverende conjunctivitis
Infraorbitale plooien van Dennie-Morgan
Keratoconus
Subcapsulair cataract aan de voorzijde van de lens
Periorbitale hyperpigmentatie
Bleek, c.q. rood gelaat
Pityriasis alba

Halsplooien
Jeuk, m.n. bij transpiratie
Irritatie van de huid bij contact met wol en ontvettende middelen
Versterkte perifolliculaire tekening
Voedingsintolerantie
Beïnvloeding van het klinisch beeld door emotionele en omgevingsfactoren
Positieve dermografie 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, tepeleczeem, conjunctivitis, halsplooien, dermografie en perifolliculaire tekening bleken net zo vaak voor te komen bij controles zonder constitutioneel eczeem (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 1985).

Diverse auteurs hebben alternatieve systemen voor de diagnostiek van constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem uitsluitend te baseren op de aanwezigheid van specifiek IgE en twee van drie nevenkenmerken, n.l. typische verdeling en morfologie van de eczemateuze 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 constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem 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 2. Met 16 experts werd het onderscheidend vermogen van 31 anamnestische en klinische kenmerken beoordeeld bij een studiepopulatie van 120 typische patiënten en 102 controles. Deze excercitie leverde een kleine lijst op van minimale criteria (een hoofdcriterium en tenminste drie van de vijf nevencriteria) die nodig zijn om de diagnose constitutioneel eczeem te kunnen stellen (Tabel 2). 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 2. Het hoofdcriterium en de nevencriteria (tenminste 3 van de 5), benodigd voor het stellen van de diagnose constitutioneel eczeem volgens Williams (Williams 1995).

Hoofdcriterium
Jeuk
Nevencriteria
Voorgeschiedenis waarbij het eczeem gelocaliseerd was in plooien, zoals in elleboogsplooien, knieholten, nek en/of wreef
Persoonlijke voorgeschiedenis van asthma 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 eczeem (of eczeem 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)

Recent werd een cohort van 562 pasgeborenen gedurende 18 maanden gevolgd op het vóórkomen van constitutioneel eczeem (Jøhnke 2005). Hierbij werden vier 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).

Conclusie

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

Aanbeveling

Voor het stellen van de diagnose constitutioneel eczeem geeft de werkgroep de voorkeur aan de criteria van Williams (1995).

1.2 Scoresystemen

Uitgangsvraag 2:
Op basis van welke scoresysteem kan het beste de ernst van het constitutioneel eczeem worden vastgesteld?

Inleiding

Net zomin als voor de diagnostiek van het constitutioneel eczeem, bestaat er voor de bepaling van de ernst van het eczeem een eenduidige laboratoriumtest. Wel bestaan er klinische scoresystemen, die de ernst van het constitutioneel eczeem categoriseren. Gutgesell et al. vervolgden 20 patiënten gedurende een jaar en vergeleken het klinische scoresysteem SCORAD met activiteitsparameters als soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), eosinophil cationic protein (ECP), nitraatgehalte in urine, soluble E-selectin (sE-selectin), en subjectieve parameters als slaaptekort en jeuk (Gutgesell 2002). Slechts de laatste drie parameters vertoonden een significante correlatie met de SCORAD. Een soortgelijke poging werd ondernomen ditmaal met het serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) (Hijnen 2004). TARC spiegels waren significant hoger bij patiënten met constitutioneel eczeem t.o.v. controles en personen met uitsluitend respiratoire atopie. In een kleine groep van 7 patiënten, behandeld met ciclosporine werd een significante correlatie gezien tussen de TARC spiegel en klinische LSS score ($r=0,56$; $p<0,001$) (Hijnen 2004). Het betreft echter slechts een kleine groep en het zou interessant zijn na te gaan of deze correlatie ook gevonden wordt bij andere behandelingen dan ciclosporine.

Men zal dus op basis van subjectieve parameters zoals erytheem, excoriaties, etc. het klinisch beeld in maat en getal moeten beschrijven. Aan een dergelijk scoresysteem moeten hoge eisen worden gesteld omdat het de basis vormt voor “good evidence-based practice”. De onderlinge vergelijking van therapeutische trials, en het resultaat van multicenter trials zijn sterk afhankelijk van de kwaliteit van het gebruikte scoresysteem.

Bij de opzet van een scoresysteem komen vele dilemma’s naar voren. Moeten subjectieve criteria als slapeloosheid en jeuk worden meegenomen, en in welke mate? Hoewel de laatste tijd een oordeel over de kwaliteit van leven steeds belangrijker wordt gevonden, blijft een plaats in de huidige scoresystemen nog uit. Een ander probleem bij de beoordeling van het constitutioneel eczeem is de variabiliteit van de aandoening in tijd en plaats op het lichaam. Erytheem, oedeem en vesiculae zijn parameters m.b.t. de acute fase van het eczeem, lichenificatie en schilfering ziet men in de chronische fase. Moet de score worden bepaald van de meest aangedane plek op het lichaam, of krijgt elke representatieve locatie, b.v. de elleboogsplooien, nek, knieholten, etc. een eigen score? Wat is de klinische betekenis als de score van een bepaald systeem daalt van de b.v. maximale 100 punten tot 75, of tot 50?

Wetenschappelijke onderbouwing

Uit de veelheid aan gepubliceerde scoresystemen blijkt, dat er géén eenduidige mening bestaat over de te kiezen parameters. 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 alle relevante klinische kenmerken bevatten naar het oordeel van een expert. Dit is uiteraard meestal het geval. Bij de constructie vraagt men zich af, of de score gecorreleerd is aan een andere, verwante maat voor de ernst van het eczeem. 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?

Van alle scoresystemen zijn de SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) (European Task Force 1993) en de EASI (Eczema Area and Severity Index) (Hanifin 2001) met afstand het meest toegepast (zie bijlage IV). Bij de SCORAD wordt de uitgebreidheid van het eczeem met de bekende regel van negen aangegeven, terwijl zes 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 voor klinisch onderzoek. Er bleek een grote variatie in beoordeling tussen de waarnemers van het percentage aangedane lichaamsoppervlak, met name in de range 20-60%. Ook de beoordeling van de mate van lichenificatie varieerde sterk (Charman 1999, Kunz 1997), veelal hing dit samen met verschillen in de keuze van de representatieve plaats waar de lichenificatie moest worden beoordeeld.

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 vier plaatsen (hoofd/hals, armen, romp en benen) wordt de uitgebreidheid geschat, terwijl een score wordt gegeven voor vier intensiteitsparameters, nl. erytheem, infiltratie/papels, excoriaties en lichenificatie. Ook bij EASI is de score van het aangedane lichaamsoppervlak onbetrouwbaar (Charman 1999). De overall interobserver variatie was goed ($r>0,7; p<0,05$), die m.b.t. infiltratie/papels matig. De EASI is onlangs gevalideerd voor kwaliteit van leven, jeuk, oordeel patiënt en een Investigator's Global Assessment (Barbier 2004). Laatstgenoemde parameter is een beoordeling van de ernst van het eczeem door de onderzoeker op een zes-punts schaal van 0 (geen klinische verschijnselen) tot 5 (zeer ernstig eczeem). In alle gevallen, met uitzondering van de kwaliteit van leven, was de correlatie-coëfficiënt $r>0,5$ $p<0,02$. De EASI was gevoelig voor veranderingen in het klinisch beeld.
Naast SCORAD en EASI zijn vele andere systemen beschreven (zie bijlage 4), die echter geen van alle zò uitgebreid zijn gevalideerd.
Het gebruik van verschillende, soms zelfs niet-gevalideerde scoresystemen bij de uitvoering van therapeutische trials bemoeilijkt de onderlinge vergelijking van de uitkomsten. Zo constateerden Sprikkelman et al. bij een vergelijking van drie systemen een slechte overeenkomst in de bepaling van de ernst van het constitutioneel eczeem (Sprikkelman 1997). Verdient het gebruik van EASI of SCORAD bij het opzetten van therapeutisch of

epidemiologisch onderzoek sterk de voorkeur, voor de routine van de dagelijkse praktijk kan een veel eenvoudiger systeem heel goed voldoen. De Three Item Severity Score (TIS-score) is een dergelijk systeem (Wolkerstorfer 1999). De TIS-score is gevalideerd t.o.v. de SCORAD in een groep van 126 kinderen, waarbij een positieve correlatie tussen TIS-score en SCORAD werd gevonden (r_s = 0,86, p<0.0005). De interobserver variatie was bij de SCORAD kleiner (κ=0,82 vs. 0,58). De TIS-score is de som van de scores van drie intensiteitsparameters (erytheem, oedeem/papels, excoriatie) op een schaal van 0 tot 3. Net als bij de SCORAD wordt een parameter gescoord op de meest representatieve plaats: verschillende parameters kunnen dus worden bepaald op verschillende plaatsen van het lichaam. TIS-score varieert van 0 tot 9.

Conclusie

Niveau 3	Van alle scoresystemen zijn de SCORAD en de EASI het best getest m.b.t. de validiteit en betrouwbaarheid. Nadeel is het betrekken van het aangedane oppervlak bij de score, hetgeen grote verschillen oplevert tussen waarnemers. *A2 Charman 1999*

Overige overwegingen

De SCORAD en EASI zijn algemeen geaccepteerde en uitgebreid gevalideerde systemen, die vooral worden gebruikt bij klinische trials. Bij de beoordeling van de ernst van het constitutioneel eczeem in het kader van wetenschappelijk onderzoek – waarbij vergelijking van resultaten van groot belang is - dient daarom de voorkeur te worden gegeven aan één van beide scoresystemen. Het toepassen van de SCORAD en EASI zijn echter relatief tijdrovend. Voor de dagelijkse klinische praktijk geven eenvoudiger systemen, zoals de TIS-score, ook voldoende inzicht in de ernst van het constitutioneel eczeem.

Aanbeveling

Bij de beoordeling van de ernst van het constitutioneel eczeem in het kader van wetenschappelijk onderzoek adviseert de werkgroep het gebruik van SCORAD of EASI. Voor de dagelijkse klinische praktijk is dat niet nodig. Indien men in dat geval een scorescysteem wil hanteren kan een eenvoudiger systeem worden gebruikt, zoals de TIS-score.

1.3 Ontwikkeling astma en allergische rinitis

Uitgangsvraag 3:
Hoe groot is de kans op het ontwikkelen van astma en allergische rinitis voor patiënten met constitutioneel eczeem en welke consequenties heeft dit?

Inleiding
Op het spreekuur wordt regelmatig de vraag gesteld hoe groot de kans is dat de eczeempatiënt 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 zeven referenties gevonden: één retrospectieve studie, zes prospectieve follow-up studies en één gerandomiseerde trial waarvan de placebo-arm voor de beantwoording van deze vraag gebruikt kan worden (*zie bijlage 5, 'evidence'-tabel 1*). 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 constitutioneel eczeem 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 drie 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 groot 1536 participanten ontwikkelde 32% van de kinderen met constitutioneel eczeem ook astma op de leeftijd van 4 jaar in vergelijking tot 5,4% in de groep kinderen zonder constitutioneel eczeem (p<0.001) (Tariq 1998). In hetzelfde cohort ontwikkelde 15,6% van de kinderen met constitutioneel eczeem rinitis, hetgeen vermeld is significant te zijn, zonder dat een percentage opgegeven is voor het ontwikkelen van rinitis bij de kinderen zonder constitutioneel eczeem (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 aeroallergenen op de leeftijd van 5 jaar bij kinderen met eczeem 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 eczeem in de eerste 3 maanden bedroeg 1.81 (95%CI=0,96-3.43), de OR voor AAD bij kinderen met eczeem 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% eczeem 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. Eczeem 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 kippeneiwit 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 eczeem vervolgd gedurende 4, 7 en 11 jaar (Ohshima 2002, Gustafsson 2000, Linna 1992). In de eerstgenoemde studie werd bij 169 kinderen met eczeem 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 eczeem (OR=3.79 (95%CI=1.73-8.26)), verhoogd specifiek IgE tegen huissstofmijt 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 eczeem 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 eczeem (OR=2.9 (95%CI=1.2-6.9), een hoge initiële eczeem-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: eczeem 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 opnameïndicatie betreft het hier waarschijnlijk een selectie van kinderen met meer dan gemiddeld ernstig eczeem en zijn de data van prevalentie van astma en allergische rinitis uit deze studie niet zonder meer te extrapoleren naar kinderen met eczeem die de Nederlandse 1^{e} en 2^{e} lijns poliklinieken bezoeken. Het vòòrkomen van astma of allergische rinitis was in deze studie niet geassocieerd met de ernst van het eczeem. In een gerandomiseerde trial naar het effect van een antihistaminicum op het ontwikkelen van astma bij kinderen met eczeem 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 base-line 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 eczeem op de leeftijd van 2 jaar ruim 21% (eczeem 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 eczeem 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.

Conclusies

Niveau 1	Bij kinderen met constitutioneel eczeem komt astma relatief vaak voor (30-45% van de kinderen met eczeem van 4-7 jaar). De kans hierop is mogelijk groter als het eczeem 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 eczeem is groter bij een positieve familieanamnese voor atopie *B Bergman 1998* *A2 Gustafsson 2000*

Aanbeveling

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

1.4 Specifiek IgE bepaling

Uitgangsvraag 4:
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 april 1995 stelt dat een voedselmixtest (= multipele (allergeen) specifieke IgE-bepalingen op een vaste combinatie voedselbestanddelen) kan worden verricht bij zuigelingen ouder dan negen maanden met ernstig constitutioneel eczeem. Bij positief resultaat zal vervolgonderzoek naar IgE tegen afzonderlijke voedselallergenen bepalen tot welke allergenen een eliminatie-provocatie test beperkt kan worden. Bij zuigelingen die eerder een ernstige reactie zoals anaphylactische shock of angio-oedeem hebben gehad, wordt direct een (allergeen)specifieke IgE-bepaling geadviseerd; de NHG-standaard geeft hier geen leeftijdsgrens aan.

In de NHG-standaard “astma bij kinderen” uit maart 1998 wordt gesteld: “voor kinderen tot 4 jaar wordt aanvullende diagnostiek in het algemeen niet aanbevolen omdat een allergie niet

altijd aantoonbaar is". In een nieuwe versie uit 2006 is deze aanbeveling niet meer aanwezig.
Een recente 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 (*zie bijlage 5, 'evidence'-tabel 2*). 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.

Ongeselecteerde kinderen
De Jong et al. (1998) 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. Nickel et al. (1997) vonden bij 9% van ongeselecteerde kinderen IgE tegen kippenei, en IgE tegen koemelk bij 7%. 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 constitutioneel eczeem vonden Illi et al. op een leeftijd van twee jaar bij 56,6% IgE tegen één of meer allergenen; bij 21,7% van kinderen met een leeftijd van 2

jaar zonder constitutioneel eczeem werd allergeen-specifiek IgE gezien (Illi 2004). Han et al. vonden bij 51,5% van kinderen met constitutioneel eczeem, 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) (tussen haakjes: 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 bijv. 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% (studies van respectievelijk 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.
Wél 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).

Conclusies

Niveau 4	Er is geen leeftijdsgrens voor het bepalen van IgE en allergeen-specifiek IgE in het serum. *D Host 2003*

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, allergeenspecifiek IgE bepaald worden.

1.5 Allergologische diagnostiek

Uitgangsvraag 5:
Wat is de klinische relevantie van (gecombineerde) allergologische diagnostiek bij constitutioneel eczeem?

Inleiding

Bij 70-80 % van de patiënten met constitutioneel eczeem is sprake van een sensibilisatie (aantoonbaar IgE) voor inhalatieallergenen en/of voedselallergenen. Patiënten met eczeem willen meestal geïnformeerd zijn over hun allergie status in de hoop dat vermijding van het betreffende allergeen een gunstig effect heeft op het beloop van hun eczeem. Bij contact met een of meerdere van deze allergenen (via inhalatie en/of ingestie) zal een deel van deze patiënten ook inderdaad allergische klachten ontwikkelen. Vaak 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 eczeem ook beïnvloed wordt door contact met de betreffende allergenen. Bij het deel van de patiënten met constitutioneel eczeem 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 we in dit hoofdstuk beantwoorden zijn:
- wat is de klinische betekenis van een sensibilisatie voor een of meerdere allergenen op het (beloop van) het eczeem?
- is een combinatie van verschillende vormen van diagnostiek beter in staat de klinische betekenis te voorspellen?

Wetenschappelijke onderbouwing

- **Testen**

<u>Indextesten</u>

Voor het aantonen van IgE (de sensibilisatie) wordt in de praktijk gebruik gemaakt van huidtesten en serologisch IgE onderzoek. De testen die het specifieke IgE aantonen zijn als zgn. “indextesten” meegenomen bij het beoordelen van bovengenoemde vraag.

1. *Huidtesten*

   Er zijn twee gangbare technieken voor het verrichten van een huidtest: de intracutane huidtest, waarbij een vaste hoeveelheid allergeen intracutaan wordt ingebracht, en de huidpriktest (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. De laatst genoemden hebben als nadeel dat ze niet gestandaardiseerd zijn, waardoor de allergeensamenstelling kan wisselen. Bovendien kunnen ze irritatieve reacties geven, die iedere keer ook weer bij controle personen beoordeeld zullen moeten worden. 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 instabiele allergenen en zijn voor het merendeel niet gestandaardiseerd.

In de studies gebruikt ter beoordeling van de vraag is meestal de SPT als indextest meegenomen. 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 (irritatieve reacties?). Over de standaardisatie van de verschillende allergenen van de gebruikte firma's wordt vrijwel nooit iets vermeld. 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), waarvan 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. Slechts twee 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 eczeem, atopy patch test (APT), inhalatieprovocatie test, al dan niet in combinatie.

a. *De anamnese:*

In de studies waarbij de anamnese wordt gebruik, is dit gebeurd door te vragen of de patiënt een verergering van het eczeem 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 eczemateuze reacties is minder betrouwbaar. Dit hangt mogelijk samen met het onbekende tijdsinterval tussen expositie en toename van het eczeem. Bovendien verloopt het eczeem altijd met remissies en exacerbaties. Bij seizoensgebonden rinitis is er een verergering in het voorjaar en de zomer, maar exacerbaties van het eczeem 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. *Distributie patroon van het eczeem bij lichamelijk onderzoek.*

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

c. *De Atopy patch test (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 afleestechnieken. Er zijn verschillende richtlijnen volgens welke gewerkt wordt (EAACI, ICDRG), die vervolgens in de diverse studies ook weer met modificaties zijn toegepast.

d. *Bronchiale inhalatieprovocatie met allergeen*

De bronchiale inhalatieprovocatie test .is niet gestandaardiseerd voor de uitkomstmaat eczeem.

2. Voedselallergenen

Voor acute huidreacties is de “dubbel blinde placebo gecontroleerde voedsel provocatie” (DBPCVP) de gouden standaard. De vraag is of anamnese, atopy patch test (APT) en/of skin application food test (SAFT), al dan niet in combinatie, een toename van het eczeem kunnen voorspellen. Er zijn weinig aanwijzingen dat het distributiepatroon van het eczeem een rol speelt bij de diagnostiek van een voedselallergie.

a. *De anamnese:*

In de studies waarbij de anamnese als referentietest wordt gebruikt, wordt aan de patiënt gevraagd of hij/zij een verergering van het eczeem bemerkt na inname van voedsel. Deze anamnese is 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 “oral allergy syndrome”, urticaria en anafylactische klachten zouden door het meestal korte tijdsbestek tussen inname en ontstaan van klachten, nog redelijk betrouwbaar gemeld te kunnen worden. De anamnese naar de relatie tussen expositie aan bepaalde voedingsmiddelen en het optreden van een toename van het eczeem is

minder betrouwbaar. Dit hangt mogelijk samen met het onbekende tijdsinterval tussen expositie en toename van het eczeem. Bovendien verloopt het eczeem altijd 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.

d. *Provocatie onderzoek*
De gouden standaard voor voedselprovocatie onderzoek is een DBPCVP. Men heeft recent geprobeerd de gebruikte techniek/methodologie te standaardiseren (Bindslev-Jensen 2004) voor het aantonen van acute reacties. De uitkomsten van studies waarin gebruik is gemaakt van open provocatie onderzoek (Osterballe 2004, Hansen 2004, Seidinari 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 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. Aangezien er voor het beoordelen van eczeemexacerbaties geen gouden standaard voorhanden is, is gebruik gemaakt van verschillende zogenaamde "gouden standaarden":

- Voor inhalatieallergenen: anamnese en/of distributiepatroon en de inhalatie provocatie.
- Voor voedselallergenen: voedselprovocatie (bij voorkeur dubbelblind en placebo gecontroleerd 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.

<u>Inhalatieallergenen</u>

Er zijn twee studies waarbij gebruik wordt gemaakt van de *anamnese* als referentietest, beide multi-center. 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 eczeem (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 nl. 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 eczeem en frequentie en aard van sensibilisaties (Kramer 2005).

Als gebruik wordt gemaakt van het *distributiepatroon van het eczeem* als gouden standaard/referentietest, blijkt het distributiepatroon niet gerelateerd te zijn aan het specifiek IgE, noch aan de APT (Darsow 2004). Ook in twee andere studies is getracht het distributiepatroon van het eczeem 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 twee 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 eczeem 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.

De studies zijn beschreven in *bijlage 5, 'evidence'-tabel 3 tot en met 6.*

<u>Voedselallergenen</u>
Er is 1 studie op A2 niveau die gebruik maakt van een positieve *anamnese* als inclusie criterium 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 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 eczeem 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 eczemateuze reactie, 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. Voor het voorspellen van een *late reactie* (exacerbatie van eczeem) heeft de APT (met o.a. ei) de beste positief voorspellende waarde (93%) en negatief voorspellende waarde (86%) tov 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 retrospectieve studie van Breuer et al. is specifiek gekeken naar late reacties op voedselallergenen bij kinderen met constitutioneel eczeem (Breuer 2004). Het inclusiecriterium 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 eczemateuze 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 selectiecriterium 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 eczemateuze reacties niet te beoordelen is. In de multi-center 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 geïncludeerd). Er zijn geen dubbel blinde voedselprovocaties

verricht. Om deze reden zijn de resultaten van de APT bij voedsel uit deze studie niet meegenomen.
Tot slot zijn er geen studies gevonden waarin de SAFT is vergeleken met dubbel blind placebo gecontroleerde provocaties.

De beschreven studies staan in *bijlage 5, 'evidence'-tabel 7 en 8.*

Conclusies
Inhalatieallergenen

Niveau 2	Er is geen gouden standaard om de invloed van een inhalatie allergeen op (het beloop van) het eczeem te voorspellen. *A2 Darsow 2004* *B Kramer 2004, Tupker 1996, Brinkman 1997*

Niveau 2	De kans dat het eczeem beïnvloed wordt door blootstelling aan huisstofmijtallergeen is groter bij patiënten met constitutioneel eczeem dieook 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*

Conclusies
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 het eczeem. Zie ook conclusie onder paragraaf 1.7. *A2 Niggeman 1999, Roehr 2001* *B Breuer 2004, Sampson 2001, Osterballe 2004, Hansen 2004*

Niveau 2	De voorspellende waarde van een positieve anamnese in de vorm van toename van het eczeem na inname van een voedselallergeen waarvoor specifiek IgE aantoonbaar is, is laag. *A2 Roehr 2001* *B Breuer 2004*

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) eczeem is moeilijk. Zolang voor het onderzoeken van het effect van inhalatieallergenen op eczeem geen gouden standaard beschikbaar is, is het moeilijk te beoordelen in hoeverre expositie aan inhalatieallergenen al dan niet van invloed is op het eczeem. Maar zelfs als er wel een gouden standaard beschikbaar is zoals bij voedselallergenen (de dubbel blinde, placebo gecontroleerde, 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 eczeem 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 eczeem 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 eczeem. Daarom willen patiënten graag weten waar ze allergisch voor zijn in de hoop dat ze door eliminatie van deze allergenen hun eczeemklachten kunnen verminderen.

Bij de afweging om allergologisch onderzoek te doen bij een patiënt met constitutioneel eczeem 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 eczeem van deze sanatie/eliminatie is (zie ook hoofdstuk 1.6 en 1.7).
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 eczeem 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 dieetssamenstelling 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 constitutioneel eczeem 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

Indien er in de anamnese aanwijzingen zijn voor acute allergische reacties, is allergologische diagnostiek aangewezen. Bij niet-acute reacties dient allergologsich onderzoek met 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 het eczeem. Daarbij dienen tijdsinvestering voor het verrichten van de diagnostiek en de kosten van eventuele sanering/dieet eveneens besproken te worden.

Bij het instellen van een eliminatiedieet dient samen gewerkt te worden met een diëtiste.

De relevantie van een eliminatie zal regelmatig geëvalueerd worden (bij kinderen bv jaarlijks) met behulp van provocatie onderzoek (bij voorkeur dubbelblind placebo gecontroleerd).

Constitutioneel eczeem is vaak onderdeel van het atopisch syndroom. Bij andere uitingen van het atopisch syndroom zoals allergische rhinoconjunctivitis, astma of “oral allergy syndrome”, kan het aanvragen van allergologische diagnostiek wel relevant zijn.

1.6 Huisstofmijtreducerende maatregelen

Uitgangsvraag 6:
Zijn matras-, kussen- en dekbedhoezen (huisstofmijtreducerend) zinvol voor patiënten met constitutioneel eczeem?

Inleiding

Een groot deel van de eczeempatiënten is gesensibiliseerd voor huisstofmijtallergeen. Wegens het ontbreken van een goede voorspellende test voor de invloed van expositie aan huisstofmijtallergeen op het eczeem is er tussen behandelaars, patiënten en verzekeraars discussie over het nut van huisstofmijtreducerende maatregelen.

Wetenschappelijke onderbouwing

De studies naar het effect van reductie van expositie aan huisstofmijt (HDM) op de ernst van het eczeem zijn allemaal dubbel blind placebo gecontroleerde, gerandomiseerde

interventiestudies. De studies verschillen in duur en soort van de interventie en in de bestudeerde populatie (*zie bijlage 5, 'evidence'-tabel 9*). 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 constitutioneel eczeem bleken de studies niet consistent: in drie 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 studies was het effect in de interventiegroep gelijk aan dat in de placebogroep (Holm 2001). In twee studies werd geen effect gerapporteerd (Gutgesell 2001, Oosting 2002). Mogelijke oorzaken voor dit verschil in bevindingen zouden de bestudeerde patiëntenpopulaties, 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 constitutioneel eczeem. 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.

Conclusie

Niveau 1	De resultaten van verschillende studies laten zien dat de toepassing van huisstofmijtwerende maatregelen zoals matras-, kussen- en dekbedhoezen bij patiënten met eczeem leidt tot een afname van de concentratie Derp1. Desondanks gaat reductie van expositie aan huisstofmijt *niet* in alle studies gepaard met een afname van het eczeem. Bovendien is onduidelijk of de gemeten afname van de ernst van het eczeem klinisch relevant is. *A2 Ricci 2000, Tan 1996, Holm 2001, Gutgesell 2001, Oosting 2002*

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 huisstofmijtwerende hoezen zowel een gunstig effect hebben op de concentratie Derp1 in de matras, als op de ernst van het eczeem. Daarom wordt geadviseerd om huisstofmijtwerende hoezen niet voor te schrijven aan alle patiënten met eczeem die gesensibiliseerd zijn voor huisstofmijt.

1.7. Voedingsallergenen

Uitgangsvraag 7:
Is reductie van expositie aan voedselallergenen (koemelk, kippeneiwit, tarwe, soja, pinda en noten) zinvol voor patiënten met constitutioneel eczeem?

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

Wetenschappelijke onderbouwing
Er zijn in de literatuur vijf gerandomiseerde trials (RCT) die in de tabel besproken worden, gerangschikt naar oplopende restricties van het dieet (Lever 1998, Atherton 1978, Neild 1986, Niggemann 2001, Munkvad 1984) *(zie bijlage 5, 'evidence'-tabel 10)*. De vijf 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 eczeem. 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 eczeem, gedefinieerd als minstens 10% van het lichaamsoppervlak aangedaan en laat geen effect zien op de ernst van het eczeem 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 twee 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 constitutioneel eczeem, gedefinieerd als het regelmatig nodig hebben van behandeling met emollentia, 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 eczeem. 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 eczeem en sensibilisatie voor kippeneiwit een gunstig effect van een kippeneiwit-vrij dieet op de ernst en de uitbreiding van het eczeem (Lever 1998). Voor wat betreft het effect van een lang volgehouden dieet op ernst en uitbreiding van eczeem is slechts één studie verricht, bij 73 kinderen met constitutioneel eczeem (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 eczeem en een positieve koemelkeiwitprovocatietest. 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 eczeem. Echter ook bij deze studie bestaat onduidelijkheid over de randomisatieprocedure en over de blindering van de onderzoeker (Niggemann 2001).

Aangezien niet alle studies zijn verricht bij patiënten met constitutioneel eczeem 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 voedings-middelen. Er zijn ook geen studies verricht naar het effect van voedingseliminatie bij patiënten met constitutioneel eczeem 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 eczeem die wel voor het desbetreffende voedingsmiddel gesensibiliseerd is, maar het zonder problemen kan eten, een gunstig effect heeft op het eczeem. Bovendien blijkt dat na een langdurig eliminatiedieet bij kinderen met constitutioneel eczeem die gesensibiliseerd zijn voor koemelkeiwit maar geen acute symptomen hebben reïntroductie van koemelkeiwit juist gepaard kan gaan met het optreden van acute symptomen (Flinterman 2006).
Voedingsdeficienties bij eliminatiedieten worden beschreven, met name als geen begeleiding door een diëtiste plaatsvindt (Webber 1989).

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 het eczeem. 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 1.5. *B Lever 1998*

Overige overwegingen

In Nederland wordt het merendeel van de zuigelingen met eczeem gezien op het consultatiebureau (CB). Op basis van de aldaar geldende richtlijn (Kneepkens 2005) wordt het volgende beleid gevoerd:
Bij matig ernstig tot ernstig eczeem bij de zuigeling wordt gestart met therapie in de vorm van dermatocorticosteroïden (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. astma 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 eczeem bij belasting wordt als een negatieve uitkomst gerekend. Bij twijfel wordt de procedure eenmaal herhaald. (zie ook aanbeveling onder paragraaf 1.5)
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 eczeem en de daardoor soms moeilijke interpretatie van de belasting.

Aanbeveling

Bij het voorschrijven van een eliminatiedieet dient de patiënt (de ouder) geïnformeerd te worden dat het onduidelijk is of een dergelijk dieet het beloop van het eczeem gunstig beïnvloed. Een eliminatiedieet dient niet te worden geadviseerd op grond van sensibilisatie (specifiek IgE en/of priktest) alleen, maar op basis van een positieve provocatie. Voorts dient een eliminatiedieet begeleid te worden door een diëtiste aangezien er kans is op voedingsdeficiënties. De kans op sociale stigmatisatie dient meegenomen te worden bij de besluitvorming over een dieet.

1.8 Niet-allergische factoren

Uitgangsvraag 8:
Wat is de invloed van niet-allergische factoren op constitutioneel eczeem?

Wetenschappelijke onderbouwing

Williams et al. verrichtten een onderzoek bij schoolkinderen uit de algemene populatie naar de invloed van 19 factoren op de ernst van constitutioneel eczeem. Hierbij werden alle kinderen van 12 -14 jaar van 8 scholen in Wales benaderd en hieruit werden de kinderen met constitutioneel eczeem geselecteerd op grond van de criteria: wisselende huiduitslag gedurende minstens 6 maanden, ook in het voorafgaande jaar, gelokaliseerd in elleboogsplooien, 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 drie 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 constitutioneel eczeem onder 950 patiënten uit de tweede lijn. Er werden 506 vragenlijsten ontvangen. Bij 59% verslechterde het eczeem in de winter (in de leeftijdsgroep tot 5 jaar: 68%), bij 68% verbeterde het eczeem in de zomer (in de leeftijdsgroep tot vijf 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 constitutioneel eczeem 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 jeukscores het laagst waren (Vocks 1999).

Krämer et al. verrichtten een onderzoek naar seizoensinvloeden op constitutioneel eczeem, bij 39 negenjarige kinderen, geselecteerd uit de algemene populatie. Hierbij werden de kinderen van maart tot september gevolgd, waarbij jeuk, uitbreiding van het eczeem en mogelijk verergerende factoren vastgelegd werden in dagboeken en ook werden o.a. de temperatuur, de luchtvochtigheid en de pollenconcentratie gemeten. Er leken twee patronen te bestaan: 21 kinderen hadden meer symptomen in de winter. Bij hen nam per 15 graden temperatuursstijging de jeuk af met 22% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI):16-27%) en de uitbreiding met 65% (95% BI 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% BI 8-24%) en de uitbreiding met 19% (95% BI: 2-39%) (Krämer 2005).

Diepgen et al. vergeleken de invloed van een aantal textielsoorten bij 55 patiënten met constitutioneel eczeem en 31 patiënten zonder eczeem in de tweede lijn. Er werden speciale shirts vervaardigd van katoen en van drie 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 eczeem patiënten het hoogst gewaardeerd, een tweetal shirts van kunststof irriteerden de huid van de eczeempatiënten dusdanig dat ze direct weer werden uitgetrokken, terwijl de personen van de controlegroep deze shirts een hele dag konden dragen (Diepgen 1990).

Bendsöe 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 constitutioneel eczeem, 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 (Bendsöe 1987).

Andersen et al. verrichtten een kleine gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial naar de invloed van enzymhoudend 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 constitutioneel eczeem. Het onderzoek bestond uit drie 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 eczeem 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, constitutioneel eczeem 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 eczeem met zekerheid niet verergeren niet gerechtvaardigd is.

Conclusies

Niveau 3	Veel voorkomende verergerende factoren voor constitutioneel eczeem zijn zweten en warmte, irritatie door textiel, ziek zijn en stress *C Williams 2004*

Niveau 3	Constitutioneel eczeem kan in de wintermaanden verergeren, mogelijk als gevolg van een lagere luchtvochtigheid in verwarmde ruimtes *C Imai 1987, Vocks 1999, Krämer 2005*

Niveau 3	Constitutioneel eczeem kan ook verergeren in de zomer, vooral als er tevens een hoge graspollenconcentratie is *B Krämer 2005*

Niveau 2	Constitutioneel eczeem 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 splen bij (verergering van) constitutioneel eczeem, omdat zij de huid irriteren en jeuk veroorzaken (zie ook hoofdstuk 5).

Aanbeveling

De patiënt dient geïnformeerd te worden over het feit dat een aantal niet-allergische factoren de jeuk, c.q. het constitutioneel eczeem 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.

1.9 Diagnostische criteria geïnfecteerd constitutioneel eczeem

Uitgangsvraag 9:
Hoe wordt de diagnose geïnfecteerd constitutioneel eczeem gesteld?

Inleiding

Geïnfecteerd constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem kan in vrijwel alle gevallen (90-100%) Staphylococcus aureus van de huid worden geïsoleerd, terwijl in 30% van de gevallen tevens β-haemolytische streptococcen 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 eczeem (Nilsson 1992, Ricci 2003, Stalder 1994). De invloed van louter kolonisatie van S. aureus op de ernst van constitutioneel eczeem is echter minder duidelijk: Ewing zag geen verbetering in het klinisch beeld bij niet-geïnfecteerd constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem drastisch te verminderen.

Een bacteriële infectie veroorzaakt altijd een verergering van het eczeem (Bunikowski 2003, David 1986, Ventura 1989). Omgekeerd dient men bij een verergering van het eczeem 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 eczeem, 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 geval van een geinfecteerd eczeem, bij een onverklaarbare verergering van het eczeem, 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 geinfecteerd constitutioneel eczeem 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 eczeem, of bij onvoldoende respons op anti-inflammatoire behandeling. De diagnose herpes simplex infectie bij constitutioneel eczeem 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. *D David 1986*

Aanbeveling

Voor het stellen van de diagnose geinfecteerd constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem.

HOOFDSTUK 2. LOKALE THERAPIE

2.1 Inleiding

Lokale therapie vormt, na uitsluiting van irriterende factoren, een belangrijke stap in de behandeling van constitutioneel eczeem. 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. 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.

2.2 Dermatocorticosteroïden

2.2.1 Applicatieschema

Uitgangsvraag 10:
Bestaat er een voorkeur voor 1dd of 2dd dermatocorticosteroïden?

Inleiding

Er is veel onduidelijkheid over de frequentie van applicatie van corticosteroïd-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.

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 6, 'evidence'-tabel 1*). In Green worden 10 RCT's beschreven waarbij het met name onderzoeken met dermatocorticosteroïden van sterkte klasse 2 en 3 betreft (Green 2005). Hier en daar zijn aanmerkingen op de diverse geïncludeerde onderzoeken te maken. Zo werden in 3 onderzoeken verschillende dermatocorticosteroïden 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) (*tabel 2.1*). Ook hier is geen verschil tussen 1dd en 2dd aantoonbaar

Conclusies

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

Niveau 3	Ook hydrocortison acetaat 2,5% in een zalfbasis 2dd toegepast is niet effectiever bij constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem voldoet doorgaans een éénmaal daagse applicatie. Bij het begin van de behandeling of bij behandeling van een exacerbatie kan de arts beslissen tijdelijk tweemaal daagse applicatie te adviseren.

Uitgangsvraag 11:
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 twee verschillende regimes bij kinderen, waarbij een klasse 3 dermatocorticosteroïd (betamethason 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 constitutioneel eczeem adequaat tot rust brengt.
Er zijn twee RCT's waarbij na een geïnduceerde stabilisatie met fluticason propionaat, wordt gekeken of recidieven voorkòmen 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 6, 'evidence'-tabel 2*).

Conclusies

Niveau 3	Bij matig tot ernstig constitutioneel eczeem bij kinderen is betamethasonvaleraat 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 constitutioneel eczeem 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	Fluticasonpropionaat crème en zalf kunnen in een stabiele fase recidieven voorkomen bij 2-4 dagen per week 1 dd applicatie. *B Berth Jones 2003, Hanifin 2002*

Overige overwegingen

Op zich is de vergelijking betamethason-hydrocortison irrelevant in het kader van de uitgangsvraag, zie ook de wetenschappelijke onderbouwing, omdat hier twee 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% hydrocortrisonacetaat is dat niet onderzocht.

Aanbeveling

Na de initiële behandeling van een matig tot ernstig constitutioneel eczeem en noodzaak tot onderhoudsbehandeling kan deze bestaan uit twee maal daags, 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.

Uitgangsvraag 12:
Is er bij gebruik van dermatocorticosteroïden ter behandeling van constitutioneel eczeem 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 steroïd) 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 een maal daags een dermatocorticosteroïd te geven waardoor de totale dosis corticosteroïd wordt gehalveerd. Hierbij moet men rekening houden met eventueel verminderde therapietrouw

Bij Aanbevelingen waarom om de dag aanbrengen als je met 1 maal daags aanbrengen toch weet dat de therapie falen kleiner is? Zijn er gegevens van de therapie trouw bij 1 maal daags of om de dag aanbrengen?

Uitgangsvraag 13:
Is er bij gebruik van dermatocorticosteroïden ter behandeling van constitutioneel eczeem 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 eczeem.

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 eczeem 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 eczeem 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 eczeem 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

2.2.2 Toevoegingen

Uitgangsvraag 14:
Wat is het effect van een penetratiebevorderend middel (ureum, salicylzuur) op de penetratie van een dermatocorticosteroïd bij constitutioneel eczeem?

Achtergrond

Dermatocorticosteroïden worden in de praktijk als combinatiepreparaat met ureum of salicylzuur voorgeschreven met de verwachting dat de penetratie van het corticostroid in de huid wordt bevorderd. Het beoogde doel is bij de behandeling van het eczeem met een minder sterk dermatocorticosteroïd uit te komen. Hierdoor zou de patient 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 toevoegd.

Wetenschappelijke onderbouwing

Geen studies gevonden.

Conclusie

Niveau 4	Er zijn geen onderzoeksgegevens over de effecten van penetratiebevorderende middelen op de penetratie van dermatocorticosteroïden bij constitutioneel eczeem.

Overige overwegingen

De huid bij constitutioneel eczeem heeft vaak al een vermindere 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).
In onderstaande tabel (zie aanbeveling) is na discussie binnen de werkgroep getracht van de beschikbare evidentie een vertaalslag te maken naar de praktijk.

Aanbevelingen

Het is niet zinvol om bij constitutioneel eczeem combinaties met penetratiebevorderende 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 constitutioneel eczeem.

Uitgangspunt bij de toepassing van dermatocorticosteroïden is het voorschrijven van een preparaat uit een zo laag mogelijke klasse, voldoende om het eczeem adequaat te behandelen en bijwerkingen te voorkomen. In de eerste lijn voldoen meestal middelen uit klasse 1 of 2. Bij ernstig eczeem 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 (zie de aanbeveling bij vraag 11). Bij exacerbaties van het eczeem 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.

Wat betreft de toe te passen klasse van dermatocorticosteroïden in relatie tot lokalisatie en leeftijd van de patiënt kunnen de adviezen uit de onderstaande tabel worden gevolgd, afkomstig uit de Richtlijn Dermatocorticosteroïden van de NVDV.

(evt in bijlage de hele tabel opnemen, hieronder is alleen het advies over constitutioneel eczeem opgenomen)

Sterkteklassen van corticosteroïden bij volwassenen[1]: advies ten aanzien van een keuze bij constitutioneel eczeem.[2]

Lokalisatie	romp, armen, benen, handen, voeten	gelaat, oksels, liezen, genitaliën	schedel	hals, oren	oogleden
Klasse corticosteroïd	1,2,3	1,2	2,3	1,2,3	1,2

[1] Voor kinderen gelden de volgende maxima: kinderen < 2 jaar: klasse 1, evt. 2 en kinderen>2 jaar klasse 1 of 2, evt. 3

[2] Indien tijdens een eerdere behandeling er geen of onvoldoende effect was van een bepaald corticosteroïd, kan men kiezen voor een preparaat van een hogere klasse

2.2.3 De “wet wrap” methode

Uitgangsvraag 15:
Is er bij de behandeling van constitutioneel eczeem 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 dermatocorticosteroïden in combinatie met “wet wrap” worden gebruikt (*zie bijlage 6, ‘evidence’-tabel 3*). Dit betreft twee gerandomiseerde klinische trials (RCTs) en drie open studies. Studies met minder dan 10 respondenten zijn niet meegenomen.

Eén RCT (Schnopp 2000), uitgevoerd bij 20 kinderen met geëxacerbeerd constitutioneel eczeem, vergelijkt “wet wrap” plus mometason furoaat 0,1% versus “wet wraps” plus een placebo (vetcrème) 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 constitutioneel eczeem) vergelijkt één-tiende-verdund mometason furoaatzalf 0,1% plus “wet wrap” met één-tiende-verdund fluticason propionaatzalf 0,005% plus “wet wrap” (Pei 2001).
Groep I kreeg vier weken alleen fluticason propionaatzalf 0,005%, groep II kreeg vier weken alleen mometason furoaatzalf 0,1%, groep III kreeg de eerste twee weken alleen fluticason propionaatzalf 0,005% en de laatste twee weken fluticason propionaatzalf 0,005% gecombineerd met “wet wraps”, groep IV kreeg de eerste twee weken alleen mometason furoaatzalf 0,1% en de laatste twee weken mometason furoaatzalf 0,1% gecombineerd met “wet wraps”.
Na de twee weken durende open applicatie (zonder “wet wraps”) voor alle groepen, volgden twee 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 twee) een verbetering van de Disease Severity Score (waarschijnlijk gemeten met de SASSAD) bij drie 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. heeft 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-cetomacrogolcreme) 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 constitutioneel eczeem.
Groep 1 bestond uit 18 kinderen die werden behandeld met een 50% verdunning van fluticason propionaat en "wet wraps" gedurende twee weken. De SCORAD en ochtend serum cortisol werden gemeten op baseline en na twee weken behandeling. Na twee 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 twee weken was het serum cortisol bij drie van de 18 kinderen tijdelijk lager dan de normaalwaarden (0,2 – 0,8 μmol L^{-1}), hetgeen kan duiden op een suppressie van de HHB-as.
Groep 2 bestond uit 5 kinderen met een symmetrisch verdeeld eczeem die gedurende een week werden behandeld met 10%, 25% en 50% verdunningen van fluticason propionaat en "wet wrap" in een links/rechts vergelijking. Na één 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 HHB-as gezien (serum cortisol dag 0 gemiddeld 0,42 ± sd 0,16 μmol L^{-1}; dag 14 gemiddeld 0,45± sd 0,17 μmol 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 ($\mu g/m^2$ lichaamsoppervlak dagelijks) en het gemiddelde van de dagelijkse 06.00 uur serum cortisol spiegels over een 7-daagse perdiode (Spearman's test r=-0,73, p<0,05, n=8). Er wordt bij alle drie de groepen geen informatie gegeven over de leeftijdsverdeling.
Ten aanzien van veiligheid lijkt het dat zwakkere verdunningen een kleiner risico op HHB-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 fluticasone propionaat met "wet wraps" veilig is.

De open studie van Tang et al. (Tang 1999) onderzoekt het effect van 10% of 15% verdunde mometason furoaat zalf (afhankelijk van leeftijd en ernst van het eczeem 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 constitutioneel eczeem). Bij 11 respondenten werd een significante verbetering van de clinical severity score (gemiddeld op baseline 10,25 ± 2,14,

op eind van week twee 2,75 ± 1,71) en van de self-assessment score (gemiddeld op baseline 8,58 ± 2,31, op eind van week twee 2,42 ± 1,24) gezien (p<0,005).

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 constitutioneel eczeem, heeft een klinisch relevant effect op de ernst van het eczeem. *B Pei 2001* *C Tang 1999*

Niveau 3	Toepassing van verdunde (tot maximaal 25%) fluticason propionaat plus "wet wrap" gedurende maximaal twee 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/verzorgers, waarbij begeleiding noodzakelijk wordt geacht.

Gezien de ongunstige gewichtoppervlakratio kan met de toepassing van "wet rap onderkoeling" plaatsvinden bij kinderen jonger dan 1 jaar.

Men realisere 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 constitutioneel eczeem dat niet reageert op een conventionele behandeling, kan maximaal één tot twee weken (éénmaal 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.

2.2.4 Vergelijking teer met dermatocorticosteroïden

Uitgangsvraag 16:
Zijn er studies die teer en dermatocorticosteroïden vergelijken?

Inleiding

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

Wetenschappelijke onderbouwing

In slechts twee studies is het effect onderzocht van teer versus dermatocorticosteroïden (*zie bijlage 6, ‘evidence’-tabel 4*). Alleen het onderzoek van Munkvad (1989) is van redelijke kwaliteit en duur, de Brockow studie (1999) duurde slechts 4 dagen en is uitgevoerd bij slechts vijf 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 eczeem (Munkvad 1989). Er werd gebruik gemaakt van een 4-punts schaal waarbij infiltratie, erytheem, lichenificatie, excoriaties 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.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat teer een vergelijkbare effectiviteit heeft als klasse 1 dermatocorticosteroïden bij patiënten met een licht tot matig constitutioneel eczeem. *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 constitutioneel eczeem therapieresistent is.
Teer is in Nederland mits in vaste samenstellingen voorgeschreven goed verkrijgbaar. Het in het onderzoek van Munkvad (1989) beschreven merk teerpreparaat is in Nederland niet verkrijgbaar. Steenkoolteer (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) in combinatie met UV kan leiden tot fototoxische 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 constitutioneel eczeem.

2.2.5 Lokale bijwerkingen

Uitgangsvraag 17:
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 constitutioneel eczeem 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, betametasonvaleraat, clobetasonpropionaat, triamcinolon acetonide en placebo. De middelen werden één of twee maal daags gebruikt gedurende zes weken en de dikte van de huid werd gemeten met ultra-geluid. Clobetason propionaat 0.05% maakte de huid na een week al significant dunner dan placebo en zowel triamcinolon-acetonide 0,1% als betametasonvaleraat 0,1% zalf hadden dit effect na drie weken. Bij iedereen was de verandering aan de huid vier weken na het staken van de behandeling verdwenen (Kerscher 1992a, 1992b, 1995, Korting 1992).

In het gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd 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 constitutioneel eczeem in de tweedelijn. Na een éénmaal daagse behandeling van 4 weken om het eczeem tot rust te brengen volgde een onderhoudsbehandeling gedurende 16 weken, waarbij het middel gedurende twee dagen éénmaal daags 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 eczeem, afkomstig uit de tweedelijn. 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 tele-angiëctasieën, 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 eczeem, grotendeels afkomstig uit de huisartsenpraktijk. Het onderzoek was dubbelblind en duurde 18 weken. De helft van de kinderen gebruikte twee maal daags hydrocortison acetaat zalf 1%, de helft twee maal daags betametasonvaleraatzalf 0,1% (klasse 3), drie 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. ultra-geluid. Van 106 deelnemers waren er aan het eind van het onderzoek metingen bekend, bij 4 uit de hydrocortisongroep en bij 7 uit de betametasongroep was de huiddikte op de behandelde plaatsen met minstens 25 % verminderd. De auteurs wijzen erop dat eczemateuze huid verdikt kan zijn door lichenificatie en dat het dunner worden van de huid past bij genezing van het eczeem (Thomas 2002).
Het onderzoek met de langste follow-up is de studie van Luger et al (2004). Aan dit gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek deden 658 volwassen patiënten mee met matig tot ernstig constitutioneel eczeem 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 lichaamsplooien), gedurende twaalf 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 drie 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/volwassen (vanaf 13 jaar). De duur van het eczeem varieerde van 1 maand tot 79

jaar (gemiddeld 3 jaar). De incidentie van teleangiëctasiën op de wangen en van huidatrofie in elleboogsplooien/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, elleboogsplooien/knieholten: bij meer dan 500 g per 6 maanden van de sterkere (niet precies gedefiniëerd) preparaten (Furue 2003).

Conclusies

Niveau 3	Zolang de dagelijkse behandeling met klasse-3-dermatocorticosteroïden niet langer dan twee tot drie 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 vier maanden door volwassenen en kinderen vanaf twaalf jaar, van het klasse 3 dermatocorticosteroïd fluticason propionaat op twee 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 hydrocortisoncreme 1% 2dd en van betamethason valeraat zalf 0,1% 2dd drie dagen per week gedurende een periode van vier 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, lichaamsplooien) 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 ultra-geluid), 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 lokale steroïden op de langere termijn (jarenlang) onderzoeken. Desalniettemin zijn er voor de praktijk al vele jaren diverse richtlijnen voor verantwoord dermatocorticosteroïdgebruik.

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 2006. 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 dermatocorticofobie (Charman 2000). Hierdoor is er een risico op onderbehandeling door patiënten met constitutioneel eczeem.

Aanbeveling

Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat het langdurig gebruik van een klasse 1 of klasse 2 dermatocorticosteroïd (bij kinderen beneden de twee 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 lichaamsplooien extra gevoelig zijn voor bijwerkingen dient men zich hier bij voorkeur te beperken tot dermacorticosteroïden uit klasse 1 en 2.

2.2.6 Systemische effecten

Uitgangsvraag 18:
Wat is het risico van systemische effecten tijdens het gebruik van dermatocorticosteroïden?

Inleiding
Systemische effecten t.g.v. resorptie van lokale dermatocorticosteroïden zijn niet rechtstreeks te meten. Als maat voor systemische effecten wordt vaak de onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as genomen. De mate van functioneren van deze as kan gemeten worden d.m.v. verschillende laboratoriumtesten (zie hieronder). Daarnaast kunnen systemische effecten zich uiten in diverse klinische verschijnselen, zoals hypertensie, diabetes mellitus, groeiremming bij kinderen, osteoporosis, ulcus pepticum, thrombosis of thromboflebitis, glaucoom en cataract.

Wetenschappelijke onderbouwing:
De meest gebruikte indirecte maat is het meten van het basale serum cortisol (cortisol waarde tussen 8.00 en 9.00 uur in de ochtend).
Deze waarde is een zeer sensitieve parameter voor het functioneren van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as. Echter de waarde van het basale serum cortisol heeft een slechte voorspellende waarde voor het risico op bijnierschors insufficiëntie (Allen 2003).
Een verlaagd basaal serum cortisol kan optreden t.g.v. resorptie van dermatocorticosteroïden door een negatieve feedback op hypofyse en hypothalamus waardoor de productie van respectievelijk ACTH (adenocorticotroop hormoon) of CRH (corticotrophin releasing factor) afneemt. De bijnierschors kan bij langdurige suppressie verminderd stimuleerbaar zijn in geval van stress. Indien de dermatocorticosteroïden dan abrupt worden gestopt kan dit leiden tot het steroid-abstinentie syndroom, het syndroom van Addison.
Dynamische stimulatietesten, zoals de ACTH stimulatie test (Synacthen test) en de insuline tolerantie test (ITT) kunnen de stimuleerbaarheid van de bijnierschors onderzoeken.

Het risico op optreden van systemische effecten is onder andere afhankelijk van de sterkte van het dermatocorticosteroïd, de activiteit van de ziekte (acuut eczeem, barrière het laagste) en het aangedane oppervlak dat behandeld wordt. Kinderen lopen een groter risico op sterke resorptie vanwege een relatief groter lichaamsoppervlakte.
Ondanks het uitgebreide gebruik van dermatocorticosteroïden zijn er nauwelijks goede studies naar mogelijke systemische bijwerkingen.

Kinderen:
In een studie van Friedlander (2002) is gekeken naar het effect van fluticason propionaat 0.05% crème bij kinderen met een matig tot ernstig constitutioneel eczeem van drie maanden tot zes jaar met een applicatiefrequentie van 2 maal daags gedurende 3-4 weken. Het basaal serum cortisol werd niet significant beïnvloed door de behandeling. Wel was de respons op de cortrosyn test (stimulatie test bijnierschors met cosyntropine) bij 2 van de 43 kinderen verlaagd na de behandeling.
In een oudere studie van Turpeinen (1989) werden 17 kinderen onderzocht, in leeftijd variërend van 2 maanden tot 14,5 jaar (gemiddelde leeftijd 3,6 jaar), en met gemiddeld 74% lichaamsoppervlakte aangedaan, die behandeld werden met 1% hydrocortison acetaat. De behandelduur varieerde van 1 maand tot 14 jaar continu. Drie patiënten hadden seborrhoisch eczeem, 14 constitutioneel eczeem. De plasma cortisol respons, 2 uur na toediening van ACTH werd gemeten. Bij zeven van de 17 kinderen (41%) werd een suboptimale 2-uur plasma cortisolwaarde gemeten (bij vier kinderen slechts zeer milde afwijking). Er bleek geen significante correlatie tussen de duur van de lokale behandeling met hydrocortison acetaat en de 2-uurs cortisol waarde na ACTH stimulatie.
Patel et al. bestudeerden de respons op low-dose ACTH bij 14 kinderen (3,1-10,7 jaar), die gedurende langere tijd behandeld waren met dermatocorticosteroïden. Alle kinderen gebruikten regelmatig hydrocortisonzalf gedurende 3-10 jaar; negen kinderen gebruikten daarnaast intermitterend matig potente dermatocorticosteroïden. Er werd tevens een controlegroep onderzocht van 14 kinderen (3,8-10,7 jaar) (Patel 1995).
Zowel de basale serum cortisol waardes als de mate van respons op ACTH verschilden niet significant tussen de groepen; wel trad de respons op ACTH bij de kinderen met

constitutioneel eczeem vroeger op dan bij de controles. De auteurs concluderen dat het gebruik van zwak tot matig potente dermatocorticosteroïden bij deze groep kinderen met constitutioneel eczeem geen onderdrukkend effect heeft op de bijnierschorsfunctie.
Matsuda et al. onderzochten basaal serum cortisolwaardes en de respons op ACTH bij kinderen met ernstig constitutioneel eczeem (leeftijd 2-18 jaar) die opgenomen werden (Matsuda 2000). Aan het begin van de opname bleken zowel basaal serum cortisol als de respons op ACTH bij de patiënten met constitutioneel eczeem significant lager dan bij de controle groep, bestaande uit patiënten met mild astma, zonder inhalatiesteroiden. Echter er bleek geen verschil in bovengenoemde parameters tussen kinderen die van te voren geen dermatocorticosteroïden hadden gebruikt (groep 1) en de kinderen die wel lokaal behandeld waren (groep 2). De afwijkende laboratoriumtesten lijken dus niet gerelateerd aan voorafgaand gebruik van dermatocorticosteroïden.
In een oudere studie bij opgenomen kinderen met ernstig constitutioneel eczeem (leeftijd 5 maanden tot 12 jaar oud) werd het effect van 6 verschillende sterktes dermatocorticosteroïden onderzocht op zowel klinisch effect als op basaal serum cortisol (Queille 1984). Zoals te verwachten bleek dat significante dalingen in basaal serum cortisol ten opzichte van de uitgangswaarden met name werden gevonden bij behandeling met hogere klasse dermatocorticosteroïden, en aan het begin van de behandeling. De onderdrukking van de HPA t.g.v. mogelijke resorptie van de dermatocorticosteroïden bleek reversibel. Er werd geen systemisch effect gezien bij zwak werkende dermatocorticosteroïden.
Echter er werd een significante correlatie gevonden tussen de ernst van de systemische effecten (gemeten als laag basaal serum cortisol) en de klinische verbetering. De auteurs suggereren dan ook dat de snelle klinische verbetering van de sterk werkende dermatocorticosteroïden deels veroorzaakt zou kunnen worden door het systemisch effect t.g.v. penetratie door de beschadigde huid. Deze penetratie zal sneller afnemen naarmate de huid sneller herstelt.

Samenvattend, hoewel een systemisch effect van met name sterk werkende dermatocorticosteroïden op grote huidoppervlakten zeker niet uitgesloten kan worden, zijn er vanuit de literatuur geen aanwijzingen voor klinisch relevante, irreversibele afwijkingen van de HPA as functie. De studies staan beschreven in *bijlage 6, 'evidence'-tabel 5*.

Volwassenen:
Van der Meer bestudeerde het gebruik van fluticason propionaat 0.05% bij patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (Van der Meer 1999). In de eerste 2 weken van de studie gebruikten de patiënten deze therapie eenmaal daags elke dag, in de tweede periode van twee weken 4 dagen per week 1 dd. Het basaal serum cortisol werd vervolgd bij 79 patiënten: er bleek geen significante verandering op te treden. In de onderhoudsfase van 16 weken werd een deel van de patiënten behandeld met fluticasone propionaat 2 dd op predilectie plaatsen en nieuwe huidafwijkingen gedurende 2 dagen/week 1 dd. De controlegroep kreeg een placebo preparaat. Basaal serum cortisol werd gemeten bij 13 patienten uit de fluticason propionaat groep en 18 patienten uit de placebo groep. Er bleek geen significante verandering op te treden t.o.v. de start van de onderhoudsfase. De groepen zijn onderling niet vergeleken.

Bij het interpreteren van de data van basaal serum cortisol bij constitutioneel eczeem patiënten is het van belang zich te realiseren dat het basaal serum cortisol tevens beïnvloed kan worden door andere, direct ziekte-gerelateerde factoren zoals ziekteactiviteit en stress.
Studies van Buske-Kirchbaum et al. (2002) laten zien dat zelfs bij zeer milde constitutioneel eczeem patiënten, zonder lokale therapie, de reactie op psychologische stress resulteert in een lagere cortisol respons dan bij gezonde controle personen. Dit suggereert dat er mogelijk een (genetische) predispositie bestaat voor een verminderde bijnierschorsfunctie bij constitutioneel eczeem patiënten (Buske-Kirschbaum 2004).
In de eerder genoemde studie van Matsuda et al., waarbij de kinderen met ernstig constitutioneel eczeem een verlaagd basaal serum cortisol en een verlaagde respons op ACTH vertoonden aan het begin van de opname, bleek intensieve behandeldeling met dermatocorticosteroïden niet te resulteren in een verlaging van het basale serum cortisol; er trad zelfs een stijging van het basale serum cortisol op bij een deel van de patiënten (Matsuda 2000). De auteurs suggereren dat ook andere factoren, zoals ziekteactiviteit en stress t.g.v. jeuk en slecht slapen, van invloed kunnen zijn op de bijnierschorsfunctie.
Ook bij andere chonisch inflammatoire ziekten, zoals reumatoïde arthritis en inflammatoire darmziektes wordt ziekteactiviteit gerelateerd aan verstoring van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors as (Crofford 2002, Cutolo 2002)

Recent onderzoek op de afdeling dermatologie/allergologie van het UMCUtrecht heeft aangetoond dat een groot deel (circa 80%) van de patiënten met ernstig CE een sterk verlaagd basaal serum cortisol heeft, wat niet gerelateerd is aan de hoeveelheid en/of de potentie van de vooraf gebruikte dermatocortisosteroiden. Bovendien leidt het gebruik van sterk potente dermatocortisosteroiden tijdens een klinische behandeling tot een normalisering van het basaal serum cortisol bij bijna alle patiënten, wat parallel gaat met een sterke klinische verbetering (“ Low basal serum cortisol in patients with severe AD: potent topical steroids wrongfully accused”, Haeck et al, submitted).
Deze resultaten suggereren dat de ziekteactiviteit, en niet het gebruik van dermatocorticosterioden, leidt tot lage basaal serum cortisol waardes bij ernstige CE patienten. Deze onderzoeksgegevens zijn in overeenstemming met de literatuurgegevens waarbij verminderde activiteit van de HPA-as beschreven word bij chronisch inflammatoire ziekten, zoals CE, reumatoide arthritis en inflammatoire darmziekten (IBD).

Samengevat; ook bij volwassen patiënten met constitutioneel eczeem is een systemisch effect van met name sterk werkende dermatocorticosteroïden op grote huidoppervlakten niet uitgesloten. Echter vanuit de literatuur zijn er geen duidelijke aanwijzingen voor klinisch relevante, irreversibele afwijkingen van de HPA as functie t.g.v. intensief gebruik van dermatocorticosteroïden. Tevens dient bij de interpretatie van de data van basaal serum cortisol bij patiënten met constitutioneel eczeem rekening gehouden te worden met het feit dat de ziekteactiviteit zelf ook van invloed kan zijn op het functioneren van de HPA as. De studies staan beschreven in *bijlage 6, ‘evidence’-tabel 5.*

Klinische verschijnselen/eindorgaanschade
Klinisch relevante systemische bijwerkingen door het gebruik van dermatocorticosteroïden zijn te objectiveren door het meten van fysiologische schade van eindorganen zoals de botten (osteopenie/osteoporose, remming van de lengtegroei bij kinderen) en de ogen

(glaucoom en cataract). Daarnaast kunnen er systemische bijwerkingen horende bij het syndroom van Cushing optreden tijdens het intensief/langdurig gebruik van veelal sterke lokale corticosteroïden.
Afgezien van enkele case-reports zijn er geen goede studies die de relatie tussen het gebruik van dermatocorticosteroïden en bovengenoemde klinische parameters onderzocht hebben. Er zijn studies die remming van lengtegroei melden bij kinderen met constitutioneel eczeem, echter de opzet van de studies sluit niet uit dat de remming van lengtegroei het gevolg is van de ziekte zelf (Patel 1997, Kristmundsdottir 1987).

Conclusies

Niveau 2	De meeste studies naar systemische effecten van dermatocorticosteroïden hebben het basale serum cortisol en/of stimulatietesten met ACTH als uitleesparameter gebruikt. Alhoewel de meeste studies geen duidelijk effect van dermatocorticosteroïden kunnen aantonen op bovengenoemde parameters, is het gezien de matige kwaliteit ven de studies niet mogelijk een eenduidige uitspraak te doen. *B Patel 1995, Matsuda 2000* *C Turpeinen 1989, Van der Meer 1999, Friedlander 2002*

Niveau 4	Goede studies naar fysiologische schade van eindorganen (bot,ogen) door het gebruik van dermatocorticosteroïden ontbreken.

Overige overwegingen

Er is een CBO richtlijn over de veiligheid van het gebruik van dermatocorticosteroïden (richtlijn dermatocorticosteroïden 1999). Deze hanteert maxima per week, die weliswaar niet door prospectieve studies zijn onderbouwd, maar zeer waarschijnlijk veilig zijn tav het optreden van systemische bijwerkingen. De maximale hoeveelheden voldoen echter niet wanneer het gaat om de behandeling van een uitgebreid en ernstig constitutioneel eczeem zowel bij kinderen als volwassenen. In deze gevallen wordt in de richtlijn dermatocorticosteroïden geadviseerd om na een intensieve initiële behandelingsfase na verbetering van het eczeem over te gaan op een onderhoudsfase.

Aanbevelingen

Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat kortdurend gebruik (maximaal 2 weken) van een klasse 3 of klasse 4 dermatocorticosteroïd niet leidt tot systemische bijwerkingen.

Bij patiënten met ernstig CE wordt aanbevolen de basale serumcortisolspiegels te meten en de spiegels te vervolgen tijdens adequate behandeling.

Indien het basaal serumcortisol ondanks adequate lokale en/of orale therapie niet normaliseert, wordt suppletie met orale steroïden geadviseerd bij stressvolle situaties, zoals operaties, hoge koorts of na een trauma.

2.3 Lokale Immunomodulatoren (lokale calcineurine remmers)

2.3.1 Indicatie en effectiviteit

Uitgangsvraag 19:
Wat is de indicatie en effectiviteit van lokale calcineurine remmers?

Inleiding

Vijftig jaar na de introductie van dermatocorticosteroïden zijn de lokale calcineurine remmers, in de literatuur ook wel genoemd lokale immuno modulatoren (TIMs), beschikbaar gekomen voor de behandeling van constitutioneel eczeem. 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 constitutioneel eczeem. Aangezien het dermatocorticosteroïd de standaard behandeling is voor constitutioneel eczeem, ligt een vergelijking tussen lokale calcineurine remmers en dermatocorticosteroïden 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 constitutioneel eczeem bij volwassenen en kinderen (Ruzika 1997, Boguniewicz 1998). In dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij volwassen (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 bijvoorbeeld hydrocortisonacetaat.
De gevonden studies (*zie bijlage 6, 'evidence'-tabel 6*) 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 dermatocorticosteroïden
Bij volwassen patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem werden de beide tacrolimusconcentraties (0,1 en 0,03% zalf) vergeleken met hydrocortisonbutyraat, een klasse-2-dermatocorticosteroïd, in een dubbelblinde, gecontroleerde, niet-gekruiste 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 tacrolimusgebruik. In een vergelijkbare studie bij kinderen (2-15 jaar) werden beide tacrolimusconcentraties vergeleken met hydrocortisonacetaat (Reitamo 2002). In deze studie bleken beide tacrolimuszalven (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 tacrolimusgroepen. In een grote multicentrische studie werden verschillende concentraties pimecrolimuscrème vergeleken met betamethasonvaleraat-crème gedurende 3 weken (Luger 2001). De betamethasoncrème bleek duidelijk effectiever dan de pimecrolimuscrème met de hoogste concentratie. Bij kinderen met een lichte vorm van eczeem is het gebruik van pimecrolimus dermatocorticosteroïdsparend (Wahn 2002).

De mate van huidatrofie door pimecrolimuscrème 1% op huidatrofie is onderzocht in een 4-weekse studie en vergeleken met applicatie van betamethasonvaleraatcrème 0,1% onder occlusie, triamcinolonacetonide-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 vóórkomen van huidinfecties bij het gebruik van tacrolimuszalf werd nagegaan aan de hand van data van 1554 patiënten met constitutioneel eczeem, volwassenen en kinderen, die deelgenomen hadden aan vijf klinische studies (Fleisher 2002). De incidentie van de verschillende soorten huidinfecties bleek niet hoger in de tacrolimusgroepen dan in de placebogroep, zowel bij korte- als bij langetermijn gebruik. 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 phamacokinetische studies is recent een gerandomiseerde, onderzoeker-geblindeerde vergelijkende phamacokinetische studie met de lokale calcineurine remmers bij volwassenen met constitutioneel eczeem gepubliceerd (Draelos 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 calcineurineremmers 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 zeven 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 patienten 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 referentie-populatie (Naylor 2003).
De klinisch meest overtuigende aanwijzing voor een causale rol van lokale calcineurine remmers op het ontstaan van maligniteiten is gevonden in drie casussen met premaligne genitale dermatosen. Het betreft drie plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met lichen

sclerosis: één aan de penis en twee aan de vulva. Deze ontstonden na gebruik van pimecrolimus crème (één maal) en tacrolimus zalf (in twee 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 calcineurineremmers beschreven en vergeleken (Paller 2005, Ashcroft 2005, de Bruin-Weller 2005). Paller concludeert op basis van analyse van drie 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.

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 2002, 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 eczeem geleidelijk terugkomen, zoals bij dermatocorticosteroïden. *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 constitutioneel eczeem en het optreden van maligniteiten is niet bewezen. Eventuele effecten op langere termijn (jaren) zijn niet bekend. *D Ormerod 2005*

Overige overwegingen

In het afgelopen jaar 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 het label. Het effect in de dierstudies was groter naar mate de blootstelling groter was.

Gezien het interval (zeven jaar) tussen het gebruik van systemische immunosuppressiva en het optreden van maligniteiten bij transplantatiepatiënten, is het te verwachten dat het minimaal tot zeven 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 calcineurineremmers opgesteld. Alhoewel geenszins is vast komen te staan dat er een directe relatie is tussen kanker en het gebruik van lokale calcineurineremmers 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 eczeemplekken

- 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 dermatocorticosteroïden. 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 patienten vanaf 2 jaar waarbij het eerste recept door een dermatoloog moet zijn voorgeschreven. In de NHG standaard Constitutioneel Eczeem worden deze middelen vooralsnog niet aangeraden in de huisartspraktijk

Aanbeveling

Pimecrolimus crème en tacrolimus zalf zijn tweedelijns geneesmiddelen voor de behandeling van mild tot matig constitutioneel eczeem, met name voor patiënten vanaf 2 jaar die onvoldoende reageren op andere lokale therapieën en voor patiënten die bijwerkingen hebben van dermatocorticosteroïden. 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.

2.3.2 Effect lokale calcineurine remmers in combinatie met dermatocorticosteroïden

Uitgangsvraag 20:
Wat is het effect van lokale calcineurine remmers toegepast in combinatie met dermatocorticosteroïden?

Inleiding

Daar het werkingsmechanisme van lokale calcineurine remmers en dermatocorticosteroïden 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 (*zie bijlage 6, 'evidence'-tabel 7*) 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 (Meurer 2002, Meurer 2004). Meurer et al. vergeleken het gebruik van dermatocorticosteroïden (prednicarbate cream 0,25%) bij pimecrolimuscreme met het gebruik van dermatocorticosteroïden (prednicarbate cream 0,25%) bij vehicle crème. De uitkomstmaat is het aantal dagen waarop een therapie faalde en overgegaan moest worden op een dermatocorticosteroïd. Wahn et al. vergeleken een vroegtijdig gebruik

(bij de eerste symptomen van eczeem) van pimecrolimus creme met het vroegtijdig gebruik van vehicle creme. 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 dermatocorticosteroïd, hiervoor werd afhankelijk van het land gekozen voor 0.02% difluprednate cream, 0,1% hydrocortison butyrate cream; 0.05% clobethason butyrate cream; 0.02% triamcinolon acetonide cream of 0,2% hydrocortisone 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% clobethason butyrate cream of 0,2% hydrocortisone valerate cream.

In de drie-armige gerandomiseerde studie van Török is bij 57 patiënten gedurende drie weken een dermatocorticosteroïd 2 dd vergeleken met lokale tacrolimus 2 dd en met een combinatie van tacrolimus en dermatocorticosteroïd (clocortolone pivalate cream 0,1% en tacrolimus zalf 0,1%), beide 1 dd. Hierbij bleek de combinatie het meest effectief te zijn.

Conclusies

Niveau 1	Pimecrolimus kan worden toegepast als steroïd-sparende behandeling van het constitutioneel eczeem. *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 2.3.1) 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 2.3.1).

Aanbeveling

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

2.4 Teerderivaten

Uitgangsvraag 21:
Is lokale toepassing van teerpreparaten effectiever dan placebo bij de behandeling van constitutioneel eczeem?

Inleiding

Teer is een al zeer lang gebruikt middel bij allerlei inflammatoire huidziekten waaronder constitutioneel eczeem. De keuze voor het gebruik van dit middel bij constitutioneel eczeem berust meer op persoonlijke positieve ervaringen dan op literatuur gegevens. Met het oog hierop werd gezocht naar literatuur die de behandeling van constitutioneel eczeem met teerderivaten zou kunnen ondersteunen. Met name werd gezocht naar literatuur waarbij teerderivaten werden vergeleken met placebo.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen onderzoeken gevonden waarin teer vergeleken wordt met placebo middels een RCT, waarschijnlijk komt dit ondermeer door het feit dat teer niet dubbelblind te gebruiken is gezien kleur en geur. Daarnaast is het geen industrieel interessant product en al zeer lang in gebruik.

Conclusie

Niveau 4	Er zijn geen studies uitgevoerd naar het lokaal gebruik van teerpreparaten in een gerandomiseerd klinisch onderzoek.

Overige overwegingen

Op basis van persoonlijke ervaringen is de werkgroep van mening dat er een bescheiden plaats is voor het lokaal gebruik van teerderivaten bij de behandeling van constitutioneel eczeem.
De eventueel carcinogene en teratogene effecten van het gebruik van teerderivaten in de dermatologie staan ter discussie. Over gebruik tijdens de zwangerschap is onvoldoende bekend om teer tijdens deze periode te gebruiken.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat voor teerproducten (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) een bescheiden plaats is bij de behandeling van constitutioneel eczeem. Zo kan men bij frequente recidieven in het kader van pulsetherapie op twee tot vier achtereenvolgende dagen van de week een dermatocorticosteroïd appliceren waarbij men op de andere dagen' als indifferente therapie niet voldoet' teer kan gebruiken. Ook bij onvoldoende effect op dermatocorticosteroïden en calcineurinermmers of bij contra-indicaties voor deze twee groepen middelen kan teer een alternatief zijn

2.5 Bufexamac

Uitgangsvraag 22:
Is er een plaats voor bufexamac bij de behandeling van constitutioneel eczeem op basis van klinische studies?

Inleiding

Bufexamac is een niet steroïdaal anti-inflammatoir middel voor lokaal gebruik. Het is sinds enige tijd opnieuw op de Nederlandse markt, maar is een middel van al wat oudere datum. Er bestond in de werkgroep behoefte aan een betere plaatsbepaling van het middel t.o.v. de meer gebruikelijke lokale middelen als corticosteroïden, teer en lokale calcineurine remmers.

Wetenschappelijke onderbouwing

De voorliggende vraag kan, vanwege het ontbreken van studies waarin de effectiviteit van bufexamac gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek van goede kwaliteit werd aangetoond, niet worden beantwoord. De meeste onderzoeken betroffen patiënten populaties met een mengeling van inflammatoire huidziekten die door elkaar heen werden beoordeeld. Vergelijkingen met teerderivaten werden niet verrricht en in de vergelijkingen met diverse dermatocorticosteroïden bleek dat bufexamac in sommige studies enig effect had op de ernst van eczeem.

Conclusie

Niveau 4	Er is op basis van de literatuur geen goede conclusie te trekken over de effectiviteit van bufexamac.

Overige overwegingen

Het geringe effect en de kans op sensibilisatie beperken het gebruik.

Aanbeveling

Er is naar de mening van de leden van de werkgroep slechts een zeer bescheiden plaats als adjuvante therapie voor het lokaal gebruik van bufexamac.

2.6 Lokale antibacteriële en antimycotische therapie

Uitgangsvraag 23:
Wat is de effectiviteit van lokale antibacteriële en antimycotische therapie (als crème of als zeep)?

Inleiding

De huid van patiënten met constitutioneel eczeem is vaak gekoloniseerd met S. aureus. Antibiotica, zowel oraal als lokaal verminderen deze kolonisatie. Een aantal studies naar het effect van antibacteriële therapie bij constitutioneel eczeem hanteert als uitkomstmaat de

afname van kolonisatie. Omdat deze studies het klinisch effect op het eczeem niet beschrijven zijn ze niet opgenomen in deze richtlijn.

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij 90% van de mensen met constitutioneel eczeem vindt men *S. aureus* op de aangedane huid. Er is niet aangetoond dat behandeling met antibiotica meerwaarde heeft bij een klinisch niet-geïnfecteerd eczeem. 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 eczeem, 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, Friedmann 2004, Williams 2005, NHG 2006).

In de systematic reviews van Hoare en Williams worden diverse RCTs beschreven (Hoare 2000, Williams 2001) (*zie bijlage 6, 'evidence'-tabel 8*).

De systematic review van Williams (2001) overlapt die van Hoare, daarbij maakt Williams tevens een onderscheid in geïnfecteerd en niet-geïnfecteerd eczeem; de criteria voor een geïnfecteerd eczeem worden niet beschreven.

De RCTs kunnen worden gedifferentieerd naar soorten lokale antibacteriële therapie.

Antibiotica.

Er is geen RCT die lokale antibiotica vs placebo onderzoekt.

Antibiotica / steroïd combinatie.

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

Antimycotica.

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

Antimycotica / antibioticum / steroïd 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 twee 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 creme 0,25%, didecyldimethyl-ammoniumchloride 0,25%) worden geen significante klinische verschillen tussen de groepen gezien in de clinical severity score, uitgebreidheid van het eczeem en de beoordeling door de patiënt van verschijnselen, jeuk en slaap.

Behandeling van de eczemateuze lesies over een oppervlak van < 100 cm2 met 10% povidon-jodium oplossing eenmaal daags, 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% povidon-jodium vermindert. Wel neemt na 14 dagen applicatie van de 10% povidon-jodium oplossing het erytheem en de exsudatie 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 constitutioneel eczeem 2 tot 4 x daags applicatie van 10% povidon-jodium 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 slaapstoornis. Bij 24 patiënten werd de schildklierfunctie geëvalueerd, waarbij passagere veranderingen van de schildklier parameters werden gezien, zonder (sub)klinische hypothyreoidie (Sugimoto 1997). Deze behandeling werd toegevoegd aan dermatocorticosteroïden 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 povidon-jodium bij patiënten met constitutioneel eczeem evalueren.
Gebruik van 10% povidon-jodium oplossing echter bij prematuren voor huiddesinfectie op de neonatale intensive care kan leiden tot een (sub)klinische hypothyreoidie, de kans op deze hypothyreoidie is in deze populatie kinderen groter tengevolge de kleine hoeveelheid subcutaan vet en een hogere lichaamsoppervlak/gewicht ratio (Linder 1997).
De methodologische kwaliteit van de RCT's met antibacteriële therapie tegen constitutioneel eczeem is mager, aangezien het aantal geïncludeerde patiënten klein is en in veel studies de antibacteriële therapie gecombineerd wordt met dermatocorticosteroïden.

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. dermatocorticosteroïden 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. dermatocorticosteroïden als monotherapie. *B Hoare 2000, Williams 2001*

Niveau 3	Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat routine behandeling van met stafylokokken gekoloniseerd constitutioneel eczeem met 10% povidon-jodium effect heeft op de ernst van constitutioneel eczeem. In een subgroep van patiënten met een hoge stafylokokken dichtheid zijn er aanwijzingen dat 10% povidon jodium oplossing wel een verbetering van het eczeem geeft. *B Akiyama 1997*

Overige overwegingen

De eerste vier conclusies worden niet geheel ondersteund door de klinische ervaring van de meeste werkgroepleden, de ervaring is dat bij een geïnfecteerd eczeem inzet van antimicrobiële locale middelen wel degelijk effectief kan zijn. Men realisere 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% povidon-jodium oplossing bij jonge kinderen met constitutioneel eczeem 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 hypothyreoidie 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 eczeem 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 constitutioneel eczeem geen lokale antibiotische therapie voor te schrijven.

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

2.7 Indifferente middelen

Uitgangsvraag 24:
Wat is het effect van vette indifferente therapie of badolie op de ernst van constitutioneel eczeem?

Inleiding

Bij constitutioneel eczeem is er vaak sprake van een droge huid (xerodermie). Vette indifferente middelen en badoliën worden ter bestrijding van deze kenmerken in de praktijk veelvuldig toegepast. Hun effectiviteit is echter onduidelijk.

Wetenschappelijke onderbouwing

Twee systematic reviews werden gevonden voor indifferente middelen (Hoare 2000, Williams 2001). Beide beschrijven dezelfde vijf gerandomiseerde klinische studies (RCT's) van voor 2001. Een RCT van na 2001 wordt hieraan toegevoegd (Loden 2002). RCT's met betrekking tot badoliën werden niet gevonden. De studies zijn beschreven in *bijlage 6, 'evidence'-tabel 9.*

Indifferente middelen. In twee RCT's werd het effect van indifferente middelen gedurende 3 weken vergeleken met de uitgangssituatie. Na drie weken werd in een studie voor twee verschillende indifferente middelen een statistisch significante verbetering op de globale ernst van het eczeem waargenomen op een schaal van 0-3 van 1,92 naar 0,96 respectievelijk van 1,91 naar 0,91. In de tweede studie werden verbeteringen van 70-80% waargenomen op 7 eczeem gerelateerde symptomen.

Ureum. In twee RCT's werd het effect van een ureumbevattend preparaat onderzocht.
10% ureum in een crème werd vergeleken met het vehiculum (placebo). Na 4 weken gaf de ureumcrème 70% en het vehiculum 30% verbetering op het aspect roodheid van de huid. 5% ureum in een crème werd vergeleken met een combinatiepreparaat 4% ureum met 4% natriumchloride in crème. Na 30 dagen gaven beide een gelijke statistisch significante verbetering op de ernst van het eczeem.

Ammoniumlactaat. Bij kinderen werd 6% ammoniumlactaat in crème vergeleken met het vehiculum. Na 30 dagen gaven beide verbetering van droogheid, hyperkeratose en lichenificatie. Het resultaten van deze studie zijn onvoldoende goed uitgewerkt om definitieve conclusies aan te verbinden.

Glycerine. 20% glycerine in crème werd vergeleken met vehiculum (placebo) en met een combinatiepreparaat van 4% ureum en 4% natriumchloride in crème. Na 30 dagen hadden de glycerinecrème en de ureumbevattende crème een significant groter effect op de droogheid van de huid dan placebo. Tussen de beide crèmes werd geen verschil in effect op

droogheid waargenomen. De glycerinecrème gaf minder pijngewaarwording dan de ureumbevattende crème.

Conclusies

Niveau 2	Vette indifferente middelen verbeteren de globale ernst van het eczeem. *B Hoare 2000, Williams 2001*

Niveau 2	Een ureum- of een glycerolbevattende crème maakt de huid minder droog. *B Hoare 2000, Williams 2001, Loden 2002*

Overige overwegingen

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.

Hoewel er geen onderzoeksgegevens zijn naar het effect van badoliën bij patiënten met constitutioneel eczeem heeft de commissie sterk de indruk dat badoliën xerodermie verbeteren.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert indifferente middelen (eventueel in combinatie met ureum of glycerol) als onderhoudstherapie te gebruiken. Het advies is om de gekozen (vet)crème of zalf minstens eenmaal daags 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.

2.8 Ultraviolet therapie

Uitgangsvraag 25:
Is er plaats voor ultraviolet therapie als therapie voor constitutioneel eczeem?

Inleiding

Ultraviolet therapie is een van oudsher bekende therapie voor de behandeling van constitutioneel eczeem. Zowel voor de behandeling van acute exacerbaties als voor de behandeling van het chronisch eczeem wordt deze therapie toegepast. Van oudsher wordt het ultraviolette spectrum voor therapeutisch gebruik ingedeeld in UVA (golflengte: 320-400nm) en UVB (280-320nm). Combinaties van UVA en UVB en combinaties van UVA en psoralenen worden toegepast. In de laatste jaren zijn apparaten beschikbaar gekomen welke slechts een beperkt deel van het ultraviolette spectrum afgeven: smalspectrum UVB (311nm, ook bekend als TL-01) en langgolvig ultraviolet A (340-400nm, ook bekend als

UVA-1). Deze laatste vorm wordt steeds vaker ingezet als behandeling van acute exacerbaties van constitutioneel eczeem.

Wetenschappelijke onderbouwing

Ondanks de brede beschikbaarheid van de ultraviolette behandelingen met UVA (m.u.v. UVA-1) en/of UVB is het aantal studies met deze therapieën uitgevoerd, gering. Het betreft voornamelijk links-rechts vergelijkende studies uit het begin van de negentiger jaren, onder relatief kleine groepen patiënten verricht in enkele onderzoekscentra (*zie bijlage 6, 'evidence'-tabel 10*). Het aantal studies met het nieuwe UVA-1 is weliswaar groter, maar ook deze zijn voor het merendeel van één onderzoeksgroep afkomstig. Kruttmann et al. (1999) onderzochten bij een groep (n=35) patiënten met een ernstig constitutioneel eczeem (SCORAD > 40) het effect van high dose UVA1 en vergeleek dat met UVAB en dermatocorticosteroiden. UVA1 had een significant beter effect dan de twee andere therapiemodaliteiten. In een eerdere studie (1992) vergeleek hij het effect van UVA1 met UVAB bij patiënten met acute exacerbaties. Na een follow-up van 15 weken bleek UVA1 effectiever te zijn. Er is niet vermeld hoe exacerbaties van constitutioneel eczeem waren gescoord. Tzaneva (2001) nam geen verschil waar tussen high dose en medium dose UVA1 bij 10 patiënten met een SCORAD tussen 45-90 na een follow-up van vier weken. Ditzelfde werd gevonden door Dittmar (2001) in een studie met 34 patiënten met een SCORAD >30. George (1993) vond een reductie van 68% in de eczeemactiviteit bij 21 patiënten met een ernstig eczeem na behandeling met TL-01 UVB gedurende een periode van 12 weken. Reijnolds (2001) vergeleek medium dose UVA1 met UVB (TL-01) bij 73 patiënten met een chronisch constitutioneel eczeem gedurende een periode van 12 weken. UVB was effectiever dan UVA1. Dit werd eveneens gevonden door Legat (2003) in een links-rechtsvergelijking bij negen patiënten met een ernstig constitutioneel eczeem die gedurende zeven weken werden behandeld. De indruk bestond dat patiënten met een chronisch gelichenificeerd constitutioneel eczeem beter op UVB reageerden. Der Petrossian (2000) vergeleek het effect van bad-PUVA met UVB (TL-01) bij 12 patiënten met een ernstig constitutioneel eczeem en vond geen verschil. Gezien de nadelen van PUVA therapie, waaronder het optreden van huidmaligniteiten na langdurig gebruik, wordt de orale modaliteit voor de behandeling van constitutioneel eczeem weinig gebruikt. Lokale toepassing van psoralenen in combinatie met UVA (bad-PUVA of To-PUVA) zou een alternatief voor de systemische toepassing van psoralenen kunnen zijn, maar hiervan zijn de lange termijn effecten nog niet bekend (de Kort 2000).

Voor de behandeling van chronisch gelichenificeerd constitutioneel eczeem lijkt UVB (TL01) efficienter dan UVA1. Vergelijkende studies bij kinderen ontbreken geheel, alle publicaties betreffen één of meer series van case reports. De mogelijke lange termijn bijwerkingen van ultraviolet op de huid van met name jonge kinderen zorgt ervoor dat onderzoeken onder kinderen nauwelijks beschikbaar zijn. In de betreffende publicaties wordt dan ook geconcludeerd dat ultraviolet therapie alleen zou moeten worden overwogen voor volwassenen en adolescenten met een therapie resistent eczeem.

Conclusies

Niveau 2	UVA-1 is de best onderzochte ultraviolet therapie voor behandeling van acute exacerbaties van constitutioneel eczeem, waarbij hoge doseringen (130 J/cm^2) geen voordeel hebben boven gemiddelde doseringen (50 J/cm^2). *A2 Kruttmann 1998, Von Kobyletzki 1999* *B Tzaneva 2001, Kruttmann 1992, Kowalzich 1995*

Niveau 2	Smalspectrum UVB therapie (TL-01, 311nm, 5mW/cm^2) is een effectieve therapie voor de behandeling van constitutioneel eczeem. *B Reynolds 2001* *C George 1993*

Niveau 3	Smalspectrum UVB therapie is voor de behandeling van het chronisch constitutioneel eczeem effectief, in tegenstelling tot medium dose UVA-1 therapie. *B Legat 2003*

Niveau 3	Onderzoeken onder kinderen zijn te beperkt om een conclusie te rechtvaardigen. *C Atherton 1988; Sheehan 1993*

Overige overwegingen

Ultraviolet therapie is belastend en vergt goede instructie en begeleiding. Om deze keuze voor deze belastende therapieën te ondersteunen is behoefte aan kwalitatieve studies van voldoende omvang en aantal. Helaas ontbreekt het hieraan.

Van de relatief goed onderzochte UVA-1 therapie zijn de lange termijn effecten nog onbekend. Daarnaast is deze therapie nog slechts zeer beperkt beschikbaar in Nederland, bovendien is deze erg tijds- en arbeidsintensief en gaat UVA-1 therapie gepaard met meer warmte-ontwikkeling dan UVB therapie, hetgeen door sommige patiënten met eczeem als onprettig wordt ervaren.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.

Aanbeveling

Ultraviolet kan worden toegepast onder verantwoordelijkheid van een ervaren behandelaar indien lokale therapieën onvoldoende effect hebben.
Op basis van beperkt onderzoek verdienen UVA1, bad-PUVA en small band UVB een plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem. Voor de behandeling van chronisch gelichenificeerd constitutioneel eczeem is small band UVB effectiever dan UVA1.
Bij de behandeling van kinderen met constitutioneel eczeem is er voor ultraviolet therapie vooralsnog geen plaats.

HOOFDSTUK 3. SYSTEMISCHE THERAPIE

3.1 Antihistaminica

Uitgangsvraag 26:
Wat is de effectiviteit van antihistaminica?

Inleiding

Jeuk wordt bij constitutioneel eczeem niet alleen veroorzaakt door histamine maar ook door andere middelen. Toch worden bij de behandeling van jeuk met name antihistaminica gebruikt.

Wetenschappelijke onderbouwing

Helaas zijn er geen goed-uitgevoerde studies over het gebruik van antihistaminica bij constitutioneel eczeem. Hannuksela et al. voerden een studie uit bij 178 volwassen constitutioneel eczeem patiënten die - naast placebo- cetirizine kregen, in doseringen van 10, 20 of 40 mg (Hannuksela, 1993). Effecten werden gemeten met behulp van ernstscores (0-3) van erytheem, blaasjes, excoriatie en lichenificatie; algemene inschatting door arts en patiënt; en jeukscore met behulp van een visual analogue scale door de patiënt. Bij zowel de placebo als de diverse cetirizinedoseringen werden verbeteringen waargenomen. Significante verschillen waren er alleen tussen 40 mg cetirizine en placebo wat betreft de volgende parameters: erytheem (9,1 resp. 13,3); lichenificatie (5,6 resp. 10,8); totale somscore van klinische parameters (22,3 resp. 39,7); aantal patiënten met een goede verbetering op de algemene inschatting door de patiënt (19 resp. 9); en mate van jeukreductie (27,0 resp. 7,2). Dit ging ten koste van sedatie als bijwerking. Het is moeilijk om conclusies uit deze studie te trekken vanwege het grote aantal uitvallers (51), waarbij er geen “intention-to-treat”-analyse werd verricht. Een andere studie had betrekking op een populatie van 395 kinderen in de leeftijd van 1-2 jaar met als doel te onderzoeken in hoeverre cetirizine bij constitutioneel eczeem de ontwikkeling van astma zou kunnen voorkomen (ETAC-studie) (Diepgen, 2002). De SCORAD daalde in beide groepen in dezelfde mate. In een subgroep van patiëntjes met ernstig constitutioneel eczeem was er wel minder steroïdzalfgebruik. Het nadeel van deze grote multicenter studie is dat vele additionele behandelingen voor het eczeem waren toegestaan, en dat ouders in beide groepen veel informatie over het omgaan met constitutioneel eczeem kregen, aangezien de onderzoeksopzet niet was gericht op behandeling van eczeem. Waarschijnlijk heeft cetirizine geen duidelijk effect op de ernst van het eczeem bij kinderen van 1-3 jaar, maar interpretatie van de resultaten is moeilijk vanwege de genoemde neveninterventies, en de moeilijkheid van het gebruik van de SCORAD als maat voor langdurige effecten. Een derde trial toont aan dat fexofenadine een vermindering van de mate van jeuk teweegbracht van 0,75 in vergelijking met placebotabletten die een vermindering van 0,50 gaven, op een schaal van 0-8 (Kawashima, 2003). Hoewel dit verschil in statistische zin significant was, is de klinische betekenis voor de constitutioneel eczeem patiënt met jeuk nihil. De studies zijn beschreven in *bijlage 7, ‘evidence’-tabel 1.*

Conclusie

Niveau 2	De als niet-sederend bekendstaande antihistaminica hebben geen therapeutisch effect bij constitutioneel eczeem. *B Diepgen 2002, Kawashima 2003*

Overige overwegingen

Jeuk is de belangrijkste klacht van patiënten met constitutioneel eczeem. Hoewel niet-sederende antihistaminica onvoldoende effect hebben op deze klacht is de ervaring dat van sederende antihistaminica wel een goed effect op jeuk gezien kan worden. Ze worden in de praktijk met name voor het slapen gaan gegeven om de nachtrust te bevorderen.

Destijds is het advies gegeven bij voorkeur geen sederende antihistaminica te geven in de eerste twee levensjaren vanwege de mogelijk verhoogde kans op wiegendood (Centraal Medische Pharmaceutische Commissie) (in: Velzen-Mol 1997). Dit advies was gebaseerd op een slecht-onderbouwde analyse geldend voor het toen veel voorgeschreven promethazine (Simons 2004). Het farmacotherapeutisch kompas geeft aan dat voor meerdere (sederende) antihistaminica geen contra-indicatie bestaat voor kinderen jonger dan 1 jaar, terwijl de richtlijn wiegendood hier juist het tegendeel beweert, overigens op basis van niet wetenschappelijk onderbouwde argumenten. 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 (0,14o/oo).

Aanbeveling

Het is de ervaring van de werkgroep dat sederende antihistaminica kunnen worden toegepast bij constitutioneel eczeem wanneer er sprake is van nachtelijke slapeloosheid. Ten aanzien van het voorschrijven van sederende antihistaminica aan kinderen jonger dan 1 jaar kan geen aanbeveling worden gegeven vanwege tegenstrijdige gegevens wat betreft een gering risico op wiegendood.

De werkgroep ziet geen plaats voor niet-sederende antihistaminica in het therapeutisch arsenaal.

3.2 Immunosuppressiva

Inleiding

In de afgelopen 40 jaar is er grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van immunosuppressiva. Deze middelen vinden thans niet alleen hun toepassing in de transplantatiegeneeskunde, maar ook ver daarbuiten, bij tal van immunologisch gemedieerde aandoeningen. Ingedeeld naar werkingsmechanisme zijn de volgende groepen te onderscheiden: calcineurine inhibitoren (ciclosporine, tacrolimus), antiproliferatieve middelen (azathioprine, mycophenolaat mofetil, sirolimus) en nonspecifiek anti-inflammatoir (corticosteroïden).

Bij de behandeling van constitutioneel eczeem heeft met name ciclosporine een belangrijke plaats ingenomen. Er zijn geen studies waarbij de verschillende immunosuppressiva onderling zijn vergeleken.

3.2.1 Ciclosporine

Uitgangsvraag 27:
Wat is de effectiviteit van ciclosporine?

Inleiding

De immunosuppressive werking van ciclosporine 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, TNFalpha en IFN-gamma expressie beschreven.
Patiënten met ernstig constitutioneel eczeem, die onvoldoende respons vertonen op intensieve lokale therapie al dan niet in combinatie met antihistaminica of UV behandeling komen in principe in aanmerking voor behandeling met ciclosporine.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is voldoende onderbouwing vanuit de literatuur voor de effectiviteit van ciclosporine bij ernstig eczeem bij volwassenen en kinderen (*zie bijlage 7, 'evidence'-tabel 2*).
In goed gecontroleerde studies blijkt kortdurend gebruik van ciclosporine 5 mg/kg (6-8 weken) bij ernstige constitutioneel eczeem patiënten zeer effectief (van Joost 1994, Sowden 1991) en in een significante verbetering van kwaliteit van leven te resulteren (Salek 1993). Het probleem bij deze relatief korte behandelingen met ciclosporine is het snel recidiveren van het ziektebeeld, vaak al binnen 2 weken na het staken (Granlund 1995). Vandaar dat er een toenemende behoefte is aan langduriger behandeling. Om medisch ethische redenen is het niet mogelijk om langdurige studies met orale immunosuppressiva bij patiënten met ernstig constitutioneel eczeem in een placebo-gecontroleerd design uit te voeren. In een open studie, uitgevoerd door Berth-Jones (Berth-Jones 1997) resulteerde behandeling van 65 patienten met ernstig constitutioneel eczeem met ciclosporine (in een onderhoudsdosis variërend van 2-4 mg/kg gedurende 48 maanden) in een significante afname van de ziekteaktiviteit gedurende de gehele behandelperiode. Acht weken na staken van de therapie bleek de ziekteactiviteit wel weer toe te nemen maar was nog significant lager t.o.v. de baseline situatie.
De dosis ciclosporine noodzakelijk voor het induceren van een remissiefase is vaak veel hoger dan de onderhoudsdosis noodzakelijk voor het onderhouden van de remissie.
Over het algemeen wordt gekozen voor een startdosering (5 mg/kg), waarna op geleide van het klinisch beeld zo snel mogelijk, veelal na 3-6 weken, afgebouwd wordt naar een onderhoudsdosis (2.5-3 mg/kg). Een vergelijkende studie naar 2 dosis regimes (groep A start 5 mg/kg, dalen tot 3 mg/kg en groep B start 3 mg/kg, stijgen naar 5 mg/kg) liet geen verschil zien in effectiviteit en bijwerkingen (Zonneveld 1996).
Veel minder ervaring is er met ciclosporine behandeling van kinderen met ernstig constitutioneel eczeem. In een open studie van zes weken resulteerde behandeling met ciclosporine 5 mg/kg bij 27 kinderen (2-16 jaar) met ernstig constitutioneel eczeem in een uitstekend klinisch effect en milde bijwerkingen (Berth-Jones 1996). In een recentere studie bij kinderen met ernstig constitutioneel eczeem (2-16 jaar) werd het effect van continue

behandeling (start 5 mg/kg, daarna individuele dosisreductie) gedurende 1 jaar vergeleken met meerdere korte kuren van 12 weken. Er bleek geen sprake van verschil in klinisch effect tussen de beide groepen (Harper 2000). Ook was er geen significante verandering in gemiddeld serum creatinine en gemiddelde bloeddruk in beide groepen. Herhaalde korte kuren geven wel een lagere cumulatieve dosis t.o.v. continu gebruik.
De meest voorkomende bijwerkingen die het gebruik van ciclosporine beperken zijn hypertensie en nefrotoxiciteit.
Vele studies hebben aangetoond dat kortdurend gebruik van ciclosporine bij ernstig constitutioneel eczeem (6-8 weken) weinig problemen geeft m.b.t. bijwerkingen. Minder is bekend over langdurig gebruik van ciclosporine bij benigne aandoeningen, zoals constitutioneel eczeem. Bij de weinige langdurige studies die tot nu toe verricht zijn, blijkt het bijwerkingsprofiel relatief gunstig en veelal reversibel. Bij de studie van Berth-Jones et al. (1997) waarbij 65 patiënten gedurende 48 weken behandeld werden met ciclosporine (2-4 mg/kg) bleek slechts een zeer geringe stijging van de gemiddelde bloeddruk na 32 weken. Geen enkele patiënt staakte de behandeling vanwege hypertensie. Na staken van de behandeling bereikten de bloeddrukwaarden weer het baseline niveau. Bij een groot deel van de patiënten (45/65) trad wel een stijging van het serum creatinine op > 30% t.o.v. de baseline; dosisreductie resulteerde bij bijna alle patiënten in een herstel van de nierfunctie. Slechts bij 1 patiënt moest de behandeling gestaakt worden. Andere klachten die optraden tijdens de behandelperiode waren o.a. gastro-intestinale bijwerkingen, hoofdpijn, spier/gewrichtspijn, bovenste luchtweginfecties, tintelingen en huidinfecties. Deze klachten worden door de auteurs niet direct in verband gebracht met de behandeling, maar zouden ook gerelateerd kunnen zijn aan de ziekte zelf. Door het gebrek aan een controle groep kan hier geen goede uitspraak over gedaan worden. In deze studie worden typische bijwerkingen van het gebruik van ciclosporine zoals hypertrichosis (4 patienten) en gingiva hyperplasie (0 patiënten) nauwelijks gevonden.
Hypertensie en nefrotoxiciteit tijdens het gebruik van ciclosporine zijn niet geassocieerd. Kenmerkend is dat de hypertensie geleidelijk ontstaat en over het algemeen mild tot matig is. Een potentiële risicogroep zijn de patiënten met een preëxistente hypertensie. Er worden geen vaste cut-off waardes gehanteerd in Nederland. Interventie is met name noodzakelijk bij een trendmatige stijging van de tensie en bij bloeddrukwaarden hoger dan 160 mm Hg (systolisch) en hoger dan 95 mm Hg diastolisch, gemeten op 2 opeenvolgende gelegenheden (definitie hypertensie).
Er bestaat een verhoogde infectiegevoeligheid tijdens het gebruik van ciclosporine. Gelijktijdig gebruik van NSAID's doet de kans op nefrotoxiciteit sterk toenemen en moet dus sterk ontraden worden.
In verband met de immunosuppressieve werking van ciclosporine zou langdurig gebruik van met name hoge doses ciclosporine geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde frequentie van maligniteiten. Gezien de vergrote kans op huidmaligniteiten (met name plaveiselcelcarcinomen) bij patiënten die in het verleden langdurig behandeld zijn met UV therapie moet bij deze groep voorzichtig omgesprongen worden met langdurig gebruik van ciclosporine. Hetzelfde geldt voor patiënten met een duidelijk zon-beschadigde huid (tropenverleden). Het gebruik van ciclosporine mag niet gecombineerd worden met UV therapie.

De meeste informatie over de relatie tussen ciclosporine gebruik en het vóórkomen van huidmaligniteiten komt vanuit de transplantatie geneeskunde. Deze data zijn niet direct te extrapoleren naar het gebruik van deze middelen bij immunologische aandoeningen.
In een prospectieve langtermijn cohort studie bij 1252 patiënten met psoriasis werd het voorkomen van huidkanker onderzocht in relatie tot het gebruik van ciclosporine (Paul 2003). Maligniteiten werden vaker gezien in de psoriasis groep vergeleken met de normale populatie (gestandaardiseerde incidentie ratio in studie cohort was 2.1 vergeleken met normale populatie). Er bleek met name sprake te zijn van een verhoogd aantal plaveiselcel carcinomen in de psoriasis groep. De duur van het gebruik van ciclosporine, psoralenen en UVA, methotrexaat en andere immunosuppressieve middelen was geassocieerd met een verhoogde incidentie van niet-melanoom huidkanker. Met name een gebruik van ciclosporine van meer dan 2 jaar zou een belangrijke risicofactor zijn. Deze data kunnen niet direct geëxtrapoleerd worden naar de constitutioneel eczeem populatie, aangezien bij de behandeling van constitutioneel eczeem veel minder vaak methotrexaat en PUVA toegepast wordt.
Recent is een in-vitro studie verschenen naar de relatie tussen UV-carcinogenese en het gebruik van calcineurine remmers (Yarosh 2005). Menselijke keratinocyten werden voorbehandeld met ciclosporine en ascomycine (beide calcineurine remmers) en vervolgens belicht met UVB. De voorbehandelde keratinocyten vertoonden een significante remming van het DNA herstel na belichting t.o.v. niet-voorbehandelde keratinocyten. Tevens bleek voorbehandeling te resulteren in een remming van de UV-geinduceerde apoptose van zon-beschadigde cellen. Alhoewel deze studie een artificieel in-vitro model gebruikt, kunnen deze bevindingen toch implicaties hebben voor het gebruik van calcineurine remmers en UV expositie.
Gezien de nog beperkte ervaring met langdurig gebruik van immunosuppressiva bij constitutioneel eczeem is het moeilijk een maximale behandelduur aan te geven. Behandelperiodes van 6-12 weken als crisisinterventie is 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 betreffende de behandelduur en het tijdelijk effect van de behandeling. Tevens is het van belang de behandeling met ciclosporine “in te bedden” in de traditionele behandeling van het eczeem met lokale therapeutica.

Conclusies

Niveau 2	Ciclosporine is effectief bij patiënten (zowel volwassenen als kinderen > 2 jaar) met ernstig constitutioneel eczeem. *A2 Sowden 1991, Salek 1993* *B Munro 1992, Harper 2000*

Niveau 2	Ook zijn er voldoende aanwijzingen dat ciclosporine voor een behandelperiode tot 1 jaar veilig gegeven kan worden. *A2 Sowden 1991,Salek 1993* *B Munro 1992, Harper 2000*

Overige overwegingen

Er bestaat nog veel onduidelijkheid over het gevaar van het optreden van niet-melanoom huidkanker in relatie tot het gebruik van (orale) immunosuppressieve middelen. Er is dan ook grote behoefte aan in-vivo-onderzoek naar de relatie immunosuppressiva gebruik bij niet-transplantatie patiënten en het ontstaan van UV-gemedieerde huidkanker.
Zolang er nog geen goede onderzoeksgegevens bekend zijn over deze relatie wordt geadviseerd zonlicht zoveel mogelijk te vermijden tijdens het gebruik van orale immunosuppressiva, waaronder ciclosporine.

Aanbeveling

Ciclosporine is een goede behandeloptie voor patiënten (zowel volwassenen als kinderen > 2 jaar) met ernstig constitutioneel eczeem, die onvoldoende respons vertonen op intensieve lokale therapie.
Wel is intensieve controle van bloeddruk en laboratoriumwaarden noodzakelijk.

De werkgroep is van mening dat minimale monitoring het volgende in dient te houden:

- Voor aanvang behandeling: haemogram, leucocyten+differentiatie, leverfuncties, creatinine, triglyceriden en cholesterol.
- Gedurende de eerste 3 maanden 3-4 wekelijkse controle: controle bloeddruk en serum creatinine.
- Eénmalige controle serum cholesterol en triglyceriden bij eerste of tweede herhalingsconsult.
- Vanaf 3 maanden controle 1x per 2 à 3 maanden bloeddruk en serum creatinine.

Monitoring van de bloedspiegels van ciclosporine wordt niet geadviseerd.
Eventuele dosisaanpassing vindt plaats op geleide van klinisch effect of bijwerkingenprofiel.

Naast beoordeling van de status van het eczeem moet de huid geïnspecteerd worden op eventuele maligniteiten.

3.2.2 Azathioprine

Uitgangsvraag 28:
Wat is de effectiviteit van azathioprine?

Inleiding
Azathioprine heeft cytotoxische en immunosuppressieve effecten via remming van de *de-novo*-purinesynthese. De meeste ervaring met azathioprine is opgedaan bij transplantatiepatiënten. In de dermatologie wordt dit middel vooral veel voorgeschreven bij immunobulleuze dermatosen en lupus erythematodes.

Wetenschappelijke onderbouwing
Er zijn meerdere open studies verricht waarbij azathioprine gegeven werd bij ernstig CE. Bijna al deze studies zijn retrospectief, en bij meerdere trials ontbreekt een adequate beschrijving van de effectparameters. De gemiddelde initiële dosis was meestal 2 mg/kg/d. De dosis werd zo nodig verhoogd naar 2,5 – 3 mg/kg/d, op geleide van eventuele bijwerkingen. In de trial van Lear et. al.(Lear 1996) werden 26 van de 35 behandelde patiënten gevraagd naar het effect, waarbij bleek dat 18 van hen dit na 4 weken als goed beschouwden. Helaas werd geen definitie van "goed effect" gegeven. Buckley et. al. vonden een uitstekend of goed effect bij 8 van de 10 volwassenen met CE (Buckley 1998). Murphy et. al. onderzochten 48 kinderen met een ernstig therapieresistent CE, bij wie in het begin 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. Alleen in de studie van Lear ontstonden er gastro-intestinale bijwerkingen van een dusdanige ernst dat dit tot staken van de azathioprine leidde (Lear 1996).
Er is één gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trial gedaan naar het effect van azathioprine bij patiënten met ernstig CE, gepaard gaande met een ernstige belemmering van de kwaliteit van leven (Berth-Jones 2002). Het betreft een cross-over studie bij 37 volwassenen aan wie azathioprine 2,5 mg/kg/d gedurende 3 maanden gegeven werd. Dit leidde tot een significante afname van de SASSAD-score (van 39,7 naar 29,6) die bij azathioprine werd gezien in tegenstelling tot het effect van de placebobehandeling (van 33,6 naar 32,6). Tevens was ersignificante afname van jeuk en slaapstoornissen tijdens de perioden van azathioprinegebruik in vergelijking met de uitgangssituatie (geen data genoemd). Een dergelijke verbetering werd niet gezien bij placebo. Deze resultaten zijn echter niet goed te interpreteren aangezien er veel uitvallers waren (17), de meesten vanwege non-compliance.

Als bijwerking kan beenmergsuppressie optreden. De gevoeligheid hiervoor is genetisch bepaald (zie bij 'overige overwegingen'). Het verdient daarom aanbeveling om de eerste 2 weken een lage dosering te geven (50 mg/d) (Siegel 2005). Indien na 2 weken het haemogram normaal is kan de dosis worden opgehoogd naar 2 - 2,5 mg/kg/d.
Algemeen wordt aangenomen dat langdurig gebruik van azathioprine de kans op lymfomen en andere maligniteiten zou kunnen vergroten (Farmacotherapeutisch kompas, 2005). Deze stelling is echter gebaseerd op transplantatieliteratuur, waar dit middel in hogere doseringen (tot 5 mg/kg/d), gedurende langere perioden, en in combinatie met andere, krachtige immunosuppressiva gebruikt werd (Meggit 2001). Bij inflammatoire aandoeningen zou dit gevaar niet aanwezig zijn, zeker wanneer men zich beperkt tot niet-langdurige therapie. Bij

inflammatoire darmaandoeningen is bij een grote groep patiënten die een mediane behandelingsduur van 1 jaar hadden, tijdens een 9-jarige follow-up geen verhoogd risico op maligniteiten gevonden (Connel 1994). Daarentegen werd door Kandiel et al. wel een verhoogd risico op lymfoom vastgesteld bij patienten met inflammatoire darmaandoeningen die worden behandeld met azathioprine (Kandiel 2005). In vitro potentieert azathioprine UVA geinduceerde oxidatieve DNA-schade (O'Donovan 2005). Dit suggereert dat gebruik van azathioprine in combinatie met UVA expositie huidkanker zou kunnen veroorzaken.

Conclusie

Niveau 3	Azathioprine kan een werkzaam middel zijn dat bij ernstig constitutioneel eczeem ingezet kan worden. *B Berth-Jones 2002* *C Murphy 2002, Lear 1996, Buckley 1998*

Overige overwegingen

Myelosuppressie kan voorspeld worden door tevoren een fenotypering van het thiopurine methyltransferase (TPMT) te bepalen. De TPMT-activiteit is genetisch bepaald. Homozygotie voor het lage-activiteits 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 gepaard met acute beenmergsuppressie direct na inname van azathioprine vanwege accumulatie van 6-thioguanine nucleotides (TGN) (Murphy 2002). Bij 11% van de bevolking is er heterozygotie voor het lage-activiteits allel, wat resulteert in TPMT-waarden van 2 – 37,5 nmol/g.Hb/uur. Wanneer het vooraf te bepalen TPMT-gehalte normaal is (>37,5 nmol/g.Hb/uur) dan zou men kunnen volstaan met laboratoriumcontroles op kreatinine, leverenzymen en bloedbeeld na 4 en 12 weken, waarna iedere 3 maanden (Murphy 2002). Wanneer er geen TPMT-bepaling is verricht, of bij TPMT-waarden van 2 – 37,5 nmol/g.Hb/uur dient men gedurende de eerste 8 weken iedere 2 weken te controleren om beenmergsuppressie tijdig te kunnen constateren. Er zou de eerste 8 weken ook een amylasebepaling verricht moeten worden (Siegel 2005). Indien de TPMT-waarde zeer laag is (passend bij homozygotie) dan mag geen azathioprine gegeven worden. TPMT-activiteit zou niet in alle gevallen voorspellend zijn voor myelosuppressie, namelijk wanneer het om metabolieten van azathioprine gaat waarbij andere enzymen betrokken zijn, of bij interferende medicatie (Al Hadithy 2005). Vanwege deze valkuilen alsmede wegens frekwent voorkomende intestinale intolerantie wordt aangeraden om eerst gedurende 2 weken op proef een lage dosis (50 mg/d) te geven. Als het geneesmiddel wordt verdragen kan vervolgens bij een TPMT-waarde in het normale bereik de dosis worden opgehoogd naar 2 – 3 mg/kg/d, en bij intermediaire waarden naar 1 – 1,5 mg/kg/d (Al Hadithy 2005). De dosis azathioprine kan worden uitgeslopen, maar mag ook abrupt gestopt worden.

Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan om bij een ernstig CE azathioprine te geven, eventueel na bepaling van het TPMT-gehalte. De aanbevolen startdosering is 50 mg/d gedurende 2 weken, waarna op geleide van laboratoriumbevindingen de dosis kan worden opgehoogd tot maximaal 3 mg/kg/d. De laboratoriumcontroles (kreatinine, haemogram, leverenzymen en amylase) dienen na 2, 4, 6 en 8 weken plaats te vinden.

3.2.3 Mycophenolaat Mofetil (MMF)

Uitgangsvraag 29:
Wat is de effectiviteit van mycofenolaat mofetyl?

Inleiding

Het actieve bestanddeel van mycophenolaat mofetil (MMF), het mycophelaat zuur, interfereert met de novo purine biosynthese, waardoor synthese van DNA en RNA geremd worden. MMF remt de proliferatieve respons van zowel B- als T lymfocyten.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het effect van MMF bij ernstig constitutioneel eczeem is onderzocht in 2 open cohort studies (*zie bijlage 7, 'evidence'-tabel 4*). In de studie van Neuber et al. (2000) werden 10 volwassen patiënten met ernstig constitutioneel eczeem behandeld met 2g MMF/dag gedurende 12 weken. Het betrof hier een zeer therapieresistente groep, waarbij behandeling met ciclosporine 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 22,0). Tevens werd een significante daling in het serum IgE waargenomen. Het bijwerkingprofiel was mild en reversibel.
In de studie van Grundmann-Kollmann et al. werden 10 therapieresistente volwassen constitutioneel eczeem 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.
Er zijn geen literatuurgegevens over het effect van MMF bij kinderen met ernstig constitutioneel eczeem.

De in de literatuur meest gebruikte onderhoudsdosering is 2 dd 1000 mg (Neuber 2000, Grundman-Kollmann 2001). Soms wordt gestart met een lagere dosis (bv 2 dd 500 tot 750 mg); indien er geen bijwerkingen optreden wordt na 1 week de dosis verhoogd tot 2 dd 1000 mg.

De meest voorkomende bijwerkingen tijdens het gebruik van MMF zijn gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree, buikpijn) en hematologische bijwerkingen (leukopenie, thrombopenie, anemie). Daarnaast is er een verhoogde infectiegevoeligheid (candidiasis, herpesinfecties van de huid). Studies zijn beschreven in *zie bijlage 7, 'evidence'-tabel 5.*

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat mycophenolaat mofetil (MMF) effectief is bij volwassen patiënten met ernstig constitutioneel eczeem. Ook bij patiënten die niet reageren op ciclosporine kan MMF effectief zijn. Het bijwerkingenprofiel is mild. *C Neuber 2000, Grundman-Kollmann 2001*

Overige overwegingen

Er zijn tot nu toe geen gegevens over effectiviteit en veiligheid bij langdurig gebruik (> 12 weken) van MMF bij constitutioneel eczeem. Het middel is niet onderzocht bij kinderen met constitutioneel eczeem. Ook zijn er geen gegevens bekend over het risico van UV-carcinogenese bij monotherapie met MMF.

Mycophenolaat mofetyl wordt niet standaard vergoed door de meeste ziektekostenverzekeraars. Machtiging vooraf is veelal noodzakelijk.

Recent is een vernieuwde, enteric-coated variant van mycophenolaat mofetyl verkrijgbaar. Vanuit de transplantatiegeneeskunde is gebleken dat dit middel minstens zo effectief is als mycophenolaat mofetyl, maar met duidelijk minder gastro-intestinale bijwerkingen. Er zijn nog geen studies gedaan naar het effect van dit middel bij ernstig constitutioneel eczeem.

Aanbeveling

Behandeling met mycophenolaat mofetil (MMF) kan overwogen worden bij volwassen patiënten die niet of onvoldoende reageren op ciclosporine of bij wie er contra-indicaties zijn voor behandeling met ciclosporine.

Indien patiënten met ernstig constitutioneel eczeem behandeld worden met MMF is intensieve controle vereist. Naast beoordeling van de status van het eczeem moet de huid geïnspecteerd worden op eventuele maligniteiten. De werkgroep adviseert om het volgende schema voor monitoring van laboratoriumwaarden aan te houden:

In de eerste 2 maanden elke 2 weken en daarna maandelijks gedurende het eerste jaar: haemogram en leverenzymen laten bepalen. Eventuele dosisaanpassing vindt plaats op geleide van klinisch effect of bijwerkingprofiel.

3.2.4 Tacrolimus

Uitgangsvraag 30:
Wat is de effectiviteit van tacrolimus?

Inleiding

Tacrolimus behoort evenals ciclosporine tot de calcineurine inhibitoren. Het middel vertoont geen structurele verwantschap met ciclosporine. De immunosuppressive werking van tacrolimus kan verklaard worden door remming van de transcriptie van T-cel cytokine genen en remming van release van pre-formed mediatoren uit mestcellen en basofiele granulocyten. In vitro is tacrolimus 100-1000 maal potenter dan ciclosporine. Het voordeel t.o.v. ciclosporine is dat er geen hirsuitisme en gingivahyperplasie optreedt tijdens het gebruik van tacrolimus. Ook zou er minder vaak hypertensie optreden en er zou minder effect op de cholesterol en triglyceriden concentraties in het bloed optreden. Het nadeel van tacrolimus is echter wel dat het diabetogeen is en er vaker neurotoxiciteit geeft.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn nauwelijks gegevens over het gebruik van tacrolimus bij constitutioneel eczeem. In een case-report wordt een 19-jarige patient beschreven met ernstig constitutioneel eczeem, die langdurig met orale steroïden was behandeld (Schroer 2003)**.** Deze patient reageerde klinisch goed op 5 mg tacrolimus 2 dd, waardoor de orale steroïden afgebouwd konden worden. Er was bij deze patient echter nog geen eerdere behandeling met ciclosporine geprobeerd.
In de transplantatiegeneeskunde wordt de dosering van tacrolimus bepaald op geleide van de dalspiegel in het bloed. De dosis ligt over het algemeen tussen de 0,05 mg/kg/dag en 0,15 mg/kg/dag. De medicatie moet in 2 doses ingenomen worden, nuchter of 3 uur na de maaltijd. De streefwaarde van de dalspiegel is 5-8 nanogram/ml (>20 toxisch).
De bijwerkingen van tacrolimus zijn deels vergelijkbaar met ciclosporine (m.u.v. gingivahyperplasie en hisuitisme). Daarnaast is het diabetogeen.

Conclusie

Niveau 4	De effectiviteit van oraal tacrolimus bij constitutioneel eczeem is niet onderzocht in een RCT.

Aanbeveling

Orale tacrolimus is geen middel van eerste keus bij de behandeling van ernstig constitutioneel eczeem.

3.2.5 Orale corticosteroïden

Uitgangsvraag 31:
Wat is de effectiviteit van orale corticosteroïden?

Wetenschappelijke onderbouwing
Ondanks het feit dat orale corticosteroïden vrij vaak gebruikt worden bij de behandeling van exacerbaties van constitutioneel eczeem, is hiervoor in de literatuur nauwelijks wetenschappelijk bewijs te vinden. Een uitgebreide literatuursearch leverde slechts één studie op uitgevoerd in 1984 (Heddle 1984). Het betreft een dubbelblinde, placebo gecontroleerde, cross-over trial bij 26 kinderen van 3-14 jaar (*zie bijlage 7, 'evidence'-tabel 6*). De actieve behandeling bestond uit oraal beclomethason diproprionaat (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 eczeem, vergeleken met de placebo behandeling. Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd, de 24-uurs urine cortisol excretie 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.

Conclusie

Niveau 4	De effectiviteit van orale corticosteroïden bij constitutioneel eczeem is onvoldoende onderzocht.

Overige overwegingen
Ondanks het feit dat orale corticosteroïden onvoldoende zijn onderzocht, is de werkgroep toch van mening dat kortdurende behandeling met orale corticosteroïden (1-2 weken) effectief kan zijn als acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties van constitutioneel eczeem. De bijwerkingen van langdurige continue behandeling (meerdere maanden) met orale corticosteroïden zijn aanzienlijk.

Aanbeveling

Op basis van de bekende lange termijn bijwerkingen prefereert de werkgroep voor langdurige orale therapie andere middelen dan orale corticosteroïden.

3.2.6 Algemene aanbeveling voor het gebruik van orale immunosuppressiva

Voor een patiënt met ernstig constitutioneel eczeem die in aanmerking komt voor behandeling met orale immunosuppressiva, is ciclosporine het middel van eerste keus. Bij patiënten die niet goed reageren op ciclosporine, bij wie contra-indicaties bestaan of bij wie bijwerkingen het gebruik van ciclosporine beperken, lijkt azathioprine of mycophenolaat mofetyl een goed alternatief. Orale corticosteroïden kunnen bij uitzondering kortdurend worden gebruikt.

3.3 Anti-infectieuze middelen

3.3.1 Antibiotica

Uitgangsvraag 32:
Wat is de effectiviteit van antibiotica?

Inleiding

Wanneer er sprake is van klinisch geïnfecteerd constitutioneel eczeem (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 haemolytische streptococcen (zie hoofdstuk 1).

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is onvoldoende literatuur voorhanden over het voorschrijven van systemische antibiotica bij constitutioneel eczeem. Enerzijds is er een RCT waarin het cephalosporinederivaat cefradoxyl bij klinisch geïnfecteerd eczeem werd vergeleken met een placebo (Weinberg 1992). In zowel de cefadroxylgroep als de placebogroep was er eenzelfde verbetering wat betreft ernst van het eczeem. 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 constitutioneel eczeem (Ewing 1998). Hieruit bleek dat er geen verschil was tussen beide behandelingen in de ernst van het eczeem. Hoewel S. aureus na behandeling nog te kweken was, werd na flucloxacilline een duidelijke afname van kolonisatiedichtheid gemeten. Studies zijn beschreven in *bijlage 7, 'evidence'-tabel 7.*

Conclusies

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs dat flucloxacilline effectief is bij klinisch niet-geïnfecteerd constitutioneel eczeem. *A2 Ewing 1998*

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs dat cefradoxil effectief is bij klinisch geïnfecteerd constitutioneel eczeem. *B Weinberg 1992*

Overige overwegingen

Het is de ervaring van de werkgroepleden dat er bij exacerbatie van constitutioneel eczeem 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 eczeem. Ondanks het ontbreken van wetenschappelijke studies adviseert de werkgroep om orale antibiotica in te zetten wanneer er sprake is van een verergering van het eczeem met klinisch tekenen van infectie (impetiginisatie), dat wil zeggen als er pustels, gele crustae en natten aanwezig zijn. De voorkeur gaat hierbij uit naar flucloxacilline of claritromycine. (zie ook aanbeveling aan het eind van paragraaf 1.9).

3.3.2 Antimycotica

Uitgangsvraag 33:
Wat is de effectiviteit van antimycotica?

Inleiding

Bij een deel van de patiënten met constitutioneel eczeem is allergeenspecifiek IgE aanwezig tegen Malassezia furfur (M. furfur). M. furfur leeft als commensaal op de huid van patiënten met constitutioneel eczeem; 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 eczeem 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 7, 'evidence'-tabel 8*). In het onderzoek van Bäck et al. bij constitutioneel eczeem 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 subgroepanalyse, en is derhalve niet geschikt om gefundeerde aanbevelingen op te baseren.

Conclusie

Niveau 2	De effectiviteit van ketoconazol per os is onvoldoende bewezen bij patiënten met constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem met een hoofd-hals lokalisatie.

3.3.3 Antivirale middelen

Uitgangsvraag 34:
Wat is de effectiviteit van antivirale middelen?

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 aciclovir op constitutioneel eczeem werd bestudeerd. (Novelli 1988) (*zie bijlage 7, 'evidence'-tabel 9*). Het betreft een slecht gedocumenteerde, open studie waarbij jonge kinderen met een klinische verdenking op eczema herpeticum aciclovir 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.

Conclusie

Niveau 3	Aciclovir 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 eczeemactiviteit. Vanwege de patientvriendelijke dosering van valaciclovir boven aciclovir gaat de voorkeur gaat 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 aciclovir 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 constitutioneel eczeem.

3.4 Intraveneuze therapie

3.4.1 Interferon-gamma

Uitgangsvraag 35:
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. Constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem (Hanifin 1993) (*zie bijlage 7, 'evidence'-tabel 10*). Het betreft een studie bij 21 kinderen en 62 volwassenen met een ernstig constitutioneel eczeem. 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.

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 constitutioneel eczeem.

3.4.2 Intraveneuze immunoglobulines

Uitgangsvraag 36:
Wat is de effectiviteit van intraveneuze immunoglobulines?

Wetenschappelijke onderbouwing
Een gunstig klinisch effect van de toediening van intraveneuze immunoglogulines (IVIG) bij ernstig constitutioneel eczeem is in het verleden beschreven in enkele case-reports. In de literatuur werden twee studies gevonden, uitgevoerd in 2001 en 2002 (*zie bijlage 7, 'evidence'-tabel 11*). In de enkel blinde studie (patient geblindeerd) van Noh et al. (2001) werden 45 volwassen patiënten met constitutioneel eczeem behandeld met 15 g IVIG gedurende 10 uur. Vijf patiënten met constitutioneel eczeem kregen een placebo behandeling. De behandeling resulteerde in een korte verergering van het eczeem 1 dag na de toediening; op dag 21 was er een significante daling van de ernst van het eczeem 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.
In de studie van Paul et al. (2002) werden 10 volwassen patiënten met ernstig constitutioneel eczeem 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.

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 constitutioneel eczeem.

3.5 Overige systemische therapie

3.5.1 Natrium cromoglycaat

Uitgangsvraag 37:
Wat is de effectiviteit van natrium cromoglycaat?

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 mediatoren uit de mestcel. Derhalve werd onderzocht wat het effect van NCG was bij constitutioneel eczeem, oraal toegediend.

Wetenschappelijke onderbouwing
Atherton et. al. bestudeerden een groep van 30 kinderen met constitutioneel eczeem, 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 constitutioneel eczeem bestudeerden (Lindskov 1982).De studies zijn beschreven in *bijlage 7, 'evidence'-tabel 12.*

Conclusie

Niveau 2	Natrium cromoglycaat per os is niet werkzaam bij constitutioneel eczeem. *B Atherton 1982, Lindskov 1982*

Aanbeveling

Voor natrium cromoglycaat is geen plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

3.5.2 Essentiële vetzuren

Uitgangsvraag 38:
Wat is de effectiviteit van essentiële vetzuren (gamma-linoleenzuur, eicosapentaanzuur, docosahexaanzuur)?

Inleiding

Meervoudig onverzadigde vetzuren zijn essentiële componenten voor celmembranen. Er zijn twee 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 eicosapentaanzuur (EPZ)(Søyland 1994) Een andere vertegenwoordiger van de laatste familie is docosahexaanzuur (DHZ) (Søyland 1994). Arachidonzuur, EPZ en DHZ zijn precursors van eicosanoïden (leukotriënen en prostaglandines), die betrokken zijn bij vele inflammatoire en immunologische processen, zoals constitutioneel eczeem. In het verleden zouden bij constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem, een verminderde postnatale uitrijping van T-lymfocyten, en een verminderde productie van eicosanoïden die afgeleid zijn van de n-6 vetzuren, zoals prostaglandine E_1. Van de n-3 vetzuren zouden andere eicosanoïden afgeleid zijn (bijvoorbeeld leukotriënen van de 5-serie en prostaglandine E_3), die de werking van de type n-6-eicosanoïden zouden tegengaan, op een wijze die inflammatie zou remmen (Henz 1999). De n-6 vetzuren zijn vooral aanwezig in teunisbloemolie en komkommerkruidolie (borageoil), 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 constitutioneel eczeem. Teunisbloemolie bevat 8-10% GLZ, en borageolie 23% (Henz 1999).

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn meerdere studies die het effect van teunisbloemolie op constitutioneel eczeem onderzochten. Hieronder waren slechts twee 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 constitutioneel eczeem 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). Studies zijn beschreven in *bijlage 7, 'evidence'-tabel 13.*

Conclusie

Niveau 2	Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor de werkzaamheid van essentiële vetzuren bij constitutioneel eczeem. *B Berth-Jones 1993, Søyland 1994*

Aanbeveling

Voor essentiële vetzuren is geen plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

3.5.3 Vitamine E en/of selenium

Uitgangsvraag 39:
Wat is de effectiviteit van vitamine E en selenium?

Wetenschappelijke onderbouwing

Selenium (Se) is een essentieel sporenelement dat als onderdeel van het enzym glutathionperoxidase (GP) bijdraagt aan de antioxidatieve weerstand van het lichaam. Een verlaagde concentratie van zowel Se als GP is gevonden bij constitutioneel eczeem (Fairris 1989). Vitamine E heeft ook een antioxidatieve werking, en zou dat van Se ondersteunen (Fairris 1989). Vitamine E zou bovendien het IgE-gehalte bij constitutioneel eczeem kunnen verlagen (Tsoureli-Nikita 2002). Dit gegeven vormde de aanleiding om in een 3-armige RCT bij 60 matig-ernstige constitutioneel eczeem 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. Studies zijn beschreven in *bijlage 7, 'evidence'-tabel 14.*

Conclusie

Niveau 3	Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor de werkzaamheid van vitamine E en selenium bij constitutioneel eczeem. *B Fairris 1989*

Aanbeveling

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

3.5.4 Probiotica

Uitgangsvraag 40:
Wat is de effectiviteit van probiotica?

Inleiding

Probiotica zijn levende microbiële voedselingrediënten die tot de normale commensale menselijke darmflora behoren, en die gegeven worden met als doel de gezondheid te bevorderen (Isolauri 2000). 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 constitutioneel eczeem 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

Nadat gunstige effecten van probiotica op de preventie van constitutioneel eczeem waren gevonden (Kalliomäki 2001) lag het voor de hand te onderzoeken in hoeverre probiotica effect hebben bij de behandeling van kinderen die al constitutioneel eczeem hadden. Isolauri et al. deden een 3-armige RCT bij 27 baby's met constitutioneel eczeem (Isolauri 2000). Negen baby's kregen Bifidobacterium lactis, evenzovele kinderen kregen Lactobacillus GG, en nog eens 9 kinderen kregen de extensief gehydrolyseerde weiformule, waarin de genoemde probiotica verwerkt waren, als placebo. Na 2 maanden was er bij de actief-behandelde groepen in alle gevallen een verbetering, waarbij de SCORAD daalde van respectievelijk 12 en 14,5 naar 0 en 1. Bij de controlegroep echter vond er bij 4 van de 9 kinderen een verbetering plaats, waarbij de gemiddelde SCORAD steeg van 10 naar 13,4. Opgemerkt dient te worden dat deze duidelijke effecten werden gezien in deze kleine, strikt gedefinieerde groep zuigelingen met mild eczeem. Bij de studie van Rosenfeldt et al. werd uitgegaan van 58 kinderen in de leeftijd van 1 tot 13 jaar, met ernstig eczeem (Rosenfeldt 2003). Het is een cross-over RCT waarbij tijdens de actieve fase 2 Lactobacillusstammen werd gegeven, namelijk rhamnosus en reuteri, en tijdens de controleperiode het oplosmedium van de probiotica (koemelkpoeder). Tijdens zowel de actieve - als de controleperioden was er eenzelfde daling van de SCORAD. Er was geen verschil in

hoeveelheid gebruikte lokale steroïdzalf. Wel was er een significante verbetering van de globale patiëntenindruk tijdens de actieve perioden in vergelijking met de controleperioden. Een groot nadeel van de studie is echter het hoge uitvalpercentage (25%), en onduidelijkheid over intention-to-treat - of per protocol analyse. Een derde onderzoek betreft een cohort van 35 zuigelingen van gemiddeld 5,5 maanden oud, met verdenking op koemelkeiwitallergie (jeuk, constitutioneel eczeem, gastro-intestinale symptomen en huilen en rusteloosheid) (Kirjavainen 2003). Van de studiepopulatie had het overgrote deel constitutioneel eczeem, maar helaas wordt het exacte aantal niet opgegeven. Het is een 3-armige studie waarbij 14 kinderen levende Lactobacillus GG kregen, 13 hitte-geïnactiveerde Lactobacillus GG, en 8 het oplosmedium (extensief gehydrolyseerde wei). Het onderzoek werd echter voortijdig afgebroken nadat bleek dat de kinderen die de hitte-geïnactiveerde bacteriën ontvingen, diarree ontwikkelden. Dit verklaart dat de interventieperiode variabel was (van 0,4 – 45 weken; gemiddeld 7,5 weken). In alle groepen was er een afname van de SCORAD. Er was geen duidelijke verschuiving opgetreden wat betreft samenstelling van de darmflora (Kirjavainen 2003). Bij de andere genoemde probioticastudies werd geen analyse naar het effect op de darmflora verricht. Studies zijn beschreven in *bijlage 7, 'evidence'-tabel 15.*

Conclusie

Niveau 2	Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van probiotica bij constitutioneel eczeem. *B Isolauri 2000, Kirjavainen 2003, Rosenfeldt 2003*

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 eczeem. 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 is geen plaats bij de behandeling van constitutioneel eczeem.

HOOFDSTUK 4. PSYCHOSOCIALE GEVOLGEN

Inleiding
In dit hoofdstuk staat de vraag centraal welke de psychosociale gevolgen zijn van constitutioneel eczeem (CE). De werkgroep heeft hieromtrent de volgende uitgangsvragen geformuleerd:

- Welke gevolgen ervaren patiënten met constitutioneel eczeem op somatisch (bv ADL), psychisch en sociaal gebied (bijvoorbeeld 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:
A) met behulp van instrumenten die multidimensionele begrippen meten, bijvoorbeeld 'kwaliteit van leven',
B) 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 *ziektespecifieke* 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 ziektespecifieke gevolgen, zoals bijvoorbeeld jeuk bij huidziekten. Generieke metingen hebben het voordeel dat de impact van verschillende ziekten of ingrepen kunnen worden vergeleken (bijvoorbeeld constitutioneel eczeem 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 *dermatologiespecifieke* en *constitutioneel eczeem-specifieke* metingen. Dermatologiespecifieke vragenlijsten (bijvoorbeeld de DLQI, de Skindex, de DSQL en de DQOLS) kunnen worden gebruikt bij verschillende dermatologische aandoeningen en maken dan ook vergelijkingen hiertussen (bijvoorbeeld constitutioneel eczeem en psoriasis) mogelijk. Constitutioneel eczeem-specifieke metingen zijn meer toegespitst op het vaststellen van de voor constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem, met beide populaties mogelijk is.
Tot op heden wordt weinig systematisch gebruik gemaakt van het aanwezige instrumentarium.

4.1 Gevolgen constitutioneel eczeem op somatisch, psychisch en sociaal gebied

Dit onderwerp is opgesplitst in de volgende deelvragen:
- Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren kinderen met constitutioneel eczeem?
- Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren gezinnen/ ouders met een kind met constitutioneel eczeem?
- Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren volwassenen met constitutioneel eczeem?

De deelvragen zullen hieronder één voor één worden behandeld.

4.1.1 Gevolgen bij kinderen

Uitgangsvraag 41:
Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren kinderen met constitutioneel eczeem?

Inleiding
In de literatuur over de invloed van constitutioneel eczeem op het psychosociaal functioneren van kinderen overheerst al jaren de opinie dat bij een ernstige vorm van constitutioneel eczeem de gevolgen voor de ontwikkeling en het welzijn van het (jonge) kind ingrijpend kunnen zijn (Absolon e.a.1997, Daud 1993, Garralda 1993, Lewis-Jones 1995). Ook op basis van klinische ervaring wordt een dergelijke opinie vaak geformuleerd. Desalniettemin is er nauwelijks empirisch onderzoek naar deze veronderstelling gedaan.

Wetenschappelijke onderbouwing
Het onderzoek dat is verricht naar de gevolgen van constitutioneel eczeem kan worden onderscheiden in kwalitatief en kwantitatief onderzoek. Kwalitatief onderzoek geeft vooral een goede indruk van de *aard* van de gevolgen, terwijl kwantitatief onderzoek daarnaast tevens een indruk geeft van de *ernst* van de gevolgen.
Een goed voorbeeld van een kwalitatieve studie is het recente onderzoek van Chamlin et al. (Chamlin 2004). Zij interviewden 6 ervaren clinici en 23 ouders van 26 kinderen met constitutioneel eczeem (leeftijd tot 6 jaar). De gevolgen voor de kinderen betreffen:
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:* veel ouders leggen hun kind met constitutioneel eczeem beperkingen op, in het bijzonder bij het buiten spelen, zwemmen en in bad gaan. Veel

genoemd werd ook het bedekken of vasthouden van de handen van de kinderen om krabben te voorkomen, met (gevreesde) gevolgen voor het verstoren van normale ontwikkelingsactiviteiten van het kind.

4. *Sociaal functioneren:* meest genoemd zijn het door volwassenen en niet-constitutioneel eczeem kinderen vermijden van contact en spelen met constitutioneel eczeem-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 de kwantitatieve studies wordt dit beeld van de aard van de gevolgen verder ingevuld, *zie bijlage 8, 'evidence'-tabel 1*. In een al wat oudere studie vergeleken Daud et al. 30 jonge kinderen (0-4 jaar) met constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem hadden significant vaker gedragsproblemen, in het bijzonder was sprake van overmatige afhankelijkheid, angsten en slaapproblemen. Er waren geen verschillen in attachment.
Absolon et al. vergeleken 30 kinderen in de schoolleeftijd (5-15 jaar) met constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem-kinderen (50%) scoorde boven de grens voor psychische stoornissen op het gebruikte screeningsinstrument, tegenover 27% in de vergelijkingsgroep. De kinderen met een mild constitutioneel eczeem scoorden niet significant hoger dan de vergelijkingsgroep, de kinderen met een matig of ernstig constitutioneel eczeem wel. Het screeningsinstrument maakt onderscheid tussen emotionele problemen, gedragsstoornissen en hyperactiviteit. Alleen emotionele problemen kwamen bij de constitutioneel eczeem-kinderen vaker voor dan bij de vergelijkingsgroep.

In een drietal onderzoeken is aandacht besteed aan kwaliteit van leven van kinderen met constitutioneel eczeem. Paller et al. namen in hun postenquête onder constitutioneel eczeem-patiënten en hun ouders enkele vragen op over KvL (Paller 2002). Enkele onderzoekers (Chinn 2002, Ben-Gashir 2004) maakten gebruik van een meetinstrument speciaal ontwikkeld voor het meten van KvL van kinderen met dermatologische aandoeningen: de *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI; Lewis-Jones 1995) of de *Infants' Dermatits Quality of Live Index* (IDQOL; Lewis-Jones 2001, Finlay 2001). Het laatstgenoemde instrument is ontwikkeld voor kinderen jonger dan 4 jaar.
Paller et al. stuurden een enquête naar 429 constitutioneel eczeem-patiënten en/of hun ouders (leeftijd tot en met 15 jaar) (Paller 2002). Dit leverde een zeer lage respons op van 11%. De vragen over KvL betroffen invloed op dagelijkse activiteiten, schoolprestaties, sociale activiteiten, sporten en buitenactiviteiten en het slapen. Op alle vragen werden effecten van constitutioneel eczeem vastgesteld, waarbij een duidelijke relatie werd gevonden met de ernst van het eczeem (zoals aangegeven door de kinderen of de ouders).
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 constitutioneel eczeem en KvL.
Ben-Gashir et al. onderzochten KvL bij kinderen met constitutioneel eczeem in een eerstelijnssetting, de leeftijd varieerde van 5 tot 10 jaar (Ben-Gashir 2004). De CDLQI werd twee 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 constitutioneel eczeem (SCORAD). De gemiddelde scores op de CDLQI waren laag, toch trad er een significante verbetering op in KvL tussen beide meetmomenten.

Slaapproblemen worden in de literatuur veelvuldig genoemd. Enkele onderzoeken zijn specifiek gericht op het effect van constitutioneel eczeem op het slapen. De beste studies zijn die van Stores et al. en Reuveni et al. (Stores 1998, Reuveni 1999). Volgens de ouders hebben kinderen met constitutioneel eczeem 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, Monti 1989, Reid 1995).
Stores et al. onderzochten of de door de ouders gerapporteerde slaapproblemen ook te objectiveren zijn bij het daadwerkelijk onderzoeken van de slaap van kinderen met constitutioneel eczeem door middel van polysomnografie. Zij vergeleken de slaap van 20 kinderen met een ernstig constitutioneel eczeem (leeftijd 5-16 jaar) met de slaap van 20 gezonde kinderen (matched controls). De participatie was goed: van de 26 gevraagde constitutioneel eczeem-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 constitutioneel eczeem 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.
Reuveni et al. vergeleken het slapen van14 kinderen met constitutioneel eczeem in remissie (gemiddelde leeftijd 6 jaar) met dat van 9 kinderen die last hadden van snurken (Reuveni 1999). Polysomnografie wees uit dat er geen verschillen waren in totale slaaptijd, effectieve slaaptijd en inslaaptijd. Kinderen met constitutioneel eczeem vertoonden wel meer '*arousals and awakings'* (zie bijlage 1). Het aantal keren krabben per nacht varieerde van 1 tot 18. Er was geen sterke relatie tussen de *'arousals and awakings'* en het krabben: slechts 15% van de *'arousals and awakings'* zou door het krabben worden veroorzaakt.

Specifieke vragen naar de effecten van constitutioneel eczeem voor ADL, werk of school kunnen, vanwege het ontbreken van geschikte studies, niet op basis van wetenschappelijk onderzoek worden beantwoord.

Conclusies

Niveau 2	Constitutioneel eczeem 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. Vanwege beperkingen in de opzet en uitvoering van het verrichte onderzoek is niet duidelijk hoe ernstig deze gevolgen zijn. *B Absolon 1997, Daud 1993* *C Chamlin 2004*

Niveau 3	De studies naar kwaliteit van leven (KvL) suggereren wel een relatie tussen de ernst van het constitutioneel eczeem en de KvL, maar geven geen inzicht in de ernst van de psychosociale gevolgen. Naast KvL-metingen worden geen genormeerde instrumenten gebruikt die psychische klachten in kaart brengen. Bovendien ontbreken in de KvL-studies relevante vergelijkingsgroepen. *B Chinn 2002* *C Paller 2002, Ben-Gashir 2004*

Niveau 2	Enkele specifiek op het slapen gerichte studies tonen aan dat het slaapgedrag van kinderen met constitutioneel eczeem minder verstoord is dan op basis van andere literatuur over de gevolgen van constitutioneel eczeem verwacht zou worden. De meeste aspecten van de slaap blijken niet verstoord, wel is het grote aantal keren wakker worden opvallend, evenals het krabben tijdens de slaap. *B Reuveni 1999, Stores 1998*

Niveau 4	Er zijn geen onderzoeksgegevens die specifiek de gevolgen van constitutioneel eczeem voor ADL, werk of school bestuderen.

Overige overwegingen

De werkgroep meent dat, ondanks het beperkte onderzoek, de psychosociale gevolgen voor kinderen aanzienlijk kunnen zijn, zeker naarmate de ernst van constitutioneel eczeem toeneemt. Op dit moment wordt hier in de klinische praktijk onvoldoende aandacht aan gegeven.

Aanbevelingen

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

4.1.2 Gevolgen bij gezinnen / ouders met een kind met constitutioneel eczeem

Uitgangsvraag 42:
Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren gezinnen / ouders met een kind met constitutioneel eczeem?

Inleiding

Ook het psychosociaal functioneren van het gezin of van de ouders, zeker de moeder, zou nadelig door constitutioneel eczeem worden beïnvloed. In het bijzonder de relatie tussen moeder en kind, zo cruciaal geacht voor een gezonde, normale ontwikkeling, zou onder druk komen te staan. Een veilige, zekere hechting van het kind *(attachment)* zou gevaar lopen. Deze opvattingen vind men zowel in de literatuur, als in de klinische praktijk terug.

Wetenschappelijke onderbouwing

In enkele hiervoor (zie §4.1.1.) reeds beschreven onderzoeken (Absolon 1997, Chinn 2002, Daud 1993) wordt ook gekeken naar de invloed van constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem op het kind (zie §4.1.1) (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 kwalititieve 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). Chamlin et al. onderscheidden vier 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 constitutioneel eczeem 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 hebbben 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 constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem: 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 constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem 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 attachment van kinderen met constitutioneel eczeem was ongestoord.
Absolon et al. onderzochten eveneens de ervaren sociale steun van de ouders, maar vonden geen verschillen tussen ouders met een constitutioneel eczeem-kind en ouders van een kind met een geringe dermatologische aandoening. Zij brachten de psychische gezondheid van de moeders in kaart met een gevalideerd screeningsinstrument en vonden geen verschillen met de controlegroep (*zie bijlage 8, 'evidence'-tabel 2*).
De overige onderzoeken naar het effect van constitutioneel eczeem op het gezin of de ouders (zie Tabel 2) 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* (DFIQ) (Lawson 1998). Dit constitutioneel eczeem-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 DFIQ 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 distress, interne gezinsrelaties en het leven van de verzorgende ouder. Over de betrouwbaarheid van het instrument (interne consistentie of test-hertest betrouwbaarheid) worden geen gegevens gerapporteerd.
De DFIQ is in drie studies gebruikt (Balkrishan 2003, Ben-Gashir 2002, Chinn 2002). Balkirshan et al. vonden bij 49 gezinnen die zich voor behandeling hadden gemeld bij een afdeling dermatologie van een universitaire kliniek vergelijkbare scores als Lawson et al.

(1998): de gemiddelde score was 10. De score op de DFIQ werd door drie predictoren bepaald: ernst van het constitutioneel eczeem zoals ingeschat door de ouders, hun zorgen over de financiële gevolgen van het constitutioneel eczeem en het veelvuldig gebruik van niet-medische voorzieningen voor het constitutioneel eczeem van hun kind.
Ben-Gashir et al. vonden bij hun eerstelijnspopulatie aanzienlijke lagere scores op de DFIQ: 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 constitutioneel eczeem gemeten met de SCORAD.
Chinn et al. vonden in hun interventie-onderzoek in de eerste lijn eveneens lage scores op de DFIQ: mediaanscores van 2 voor de jongere kinderen 3 voor de oudere kinderen (Chinn 2002). Ook zij vonden een significante relatie tussen de DFIQ en ernst van het constitutioneel eczeem (rapportage ouders).
Su et al. maakten gebruik van de *Impact on Family Questionnaire* (IFQ) een generieke gezins KvL-meting en vergeleken hiermee de impact van constitutioneel eczeem 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 subschalen: financiële belasting, gezins / sociale impact, persoonlijke stress en gevoel van controle. Gezinnen met een kind met een matig of ernstig constitutioneel eczeem rapporteerden een grotere impact van de ziekte op het gezin dan gezinnen met een kind met diabetes. De gezinnen met een kind met mild constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem vast te stellen bij 187 gezinnen die zich voor behandeling van constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem geconstrueerde vragenlijst. Wel werd een relatie vastgesteld tussen al deze maten voor welbevinden en ernst van het constitutioneel eczeem, gemeten met de SCORAD.

Conclusies

Niveau 2	Het onderzoek naar de psychosociale gevolgen van constitutioneel eczeem voor het gezin en de ouders is beperkt en de vergelijkbaarheid van de studies is gering, onder andere door het gebruik van verschillende meetinstrumenten. De meeste onderzoeken beperken zich tot KvL-metingen, vaak ziektespecifiek, zonder daarnaast het welzijn of het psychisch functioneren van de ouders met gevalideerde en genormeerde meetinstrumenten in kaart te brengen. In de twee 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	Constitutioneel eczeem heeft effect op de kwaliteit van leven van het gezin / de ouders. De resultaten van de KvL-metingen zeggen echter weinig over de ernst van de invloed van constitutioneel eczeem. Wel is het aannemelijk dat, evenals bij gevolgen van constitutioneel eczeem voor het kind, de ernst van het constitutioneel eczeem een belangrijke predictor is van de ernst van de gevolgen voor het gezin en de ouders. Er zijn verschillen tussen de studies in de eerste versus de tweede lijn; in de eerste lijn zijn de effecten van constitutioneel eczeem op het gezin en de ouders doorgaans gering. *B Absolon 1997, Chinn 2002, Daud 1993, Su 1997* *C Balkrishnan 2003, Ben-Gashir 2002, Warschburger 2004*

Overige overwegingen

Ondanks het geringe en beperkte onderzoek erkent de werkgroep de psychosociale gevolgen van constitutioneel eczeem voor het *gehele* gezin in vergelijking met andere chronische ziekten worden de problemen in het omgaan met chronische huidziekten zoals constitutioneel eczeem nogal eens onderschat, de studie van Su et al. (1997) is hiervoor een indicatie.

Aanbeveling

Gezinnen / ouders met een kind met ernstig constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem) overweging..

4.1.3 Gevolgen bij volwassenen

Uitgangsvraag 43:
Welke gevolgen (aard en omvang) ervaren volwassenen met constitutioneel eczeem?

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 constitutioneel eczeem sprake is van (ernstige) psychische klachten, zoals angst of depressie, ten gevolge van constitutioneel eczeem. Deze studies zullen dan ook afzonderlijk worden beschreven.

Wat zijn de effecten van constitutioneel eczeem op de kwaliteit van leven?

Inleiding

De veronderstelling, aanvankelijk vooral op basis van klinische ervaring, dat de meer ernstige vormen van constitutioneel eczeem een nadelig effect hebben op de kwaliteit van leven is inmiddels veelvuldig onderzocht. Hierbij is vaker gebruik gemaakt van dermatologiespecifieke dan van generieke vragenlijsten. In tabel 3 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 drie studies is aangetoond dat algemene KvL, zoals gemeten met de SF-36, negatief wordt beïnvloed door constitutioneel eczeem (Kiebert 2002, Lundberg 2000, Terreehorst 2002). Laatstgenoemde studie heeft echter geringe zeggingskracht, omdat hier geen afzonderlijke data voor constitutioneel eczeem worden gerapporteerd; het betreft een gemengde groep met atopische aandoeningen (N=224), waarvan 64 patiënten met constitutioneel eczeem, meestal in combinatie met andere atopische aandoeningen. De resultaten in beide 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. Lundberg et al. stelden zelfs op alle dimensies van de SF-36 lagere scores voor KvL vast bij constitutioneel eczeem en psoriasis. Zij vonden geen verschillen tussen constitutioneel eczeem en psoriasis op de SF-36.

Ziektespecifieke KvL is in 10 van de 11 studies (*zie bijlage 8, 'evidence'-tabel 3)* gemeten, waarvan 9 maal met behulp van de DLQI. Ook bij andere dermatologische aandoeningen is de DLQI veel gebruikt, waardoor vergelijkingen tussen KvL bij bijvoorbeeld constitutioneel eczeem en psoriasis mogelijk zijn. Lewis en Finlay geven een overzicht van de studies

waarin de DLQI de afgelopen tien jaar is gebruikt (Lewis 2004). Psychometrische kwaliteiten van het instrument zijn goed (interne consistentie, test-hertest betrouwbaarheid, gevoeligheid voor verandering, validering aan andere gezondheids 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 constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem en psoriasis is in drie studies vergeleken (Augustin 1999, Lundberg 2000, Schmid-Ott 2003). Alleen Augustin et al. vonden een slechtere KvL bij constitutioneel eczeem dan bij psoriasis, in de twee andere studies waren de effecten vergelijkbaar. Ook in de eerstelijnspopulatie van Harlow et al. liggen de scores op de DLQI van patiënten met constitutioneel eczeem en psoriasis dicht bij elkaar (verschillen niet getoetst) (Harlow 2000). Vergelijking met andere dermatologische aandoeningen zijn nauwelijks onderzocht. Alleen Sampogna et al. vergelijken constitutioneel eczeem met een grote groep van diverse huidaandoeningen en vonden een geringer KvL bij constitutioneel eczeem dan bij de andere aandoeningen (Sampogna 2004).
In verschillende onderzoeken is de relatie tussen ernst van constitutioneel eczeem (op uiteenlopende manieren gemeten) en KvL onderzocht. In alle gevallen werd gevonden dat een ernstiger constitutioneel eczeem leidde tot een geringere KvL (Kiebert 2002, Lange 2000, Linnet 2001, Lundberg 2000, Wittkowski 2004).
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 twee andere studies (Bender 2003, Lange2000). 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.
Vermeldenswaard tenslotte is een goed uitgevoerd onderzoek naar het verstoorde slapen van patiënten met constitutioneel eczeem (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 constitutioneel eczeem, 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.

Wat is de prevalentie van psychische klachten bij constitutioneel eczeem?

Inleiding

De psychosociale gevolgen van constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem-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 constitutioneel eczeem is omstreden. Sommigen beschouwen eventuele psychische klachten als een gevolg van constitutioneel eczeem, anderen menen dat psychische klachten leiden tot een ernstiger constitutioneel eczeem.

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 recente 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 constitutioneel eczeem-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).

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 constitutioneel eczeem-patiënten.

In de studies van Gupta et al. (Gupta 1994, Gupta 1998) worden patiënten met verschillende dermatologische aandoeningen vergeleken (*zie bijlage 8, 'evidence'-tabel 4*). Behalve de bevinding dat de ernst van depressieve klachten samenhangt met ernst van de gerapporteerde jeuk, leveren deze studies weinig informatie op over de comorbiditeit van constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem-groep, maar hoeveel constitutioneel eczeem-patiënten een psychische stoornis (depressie, angststoornis of anderszins) hebben wordt niet vermeld.

Hashiro et al. vergeleken constitutioneel eczeem-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 constitutioneel eczeem en stelden vast dat de groep met een mild constitutioneel eczeem op geen enkele meting afweek van de normale controles, de groep met een matig constitutioneel eczeem gaf de meeste psychische klachten. In hoeverre sprake is van psychische comorbiditeit is echter niet te zeggen, omdat de constitutioneel eczeem-groep niet werd vergeleken met een psychiatrisch normgroep en er geen data worden gerapporteerd over psychische stoornissen.

Ook Linnet et al. vergeleken constitutioneel eczeem-patiënten met normale controles en stelden vast dat constitutioneel eczeem-patiënten meer angst en een geringere kwaliteit van leven rapporteerden dan normale controles (Linnet 2001). Het betrof een groep constitutioneel eczeem-patiënten die of onder poliklinische behandeling stond of niet onder

behandeling was (werving via patiëntenvereniging). Een andere somatische aandoening dan constitutioneel eczeem 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 siginificante relatie tussen ernst van constitutioneel eczeem (SCORAD) en angst werd gevonden, wel tussen ernst van constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem-patiënten, stelden Sampogna et al. vast dat 100 van de 419 constitutioneel eczeem-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 drie de domeinen: symptomen, emoties en functioneren) dan de non-cases. Het is niet duidelijk of de ernst van constitutioneel eczeem een relatie heeft met het al dan niet een psychiatrische case zijn.
Wittkowski et al. ondervroegen 125 constitutioneel eczeem-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 constitutioneel eczeem-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 constitutioneel eczeem-patiënten geen geringere zelfwaardering en geen sterkere sociale angst rapporteerden dan de normgroep bestaande uit gezonde controles.

Psychische stoornissen zouden ook iets vaker voorkomen bij constitutioneel eczeem-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).
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 eczeem gelokaliseerd was op zogenaamde gevoelige plaatsen, zoals de genitaalstreeek, 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.

Conclusies m.b.t. de kwaliteit van leven bij constitutioneel eczeem

Niveau 2	Het is aannemelijk dat patiënten met constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem op de KvL is vergelijkbaar met de impact van psoriasis. *B Agustin 1999, Kiebert 2002, Lundberg 2001, Schmid-Ott 2003*

Niveau 2	Een geringere kwaliteit van leven houdt verband met de ernst van constitutioneel eczeem, de ervaren jeuk en de mate van verstoorde slaap. *B Bender 2003, Kiebert 2002, Linnet 2001, Lundberg 2000, Sampogna 2004, Schmid-Ott 2003* *C Lange 2000, Wittkowski 2004*

Conclusies m.b.t. de prevalentie van psychische klachten bij constitutioneel eczeem

Niveau 4	Er is weinig onderzoek naar het voorkomen van psychische klachten en psychiatrische stoornissen onder patiënten met constitutioneel eczeem. De beschreven onderzoeken geven onvoldoende informatie over de ernst van psychische klachten zoals angst en depressie in relatie tot normale controles en tot psychiatrische populaties.

Niveau 4	Over interpersoonlijke problematiek bestaat vrijwel geen onderzoek.

Overige overwegingen

Hoewel op basis van klinische ervaring veelal wordt aangenomen dat de mentale belasting die een chronische huidziekte als constitutioneel eczeem met zich meebrengt leidt tot scores die tussen de normale en psychiatrische normgroep in zitten, is er weinig bewijs om deze veronderstelling te ondersteunen.

Aanbevelingen

Zeker bij volwassenen met ernstiger vormen van constitutioneel eczeem kunnen psychische klachten optreden en is het negatieve effect van constitutioneel eczeem op de kwaliteit van leven aangetoond.

Bij een vermoeden van ernstige psychische problematiek verdient verwijzing naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener (liefst met ervaring op het gebied van constitutioneel eczeem) overweging. Deze kan gebruik maken van gevalideerde vragenlijsten om dit vermoeden te objectiveren. Gelet op de behoefte aan expertise op het gebied van psychosociale problematiek bij constitutioneel eczeem, zowel bij kinderen, de ouders en het gezin als bij volwassenen, is bijscholing van alle betrokken behandelaars gewenst.

4.2 Gevalideerde vragenlijsten

Uitgangsvraag 44:
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 constitutioneel eczeem.

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 constitutioneel eczeem.
De screeningsinstrumenten zijn te globaal om de specifieke problemen waarmee mensen met constitutioneel eczeem worden geconfronteerd, bijvoorbeeld hoe om te gaan met jeuk en krabben of het gevoel van stigmatisering, op te sporen. Wellicht dat dermatologiespecifieke KvL-vragenlijsten in dit opzicht meer geschikt zijn om aan constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem, in aanvulling op de psychosociale anamnese, het best gebruik kan worden gemaakt van gevalideerde psychologische screeningsinstrumenten en dermatologiespecifieke KvL-vragenlijsten.

HOOFDSTUK 5. ARBEID

5.1 Bijdrage werkplek aan ontstaan/verergeren van constitutioneel eczeem

Uitgangsvraag 45:
Welke bijdrage levert de werkplek aan het ontstaan/verergeren van constitutioneel eczeem?

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 / orthoërgisch eczeem.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het aantal studies dat het onderwerp constitutioneel eczeem en werk als specifiek aandachtsgebied heeft is niet groot. Het betreft meestal cohort studies op grond van een beroepsziekteregister of patiëntenpopulaties van ziekenhuizen. De vergelijkingsgroepen bij de onderzoeken met ziekenhuispopulaties betreffen vaak ziekenhuispatiënten zonder constitutioneel eczeem.
Er wordt aangenomen dat irritatieve factoren constitutioneel eczeem kunnen initiëren, verergeren en onderhouden (zie ook hoofdstuk 1.8). 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 eczeem indien in de medische voorgeschiedenis atopische huidafwijkingen zijn opgetreden (Coenraads 1998), indien echter sprake is van louter luchtwegatopie (zoals allergische rinitis) is er geen verhoogd risico op het ontstaan van constitutioneel eczeem (Diepgen 1999).

Een telkens terugkomend en lastig probleem bij het beschouwen van een handeczeem is of het aanwezige eczeem louter als een manifestatie van constitutioneel eczeem kan worden gezien of dat er sprake is van een irritatie eczeem /orthoergisch eczeem. Uit diverse onderzoeken (Cronin 1970, Breit 1972, Rystedt 1985, Diepgen 1994) blijkt dat personen met een voorgeschiedenis van constitutioneel eczeem kunnen werken in arbeidsomstandigheden waarin sprake is van een irritatieve belasting zonder dat het eczeem opnieuw optreedt. In een prospectieve studie bij 1564 nieuwe medewerkers in de automobielindustrie 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%), constitutioneel eczeem (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: constitutioneel eczeem 2.1 (95 % betrouwbaarheidsinterval [BI] 1.4-3.2), nat werk voor meer dan 4 uur/dag: odds ratio = 2.1 (95% BI = 1.4-3.0) en permanent zetten (kappers) meer dan 1 uur/dag: odds ratio = 1.7 (95% BI = 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) constitutioneel eczeem 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 werkgerelateerde gevolgen van constitutioneel eczeem

Conclusies

Niveau 3	Irritatieve factoren versterken het risico op het ontstaan van handeczeem. Bij personen met constitutioneel eczeem verhogen irritatieve factoren het risico op het ontstaan van handeczeem met een factor 4. *C Diepgen 1999, Coenraads 1998*

Niveau 4	Personen met een (aanleg voor) constitutioneel eczeem bij werkcontact met vocht, voedingsmiddelen, irriterende stoffen en mechanische wrijving vallen niet frequenter uit dan personen zonder deze aanleg, maar zijn -bij uitval- wel langer uit het arbeidsproces. *D Kalimo 2004*

Overige overwegingen
Werknemers met een constitutioneel eczeem hebben baat bij minder huidbelastende arbeidsomstandigheden.
In Nederland lopen diverse projecten om de huidige communicatie tussen de curatieve sector en de bedrijfsartsen te stimuleren en zo te komen tot een optimale begeleiding op het gebied van arbeid en gezondheid. Denk hierbij aan het betrekken van bedrijfsartsen bij het opstellen van richtlijnen (evidence-based richtlijnontwikkeling), maar ook aan de pilots die op enkele plaatsen in Nederland lopen ter bevordering van de samenwerking tussen huisarts en bedrijfsarts. Diverse onderzoeken en projecten laten zien dat de huidige onderlinge communicatie op dit vlak verbeterd dient te worden om te komen tot een optimale begeleiding op het gebied van arbeid en gezondheid (Amstel 2000, Buijs 2002). Een goed voorbeeld hiervan is de recentelijk in opdracht van de orde van specialisten ontwikkelde richtlijn arbeidsanamnese voor medisch specialisten (Kremer 2005).

Eczeem is multifactorieel en ontstaat door endogene en/of exogene factoren. Het maken van een onderscheid tussen constitutioneel eczeem en eczeem veroorzaakt door irritatieve factoren kan voor de interventie van mogelijk belang zijn, maar blijkt in de praktijk lastig uitvoerbaar. Hierbij wordt verwezen naar hoofdstuk 1 van deze richtlijn (diagnostiek).

Aanbevelingen

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

Als de zorgverlener en de patiënt samen tot de conclusie zijn gekomen dat de huidbelasting op de werkplek een belangrijke rol speelt bij het eczeem, is het aangewezen om contact op te nemen met de bedrijfsarts om e.e.a. te objectiveren. De bedrijfsarts kan ervoor zorgen dat onderzoek naar huidbelastende 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 huidbelastende arbeidsomstandigheden waardoor verzuim door huidproblemen wordt geminimaliseerd.

5.2 Beroepskeuzeadvisering

Uitgangsvraag 46:
Welke beroepen dienen te worden vermeden voor mensen met constitutioneel eczeem?

Wetenschappelijke onderbouwing

Dickel et al. geven aan dat constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem, risicoberoepen c.q. nat werk beroepen te ontraden en reeds vroeg op school informatie te verstrekken over beroepskeuze in relatie met de aanleg voor constitutioneel eczeem. 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. (1985) bestudeerden het voorkomen van veranderen van beroep. 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 constitutioneel eczeem; groep 2 betrof poliklinische behandelde patiënten vanwege constitutioneel eczeem; 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 1. De verandering van beroep vanwege constitutioneel eczeem

	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 laat zien dat verandering van beroep in de onderzochte groepen voornamelijk heeft plaatsgevonden bij de groepen waar een constitutioneel eczeem 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 recente studie is de invloed van constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem (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 twee groepen. Ofwel: een voorgeschiedenis met constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem in de voorgeschiedenis.

Conclusie

Niveau 2	Personen met constitutioneel eczeem die in hun beroep veel belast worden met nat werk (kappersalon, 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) constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem. 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 beroepskeuzeadvisering voor personen met (ernstig) constitutioneel eczeem nuttig kan zijn en veel toekomstig leed kan voorkomen. De richtlijn zoals geformuleerd door Coenraads et al. kan hiervoor bruikbaar zijn.

Aanbevelingen

Bij de beroepskeuzeadvisering voor mensen met constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem met handeczeem Chronisch handeczeem Verandering van werk vanwege een irritatieve dermatitis
Groep 2	constitutioneel eczeem zonder handeczeem Dyshidrosis Allergische rinitis of astma in beroepen met verhoogd risico voor type I allergie (m.n.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 constitutioneel eczeem worden nat werk beroepen ontraden. Indien er een matig actief constitutioneel eczeem 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.

Noot
De richtlijn van de NVAB “preventie contacteczeem” geeft aan dat bij aanstellingskeuringen, patiënten met een ernstig constitutioneel eczeem worden afgekeurd voor een “nat werk” beroep.

5.3 Werkplekinterventies

Uitgangsvraag 47:
Wat is de bijdrage van werkplekinterventies aan de vermindering van constitutioneel eczeem en welke preventieve interventies op het werk kunnen hieraan ook bijdragen?

Inleiding

Bij het behandelen en verbeteren van een irritatieve dermatitis / orthoergisch 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 het constitutioneel eczeem.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies bekend welk specifiek gericht zijn op werkplekinterventies bij personen met constitutioneel eczeem. Wel zijn er een aantal studies naar werkplekinterventies waarbij een deel van de onderzoekspopulatie constitutioneel eczeem heeft en zijn er studies over constitutioneel eczeem 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 constitutioneel eczeem, 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% van de medewerkers die tijdens hun jeugd behandeld waren voor constitutioneel eczeem.
Er zijn geen RCT's, die specifiek bekijken wat bij personen met constitutioneel eczeem het effect is van huidverzorging en patiëntenvoorlichtingprogramma's op het werk. Coenraads et al. hebben in een RCT met 51 jongvolwassenen aangetoond dat huidverzorging / behandelprogramma's en patiëntenvoorlichtingprogramma's een gunstige invloed hebben op het constitutioneel eczeem. 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 (2004) 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. Ook Kalimo et al. zijn van mening dat een huidverzorgingprogramma 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 constitutioneel eczeem leidt bij 60-70% van de werknemers niet tot volledige remissie van het eczeem. *B Rystedt 1985*

Niveau 4	Het is de werkgroep niet bekend welk aandeel preventieve werkplekinterventies hebben op de vermindering van constitutioneel eczeem. *D Kalimo 2004*

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 huidverzorgingprogramma'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 arbeidshygiënische 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 Bedrijfsgeneeskundie (NVAB) laat zien hoe in de praktijk het streven naar minimale blootstelling vorm kan krijgen.

Aanbeveling

Aangezien vermindering van irritatieve factoren op de werkplek een gunstige invloed heeft op de activiteit van het constitutioneel eczeem, wordt geadviseerd naar minimale blootstelling aan irritatieve factoren te streven. Daarnaast wordt geadviseerd een huidverzorgingprogramma en voorlichtingsprogramma's bij medewerkers met constitutioneel eczeem op te zetten vanwege het te verwachten gunstige effect. Als een voorbeeld voor deze interventies wordt gewezen op de richtlijn "preventie contacteczeem" van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids-en Bedrijfsgeneeskundie (NVAB) handelend over eczeem en werk. (www.artsennet.nl / NVAB) Met betrekking tot reïntegratie 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 het eczeem

5.4 Beschermende maatregelen

Uitgangsvraag 48:

Wat is het effect van handschoenen en crèmes bij constitutioneel eczeem?

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies gevonden over de invloed van het gebruik van handschoenen bij werknemers met constitutioneel eczeem. 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 crèmes voldoende bescherming kunnen bieden bij werknemers met constitutioneel eczeem. Er is wel een overzichtsartikel handelend over het effect van cremes op irritatief contacteczeem. Hierin concluderen Zhai et

al. dat deze crèmes 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 crèmes 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 een constituioneel eczeem.

Niveau 4	De werkgroep heeft geen studies gevonden waarin werd onderzocht of crèmes voldoende bescherming bieden bij medewerkers met constitutioneel eczeem.

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 nitrielrubber 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. Vanwege de latex problematiek worden in veel arboconvenanten afspraken gemaakt om waar mogelijk te werken met non-latex handschoenen, bijvoorbeeld in de schoonmaakbranche.

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 binnenhandschoenen dit vochtprobleem enigszins kan opvangen.

Er zijn crèmes in de handel waarvan gepretendeerd wordt dat zij een volledige barrière kunnen vormen. Afgezien van het feit dat het effect hiervan bij constitutioneel eczeem niet is onderzocht, is het onduidelijk hoe frequent deze crèmes geappliceerd moeten 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 barrière crème nog aanwezig is en de gehele huid bedekt.

Aanbeveling

Aangezien er een positief effect op de activiteit van het constitutioneel eczeem 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.
De werkgroep adviseert om, indien mogelijk, non-latex handschoenen te gebruiken.
Dragen van afsluitende handschoenen, langer dan een kwartier per keer, dient vermeden te worden. De werkgroep beveelt het dragen van katoenen binnenhandschoenen aan.
Het gebruik van specifieke barrière crèmes op het werk wordt niet aanbevolen, wel is het nuttig om beschermende crèmes en zalven te gebruiken die uitdroging van de huid tegengaan.

5.5 Te vermijden allergene producten en/of stoffen

Uitgangsvraag 49:
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 2.

Tabel 2. 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 bovenstaande tabel 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.
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% geclassificeerd 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 geclassificeerde groep. Eveneens bleek er binnen de groep die geclassificeerd was als atopisch er statisch significant niet meer positieve dan negatieve relevantie patch tests aanwezig te zijn. De studie concludeert dat er geen verschil aantoonbaar is in het voorkomen van relevante allergieën tussen de groep geclassificeerd als atopisch en de groep zonder atopie (Klas 1996).
Naast deze twee 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).

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 “atopie 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 vier 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).

Conclusie

Niveau 3	Contact met allergene stoffen geeft kans op het ontwikkelen van contactallergische huidafwijkingen. Er bestaat bij werknemers met constitutioneel eczeem geen hoger risico 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 contactallergene stoffen. Anders is dit voor het krijgen van een type I reactie (urticaria). Hier zijn aanwijzingen dat de kans hierop hoger is bij atopische medewerkers. Ook lijkt de 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 constitutioneel eczeem behoeven geen producten te vermijden die(type IV) contactallergie kunnen geven, maar dienen wel de aangegeven werkinstructies bij het gebruik van een dergelijk product te hanteren. Indien mogelijk wordt aanbevolen contacturticaria te voorkomen bij constitutioneel eczeem. Denk hierbij aan het gebruik van latexvrije handschoenen.

HOOFDSTUK 6. VOORLICHTING EN BEGELEIDING

6.1 Effectiviteit interventies

Uitgangsvraag 50:
Wat is het effect van interventies op het gebied van voorlichting en begeleiding bij constitutioneel eczeem?

Inleiding
Er zijn twee manieren waarop voorlichting en begeleiding wordt gegeven; groepsvoorlichting en -begeleiding en individuele voorlichting en begeleiding. Aangezien de opzet en de effectiviteit anders is voor beide manieren worden ze hieronder apart besproken. Eenmalige voorlichtingsbijeenkomsten voor grote groepen waarbij informatie-overdracht het primaire doel is, worden buiten beschouwing gelaten.

6.1.1 Groepsvoorlichting en -begeleiding

Inleiding
In Duitsland is veel ervaring opgedaan met groepsprogramma's voor patiënten met constitutioneel eczeem of hun ouders gericht op vermindering van eczeem en vermindering van exacerbaties (Diepgen 2003). Ook in Nederland zijn er op verschillende plaatsen initiatieven hiertoe geweest.

Wetenschappelijke onderbouwing
In de literatuur worden drie studies gevonden waarbij het effect van groepseducatie is onderzocht (Staab 2002, Coenraads 2001, Ehlers 1995). De toegepaste interventieskomen redelijk met elkaar overeen. De doelgroep en de effectmaten vertonen grote verschillen. De studies zijn beschreven in *bijlage 9, 'evidence'-tabel 1*.

Interventies
Groepsprogramma's zijn hoofdzakelijk gebaseerd op cognitief-gedragstherapeutische principes. In grote lijnen zijn vier soorten interventies te onderscheiden:
- Informatie en educatie over constitutioneel eczeem
- Cognitief-gedragstherapeutische interventies gericht op jeuk-krab-problematiek
- Cognitief-gedragstherapeutische interventies gericht op algemene psychosociale problematiek.
- Cognitief-gedragstherapuetische interventies gericht op relaxatie"

Het aantal bijeenkomsten varieert van zes (Staab 2002) tot tien (Coenraads 2001) en twaalf keer (Ehlers 1995).

Doelgroep
De doelgroepen verschillen in leeftijd. Een studie betreft een scholing voor ouders van kinderen met matig tot ernstig eczeem (Staab 2002), een studie betreft jong volwassenen (Coenraads 2001) en een betreft volwassenen (Ehlers 1995).

Effectmaten
De ernst van het eczeem is in alle studies als effectmaat meegenomen, twee keer is hiervoor de SCORAD als meetinstrument gebruikt. Ehlers (1995) gebruikt een eigen lijst. Verder worden verschillende effectmaten gebruikt als coping (Coenraads 2001, Ehlers 1995) kwaliteit van leven (Staab 2002, Coenraads 2001), medische consumptie (Staab 2002, Coenraads 2001), toepassen therapie (Staab 2002, Coenraads 2001, Ehlers 1995), jeuk en krabben (Ehlers 1995) en angst en depressie (Ehlers 1995). Voor al deze effectmaten zijn verschillende meetinstrumenten gebruikt.

Staab et al. (2002) voerden een prospectieve RCT uit. De studie betrof ouders van kinderen in de leeftijd van vijf maanden tot twaalf jaar, met minstens vier maanden matig tot ernstig eczeem (N=204). De interventiegroep (N=93) kreeg een gestructureerd educatieprogramma aangeboden, de controlegroep (N=111) kwam op een wachtlijst om de training na een jaar te kunnen volgen.
Het educatieprogramma bestond uit zes sessies van twee uur, gegeven door kinderarts, psycholoog en diëtist. Medische, psychologische en voedingsaspecten werden behandeld met als belangrijkste doel om de opgedane kennis te kunnen toepassen in de dagelijkse praktijk.
De eerste meting vond plaats voor aanvang van het programma, de tweede meting een jaar na aanvang. Aan de tweede meting werkten 72 van de 93 ouders van de interventiegroep mee (77%) en 73 van de 111 ouders van de controlegroep (66%). De groep uitvallers vertoonde geen significante verschillen ten opzichte van de deelnemers op het gebied van demografische gegevens en ernst van het eczeem bij aanvang.
De primaire effectmaten zijn ernst van het eczeem (SCORAD), behandelingsgewoonten en kosten van de behandeling (eigen vragenlijst), kwaliteit van leven (eigen ziektespecifieke lijst en generieke Duitse vragenlijst ´daily life´) en coping strategieën (Duitse vragenlijst ´The Trier Scales of Coping´).
Bij de tweede meting is de ernst van het eczeem in beide groepen aanmerkelijk afgenomen en deze afname is niet statistisch significant verschillend tussen de twee groepen. Op de baseline had de interventiegroep een SCORAD index van 44 (SD±17) en de controlegroep een SCORAD index van 42 (SD±15). Na een jaar was de gemiddelde afname van de SCORAD index in de interventiegroep 20 punten en in de controlegroep 16 punten.Wat betreft de behandelingsgewoonten bleek de dagelijkse huidverzorging in de educatiegroep na een jaar beter te worden toegepast. Bij aanvang gaf 88% in de interventiegroep aan dagelijkse huidverzorging toe te passen en 89% in de controle groep. Na een jaar paste 82% in de interventiegroep de dagelijkse huidverzorging nog toe en 67% in de controlegroep. De educatiegroep gebruikte bij verergering van eczeem vaker corticosteroïden (toename 35% naar 65%) en antiseptica (van 10% naar 19%) dan de controlegroep (33% naar 38% voor corticosteroïd gebruik en van 19 naar 7% voor toepassing antiseptica). Beide groepen maakten minder vaak gebruik van alternatieve

behandeling, de daling van het gebruik was in de educatiegroep duidelijk sterker. Aan het begin van de studie gaf 56% in de interventiegroep aan dat ze het afgelopen jaar alternatieve hulp hadden gezocht en 64% in de controlegroep. Na een jaar is dit in de interventiegroep gedaald naar 26% en in de controlegroep naar 51%. In kwaliteit van leven zijn geen duidelijke verschillen tussen beide groepen aangetoond. Staab et al. geven aan dat er een trend zichtbaar is in toename van vertrouwen in de medische behandeling door de educatiegroep (Staab 2002). Bij de copingstrategieën hebben Staab et al. een trend waargenomen in afname van een ineffectieve copingstijl gekenmerkt door cognitieve vermijding van problemen als gevolg van de ziekte.

Ehlers et al. vergeleken het effect van de volgende vier groepsbehandelingen voor volwassenen (N=113) in een periode van twaalf weken: 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) (Ehlers 1995). De vier groepen werden vergeleken met een groep (N=24) die de standaard medische zorg ontving (SMC). Deze laatste groep is niet in de randomisatie meegenomen.
De effectmaten zijn ernst eczeem (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 jeukgerelateerd gedrag), stress en coping (Marburger AD vragenlijst), angst (STAI) en depressie (CES-D). De eerste meting vond plaats voor aanvang van de behandeling, de tweede meting na twaalf weken en de derde meting na een jaar.
Na een jaar lieten de groepen die psychologische interventies hadden ontvangen (AT, BT DEBT) een significant sterkere verbetering van de huid zien, minder gebruik van lokale steroïden en een lagere krabfrequentie. Verder zijn er geen significante verschillen gevonden tussen de groepen. Wel zijn er enige trends zichtbaar die een lichte voorkeur laten zien voor de combinatie van het educatieprogramma en cognitieve gedragstherapie.

Coenraads et al. onderzochten het effect van intensieve multidisciplinaire dagbehandeling, tien dagen gedurende twee weken, in groepen van vijf jong volwassenen met matig tot ernstig eczeem (Coenraads 2001). De intensieve dagbehandeling hield interventies in als educatie over eczeem (diagnose en behandeling) en huidverzorging, stressmanagement, ontspanningsoefeningen en krabbeheersing. Na randomisatie werd een behandelingsgroep (N=31) vergeleken met een controlegroep (N=22) die standaardzorg ontving. De controlegroep kwam op een wachtlijst en kreeg na negen maanden de gelegenheid om alsnog de groepsbijeenkomsten bij te wonen. Twee patiënten uit de controlegroep zijn gestopt tijdens de studie.
De eerste meting vond plaats voor aanvang behandeling, de tweede meting tien weken na start behandeling en de derde lange termijn effectmeting na 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 emolliens (registratie patiënt) en ernst eczeem (SCORAD).
De experimentele groep liet een significant betere coping met eczeem zien na 10 en na 40 weken. Bij de experimentele groep was het ziekteverzuim na 10 weken lager dan bij de

controlegroep. Na 40 weken was er geen significant verschil meer zichtbaar. Het aantal medische consulten liet geen verschil zien, de duur van de consulten was wel korter bij de experimentele groep. Een laatste significant verschil is dat de experimentele groep meer emolliens gebruikt in de dagelijkse huidverzorging dan de controlegroep.

6.1.2 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 constitutioneel eczeem 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 drie studies gevonden naar de effecten van individuele voorlichting en begeleiding aan patiënten met eczeem (of aan hun ouders) in aanvulling op de standaard consulten bij de dermatoloog (*zie bijlage 9, 'evidence'-tabel 2*). Deze studies beschrijven onderzoek naar het effect van een bezoek aan een verpleegkundige als aanvulling op consulten bij de arts, in vergelijking met standaard consulten. 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 eczeem en beïnvloedende factoren. Verder wordt de uitvoering van de behandeling en huidverzorging doorgenomen en de patiënt krijgt praktische informatie over onder meer vervolgbehandeling en patiëntenvereniging.

Chinn et al. (2002) onderzochten het effect van een eenmalig consult bij een nurse practitioner op de kwaliteit van leven van kinderen met constitutioneel eczeem (tussen 0,5 en 16 jaar) en de impact van de ziekte op hun familie. Kinderen met eczeem werden uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek en werden gerandomiseerd in de controlegroep of de interventiegroep. De effectmaten impact op familie (FDI) en kwaliteit van leven (IDQOL of CDQLI) werden net voor de interventie gemeten en vergeleken met scores vier weken en twaalf weken na de interventie. 235 Patiënten uit de eerste lijn werden geïncludeerd, 197 patiënten namen deel aan het gehele onderzoek. Er is geen statistisch significant verschil gevonden bij zowel kwaliteit van leven als familie impact tussen de interventie- en de controlegroep. Een reden hiervoor kan zijn dat het eczeem bij aanvang van de studie al mild was en tevens waren de effecten op kwaliteit van leven en impact op de familie bij aanvang minimaal.

Gradwell et al. voerden een pilotstudie uit waarin de impact van een verpleegkundig consult in aanvulling op de standaardzorg werd onderzocht (Gradwell 2002). Nieuwe patiënten (vanaf 14 jaar) met eczeem of psoriasis werden geïncludeerd (N=66) en kwamen na randomisatie in de controle groep (standaardzorg, N=33) of de interventiegroep (consult verpleegkundige direct na bezoek aan arts, N=33). In beide groepen zijn vijf patiënten uitgevallen. De primaire effectmaat was kwaliteit van leven (DLQI), secundaire effectmaten

waren kennis van het eczeem (eigen vragenlijst) en het aantal consulten (in 1e en 2e lijn). Meetmomenten voor kwaliteit van leven: vlak voor de interventie en na zes weken. Het meetmoment voor de secundaire effectmaten was zes weken na de interventie. Er is geen onderscheid gemaakt in patiënten met eczeem en patiënten met psoriasis. Beide groepen lieten verbetering in kwaliteit van leven zien na zes weken. De interventiegroep had betere kennis van de toepassingsduur van de zalven (100% interventiegroep; 85% controlegroep).Verder wist de interventiegroep (89%) beter dan de controlegroep (58%) hoe ze aan een herhalingsrecept konden komen en hoe ze een controleafspraak moesten maken (96% interventiegroep / 54% controlegroep). 33% Van de vervolgafspraken bij de dermatoloog werden door de interventiegroep afgezegd in tegenstelling tot geen enkele afspraak van de controlegroep.

Broberg et al. includeerden 50 ouders van kinderen met eczeem voor een gerandomiseerd onderzoek (Broberg 1990). De controlegroep ontving de standaardzorg door de dermatoloog. De interventiegroep bezocht na het consult bij de dermatoloog een verpleegkundige voor informatie en praktische training gedurende twee uur. De ouders en kinderen uit beide groepen bezochten de dermatoloog in drie maanden vier keer. Tijdens deze routine consulten werd gezamenlijk een vragenlijst ingevuld met onder meer vragen over de medische historie, ernst eczeem en jeuk (eigen niet gevalideerde vijf-punts scoringsschalen) en gebruik corticosteroïden (wegen). Van de 50 ouders zijn er acht uit de studie gevallen. Beide groepen lieten een sterke verbetering van het eczeem zien, de verbetering was significant groter in de interventiegroep. De gemiddelde eczeem score bij het eerste bezoek was bij de interventiegroep 26.4 en bij controlegroep 21.3. Na drie maanden was de gemiddelde eczeemscore bij de interventiegroep 5.9 en bij de controlegroep 8.1. De interventiegroep gebruikte significant meer corticosteroïden in de behandeling van het eczeem ($P<0.001$). Bij deze pilotstudie kan voorzichtig worden gezegd dat een bezoek aan de verpleegkundige therapietrouw verhoogt.
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.

Conclusies

Niveau 2	Hoewel er maar enkele kleine studies naar het effect van groepsvoorlichting zijn verricht en deze studies bovendien moeilijk te vergelijken zijn, zijn er aanwijzingen dat groepsvoorlichting en – begeleiding, waarbij educatie wordt gecombineerd met cognitieve gedragstherapie en relaxatie, bij zowel ouders van jonge kinderen als bij (jong-) volwassenen met constitutioneel eczeem: - goede toepassing van huidverzorging bevordert - effectief reageren op exacerbaties bevordert *B Staab 2002, Coenraads 2001, 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 eczeem - het gebruik van emollientia verhoogt - de praktische kennis op het gebied van maken van afspraken en regelen van herhalingsrecepten verbetert *B Chinn 2002, Gradwell 2002, Broberg 1990*

Niveau 4	Er zijn de werkgroep geen onderzoeken bekend die de effecten van groepsinterventies vergelijken met de effecten van individuele interventies.

Overige overwegingen

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, 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 het eczeem en de gevolgen van het eczeem op het dagelijks leven aan bod kunnen komen.

Een voordeel van groepsvoorlichting is de mogelijkheid tot lotgenotencontact. Voor veel patiënten met een chronische ziekte zoals constitutioneel eczeem is lotgenotencontact belangrijk. Dit lotgenotencontact hoeft volgens de werkgroep niet door de zorgverlener te worden geïnitieerd. Een patiëntenvereniging als de Vereniging van 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 constitutioneel eczeem.

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.

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

6.2 Therapietrouw

Uitgangsvraag 51:
Welke factoren beïnvloeden de therapietrouw bij mensen met constitutioneel eczeem?

Inleiding

De behandeling van constitutioneel eczeem bestaat hoofdzakelijk uit dermatocortiosteroïden. Het is bekend dat patiënten, aangemoedigd door omgeving en media, vaak angstig zijn voor de bijwerkingen en daarom niet goed behandelen (Charman, 1999). Er is echter weinig onderzoek gedaan naar therapietrouw en de zogenaamde corticofobie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn twee studies gevonden waarin onderzocht is welke factoren de therapietrouw kunnen beïnvloeden. In beide studies is de therapietrouw geëvalueerd aan de hand van vragenlijsten (*zie bijlage 9, 'evidence'-tabel 3)*.

Ohya et al. hebben een vragenlijst verspreid onder 258 moeders van kinderen met eczeem die een ziekenhuis bezochten (Ohya 2001). De vragenlijst bevatte onderwerpen over therapietrouw, houding ten opzichte van het gebruik van dermatocorticosteroïden, psychosociale en demografische onderwerpen. 205 Vragenlijsten werden geretourneerd (80%) en correlaties zijn berekend. Ohya et al. bemerken in hun studie dat de angst voor dermatocorticosteroïden geen significant verband heeft met therapietrouw (Ohya 2001). Deze bevinding gaat in tegen bestaande veronderstellingen. Wel wordt gevonden dat de goede arts - patiënt relatie de sterkste voorspeller is van therapietrouw 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. Charman et al. bemerken dat 72,5% van de 200 ondervraagde volwassenen met constitutioneel eczeem zich inderdaad zorgen maken om de bijwerkingen van de dermatocorticosteroïden (onder meer het dunner worden van de huid en de evt. lange termijn effecten). 24% Van deze groep mensen 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.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat veel mensen met constitutioneel eczeem bezorgd zijn over bijwerkingen van dermatocorticosteroïden. Bezorgdheid over bijwerkingen kan van invloed zijn op de therapietrouw. *C Charman 2000, Ohya 2001*

Niveau 3	Een goede arts-patiënt relatie (ervaren door ouders) bevordert therapietrouw. *C Ohya 2001*

Overige overwegingen

Therapietrouw of compliance is een veel gebruikt begrip in de gezondheidszorg. Een patiënt die therapietrouw is volgt de voorschriften van de arts exact op: *de patiënt doet wat de dokter zegt* (Cork 2003). Inmiddels is duidelijk geworden dat de patiënt de voorschriften van de arts vaak niet op volgt (WHO 2003). Dit kan voorkomen worden doordat zorgverlener en patiënt in gezamenlijk overleg besluiten nemen over de behandeling. Dit wordt ook wel *concordance* genoemd. Hierbij is heldere en eenvoudige informatie over de werking, bijwerking en toepassing van zalven essentieel voor therapietrouw en veilig gebruik.
Een goede samenwerkingsrelatie tussen arts en patiënt is dus van belang.

Therapietrouw wordt zelden gebruikt als effectmaat in wetenschappelijk onderzoek bij mensen met constitutioneel eczeem. De studies beschreven in paragraaf 6.1 gebruiken het begrip therapietrouw 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 therapietrouw. Uit de studies blijkt dat patiënten met constitutioneel eczeem hun voorgeschreven therapie vaak niet goed toepassen. Deze bevindingen komen overeen met de mening van deskundigen en informatie uit opiniërende artikelen. Hierbij genoemde redenen voor gebrek aan therapietrouw zijn: angst voor bijwerkingen van dermatocorticosteroïden (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).

Aanbeveling

Voor een goede therapietrouw is het van belang dat de arts en patiënt samen aan een goede relatie werken, waarbij de behandeling in samenspraak met de patiënt wordt vastgesteld. Goede, eenduidige uitleg over werking en bijwerking 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 eczeem.

LITERATUUR

- Aaronson NK, Muller M, Cohen PDA, Essink-Bot ML, Fekkes M, Sanderman R et al. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 health survey in community and chronic disease populations. J Clin Epidemiol 1998;51:1055-68.
- 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.
- Achten G, Bourlond A, Haven E, Lapière CM, Piérard J, Reynaers H. Etude du bufexamac crème et du bufexamac onguent dans le traitement de diverses dermatoses. Dermatologic 1973;146:1-7.
- Aertgeers P, Albring M, Klaschka F, Nasemann T, et al. Vergleichende Prüfung von kamillosan Crème gegenüber steroidalen (0,25% hydrocortiosnm 0,75% fluocortnbutylester) and nichtsteroidalen (5% bufexamac) Externa in der Erhaltungstherapie von Ekzemerkrankungen. Z Hauterkr 1985;60:270-7.
- 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.
- Al Hadithy AFY, de Boer NKH, Derijks LJJ, Escher JC, Mulder CJJ, Brouwers JRBJ. Thiopurines in inflammatory bowel disease: pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. Digestive Liver Dis 2005;37:282-97.
- Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szefler SJ: Inhaled corticosteroïds: past lessons and future issues. J Allergy Clin Immunol 2003;112:S1-40.
- Amstel RJ, Buijs PC. Voor verbetering vatbaar: Deel 2. Medisch specialisten over hun samenwerking met bedrijfsartsen bij sociaal medische begeleiding. Hoofddorp: TNO Arbeid; 2000.
- 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.
- Anonymus. Heeft het RAST -onderzoek bij jonge kinderen zin? Ned Tijdschr Geneeskd 1984;128:1013-1014.
- 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.
- Atherton DJ, Carabott F, Glover MT, Hawk JL. The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents. Br J Dermatol 1988 Jun;118:791-5.
- Atherton DJ, Soothill JF, Elvidge J. A controlled trial of oral sodium cromoglycate in atopic eczema. Br J Dermatol 1982;106:681-685.
- Atherton DJ, Soothill JF, Sewell M, Wells RS, Chilvers CED. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic dematitis. Lancet 1978;1:401-3.
- Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglans K, Amon U. Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualität-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis. Hautartz 1999;50:715-22.

- Bäck O, Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:34-38.
- Balkrishan 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.
- 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.
- Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, Eichenfield LF et al. 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 programma. Br J Dermatol 2004;150:96-102.
- Beatty PE, Lewis-Jones MS. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol 2003;28:549-53.
- 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.
- 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.
- Bendsoe N, Bjornberg A, Asnes H. Itching from wool fibres in atopic dermatitis. Contact Dermatitis 1987;17:21-2.
- 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.
- 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.
- Ben-Gashir MA. Relationship between quality of life and disease severity in atopic dermatitis / eczema syndrome during childhood. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3: 369-73.
- 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.
- Berndt U, Hinnen U, Iliev D, Elsner P. Role of the atopy score and single atopic features as risk factors for the development of hand eczema in trainee metal workers. Br J Dermatol 1999;140: 922-924.
- Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem 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
- Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-jones S, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. J Am Acad Dermatol 1996; 34:1016-21.
- 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.
- Berth-Jones J, Graham-Brown RAC. Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. Lancet 1993;341:1557-1560.
- Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et.al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Br J Dermatol 2002;147:324-330.

- Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. Br.J.Dermatol. 1996;135 :25-30.
- 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.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.
- Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. J Pediatr 1990;117:561-7.
- Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer 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.
- 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.
- Bos J, Van Leemt EJM, SillevisSmit JH. The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. Exp Dermatol. 1998 ;7: 132-138.
- Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. J All Clin Immunol 2002;110:304-9.
- 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.
- Braae Olesen AB, Bang K, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Development and validation of a questionnaire for diagnosing atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 2001;81:277-281.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd completely revised edition. Berlin: Springer Verlag; 2000
- Breit R, Leutgeb C, Bandmann HJ. Zum neurodermitischen Handekzem. Arch Dermatol Res 1972;244:353-354
- Breuer K, 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.
- Broberg A, Kalimo K, Lindblad B, Swanbeck G. Parental education in the treatment of childhood atopic eczema. Acta Derm Venereol 1990;70:495-9.
- 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.
- Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Lokale immunosuppressiva zoals tacrolimus en pimecrolimus bij de behandeling van constitutioneel eczeem. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149;1096-100.

- Buckley DA, Baldwin P, Rogers S. The use of azathioprine in severe adult eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998;11:137-140.
- 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.
- 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.
- Bunker CB, Neill S, Staughton RC. Topical tacrolimus, genital lichen sclerosus, and risk of squamous cell carcinoma. Arch Dermatol 2004;140:1169-.
- Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. J Pediatr 1998;132:132-6.
- Buske-Kirschbaum A, Fischbach S, Rauh W, Hanker J, Hellhammer D: Increased responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis to stress in newborns with atopic disposition. Psychoneuroendocrinology 2004;29:705-711.
- Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Hollig H, Morschhauser E, Hellhammer D: Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4245-4251.
- 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.
- Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. Pediatrics 2004; 114: 607-11.
- Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. Arch.Dermatol. 2000;136: 763-769.
- 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.
- Charman CR, Venn AJ, Williams HC. Measurement of body surface area involvement in atopic eczema: an impossible task? Br J Dermatol 1999;140: 109-111.
- Charman CR, Venn AJ, Williams HC. Reliability testing of the six area six sign atopic dermatitis severity scale. Br. J. Dermatol 2002;146:1057-1060.
- Charman CR, Williams H. Dermatologists' perceived safety of topical steroids in children with atopic eczema. Br J Dermatol 2001;145:127.
- 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.
- Christiansen JV, Gadborg E, Klieter I, Ludvigsen K, et al. Efficacy of bufexamac (NFN) cream in skin diseases. Dermatologica 1977;154:177-84.
- Cleveringa JP, Dirven-Meijer PC, Hartvelt-Faber G, Nonneman MMG, Weisscher P, Boukes FS. NHG-Standaard Constitutioneel eczeem. Huisarts Wet 2006:49(9):458-65.
- 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.

- 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.
- Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. Lancet 1994;343:1249-1252.
- 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.
- Costa C, Rilliet A, Nicolet M, Saurat JH. Scoring atopic dermatitis : the simpler the better? Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;69:41-45.
- Crofford LJ: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. Endocrinol Metab Clin North Am 2002;31:1-13.
- Cutolo M, Foppiani L, Minuto F: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis impairment in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. J Endocrinol Invest 2002;25:19-23.
- Dahl RE, Bernhisel-Broadbent J Scanlon-Holford S, Sampson HA, Lupo M. Sleep disturbances in children with atopic dermatitis. Arch Pediatr Adolsc Med 1995;149:856-60.
- Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. Clin Exp Dermatol 2000;25:544-551.
- Darsow U, Ring J. Atopic patch test. Atopic eczema and allergy. Hautartz 2003;54:930-6.
- 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.
- Darsow U, Vieluf D, Ring J. The atopy patch test: in increased rate of reactivity in patients who have an air-exposed pattern of atopic eczema. Br J Dermat 1996;135:182-186.
- 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.
- Daud LR, Garralda ME, David TJ. Psychosocial adjustment in preschool children with atopic eczema. Arch Disease Childhood 1993;69:670-6.
- 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.
- Davies RR, Noble WC. Dispersal of bacteria on desquamated skin. Lancet 1962;2:1295-1297.
- Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. 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(1):39-43.

- 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.
- Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. 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.
- 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 ,Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. Int Arch Occup Environ Health 1999;72:496-506.
- Diepgen TL, Schmidt A, Kresken J. Prävention berufsbedingter Handekzeme durch Hautschutzmassnahmen- Ergebnisse einer betrieblichen Interventionsstudie. Arbeitsmed.Sozialmed. Umweltmed 2004;39:307-314.
- 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
- Diepgen TL, Stabler A, Hornstein OP.Textile intolerance in atopic eczema--a controlled clinical study. Z Hautkr 1990;65:907-10.
- Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:278-286.
- Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, Simon JC. Pilotstudie zur Dosisfindung bei der bei akut exazerbierten atopischen Dermatitis. Hautarzt 2001 May;52:423-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics 1998;101:E8.
- Emerson R, Charman CR, Williams HC. The Nottingham eczema severity score: preliminary refinement of the Rajka and Langeland grading. Br J Dermatol 2000;142:288-297.
- European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Dermatology 1993';186:23-31.
- 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.

- Ewing CI, Ashcroft C, Gibbs ACC, Jones GA, Connor PJ, David TJ. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. Brit J Dermatol 1998;138:1022-1029.
- Fairris GM, Perkins PJ, Lloyd B, Hinks L, Claytoon BE. The effect on atopic dermatitis of supplementation with selenium and vitamine E. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;69:359-362.
- Farmacotherpeutisch kompas. College van zorgverzekeringen, Roto Smeets: Utrecht; 2005.
- FDA Public Health Advisory. Elidel (pimecrolimus) Cream and Protopic (tacrolimus) Ointment. March 10, 2005. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel_protopic.htm.
- Finlay AY, Kahn GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994; 19: 210-6.
- Fischer G. Compliance problems in paediatric atopic eczema. Australas J Dermatol 1996; 37 Suppl 1:10-13
- 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
- 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.
- 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;46:387-393.
- Furue 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.
- Furuhashi M, Sugiara K, Katsumata Y, Oda H, Murase Y, Imaai N. Cord blood IgE against milk and egg antigens. Biol Neonate 1997;72:210-215.
- G-24: Berufsgenossenschaftlicher Grundsatz für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Gentner, Stuttgart: Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin;1996.
- G24: Hauterkrankungen (mit ausnahme von hautkrebs). Gentner, Stuttgart: Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin;1996.
- 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 ininfancy. J Allergy Clin Immunol 2004;113:307-14.
- 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.
- Granlund H, Erkko P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, Reitamo S. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 2001;81:22-7.

- Granlund H, Erkko P, Sinisalo M, Reitaom S. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. Br J Dermatol 1995;132:106-112.
- 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.
- 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 mofetil. Br J Dermatol 1999;141:175-6.
- Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. Arch Dermatol 2001;137:870-3.
- 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.
- Gupta M, Gupta A, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: A study of prutitis 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.
- Gupta M, Gupta A. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders. Am J Clin Dermatol 2003; 4:833-42.
- Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a propective follow-up to 7 years of age. Allergy 2000;55:240-5.
- Gutgesell C, Heise S, Seubert A, Stichtenoth DO, Frolich JC, Neumann C. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores. Br J Dermatol 2002;147:914-919.
- 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.
- Habib, S. & Morrissey, S. A, Stress management for atopic dermatitis. Behaviour Change. 1990; 16: 226-236.
- 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 Yournal 2004;45:803-809.
- 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.
- Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1980;92:S44-S47.
- Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. Exp Dermatol 2001;10:11-18.
- 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.

- 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.
- Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. Ann Allergy 1993;70:127-133.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hashiro M, Okumura M. Anxiety, depression and psychosomatic symptoms in patients with atopic dermatitits: comparison with normal controls ans among groups of different degrees of severity. J Dermatol Science 1997;14:63-7.
- Hattevig G. Sensitization and type I allergy in infants and children [dissertation]. Linköping University;1989.
- Heddle RJ, Soothill JF, Bulpitt CJ, Atherton DJ. Combined oral and nasal beclomethasone diproprionate in children with atopic eczema: a randomised controlled trial. Br Med J (Clin Res Ed)1984;289:651-654.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hill DJ, Hosking CS. Food allergy and atopic dermatitis in infancy: an epidemiologic study. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:421-7.
- Hill DJ, Lynch BC. Elemental diet in the management of severe eczema in childhood. Clin Allergy 1982;12:313-5.
- Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. J Pediatr 2003;142:155-62.
- Hoare C, Li Wan PA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technol Assess 2000;4:1-191.
- 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.
- 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.

- Høst A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:S1-S36.
- Høst A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. Ann Allergy Astma Immunol 2002;89:33-7.
- 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.
- Imai S, Takeuchi S, Mashiko T. [Seasonal changes in the course of atopic eczema]. Hautarzt 1987;38:599-602.
- 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.
- Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin Exp Allergy 2000;30:1604-1610.
- Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. J All Clin Immunol 1996; 97:9-15.
- Jekler J, Larko O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. J Am Acad Dermatol 1990;22:49-53.
- Jeep S, Kirchhof E, O Çonnor A, Kunkel G. Comparison of the Phadebas RAST with the Phadia CAP system for insect venom. Allergy 1992;47:212-217.
- Jekler J, Larko O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. J Am Acad Dermatol 1990;22:49-53.
- Jekler J, Larko O. UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: a paired-comparison study. Br J Dermatol 1991;125:569-72.
- Jekler J. Phototherapy of atopic dermatitis with ultraviolet radiation. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1992;171:1-37.
- Johansson GO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-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.
- 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.
- 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.
- Juto P, Engberg S, Winberg J. Treatment of severe infantile atopic dermatitis with a strict elimination diet. Clin Allergy 1978;8:492-500.
- Kaila M, Isolauri E. Diagnosis of cow's milk allergy: open or blinded? J Allergy Clin Immunol 1997;100:714-5.
- Kalimo K, Lammintausta K. The role of atopy in working life, condensed handbook of occupational dermatology. Heidelberg: Springer; 2004.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilomi H, Koekinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001;357:1076-79.

- Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 2005;54:1121-5
- 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.
- Kanwar AJ, Dhar S, Kaur S. Evaluation of minor clinical features of atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 1991;8:114-116.
- 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.
- Kaufmann R, Folster-Holst R, Hoger P, Thaci D, Loffler H, Staab D, et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1183-8.
- Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Br J Dermatol 2003;148:1212-1221.
- Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarrat M, Pariser D, Stewart D et al. Comparison of pimecrolimus cream 1% and tacrolimus ointment 0.03% in pediatric patients with atopic eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:P20-31.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kimata H. Latex allergy in infants younger than 1 year. Clin Exp Allergy 2004;34: 1910-1915.
- Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. J Ped Gastroent Nutr 2003;36:223-227.
- 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.

- 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.
- Kort WJ de, van Weelden H. Bath psoralen-ultraviolet A therapy in atopic eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14:172-4.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kowalzick L, Kleinheinz A, Weichenthal M, Neuber K, Kohler I, Grosch J, et al.. Low dose versus medium dose UV-A1 treatment in severe atopic eczema. Acta Derm Venereol 1995;75:43-5.
- Krämer U, Weidinger S, Darsow U, Möhrenschlager 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.
- 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.
- Kristmundsdottir F, David TJ: Growth impairment in children with atopic eczema. J R Soc Med 1987;80:9-12.
- 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.
- Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schopf E. 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, Grabbe S, Meffert H, Sonnichsen N, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. J Am Acad Dermatol 1998;38:589-93.
- Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology 1997;195:10-19.
- 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.
- Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. Br J Dermatol 1998;139:763-6.
- 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.

- Lathi A. Immediate contact reactions. In: Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Benezra C (eds). Textbook of contact dermatitis. Berlin: Springer; 1995.
- Lawson V, Lewis-Jones M, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatits Family Impact Questionnaire. Br J Dermatol 1998;138:107-13.
- 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.
- 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.
- 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.
- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet 2003;361:151-60.
- 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.
- Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatolgy Life Quality Index (DLQI). J Invest Dermatol 2004; 9:169-80.
- 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.
- Lilja G, Dannaeus A, Fath-Magnussen K, Graf-Lonnewig K, Johansson SG, Kjellman NI, et al. Immune response of the atopic woman and foetus: effects of high- and low-dose allergen intake during late pregnancy. Clin Allergy 1988;18:131-142.
- Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyreoidism 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.
- Linna O, Kokkonen J, Lahtela P, Tammela O. Ten-year prognosis for generalized infantile eczema. Acta Paediatr 1992;81:1013-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lübbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol; 2003: 641-654.
- 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.

- 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.
- 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.

- 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.

- 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.
- Matsuda K, Katsunuma T, Iikura Y, Kato H, Saito H, Akasawa A: Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;85:35-39.
- Meding B, Swanbeck G. Predictive factors for handeczema. Contact Dermatitis 1990; 23:154-161.
- Meer van der 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 DermatitisStudy Group. Br J Dermatol 1990;140:1114-1121.
- Meggit SJ, Reynolds NJ. Azathioprine for atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol 2001;26:369-375.
- Melin L, Frederiksen T, Noren P, Swebolius BG: Behavioural treatment of scratching in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1986;115: 467–474.
- 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.
- Michel FB, Bousquet J, Greiller P, RobiNet-Levy M, Coulomb Y. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. J Allergy Clin Immunol 1980;65:422-430.
- Monti G, Muratore MC, Peltran A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. Clin Exp Allergy 2002;32:515-19.
- Monti JM, Vignale R, Monti D. Sleep and night-time pruritis in children with atopic dermatitis. Sleep 1989;12:309-14.
- 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 Veneorol (Stockh) 1984;64:524-8.
- Munkvad M. A comparative trial of Clinitar versus hydrocortisone cream in the treatment of atopic eczema. Br J Dermatol 1989;121:763-6.
- Murao Y, Mae H, Konishi T et al. Semiquantitative scoring in children under treatment for atopic dermatitis. Pediatr Int 2004;:330-336.

- Murphy L, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltrnsferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. Br J Dermatol 2002:147:308-315.
- Nambu M, Shintaku N, Ohta S. Relationship between cord blood level of IgE specific for Dermatophagoides pteronyssinus and allergic manifestations in infancy. Biol Neonate 2003;83:102-106.
- 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).
- 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.
- Neild VS, Marsden RA, Bailes JA, Bland JM. Egg and milk exclusion diets in atopic eczema. Br J Dermatol 1986;114:117-23.
- 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.
- Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. Br J Dermatol 2000;143:385-91.
- 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.
- Niggeman B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standarization of oral food challenge tests in infants and children. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:11-3.
- 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.
- Niggeman B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. Allergy 2000;55:281-5.
- Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2001;12:78-82.
- 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.
- Nilsson E. Individual and environmental risc factors for handeczema in hospital workers. Acta Dermatovenereol 1986; 128: S1-S63.
- Nilsson E, Henning C, Magnusson J. Topical corticosteroids and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1992;27:29-34.
- Nilsson E, Mikaelsson B, Andersson S. Atopy, occupation and domestic work as risk factor for hand eczema in hospital workers. Contact Dermatitis 1985;13:216-223.

- Nobukuni K, Hayakawa N, Namba R, Ihara Y, Sato K, Takada H, et al. The influence of long-term treatment with povidone-iodine on thyroid function. Dermatology 1997;195:69-72.
- Noh G, Lozano F. Intravenous immune globulin effects on serum-soluble CD5 levels in atopic dermatitis. Cin Exp Allergy 2001;31:1932-1938.
- Noren P, Melin L: The effect of combined topical steroids and habit-reversal treatment in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1989;121: 359–366.
- Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, Vogt T, Worm M, Ruzicka T,et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. Dermatology. 2004;208:365-72.
- Novelli VM, Atherton DJ, Marshall WC. Eczema herpeticum; clinical and laboratory features. Clin Pediatrics 1988;27:231-233.
- Novembre E, Vierucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. Allergy 2001;56:105-8.
- Nyrén M, Lindberg M, Stenberg B, Svensson M, Svennson A, Meding B. Influence of childhood atopic dermatitis on future worklife. Scan J Work Environ Health 2005;31:474- 478.
- O'Donovan P, Perrett CM, Zhang Z, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. Science 2005;309:1871-1874.
- Oei HD, Bruynzeel PLB. Heeft het RAST-onderzoek bij jonge kinderen zin? Ned Tijdschr Geneeskd 1984;128:1535.
- 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.
- Ohya Y, Williams H, Steptoe A, Saito H, Iikura Y, Anderson R, et al. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2001;117:852-7.
- Ollert M, Weissenbacher S, Rakoski J, Ring J. Allergen-specific IgE measured by a continious random-access immunoalalyzer: interassay comparison and agreement with skin testing. Clin Chem 2005;51:1241-1249.
- 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.
- Oranje AP, Stalder JF, Taïeb A, Tasset C, de Longueville M. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. Pediatr Allergy Immunol 1997;8:28-34.
- Oranje AP, Van Gysel D, Mulder PG, Dieges PH. Food-induced contact urticaria syndrome (CUS) in atopic dermatitis: reproducibility of repeated and duplicate testing with a skin provocation test, the skin application food test (SAFT). Contact Dermatitis 1994;31:314-318.
- Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? Br J Dermatol 2005;153:701-5.

- 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.
- 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, McAlister RO, Doyle JJ, Jackson A. Perceptions of physicians and pediatric patients about atopic dermatitis, its impact, an site treatment. Clin Pediatr 2002;41:323-32.
- 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.
- 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;132:950-955.
- Patel L, Clayton PE, Jenney ME, Ferguson JE, David TJ: Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. Arch Dis Child 1997;76:505-508.
- Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret 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.
- Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtmann B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. J Invest Dermatol 2003;120:211-6.
- Pei AYS, Chan HL, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0,1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone proprionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. Pedriatr Dermatol 2001;18:343–348.
- Perry T, Matsui EC, Kay Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. J All Clin Immunol 2004;114:144-9.
- 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.
- 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.
- Pourpak Z, Farhoudi A, Mahmoudi M. The role of cow milk allergy in increasing the severity of atopic dermatitis. Immunol Invest 2004;33:69-79.
- Queille C, Pommarede R, Saurat JH: Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. Pediatr Dermatol 1984;1:246-253.
- 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.

- Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. Acta Derm. Venereol (Stockh) 1989;144:13-14.
- Reid S, Lewis-Jones MS. Sleep difficulties and their management in preschoolers with atopic eczema. Clin Exp Dermatol 1995;20:38-41.
- 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.
- 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, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002;109:539-46.
- 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.
- Resano A, Crespo E, Fernandez Benitez M, Sanz ML, Oehling A. Atopic dermatitis and food allergy. J Invest Allergy Clin Immunol 1998;8:271-6.
- Reuveni H, Chapnick G, Tal A, Tarasiuk A. Sleep fragmentation in children with atopic dermatitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:249-53.
- Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. Lancet 2001;357:2012-6.
- 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. Act Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1985;117:1-59.
- Rystedt I. Work-related handeczema in atopics. Contact Dermatitis 1985;12:164-71.
- 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.
- Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiviness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. Br J Dermatol 2004;150:127-131.
- 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.
- Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, Dángelo V, et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2000; 143:379-84.

- 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.
- 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.
- 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.
- Rosenfeldt V, Benfeldt E, Dam Nielsen S, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et. al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003;111:389-395.
- 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.
- 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 Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. N Engl J Med 1997;337:816-21.
- Rycroft RJG. Occupational contact dermatitis. In: Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Benezra C (eds). Textbook od contact Dermatitis Springer, Berlin, 1995; 343-400.
- Salek MS, Finlay A, Luscombe D, 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: 422-430.
- 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.
- 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 predictingsymptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:891-6.
- Schmid-Ott G, Burchard R, Niederauer HH, Lamprecht F, Künseback HW. Stigmatisierungsgefühl und Lebensqualität bei Patienten mit Psoriasis und Neurdermatitis. Hautartz 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 an psoriatic patients. Acta Derm Venereol 1999;79:443-7.
- 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.
- Schroer B, Lockey R. Oral tacrolimus for severe recalcitrant atopic eczema. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1409-10.
- 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.
- Selwyn S. Mechanism and prevention of cross infection in dermatology wards. J Hyg 1965:63:59-71.

- Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, Hawk J. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. Br J Dermatol 1993;129:431-6.
- Shetty KR, Duthie ER Jr. Thyrotoxicosis induced by topical iodine application. Arch Intern Med 1990;150:2400-2401.
- 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.
- Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:1-16.
- Sillevis Smitt JH, Spuls PhI, van Leent EJM, de Vries HJC, Mulder PGH, Glazenburg EJ, et al. Randomized double-blind comparison of continuous vs. pulse topical treatment with clobetason butyrate in 40 children with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14:58.
- Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, Hawk J. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. Br J Dermatol 1993 Oct;129:431-6.
- Sloper KS, Wadsworth J, Brostoff J. Children with atopic eczema. I: Clinical response to food elimination and subsequent double-blind food challenge. Quart J Med 1991;292:677-93.
- Smit HA, van Rijssen A, Vandenbroucke J, Coenraads PJ. Individual susceptibility and the incidence of handdermatitis in a cohort of apprentice hairdressers and nurses. Scandinavian Journal Work Environmental Health 1994;20:113-21.
- Smithuis LOMJ, Haan GJH, Van der Laan JR, Pekelharing JM, Rikken SAJJ, Rutten WPF. Wetenschappelijke verantwoording van het landelijk model van een probleemgeoriënteerd aanvraagformulier door huisartsen. Hoofstuk 5.Atopisch Syndroom. Ned Tijdschr Klin Chemie 2000; 25(Special):14-19.
- 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.
- Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991;338:137-140.
- Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991;338:137-40.
- 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.
- Sprikkelman AB, Tupker RA, Burgerhof H, Schouten JP, Brand PL, Heymans HS, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of three scoring systems. Allergy 1997;52:944-949.
- 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.
- Stalder J, Fleury M, Sourisse M. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. Br J Dermatol 1994;131:536-540.
- Stores G, Burrows A, Crawford C. Physiological sleep disturbance in children with atopic dermatitis: A case control study. Pediatr Dermatol 1998;15:264-8.

- Strömberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. Acta Paediatr 2002;91:1044-49.
- Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and finacial cost. Arch Dis Childhood 1997; 76: 159-62.
- 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.
- Sugimoto K, Kuroki H, Kanazawa M, Kurosaki T, Abe H, Takahashi Y. New successful treatment with disinfectans for atopic dermatitis. Dermatology 1997;195:62-68. Suli C, Parziale M, Lorini M, De Silva E, Miadonna A, Tedeschi A. Prevalence and risk factors for latex allergy: a cross sectional study on health-care workers of an Italian hospital. J Investig Allergol Clin Immunol 2004;14:64-9.
- Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. J Invest Dermatol 1952;19:101-2.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Terra, B, van der Burgt, M, van Mechelen-Gevers E. Doen wat kan. Patiëntenvoorlichting door verpleegkundigen. Reed business information, Maarssen, 2004.
- 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.
- 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.
- 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.

- Toorenenbergen van AW, Dijk van G. Doelmatigheid van mengsel-RAST's bij oriënterend serologisch onderzoek van patiënten met een mogelijke allergie. Ned Tijdschr Geneeskd 1998;142:855-859.
- Toorenenbergen van AW. Standaardisatie van CAP- en disk-RAST. Tijdschr NVKC 1994;19:55-58.
- Torok HM, Maas-Irslinger R, Slayton RM. Clocortolone pivalate cream 0.1% used concomitantly with tacrolimus ointment 0.1% in atopic dermatitis. Cutis 2003;72:161-166. Tsoureli-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.
- 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.
- Turpeinen M: Adrenocortical response to adrenocorticotropic hormone in relation to duration of topical therapy and percutaneous absorption of hydrocortisone in children with dermatitis. Eur J Pediatr 1989;148:729-731.
- Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Honigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2001;45:503-7.
- Uter W, Schwanitz HJ, Pfahlberg A et al. Atopic signs and symptoms: assessing the "atopy score" concept. Dermatology 2001;202:4-8.
- Vakilzadeh F, Macher E. Entzündlichen Dermatosen, Behandlung mit bufexamac. Zeitschr Allgemeinmed 1983;33:1888-91.
- Van Joost Th, Heule F, Korstanje M, van den Broek M, Stenveld H, van Vloten W. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. Br J Dermatol 1994:130:634-640.
- Van Leent EJ, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Verwimp JJM, Bindels JG, Barents M, Heymans HS. Symptomatology and growth in infants with cow's milk protein intolerance using two different whey protein hydrolysate based formulas in a primary health care setting. Eur J Clin Nutr 1995;49:39.
- Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CM, van der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SA, Kukler J, et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. J All Clin Immunol 2004;113:341-6.
- 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.

- Von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, Freitag M, Altmeyer P. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1999;41:931-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- Webber SA, Graham-Brown RA, Hutchinson PE, Burns DA. Dietary manipulation in childhood atopic dermatitis. Br J Dermatol 1989;121:91-8.
- Weinberg E, Fourie B, Allmann B, Toerien A. The use of cefadroxil in superinfected atopic dermatitis. Curr Ther Res 1992;52:671-676.
- Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticum. Hautarzt 2004;55:646-652.
- 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.
- Wickman M, Lilja G, Söderström L, van HageHamsten 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.
- Williams H, Thomas K, Smethurst D, Ravenscroft J, Charman C. Atopic eczema. In: Evidence Based Dermatogy. BMJ Books, Blackwell Publishing Ltd., 2001.
- 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
- Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. Brit J Dermatol 1996;135:12-17.
- 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.
- Williams JR, Burr ML, Williams HC. Factors influencing atopic dermatitis-a questionnaire survey of schoolchildren's perceptions. Br J Dermatol 2004;150:1154-61.
- Williams LW, Bock SA. Clin Rev Allergy Immunol 1999;17:3233-38.
- 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.
- Wolkerstorfer A, De Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a prscreening tool for studies. Acta Derm Venereol. 1999;79:356-359.

- 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.
- 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.
- Wooltorton E. Eczema drugs tacrolimus (Protopic) and pimecrolimus (Elidel): cancer concerns. CMAJ 2005;172(9):1179-80.
- World Health Organisation, WHO. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action, 2003.
- 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.
- Zhai H, Maibach I. Moisturizers in preventing irritant contact dermatitis: an overview. Contact Dermatitis 1998;38:241-244.
- Zonneveld IM, de Rie MA, Berjaards RC, Van der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J, Bos JD. 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): 15-20.

BIJLAGE 1. BEGRIPPENLIJST

constitutioneel eczeem
*syn.*atopisch eczeem; atopische dermatitis; neurodermitis disseminata; prurigo van Besnier; endogeen eczeem; overgevoeligheid (atopie) van de huid waar het samenspel tussen aanleg en omgevingsfactoren een belangrijke rol speelt; vaak gepaard gaand met andere atopische aandoeningen, zoals allergisch astma en hooikoorts. **incidentie:** c.e. komt bij 2 à 3% van de bevolking (ca. 400.000 mensen) voor, vrouwen iets vaker dan mannen en meer bij kinderen dan bij volwassenen; bij kinderen is het na astma meest voorkomende chronische aandoening; begint bij driekwart al op babyleeftijd (als dauwworm); frequentie neemt dan geleidelijk af, en weer toe rond de leeftijd van 10-12 jaar; **oorzaak/risicofactoren**: berust op combinatie 1. een aangeboren (vaak erfelijke) overgevoeligheid voor allergenen die, in een normale concentratie, bij de meeste personen geen reactie veroorzaken (=allergische of atopische constitutie) en 2. een hyperreactiviteit van de huid die getriggerd kan worden door niet-specifieke factoren uit de omgeving; bij contact met allergeen (door inademing, via voedsel of huidcontact) vindt IgE-binding plaats op m.n. mestcellen, waarop allerlei mediatoren vrijkomen, zoals histamine en diverse interleukines, waardoor een acute en chronische ontstekingsreactie op gang wordt gebracht; **symptomen:** belangrijkste klachten bij constitutioneel eczeem zijn rode, schilferige plekken, vergroving van de huidplooien en chronische, hevige jeuk; de voorkeurslocalisaties zijn gelaat, hals, nek, elleboogplooien, polsen, knieholten en enkels; de plekken zijn aanvankelijk vochtig, maar later steeds droger; ook de resterende huid is vaak droog; bij zuigelingen is vooral het gelaat sterk aangedaan; op latere leeftijd is dat is dat veel minder uitgesproken; wel kan er een rhagade, met korstjes zichtbaar blijven bij het oorlelletje; ook onder de ogen blijft vaak licht eczeem bestaan in de vorm van roodheid, schilfering of alleen maar een bruine verkleuring; **diagnostiek:** c.e. is een klinische diagnose; sensibilisatie kan worden aangetoond door huidtesten of serologische IgE diagnostiek ; bij de huidpriktest wordt een kleine hoeveelheid allergeen op de huid van de onderarm aangebracht; door de druppel heen wordt een oppervlakkig krasje of prikje in de huid gemaakt, waarna bij aanwezigheid van IgE-antistoffen na ongeveer vijftien minuten door vrijgekomen histamine een kwaddel ontstaat. Ook serologisch kan onderzocht worden in welke mate IgE antistoffen tegen de allergenen zich in het lichaam bevinden. Voordeel van de huidtest is dat er direct resultaat is en zichtbaar is om welke allergie het gaat; **therapie:** vnl. uitwendige middelen, zoals zalven met corticosteroïden, teerpreparaten en andere ontstekingsremmende medicijnen; daarnaast antihistaminica ivm jeuk en antibiotica bij secundaire infectie; soms ook UVB; bij ernstig verlopend eczeem worden orale immunosuppressiva gegeven; **prognose:** hangt samen met het tijdstip waarop c.e. begint; indien vóór de zesde levensmaand, is er 95% kans dat er op het twintigste levensjaar geen c.e. meer aanwezig is; wanneer het ná het tweede levensjaar begint, bedraagt deze kans 50%.

allergeen
1) [znw.] stof die kan leiden tot een allergische reactie, meestal een eiwit, soms een koolhydraat of een laagmoleculaire chemische stof zoals nikkel, die al of niet als hapteen dient en zich bindt aan eiwit; allergenen kunnen op verschillende manieren het lichaam

binnenkomen: via luchtwegen (inhalatieallergenen), huid en slijmvliezen (contactallergenen), maagdarmkanaal (voedselallergenen) en bloedbaan (injectieallergenen)
2) [bnw.] allergie veroorzakend; vb. allergene werking

allergeeneliminatie
preventieve maatregelen, welke kunnen worden onderscheiden in primaire, secundaire en tertiaire preventie; primaire preventie voorkomt het ontstaan van allergie, bijv. een voeding die zo min mogelijk allergene producten bevat; secundaire preventie voorkomt andere atopische verschijningsvormen, vb immunotherapie bij allergische rinitis kan astma voorkomen; tertiaire preventie vermindert de allergische symptomen, bijv. door een voedselallergie op te sporen bij mensen met verdachte verschijnselen en het dieet hier op aan passen.

allergie
immunologisch gemedieerde overgevoeligheidsreactie, op een lichaamsvreemde stof (allergeen), waartegen afweerstoffen en/of afweercellen worden gevormd; uit zich in een ontstekingsreactie in een of meerdere van de organen waar het allergeen met het immuunapparaat in contact komt, gewoonlijk huid (eczeem, urticaria), slijmvliezen van ogen (conjunctivitis), neus (rinitis), luchtwegen (astma, bronchitis) of maag-darmkanaal (bv. gastro-enteritis); van oudsher worden vier typen onderscheiden (indeling vlg. Gell en Coombs)

allergietest
test waarbij wordt onderzocht of een allergeen een allergische reactie oproept en bij welke concentratie dit gebeurt; vb. huidpriktest of serologisch IgE onderzoek .

allergische reactie
reactie op een allergeen
zie ook allergie

anafylaxie
ernstige, levensbedreigende, gegeneraliseerde of systemische overgevoeligheidsreactie agv mestceldegranulatie met vrijkomen van mediatoren; berust meestal op een IgE-gemedieerde allergie (type I); men reageert vnl. anafylactisch op eiwitten afkomstig van pinda's en andere noten, koemelk, kippenei, schaal- en schelpdieren,; voorts op gif van insectenbeten (bijen, wespen enz.) en sommige medicijnen, vooral penicilline; allergische niet-IgE-gemedieerde anafylaxie betreft reacties die gerelateerd zijn aan immuuncomplexen, complementmechanismen of celgemedieerde mechanismen ; a. kan zich geleidelijk aan ontwikkelen van jeuk, urticaria, angio-oedeem tot hypotensie en shock; ernstige verschijnselen als hypotensie en bronchospasme zijn niet obligaat aanwezig; therapie: adrenaline/ epinefrine is eerste keus; patiënten kunnen aanval met een auto-injector met epinefrine (‘epipen’) couperen

atopie
erfelijke aanleg om 1. IgE-antistoffen te produceren in reactie op lage doses (inhalatie- en/of voedsel)allergenen, gewoonlijk eiwitten, en om 2. een of meerdere klinische uitingsvormen

als astma, rhinoconjunctivitis, constitutioneel eczeem of voedselallergie te krijgen; in engere zin ook vaak gebruikt als synoniem voor IgE-gemedieerde allergie
zie ook atopisch syndroom

atopisch eczeem
meestal gebruikt als synoniem van constitutioneel eczeem, waarbij de nadruk ligt op de atopische component, die bij het overgrote deel van de patiënten aanwezig is

atopisch syndroom
samenstel van atopische ziektebeelden als astma, atopische dermatitis, rinoconjunctivitis en voedselallergie, waaraan waarschijnlijk een erfelijke aanleg ten grondslag ligt; veelal wordt hierbij een IgE-gemedieerde allergie vastgesteld; ook als deze allergie (nog) niet manifest is wordt toch van 'atopisch syndroom' gesproken

atopische constitutie
erfelijke aanleg om IgE-antistoffen te produceren met de daarbij kenmerkende klinische verschijningsvormen
zie ook atopie

contactallergie
type-IV-allergie van de huid voor lichaamsvreemde stoffen waarbij antigeenpresenterende Langerhans-cellen T-lymfocyten recruteren en activeren en ter plaatse eczeem ontstaat; antigenen zijn bijv. parfumgrondstoffen, conserveermiddelen, planten en metalen

contactallergisch eczeem
eczeem, ontstaan door contact met een stof waarvoor het lichaam is gesensibiliseerd (door T- helper-cellen gemedieerd)
syn. allergisch contacteczeem
zie ook contacteczeem; ortho-ergisch eczeem

contacteczeem
eczeem als gevolg van contact tussen de huid en een agens met allergische of toxische werking (irritatie)
syn. contactdermatitis
zie ook contactallergisch eczeem, ortho-ergisch eczeem

dauwworm
vroeg constitutioneel eczeem, bij kinderen van omstreeks drie maanden oud, vnl. in het gezicht; niet te verwarren met eczema seborrhoicum infantum

dermatitis
(acute) ontsteking van de huid; in de Engelstalige literatuur veelal synoniem voor 'eczeem'; in Nederland vooral gebruikt als ontsteking beperkt blijft tot de dermis (cutis); ook wel gebruikt als synoniem voor ortho-ergisch contacteczeem, vooral ter onderscheiding van allergisch contacteczeem

directe huidreactie
huidreactie, die deels immunologisch wordt bepaald, deels door een direct effect van de ingebrachte substanties; bij de immunologische reactie gaat het gewoonlijk om een type-I-reactie; leidt tot scherp omschreven kwaddelvorming met erytheem, rode hof met een karakteristiek wheal-and-flare-patroon (wheal = centrale witte kwaddel t.g.v. oedeemvorming, flare = rode hof t.g.v. axonreflex); treedt o.a. op na een insectenbeet; huidreactie is maximaal na 15 min. na contact met het allergeen op en vervaagt dan; bij type-I-allergie spelen IgE, mestcellen, basofiele granulocyten en histamine een centrale rol; deze overgevoeligheidsreactie komt veel bij mensen met atopische aanleg voor; directe huidreactie vormt de grondslag van de priktest en de intracutane (huid)test; ze kan bij klachten met antihistaminica worden gecoupeerd
syn. immediate-type huidreactie
zie ook huidpriktest en intracutane huidtest

eczeem, eczema
1. (morfologisch) jeukende huiduitslag met wisselend, vaak chronisch verloop, gekenmerkt door een onscherp begrensde, grillig gevormde, polymorfe eruptie, d.w.z. uit meerdere efflorescenties bestaand, die naast of na elkaar voorkomen; in het acute stadium staan erytheem, papels, vesikels, erosies en crustae op de voorgrond; in het subacute stadium erytheem, papels en schilfers; in het chronische stadium, papels, squamae, lichenificatie, pigmentverschuivingen, hyperkeratose, rhagaden en krabeffecten;
2. (pathogenetisch) ontstekingsproces van de huid dat aan bovengenoemde beschrijving voldoet en dat niet door een infectie met schimmels (dermatomycose) of bacteriën (bijvoorbeeld impetigo) wordt veroorzaakt; bij secundaire infectie van een eczeem met bacteriën spreekt men van een geïmpetiginiseerd eczeem; een superinfectie met het herpes simplex-virus heet ‘eczema herpeticum’, een superinfectie met een schimmel wordt ook wel ‘eczema mycoticum’ genoemd, maar dit is een minder gangbare term
zie ook dermatitis

eczeem, geïnfecteerd
eczeem dat is gecompliceerd door een secundaire bacteriële infectie
syn. geïmpetiginiseerd eczeem

eliminatiedieet
dieet ten behoeve van diagnostiek en/of behandeling van voedselovergevoeligheid; hierbij wordt er naar gestreefd de verdachte en/of allergische voedingsmiddelen zo veel mogelijk te vermijden en te vervangen door beter te verdragen alternatieven

huidpriktest
diagnostische methode voor vaststelling van type-I-allergie waarbij een allergeen op de huid wordt aangebracht en vervolgens erdoorheen wordt geprikt of gekrast ; kwaddel met rode hof duidt op positief resultaat, dwz op sensibilisatie; alleen een provocatie met het allergeen bewijst of men daadwerkelijk allergisch reageert; ook een fout-negatieve uitslag komt voor; variant van intracutane test;
syn. priktest
zie ook plakproef, intracutane (huid)test

huisstofmijt
Dermatophagoides pteronyssinus; Dermatophagoides farinae (niet te verwarren met Tyrophagus farinae = meelmijt; veelvoorkomende parasieten in huis die sterk allergene uitwerpselen achterlaat

huisstofmijtallergie
allergie voor de in het huisstof aanwezige uitwerpselen van de huisstofmijt; kan klachten geven als allergische rinoconjunctivitis en astma en belangrijke onderhoudende factor bij constitutioneel eczeem; ongeveer 10% van de algemene populatie is allergisch voor huisstofmijt en 90% van de mensen met een atopische constitutie; huisstofmijten voeden zich met huidschilfers van de mens; vooral in bed zijn deze in ruime mate voorhanden, maar ook tussen de polen van het tapijt, in de bekleding van meubels, in overgordijnen, in onze eigen kleding en in knuffeldieren zijn ze te vinden; houden van vochtige warme omgeving.

huidtest
diagnostische methode voor vaststelling van de reactie op epicutane applicatie (plakproef) of intracutane toediening (huidpriktest of intracutane huidtest) van verschillende stoffen; bestaat uit toediening van zeer geringe hoeveelheid allergeen in de huid
zie ook plakproef, huidpriktest, intracutane huidtest

hyperreactiviteit
versterkte, maar normale reactie op een stimulus, in het bijzonder bij astma/COPD, waarbij de luchtwegen overprikkelbaar zijn voor zogenoemde aspecifieke prikkels, zoals temperatuurovergang, geuren en dampen; is in testsituaties aantoonbaar en kwantificeerbaar aan de hand van provocatie, bijv. met histamine

hypoallergeen
minder allergeen, in mindere mate leidend tot een allergische reactie

hyposensibilisatie
immunotherapie bij patiënten met een IgE-gemedieerde allergie, door frequente en gecontroleerde toediening in toenemende dosis van (subcutane injecties of oraal druppels of tabletten met) allergeenhoudende extracten met als doel de mate van allergie te verminderen

IgE-gemedieerd
door IgE in gang gezet, m.b.t. immunologisch processen; vb van IgE-gemedieerde reactie is de type-I-reactie op wespengif; een IgE-gemedieerde ziekte is hooikoorts
syn. IgE-afhankelijk, IgE-geassocieerd

immediate-type hypersensitivity
allergische reactie die onmiddellijk volgt op antigeencontact, waarvoor de patiënt eerder al is gesensibiliseerd; wordt gemedieerd door IgE, dat de mestcellen aanzet tot degranulatie; bijv. anafylactische reactie na wespensteek en contacturticaria
syn. (onmiddellijke-) type-I-allergie

impetiginisatie
secundaire bacteriële infectie van een huidaandoening; ontstaat vaak na stukkrabben van de huid; de huid van personen met constitutioneel eczeem is vaak gekoloniseerd met Staphylococcus aureus en is (mede) daardoor gevoeliger voor impetiginisatie
syn. geïnfecteerd eczeem, geïmpetiginiseerd eczeem.

inhalatieallergeen
allergeen dat een immuunreactie in de luchtwegen opwekt. Bij de IgE-gemedieerde allergie gaat het meestal om de volgende allergenen: pollen, huisstofmijten, dierlijke epidermale producten en schimmels

intracutane (huid)test, intracutane allergietest
diagnostische methode voor vaststelling van type-I-allergie waarbij een kleine hoeveelheid allergeen intracutaan in de huid (dus niet subcutaan) wordt gespoten; kwaddel met rode hof duidt op positief resultaat, dwz op sensibilisatie; alleen een provocatie met het allergeen bewijst of men daadwerkelijk allergisch reageert; ook een fout-negatieve uitslag komt voor; variant van prik test; vb. Mantoux-test

kippenei(wit)allergie
type-I-allergie voor kippenei(wit), leidend tot diverse klachten: gastro-intestinaal (krampen, diarree, verminderde eetlust), respiratoir (astma), dermatologisch (constitutioneel eczeem, urticaria) en/of systemisch (anafylaxie); de type-I-allergie voor kippenei wordt getest met een huidtest, serologisch onderzoek, gouden standaard is de dubbelblinde provocatie; behandeling bestaat uit eliminatiedieet

koemelkeiwitallergie, koemelkallergie
type-I-allergie voor koemelk(eiwit); vooral bij kleine kinderen met atopisch syndroom maar komt ook voor op volwassen leeftijd, gericht tegen koemelkeiwitantigenen in de voeding; leidend tot diverse klachten: gastro-intestinaal (krampen, diarree, verminderde eetlust), respiratoir (astma), dermatologisch (constitutioneel eczeem, urticaria) en/of systemisch (anafylaxie); de type-I-allergie voor koemelk(eiwit) wordt getest met een huidtest, serologisch onderzoek; behandeling bestaat uit eliminatiedieet; tolerantie treedt bij kinderen vaak binnen 1-2 jaar op.

kruisovergevoeligheid
overgevoeligheid voor een allergeen, niet ontstaan door contact met dat allergeen zelf, maar door een chemisch verwante stof; vb diverse antibiotica van de aminoglycosidenfamilie; komt ook voor bij vruchten en groenten als gevolg van primaire gevoeligheid voor pollen; bv berkenpollen, appel en selderij

oral allergy-syndroom
branderig, jeukend gevoel vb van lippen, palatum of zelfs in de oren, soms gepaard gaand met lokaal angio-oedeem, als gevolg van een IgE-gemedieerde allergie voor bepaalde voedingsmiddelen, zoals vruchten, groenten en noten; komt vooral voor als kruisovergevoeligheid bij mensen met een allergie voor pollen (bv berk, gras en bijvoet (artemisia vulgaris))

zie ook voedselallergie

orale provocatie
provocatie d.m.v. toediening van voedingsmiddelen of additiva ter vaststelling van voedselovergevoeligheid (IgE-gemedieerde allergie of voedselintolerantie); wordt bij voorkeur dubbelblind en placebo-gecontroleerd uitgevoerd vanwege de soms moeilijke interpretatie, wanneer het subjectieve symptomen betreft

ortho-ergisch eczeem
eczeem dat ontstaat door een niet-allergische (immunologische), chronische inwerking van irriterende, zwak-toxische stoffen; gaat meestal om laagmoleculaire chemicaliën in huishoudelijke artikelen (schoonmaakmiddelen, oplosmiddelen e.d.); zit doorgaans op de handruggen en in de handpalmen en wordt vooral gezien bij personen met natte beroepen (huisvrouwen, kappers, bakkers, verpleegkundigen); personen met een atopische aanleg zijn hiervoor extra gevoelig

overgevoeligheid
versterkte, abnormale reactie op een scherp omschreven stimulus in een dosis die door normale personen wordt getolereerd; hiertoe behoren alle vormen van allergische reacties, sommige bijwerkingen van voedsel, additiva en geneesmiddelen; te onderscheiden van reacties op infectie, auto-immuniteit en toxische reacties
zie ook allergie, hyperreactiviteit

plakproef
diagnostische methode voor vaststelling van type-IV-allergie voor een stof waarvoor men van tevoren is gesensibiliseerd; op de huid wordt een kleine dosis contactallergeen in een gestandaardiseerde concentratie op filtreerpapier (plakker, lapje) aangebracht; na 24-48 en na 72 uur wordt de huidreactie op dat allergeen beoordeeld; bij een positieve reactie is ter plaatse een eczeemreactie waarneembaar
syn. indirecte huidreactie, epicutane huidtest, patch test, lapjesproef (obsoleet)
zie ook huidpriktest

probiotica
levende microbiologische voedingssupplementen in de vorm van gefermenteerde of vergiste melkproducten, zoals yoghurt- en kwarksoorten, met het doel de verbetering van de intestinale microbiologische balans

radio-allergo-sorbent test (RAST)
test ter bepaling van allergeenspecifieke IgE antistoffen in serum, waarbij radioactief gemerkte anti-IgE antistoffen werden gebruikt; tegenwoordig worden enzym gemerkte antistoffen gebruikt, maar de term RAST wordt soms nog als synoniem voor een bepaling van specifiek IgE gebruikt; bij screening op aanwezigheid naar allergeen-specifieke IgE antistoffen wordt gebruik gemaakt van allergeenmengsels (inhalatie-mix, voedsel-mix), ook wel mengsel-RAST genoemd; bij positief resultaat van de mengsel-RAST volgt meestal onderzoek naar specifiek IgE tegen een standaard panel van inhalatie- en/of voedsel allergenen; de uitslag wordt weergegeven in kwantitatieve eenheden en/of de hiervan

afgeleide kwantitatieve klassen; meestal wordt bij de RAST de titer specifiek-IgE tegen een standaardpanel van een aantal inhalatieallergenen bepaald; bij zuigelingen en kleuters wordt hier een panel van voedsel allergenen aan toegevoegd; overigens zijn RIST en RAST al geruime tijd vervangen door een enzyme-linked immuno-assay methode, waarbij radioactief gelabelde stoffen niet meer nodig zijn
syn. bloedallergietest, serumallergietest
zie ook radio-allergo-sorbent test (RAST)

RIST
radio-immuno-sorbent test; radiodiagnostische test ter bepaling van totaal IgE in serum, waarbij radioactief gemerkte anti-IgE antistoffen werden gebruikt
syn. bloedallergietest, serumallergietest
zie ook radio-allergo-sorbent test (RAST)

saneren
de hoeveelheid allergenen in de directe leefomgeving minimaliseren, i.h.b. bij huisstofmijtovergevoeligheid of huisdierenovergevoeligheid

sederen
het onderdrukken van een prikkel; o.a bij jeuk met antihistaminica met sederende werking. de effectiviteit berust dan niet op het antihistaminische effect maar op het sedatieve effect

sensibilisatie
het aantonen van een immuunrespons op allergenen (bijv. specifiek IgE voor huisstofmijt of een positieve epicutane test op een contactallergeen)

sensibiliseren
gevoelig maken van het lichaam of een bepaald weefsel voor lichaamsvreemde eiwitten of geneesmiddelen, o.a. door herhaalde toediening; kan bedoeld (diagnostisch) of onbedoeld (bijv. wespensteek) zijn
zie ook allergie, anafylaxie

type-I-allergie
door IgE-antistoffen gemediëerde ('directe') vorm van allergie met mestceldegranulatie, waardoor mediatoren vrijkomen en waarbij de verschijnselen meestal in korte tijd (doorgaans binnen 20 minuten na contact) na contact met het antigeen zichtbaar worden; een anafylactische reactie op basis van een type I allergie wordt behandeld met adrenaline, antihistaminica en steroïden, een directe bronchusobstructieve reactie na bijv. contact met een kat wordt gecoupeerd met een bronchusverwijder; direct optredende urticaria en rinoconjunctivitis zijn goed te couperen met antihistaminica
syn. atopische allergie, hyperergie (obsoleet), humorale allergie (obsoleet)

type-IV-allergie
cellulaire (vertraagd-type-)overgevoeligheidsreactie waarbij antigeenpresenterende Langerhans-cellen T-lymfocyten recruteren en activeren; vb. contactallergisch eczeem en

tuberculinereactie; het duurt 12 uur tot enkele dagen voordat contact met het allergeen tot een reactie leidt
syn. cellulaire allergie, vertraagd-type-overgevoeligheid

voedselallergie
allergische reactie op een bepaald voedingsmiddel; veelal IgE gemedieerd, maar andere mechanismen ook mogelijk; allergenen zijn gewoonlijk lichaamsvreemde stoffen met een eiwitkarakter, bijv afk. van koemelk, kippenei en pinda; kan gepaard gaan met urticaria, angio-oedeem, rinitis, krampen, diarree en andere gastro-intestinale verschijnselen (verdwijnen veelal na leeftijd van 1 jaar) en anafylaxie

voedselovergevoeligheid
verzamelbegrip voor voedselallergie en voedselintolerantie

xerodermie
ichtyosiforme aandoening gekenmerkt door ruwe en droge huid met schilfering

“wet wrap”-techniek
vochtig-verband-methode die wordt toegepast bij uitgebreide vormen van eczeem; de techniek bestaat uit het aanbrengen van de voorgeschreven zalf (hormoonzalf en basiszalf), het aanleggen van een vochtige laag buisverband en daarover heen een droge laag buisverband

BIJLAGE 2. GEBRUIKTE ZOEKSTRATEGIEËN

Uitgangsvraag 1:
Op basis van welke criteria wordt de diagnose constitutioneel eczeem (CE) gesteld?

Geraadpleegde databases: Medline en EMBASE
Zoektermen: Atopic dermatitis/atopic eczema/constitutional eczema/neurodermit*/criteria/ clinical feature/clinical signs/not therapy/definition/hanifin and rajka

Uitgangsvraag 2:
Op basis van welke scoresysteem kan het beste de ernst van het constitutioneel eczeem worden vastgesteld?

Geraadpleegde databases: Medline en EMBASE
Zoektermen: Atopic dermatitis/atopic eczema/constitutional eczema/clinical feature/clinical sign/not therapy/severity-of illness-index/scor*/sever*/human/not IgE

Uitgangsvraag 3:
Hoe groot is de kans op het ontwikkelen van astma en allergische rinitis voor patiënten met constitutioneel eczeem en welke consequenties heeft dit?

Geraadpleegde databases: PubMed
Zoektermen: (child*) eczema, (atopic dermatitis), asthma/rinitis
Selectiecriteria: publication date from 1993, English, (review), human,

Uitgangsvraag 4:
Vanaf welke leeftijd kan een bepaling van specifiek IgE worden uitgevoerd?

Geraadpleegde databases: PubMed, literatuurverwijzingen (sneeuwbalmethode), Cochrane Online, Internet.
Zoektermen: IgE, age, children.
Selectiecriteria: slechts die studies zijn geselecteerd, welke thans (2004) in Nederland gangbare technieken (UniCAP, Immulite 2000, CLB-agarose-RAST) van onderzoek naar specifiek IgE toepassen bij kinderen onder een leeftijd van vijf jaar. Hierbij wordt binnen dezelfde meetreeks het resultaat van patienten-sera telkens vergeleken met het resultaat van een reeks standaarden, die zijn geijkt op het WHO Internationale Referentie Preparaat voor IgE (2nd IRP 75/502).

Uitgangsvraag 5:
Wat is de klinische relevantie van (gecombineerde) allergologische diagnostiek bij constitutioneel eczeem?

Geraadpleegde databases**:** Embase, Medline
Zoektermen: Dermatitis atopic, constition* eczema, atop* eczema*, atop* dermat*, aller*, dermat*, hypersensitivity, predictive value of tests, sensitivity and specificity, clinical history, inhalation Prov*, allerg* challenge
Selectiecriteria: dermatitis contact / all subheadings; human; food

Uitgangsvraag 6:
Zijn matras-, kussen- en dekbedhoezen (huisstofmijtreducerend) zinvol voor patiënten met constitutioneel eczeem?

Geraadpleegde databases: PubMed
Zoektermen: (child*) eczema, (avoid* or elimina*), house dust mite, (atopic) dermatitis, (avoid* or elimina*), house dust mite
Selectiecriteria: publication date from 1993, English, (review), human

Uitgangsvraag 7:
Is reductie van expositie aan voedingsallergenen (koemelk, kippeneiwit, tarwe, soja, pinda en noten) zinvol voor patiënten met constitutioneel eczeem?

Geraadpleegde databases: PubMed
Zoektermen: (child*) eczema, (avoid* or elimin*) cow's milk, or egg, or wheat, or soy, or peanut* or nut*), (child*) atopic dermatitis
Selectiecriteria: publication date from 1993, English, (review), human

Uitgangsvraag 8:
Wat is de invloed van niet-allergische factoren op constitutioneel eczeem?

Geraadpleegde databases: Medline en Embase
Zoektermen: Atopic dermatitis/atopic eczema, constitutional eczema/neuroderm*/ climate/humidity/ wool/synthet* fiber*/water/stress/irritants

Uitgangsvraag 9:
Hoe wordt de diagnose geïnfecteerd constitutioneel eczeem gesteld?

Geraadpleegde databases: Medline en Embase
Zoektermen: Atopic dermatitis/atopic eczema, constitutional eczema/neuroderm*/ climate/humidity/ wool/synthet* fiber*/water/stress/irritants

Uitgangsvraag 10:
Bestaat er een voorkeur voor 1dd of 2dd dermatocorticosteroïden?

Geraadpleegde databases: Medline en EMBASE
Zoektermen: Atopic dermatitis/atopic eczema, constitutional eczema/neuroderm*/ climate/humidity/ wool/synthet* fiber*/water/stress/irritants

Uitgangsvraag 11:
Is er een voorkeur voor gebruik van dermatocorticosteroïden in een continu of een pulse schema?

Geraadpleegde databases: Medline en EMBASE
Zoektermen: Atopic dermatitis/atopic eczema, constitutional eczema/neuroderm*/ climate/humidity/ wool/synthet* fiber*/water/stress/irritants

Uitgangsvraag 12:
Is er bij gebruik van dermatocorticosteroïden ter behandeling van constitutioneel eczeem een verschil in effectiviteit tussen iedere dag van de week applicatie versus om de dag?

Geraadpleegde databases: Medline en EMBASE
Zoektermen: Atopic dermatitis/atopic eczema, constitutional eczema/neuroderm*/ climate/humidity/ wool/synthet* fiber*/water/stress/irritants

Uitgangsvraag 13:
Is er bij gebruik van dermatocorticosteroïden ter behandeling van constitutioneel eczeem een verschil in effectiviteit tussen starten met een hoge klasse versus starten met een lage klasse?

Geraadpleegde databases: Medline en EMBASE
Zoektermen: Atopic dermatitis/atopic eczema, constitutional eczema/neuroderm*/ climate/humidity/ wool/synthet* fiber*/water/stress/irritants

Uitgangsvraag 14:
Wat is het effect van een penetratiebevorderend middel (ureum, salicylzuur) op de penetratie van een dermatocorticosteroïd bij constitutioneel eczeem?

Geraadpleegde databases: Medline,EMBASE
Zoektermen: corticosteroïd in combinaties met skin penetration/adsorption/penetration enhancement/pharmakokinetics in combinaties met dry skin/eczema/atopic dermatitis/constitutional eczema

Uitgangsvraag 15:
Is er bij de behandeling van constitutioneel eczeem een plaats voor de “wet wrap” methode en waarmee is de behandeling vergeleken?

Geraadpleegde databases: PubMed, Medline, Cinahl, EMBASE, Cochrane Library, Clinical Evidence
Zoektermen: wet wrap, wetwrap, wet-wrap, bandages, Tubifast, garments, atopic/dermatitis/eczema

Uitgangsvraag 16:
Zijn er studies die teer en dermatocorticosteroïden vergelijken?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE

Zoektermen: atopic dermatitis, constitutional eczema, corticosteroid-therapy, corticosteroid, topical-treatment, drug-administration, tar

Uitgangsvraag 17:
Wat is een verantwoord gebruik van dermatocorticosteroïden met betrekking tot lokale bijwerkingen?

Geraadpleegde databases: Medline
Zoektermen: "Dermatitis, Atopic"[MeSH] AND "adverse effects"[subheading] AND corticosteroid*[tw] AND topical[tw] AND hasabstract[text] AND English[Lang] AND "humans"[MeSH Terms]

Uitgangsvraag 18:
Wat is het risico van systemische effecten tijdens het gebruik van dermatocorticosteroïden?

Geraadpleegde databases: Medline
Zoektermen: "Dermatitis, Atopic"[MeSH] AND "adverse effects"[subheading] AND corticosteroid*[tw] AND topical[tw] AND hasabstract[text] AND English[Lang] AND "humans"[MeSH Terms]

Uitgangsvraag 19:
Wat is de indicatie en effectiviteit van lokale calcineurine remmers?

Geraadpleegde databases: Medline
Zoektermen: tacrolimus, pimecrolimus, protopic, elidel, FK506, FK-506, SDZ ASM 981, ascomycin, ASM 981, ASM-981, TIM, topical immunomodulator, atopic dermatitis, atopic eczema, atopic, dermatitis, eczema

Uitgangsvraag 20:
Wat is het effect van lokale calcineurine remmers toegepast in combinatie met dermatocorticosteroïden?

Geraadpleegde databases: Medline
Zoektermen: tacrolimus, pimecrolimus, protopic, elidel, FK506, FK-506, SDZ ASM 981, ascomycin, ASM 981, ASM-981, TIM, topical immunomodulator, atopic dermatitis, atopic eczema, atopic, dermatitis, eczema

Uitgangsvraag 21:
Is lokale toepassing van teerpreparaten effectiever dan placebo bij de behandeling van constitutioneel eczeem?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, constitutional eczema, topical-treatment, tar

Uitgangsvraag 22:
Is er een plaats voor bufexamac bij de behandeling van constitutioneel eczeem op basis van klinische studies?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic-dermatitis, atopic dermatitis, constitutional eczema, topical treatment, bufexamac.

Uitgangsvraag 23:
Wat is de effectiviteit van lokale antibacteriële en antimycotische therapie (als crème of als zeep)?

Geraadpleegde databases: Medline, Cinahl, EMBASE, Cochrane Library, Clinical Evidence
Zoektermen: antimicrobial, antibiotic, antifungal, antiseptic, atopic/dermatitis/eczema/constitutional eczema, topical, treatment

Uitgangsvraag 24:
Wat is het effect van vette indifferente therapie of badolie op de ernst van constitutioneel eczeem?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen:
Medline: Atopic dermatitis/eczema/itch(ing)/pruritis in combinatie met emollient(s), paraffin, vaselin, petrolatum, bath oil, cream, ointment, urea, ammoniumlactate, moisturizer(s) in combinatie met clinical trial/RCT;
Embase: Atopic dermatitis/eczema/itch(ing)/pruritis in combinatie met emollient(s), paraffin, vaselin, petrolatum, bath oil, cream, ointment,
urea, ammoniumlactate, moisturizer(s) in combinatie met clinical trial/RCT

Uitgangsvraag 25:
Is er plaats voor ultraviolet therapie als therapie voor constitutioneel eczeem?

Geraadpleegde databases: Medline,
Zoektermen: Ultraviolet, Phototherapy, UV, UVA, UVB, UVAB, UVA-B, PUVA, To-PUVA, Topical PUVA, Bad-PUVA, UVA-1, UVA1, Photochemotherapy, atopic dermatitis, atopic eczema, atopic, dermatitis, eczema

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis,
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 26:
Wat is de effectiviteit van antihistaminica?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, cetirizine, levocetirizine, loratidine, desloratidine, hydroxyzine, terfenadine, ketotifen, fexofenadine, acrivastine, clemastine, desclorpheniramine, dimentindeen, ebastine, mebhydroline, mizolastine, oxatomide, promethazine
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 27:
Wat is de effectiviteit van ciclosporine?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, ciclosporine, sirolimus
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 28:
Wat is de effectiviteit van azathioprine?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, azathioprine
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 29:
Wat is de effectiviteit van mycofenolaat mofetyl?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, mycofenolaatmofetyl
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 30:
Wat is de effectiviteit van tacrolimus?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, tacrolimus
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 31:
Wat is de effectiviteit van orale corticosteroïden?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 32:
Wat is de effectiviteit van antibiotica?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, flucloxacilline, erythromycine, claritromycine, azitromycine, cefradine
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 33:
Wat is de effectiviteit van antimycotica?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, ketoconazol, itroconazol, terbinafine
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 34:
Wat is de effectiviteit van antivirale middelen?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, aciclovir, valaciclovir, famciclovir
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 35:
Wat is de effectiviteit van interferon-gamma?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, interferon-gamma
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 36:
Wat is de effectiviteit van intraveneuze immunoglobulines?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, immunoglobuline
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 37:
Wat is de effectiviteit van natrium cromoglycaat?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, dinatrium cromoglycaat
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 38:
Wat is de effectiviteit van essentiële vetzuren (gamma-linoleenzuur, eicosapentaanzuur, docosahexaanzuur)?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, gamma-linoleenzuur, eicosapentaanzuur, docosahexaanzuur
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 39:
Wat is de effectiviteit van vitamine E en selenium?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, vitamine E, selenium
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvraag 40:
Wat is de effectiviteit van probiotica?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE
Zoektermen: atopic dermatitis, probiotica
Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Uitgangsvragen 41 t/m 44:
Psychosociale gevolgen

Geraadpleegde databases: Medline, PsychINFO, CINAHL.
Zoektermen:
Medline: Atopic dermatitis AND("Quality of Life" OR "Adaptation,Psychological" OR "Disability Evaluation" OR "Psychology" OR "Stress, Psychological" OR "Anxiety" OR "Depression" OR coping behavior OR health impairments OR Psychosocial factors OR psychological assessment) Field: All Fields, Limits: 10 years, Human
PsychINFO: Een combinatie van een van de volgende termen: (Eczema, atopic dermatitis, atopic eczema, dermat*, ecz*) met een van de volgende: (quality of life, coping behavior, disability evaluation, health impairments, psychosocial factors, psychological stress, psychological assessment, anxiety, depression emotion)
CINAHL: Een combinatie van een van de volgende termen (dermatitis-atopic, atopic dermatitis, atopic eczema) met een van de volgende: (quality of life, family coping impairment, individual coping impairment, disability evaluation, child disabled,parents disabled, parents of disabled children, ineffective family coping disabling, disab*) en een van de volgende: (psychosocial aspects of illness, psychosocial deprivation, stress psychological, psychological well-being,support psychosocial, anxiety, depression).

Uitgangsvragen 45 t/m 49:
Arbeid

Geraadpleegde databases: PubMed
Zoektermen: Atopic dermatitis, atopic eczema, occupation, workplace, career mobility

Uitgangsvragen 50 en 51:
Voorlichting en begeleiding

Geraadpleegde databases**:** PubMed, PsychInfo en Cinahl
Zoektermen: Atopic dermatitis, atopic eczema, patient education, treatment, psychotherapy, nursing, nursing education, counselling, behaviour therapy, relaxation techniques, compliance, adherence, self-management, coping, self-efficacy, behaviour change.

BIJLAGE 3. KLINISCHE CRITERIA VOOR HET STELLEN VAN DE DIAGNOSE

Overzicht van gebruikte klinische criteria ten aanzien van de diagnostiek van constitutioneel eczeem

Hanifin en Rajka (1980)
- 3 / 4 hoofdkenmerken; >3 / 23 nevenkenmerken.
- Referentiekenmerk voor AD: expert opinion.
- Validatie: geen.

Svensson at al (1985)
- Scoresysteem 0-51 punten ; constitutioneel eczeem bij >14 punten.
Scoresysteem op basis van p-waarden van kenmerken, die meer voorkomen bij AD patiënten dan bij controles.
11 kenmerken p<0,001 score 3 punten; 7 kenmerken p<0,01 score 2 punten; 4 kenmerken p<0,05 score 1 punt.
- Referentiekenmerk voor AD: recidiverend jeukend, gelichenificeerd eczeem in elleboogsplooien en knieholten; testpopulatie 47 AD patienten, 47 controles.
- Validatie: geen

Diepgen et al. (1989)
- Scoresysteem 0-34 punten; constitutioneel eczeem bij >10 punten.
Scoresysteem op basis van χ^2 waarden van kenmerken, die meer bij AD patiënten voorkomen dan bij controles.
5 kenmerken met χ^2 >150 score 3 punten; 4 kenmerken 100< χ^2 <150 score 2 punten; 11 kenmerken χ^2<100 score 1 punt.
- Referentiekenmerken voor AD: criteria vlg. Hanifin en Rajka (1980); testpopulatie 110 AD patiënten en 554 controles.
- Validatie: matige sensitiviteit (36,4%) en PV(+) van 18,8% bij cutoff >10 bij de screening van 2352 leerling kapsters (Uter et al. 2001)

Williams et al (1995)
- Hoofdkenmerk: jeukende huidafwijking; 3 / 5 nevenkenmerken.
- Referentiekenmerk voor AD: expert opinion.
- Validatie: Criteria scoren net zo goed als Hanifin en Rajka (1980) in een “hospital-based population” bij 111 AD patiënten en 121 controles (Gu et al.2001) met sens. en spec. van 95%, resp. 97%. Criteria scoren t.o.v. “expert opinion” goed in een “community-based population” van 695 schoolkinderen met sens. en spec. van 80%, resp. 97% (Williams et al. 1996).

Schultz Larsen et al (1996)
- Lijst met 17 vragen, elk met een aantal punten. Maximale score is 140 punten. De diagnose constitutioneel eczeem wordt gesteld bij >50 punten.
- Referentiekenmerk voor AD: Hanifin en Rajka criteria.

- Validatie: Sensitiviteit en specificiteit werden bepaald bij 105 polikliniek patiënten (6-12 jaar) met AD volgens Hanifin en Rajka en 100 controles (met naevi, wratten, etc.). Sensitiviteit en specificiteit zijn 88% (86,7-89,2%), resp. 89% (87,8-90,2).

Bos et al. (1998)
- Hoofdkenmerk: aanwezigheid van specifiek IgE; 2 / 3 nevenkenmerken.
- Referentiekenmerken voor AD: expert opinion
- Validatie: geen.

DARC (Jøhnke)
- Drie kenmerken: (1) jeuk in de afgelopen 3 maanden of excoriaties bij lichamelijk onderzoek, (2) eczeem in de afgelopen 3 maanden op tenminste twee van de vijf plaatsen (gelaat/nek, elleboogsplooien/knieholten, pols/enkels, handen, arm/been) of eczeem bij onderzoek op twee van de vier plaatsen (gelaat/nek, romp, buig- en strekzijde van arm/been), (3) voortdurend jeukend eczeem in de afgelopen zes maanden.
Validatie: vergelijking met drie andere criteria m.n. die van Hanifin en Rajka, Williams, en Schultz Larsen bij een cohort van 562 pasgeborenen, die 18 maanden zijn vervolgd. Overeenstemming bedraagt 97,1 95,2 en 97,1% (κ resp. 0,82 0,67 en 0,80).

BIJLAGE 4. KLINISCHE SCORINGSSYSTEMEN

Overzicht van klinische scoringssystemen voor het categoriseren van de ernst van constitutioneel eczeem

Costa et al. (1989)
Intensiteitsparameters : erytheem, oedeem, vesiculae, crusta, excoriaties, schilfering, lichenificatie, (de)pigmentatie.
Subjectieve symptomen: pruritus, slaapstoornis.
Schatting aangedane lichaamsoppervlak: ja
Score: 0-100
Validiteit: getest zijn inhoud en constructie. (Charman, 2000; Sprikkelman)
Betrouwbaarheid: correlatie tussen de score van twee waarnemers is getest. (Sprikkelman)
Aantal trials met dit scoresysteem: 2

SCORAD (1993) (European Task Force)
Bij de SCORAD krijgen de intensiteitsparameters (zie onder) een gradering 0-3 (0=afwezig, 1=mild, 2=matig, 3-ernstig). Deze intensiteitsparameters worden elk afzonderlijk bepaald voor een daarvoor representatief gebied. Het gaat niet om de beoordeling van de ergst aangedane plek. Elke parameter kan een ander gebied betreffen; dezelfde plek mag echter worden beoordeeld voor twee of meer parameters. Zo mag b.v. de handrug worden gekozen voor de score van zowel lichenificatie als excoriatie. Beoordeling van de droge huid moet plaatsvinden in niet door eczeem aangedane huid. Het aangedane lichaamsoppervlak volgt de regel van negen. Jeuk en mate van slaaptekort worden aangegeven in een visual analogue scale van 0-10.
Intensiteitsparameters: erytheem, oedeem/papels, nattend aspect/crusta, excoriaties, lichenificatie, droge huid.
Subjectieve symptomen: pruritus en slaapstoornis.
Schatting aangedane lichaamsoppervlak: ja.
Score: 0-103.
Validiteit: getest zijn inhoud, constructie en criteria. (Charman, 2000)
Betrouwbaarheid: correlatie tussen de score van meerdere waarnemers, en de reproduceerbaarheid van het scoren door één waarnemer zijn getest. (Kunz; Oranje)
Aantal trials met dit scoresysteem: 48

SASSAD (six area, six sign atopic dermatitis severity score) 1996 (Berth-Jones, 1996)
De SASSAD is een modificatie èn directe opvolger van het Leicester scoresysteem (Berth-Jones, 1993; Sowden) en door dezelfde auteur ontwikkeld. Bij de laatste werden de intensiteitsparameters bepaald op 10 locaties, waarbij een maximale score van 150 kon worden bereikt. Validiteit van de constructie werd beoordeeld d.m.v. corticosteroïdgebruik en patiëntendagboeken.
Intensiteitsparameters: erytheem, nattend aspect, excoriaties, droge huid, kloven, lichenificatie op 6 locaties: armen, handen, benen, voeten, hoofd en hals.
Subjectieve symptomen: geen.
Schatting aangedane lichaamsoppervlak: neen.
Score: 0-108

Validiteit: getest is alleen de inhoud. (Charman, 2000)
Betrouwbaarheid: correlatie tussen de score van twee waarnemers is getest. (Charman, 2002)
Aantal trials met dit scoresysteem: 3

BCSS (basic clinical scoring system) 1995 (Verwimp)
Intensiteitsparameters: al of niet aanwezigheid van voor eczeem kenmerkende afwijkingen op 5 plaatsen: hoofd/hals, voorzijde romp, achterzijde romp, armen en benen.
Subjectieve symptomen: geen
Schatting aangedane lichaamsoppervlak: neen.
Score: 0-5
Validiteit: getest zijn inhoud en criteria. (Charman 2000; Sprikkelman)
Betrouwbaarheid: correlatie tussen de score van meerdere waarnemers is getest. (Charman, 2000; Sprikkelman)
Aantal trials met dit scoresysteem: 0

TIS-score (three item severity score) 1999 (Wolkerstorfer)
De TIS-score is de som van drie intensiteitsparameters, elk met een gradering van 0-3
Intensiteitsparameters: erytheem, oedeem/papels, excoriaties worden gescoord op de meest representatieve plek. Naar analogie van de SCORAD kunnen de parameters op verschillende plaatsen worden gescoord. Ook hier kan één plaats gescoord worden voor meer dan één parameter.
Subjectieve symptomen: geen.
Schatting aangedane lichaamsoppervlak: neen.
Score: 0-9
Validiteit: getest zijn inhoud en criteria.
Betrouwbaarheid: correlatie tussen de score van meerdere waarnemers is getest.
Aantal trials met dit scoresysteem: 0

Nottingham eczema severity score (2000) (Emerson; Rajka)
Intensiteitsparameters: uitbreiding op lichaam, beloop, pruritus
Subjectieve symptomen: pruritus, slaapstoornis.
Schatting aangedane lichaamsoppervlak: ja
Score: 3-15
Validiteit: getest zijn inhoud, constructie en criteria. [2]
Betrouwbaarheid: niet getest.
Aantal trials met dit scoresysteem: 1

Eczema area and severity index (2001) (Hanifin)
Bij de EASI worden elk van de vier lichaamsoppervlakken (hoofd/hals, bovenste extremiteiten, romp en onderste extremiteiten) gescoord met vier intensiteitsparameters, gradering 0-3 (afwezig, mild, matig, ernstig). Het aangedane deel van het lichaamsoppervlak wordt gescoord op een schaal van 0-6: 0=geen, 1=<10%, 2=10-29%, 3=30-49%, 4=50-69%, 5=70-89%, 6=90-100%.

Lichaamsoppervlak	EASI score 8 jaar of ouder	EASI score kind 0-7 jaar
Hoofd/hals	(E+I+Ex+L) x opp. x 0,1	(E+I+Ex+L)xopp.x0,2
Bovenste extremiteiten	(E+I+Ex+L) x opp. x 0,2	(E+I+Ex+L)xopp.x0,2
Romp	(E+I+Ex+L) x opp. x 0,3	(E+I+Ex+L)xopp.x0,3
Onderste extremiteiten	(E+I+Ex+L) x opp. x 0,4	(E+I+Ex+L)xopp.x0,3
EASI	Som van de 4 uitkomsten	

Opp.= aangedane deel lichaamsoppervlak 0-6
E=erytheem, I=induratie/papels, Ex=excoriatie, L=lichenificatie

Intensiteitsparameters: erytheem, induratie/papels, excoriaties, lichenificatie.
Subjectieve symptomen: geen.
Schatting aangedane lichaamsoppervlak: ja.
Score: 0-72
Validiteit: getest zijn inhoud, constructie en criteria. (Charman, 2000; Barbier)
Betrouwbaarheid: correlatie tussen de score van meerdere waarnemers, en de reproduceerbaarheid van het scoren door één waarnemer zijn getest. (Charman, 2000)
Aantal trials met dit scoresysteem: 7

<u>Semikwantitatieve score van Murao et al.</u>
Intensiteitsparameters: erytheem/erythemateuze papels, erosies, lichenificatie, krabeffecten, droge huid, complicaties (infecties)
Subjectieve symptomen: geen
Schatting aangedane lichaamsoppervlak: ja
Score: 0-100; 0-310
Validiteit: getest is inhoud
Betrouwbaarheid: correlatie tussen de score van meerdere waarnemers is getest
Aantal trials met dit scoresysteem: 0

BIJLAGE 5. EVIDENCE TABELLEN HOOFDSTUK 1

Evidence tabel 1. Associatie constitutioneel eczeem met astma (A) en hooikoorts (AR)

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiëntenpopulatie	Follow-up duur	Prevalentie CE (leeftijd=FU, tenzij vermeld)	Resultaten (leeftijd=FU, tenzij vermeld)	Opmerkingen
Rusconi, 1999	C	Cohort	16333	Population-based study	22 jr	Niet beschreven	CE:OR voor -TW: 1,82 -PW: 3,83 -LOW: 2.91	-Subj uitk maat -Hoge loss to FU
Tariq, 1998	C	Cohort	1536	Isle of Wight geboorte cohort	4 jr	11,9%	CE: 32% A & 15,6% AR	
Bergmann, 1998	C	Cohort	1314	MAS studie geboorte cohort	5 jr	4.8% (3 mnd)	CE: OR AAD 1.81(*ns*) CE+>2 fam atopie: OR AAD 4.64	Hoge loss to FU 24%
Rhodes, 2001	C	Cohort	100	Hoog-risico cohort	5,22 jr	48% (2 jaar)	Kans op astma niet > bij eczeem<2 jaar	P selectie Subjectieve outcome Loss to FU tot 37%
Ohshima, 2002	C	Cohort	169	CE (<12 mnd)	4 jr	(100%)	45% symptomen + 35% DD A	Loss to FU tot 33%
Gustafsson, 2000	C	Cohort	100	CE (4-35 mnd)	7 jr	(100%)	43% A & 45% AR; CE<4mnd niet geassocieerd met A; CE score wel geassocieerd met A: OR2.6	Ernstig eczeem (allergie kliniek)
Linna, 1992	C	Cohort	40	CE< 24 mnd, voor R/ opname in ziekenhuis	11 jr	(100%)	53% A en 78% AR	Selectie pten Klein aantal pt Astma definitie marginaal
Warner, 2001	B	RCT	397 plac	CE, 1-2 jaar	18 mnd	(100%)	50,4% A (36 mnd)	Korte FU
Illi, 2004	C	Cohort	1314	Geboorte cohort	7 jr	21,5% (2 jaar)	EAD: OR=1.46 (*ns*); EAD+EW (36%): OR=2.84* + sens (44%): OR=9.13*	Regressie: geen relatie PW met (E)AD: wel met EW+sens

CE=constitutioneel eczeem; FU=follow up; OR=Odds Ratio; TW=transient wheeze; PW=persistent wheeze; LOW=late onset wheeze; AAD = Allergic Airway Disease = astma + allergische rinitis; HR=Hoog Risico; Pt=Patient; DD=Dokter's Diagnose; Opn=Opname; R/=medicatie; Zhuis=Ziekenhuis; RCT=Randomised Contorlled Trial; EAD=Early Atopic Dermatitis=AD voor de leeftijd van 2 jaar; EW=Early Wheeze;; HR=Hoog Risico; DD=Dokter's Diagnose; EW=Early Wheeze; +sens= ikm sensibilisatie voor een tarwe, kat, HDM, soja of berk (minder prevalente Ag);
* tov kinderen zonder early AD+ PW=Persistent wheeze; LOW=Late onset wheeze; OR=Odds Ratio; DDA = Doctor's Diagnose of Astma; mnd=maanden; jr=jaar, ns=statistisch niet significant.

Evidence tabel 2. IgE bij kinderen jonger dan 5 jaar

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	N (aantal patiënten)	Onderzoekspopulatie	Inclusie criterium	Allergeen	Frequentie specifiek IgE
Hill, 2004	C	126	Kinderen (<2 jaar) met positieve orale provocatie op melk	UniCAP ≥ 5 kU/L	Melk	91,2%
Hill, 2004	C	150	Kinderen (<2 jaar) met positieve orale provocatie op ei	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	Ei	96,6%
De Jong, 1998	C	1400	Kinderen, leeftijd 1 jaar, serum	CLB-RAST klasse 2 of hoger	Melk Ei Huisstofmijt Kat Hond ≥1 allergeen	4.9% 4.7% 0,2% 1.6% 0,8% 8,6%
Gern, 2004	C	279	kinderen, leeftijd 1 jaar. 1 ouder met rinitis of astma	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	≥ 1 allergeen ei melk pinda kat hond mijt Alternaria	28% 18,6% 11,1% 10,0% 2,1% 5,4% 2,1% 2,5%
Illi, 2004	C	516	kinderen, leeftijd 2 jaar, geen Atopische Dermatitis	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	≥ 1 allergeen ≥ 1 voedsel-allergeen ≥ 1 inhalatie-allergeen	21,7% 15,2% 10,7%

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	N (aantal patiënten)	Onderzoekspopulatie	Inclusie criterium	Allergeen	Frequentie specifiek IgE
Illi, 2004	C	54	kinderen, leeftijd 2 jaar, Atopische Dermatitis, frequent krabben	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	≥ 1 allergeen ≥ 1 voedsel-allergeen ≥ 1 inhalatie-allergeen	56,6% 42,6% 40,7%
Kotaniemi, 2003	C	49	kinderen < 1 jaar. ziekenhuisopname wegens "wheezing"	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	voedselmix fx5 inhalatiemix (Phadiatop)	35% 2%
Kotaniemi, 2003	C	31	kinderen > 1 jaar en < 2 jaar. ziekenhuisopname wegens "wheezing"	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	voedselmix fx5 inhalatiemix (Phadiatop)	65% 43%
Negele, 2004	C	435	kinderen, leeftijd 2 jaar, geboren via keizersnede	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	≥ 1 allergeen ≥ 1 voedsel-allergeen ≥ 1 inhalatie-allergeen	14,5% 11,2% 6,7%
Negele, 2004	C	2065	kinderen, leeftijd 2 jaar, normale geboorte	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	≥ 1 allergeen ≥ 1 voedsel-allergeen ≥ 1 inhalatie-allergeen	11,8% 9,1% 4,1%
Garcia-Ara, 2001	C	76	kinderen, positieve open provocatie koemelk, gemiddelde leeftijd 4,8 maanden	UniCAP koemelk≥ 0,35 kU/L		84%
Boyano-Martinez, 2001	C	53	kinderen, positieve open provocatie ei, gemiddelde leeftijd 16 maanden	UniCAP ei ≥ 0,35 kU/L		91%

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	N (aantal patiënten)	Onderzoekspopulatie	Inclusie criterium	Allergeen	Frequentie specifiek IgE
v Toorenenbergen, 1998	C	292	sera ingestuurd voor bepaling IgE tegen voedselmix, leeftijd 0-1 jaar	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	voedselmix fx5	51%
		362	sera ingestuurd voor bepaling IgE tegen voedselmix, leeftijd 1-2 jaar			37%
		339	sera ingestuurd voor bepaling IgE tegen voedselmix, leeftijd 2-3 jaar			39%
		306	sera ingestuurd voor bepaling IgE tegen voedselmix, leeftijd 3-4 jaar			33%
v Toorenenbergen, 1998	C	193	sera ingestuurd voor bepaling IgE tegen inhalatiemix, leeftijd 0-1 jaar	Inhalatiemix (Phadiatop) positief		11%
		242	sera ingestuurd voor bepaling IgE tegen inhalatiemix, leeftijd 1-2 jaar			13%
		212	sera ingestuurd voor bepaling IgE tegen inhalatiemix, leeftijd 2-3 jaar			29%
		209	sera ingestuurd voor bepaling IgE tegen inhalatiemix, leeftijd 3-4 jaar			37%
Han, 2004	C	266	kinderen 1-4 jaar, atopische dermatitis	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	ei	51,5%
					melk	31,2%
					pinda	16,2%
					soja	15,4%

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	N (aantal patiënten)	Onderzoekspopulatie	Inclusie criterium	Allergeen	Frequentie specifiek IgE
Nickel, 1997	C	790	kinderen 1 jaar, geen selectie	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	ei melk tarwe berk pollen huisstofmijt kat gras pollen	9% 7% 3% 1% 1% 2,5% 1,5%
Kimata, 2004	C	9	kinderen < 1 jaar, met latex allergie	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	latex	89%
Niggeman, 1999	C	62	kinderen (mediaan 21 maanden), positieve provocatie met ei	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	ei	95%
Niggeman, 1999	C	47	kinderen (mediaan 21 maanden), positieve provocatie met melk	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	melk	85%
Wickman, 2005	C	2614	kinderen, leeftijd 4 jaar	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	≥ 1 allergeen	22%
Celik-Biligi, 2005	C	516	kinderen, mediane leeftijd 16 maanden, positieve orale provocatie met melk of ei	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	ei melk	97% 83 %
Kerkhof, 2005	C	546	kinderen, leeftijd 1 jaar, moeder met allergie	CLB-RAST ≥ 0,35 kU/L	ei of melk mijt, kat of hond	28% 3%
Kerkhof, 2005	C	490	kinderen, leeftijd 4 jaar, moeder met allergie	CLB-RAST ≥ 0,35 kU/L	ei of melk mijt, kat of hond	28% 17%
Lack, 2003	C	23	navelstrengbloed van kinderen met pinda-allergie op 2- jarige leeftijd (DBPCOP)	UniCAP ≥ 0,35 kU/L	pinda	0%

DBPCOP=Dubbelblinde placebogecontroleerde orale provocatie

Evidence tabel 3. Inhalatieallergenen: diagnostische waarde van de SPT/sIgE test (indextest) ten opzichte van anamnese.

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	N (aantal patiënten)	Patiënten-populatie	Indextest	Referentie test	Allergenen	Sensitiviteit (in %)	Specificiteit (in %)	Positief voor-spellende waarde (in %)	Negatief voor-spellende waarde (in %)	Positieve Likelihood Ratio	Negatieve likelihood Ratio	Opmerkingen
Patient controle studies													
Darsow, 2004	A2	CE groep : n=314 Controle groep : n=10	CE (Hanifin criteria) in remissie. Leeftijd : 1.6 – 80 jr (mediaan 22.1). Controle groep: non-CE SPT – en sIgE -	- SPT (S) - sIgE (P)	-	HSM Kat Gras Berk	72 80 84 73	53 71 54 57	Niet te berekenen	Niet te berekenen	1.53	0,53	
Cohort studies													
Darsow ,1999	A2	253	CE (Hanifin criteria) in remissie. Leeftijd: 15-63 jr, gemiddeld 32 jr	-SPT (A,B) - sIgE (P)	-	HSM Gras Kat	65-69% 82-94% 80-86%	52-54% 53-64% 42-44%	Niet te berekenen	Niet te berekenen	1.43-1.70	0.02-0,76	
Kramer, 2005	B	39	CE (onbekende criteria). Leeftijd: 8,7-9,7 jr, gemiddeld 9,2 jr	SPT en sIgE methodiek niet beschreven	Dagboek van maart tot sept	HSM Gras Berk	***Resultaten*** Zomertype (n=18) Wintertype (n=21)	Prevalentie en aard van de sensibilisaties in beide groepen gelijk (65-71%)	Niet te berekenen	Niet te berekenen	Niet te berekenen	Niet te berekenen	-Tabel met sensibilisatie patroon is niet correct ingevuld -Wintertype gebaseerd op dagboek gegevens van eind maart

AD = atopische dermatitis; HSM = huisstofmijt; SPT = Skin Prik test; A = Allergopharma; SA = Stallargenes (Firmanaam); B = Bencard (Firmanaam); sIgE = serologische IgE bepaling; P = Phadia

Evidence tabel 4. Inhalatieallergenen: diagnostische waarde van de APT test ten opzichte van anamnese (referentietest)

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Populatie (n)	Inclusie criteria	Indextest	Referentie test	Allergenen	Sensitiviteit (in %)	Specificiteit (in %)	Positief voorspellende waarde (in %)	Negatief voorspellende waarde (in %)	Positieve Likelihood Ratio	Negatieve likelihood Ratio	Opmerkingen
Patiënt controle studies													
Darsow 2004	A2	314 AD 1.6 – 80 jr (mediaan 22.1 jr) Controle groep: 10 non-AD SPT – en sIgE -	CE (Hanifin criteria) in remissie	- APT (2)		HSM Kat Gras Berk			Niet te berekenen	Niet te berekenen	1.53	0,53	
Cohort studies													
Darsow 1999	A2	253 15-63 jr (gemiddelde 32 jr)	CE (Hanifin criteria) in remissie	APT (3/5/7/ 10.000 PNU)		HSM Gras Kat	56 42 46	69 92 87	70 62 63	54 84 77	1.43-1.70	0.02-0,76	Multivariate Analyse: SPT, sIgE en Clin host zijn onafhankelijke en sterke covariablen van APT

AD = atopische dermatitis; APT = Atopy Patch Test; APT (2) = 200 IR/g, gerandomiseerd dubbelblind, Large Finn Chambers; grading: ICDRG criteria; HSM = huisstofmijt; SPT = Skin Prik test; PNU = Protein Nitrogen Units

Evidence tabel 5. Inhalatieallergenen: diagnostische waarde van de APT test (indextest) ten opzichte van eczeem patroon bij lichamelijk onderzoek (referentietest)

Auteur	Bewijs	Type studie	Populatie (n)	Inclusie criteria	Referentie test	Index test(en)	Allergenen	Resultaat	Opmerkingen
Ingordo 2002	B	Pt controle	156 mannen met CE: 95 Extrinsiek (IgE+) (17-41 jr , gemiddelde 21.2); 12 Intrinsiek (IgE-) (18-40 jr, gemiddelde 22.2) 49 controles	Hanifin criteria SCORAD CE- SPT- totaal IgE normaal	- APT (20% in vaseline)	- SPT (A) - SIgE (MI) - Lesies op aan lucht blootgestelde huid vs lesies op afdekte delen van de huid	HSM	Geen verschil in SCORAD tussen IgE+ en IgE- groep Geen verschil in APT uitkomst tussen IgE+ en IgE- groep Geen verschil in APT uitkomst tussen blootgestelde vs afgedekte lesies	Eigen APT methodiek. Reproduceerbaarheid? Verificatiebias.
Ingordo 2004	B	Pt controle	Atopie zonder CE (47)	SPT+	SPT	APT	HSM	APT+:5 (10,6%)	Reproduceerbaarheid APT tevens onderzocht: κ= 0,6-0,85 (= voldoende reproduceerbaar)
			Non-atopisch (33)	Anamnese-SPT+				APT+: 4(12.1%)	
			CE, 75 m (18-47 jr, gemiddelde 23.4) (77)	Hanifin criteria				APT: 29 (37.7%) - Lucht blootgesteld: 23/54 (42.6%) - Afgedekt: 6/23 (26.1%)	

AD = atopische dermatitis; APT = Atopy Patch Test; HSM= huisstofmijt; SPT = Skin Prik test; A = Allergopharma; MI = MEIA-IMX; sIgE = serologische IgE bepaling; Pt controle = patiënt controle studie

Evidence tabel 6. Inhalatieallergenen: diagnostische waarde van de inhalatie provocatie ten opzichte van de SPT/sIgE test

Auteur	Bewijs	Type studie	Populatie (n)	Inclusie criteria	Referentie test	Index test(en)	Allergenen	Resultaat	Opmerkingen
Tupker 1996	B	Cohort Prospectief	18 – 66 jr, mediaan 26 jr (20)	CE (onduidelijke criteria) en sIgE+ voor HSM: . CE+ (met astma) . CE - (geen astma)	Inhalatie provocatie (dubbel blind gerandomiseerd)	SCORAD en Costa score Vol flow	HSM	9/20 toename CE na 1.5 – 17 uur, indien astma. Geen astma: geen opvlamming	
Brinkman 1997	B	Patient controle Prospectief	17-49 jr, gemiddelde 26 (26)	Sens voor HSM (sIgE-Pharm) CE+ (met astma) CE- (zonder astma) (CE obv ATS criteria)	Inhalatie provocatie	Costa score Vol flow	Mn HSM	Significante toename Costa score in CE+ groep in vgl. met CE-groep	Verificatie bias aanwezig

HSM = huisstofmijt; CE = constitutioneel eczeem; sIgE = serologische IgE bepaling; ATS = American Thoracic Society; sens=sensitiviteit; vol flow = volume flow meting (spirometrie met curve)

Evidence tabel 7. Voedselallergenen: diagnostische waarde van de SPT/sIgE test en APT ten opzichte van DBPCVP met “clinical history” als inclusiecriterium

Auteur	Bewijs	Populatie (n)	Inclusie criteria	Referentie test	Index test(en)	Allergenen	Resultaten	PPV/ NPV	Opmerkingen
Roehr 2001	A2	CE (2-11.2 jr, mediaan 13 m) (98) CE criteria; Sampson / Seymor	Verdenking VA	DBPCVP met randomisatie. Onderscheid tussen vroege en late reactie	- SCORAD - SPT (vers) - sIgE (P) - APT	Melk Ei Tarwe Soja	Vroege reactie: 49% Laat: 26% Comb: 25%		Zien geen placebo reacties Verificatiebias
Osterballe 2004	B	Allen 3 jr: - 74 AD - 381 non-AD AD criteria; Williams	Verdenking VA: - CH+ voor VA of - pos SPT, APT, HR of sIgE zonder anamnese	Open voedsel provocatie bij verdenking VA	- Vragenlijst VA - APT (N) - SPT (vers) - HR baso - sIgE (ML)	Melk Ei	Provocatie verricht bij 22 kinderen (10 in AD; 12 in non AD groep) Provocatie position: 6.8% in AD 1.6% in non AD Geen late reacties APT kan uitkomst provocatie niet voorspellen	PPV SPT: 45-59% PPV APT 0-39% NPV: 99% voor SPT, sIgE en APT	
Niggeman 1999	B	CDE (5m-12 jr, mediaan 21 m) (107) CE criteria; Sampson / Seymor	Verdenking exacerbatie eczeem agv voeding door ouders en/of verwijzend arts	Anamnese	- DBPCVP - sIgE (P)	Melk Ei Tarwe soja	Per kind: 3.6 verum provocaties 81% van de kinderen provocatie+. = 51% van de verum provocaties Anamnese: - sens: 48% (soja: 0% - melk: 64%) - spec 72% (soja: 100% - ei 54%) -	Niet te berekenen	Bias doordat inclusie criterium gelijk reef test is Verificatiebias

Auteur	Bewijs	Populatie (n)	Inclusie criteria	Referentie test	Index test(en)	Allergenen	Resultaten	PPV/ NPV	Opmerkingen
Breuer 2004	B	1-10 jr (mediaan 2) (n=64)	Mild tot ernstige CE (obv Hanifin/Rajka) met verdenking VA	DBPCVP: vroege VS late eczeemreactie	- SIgE (P) - APT (vers, in 24/64 kinderen) - CH	Melk Ei Tarwe Soja	106 DB provocaties in 64 kinderen, waarvan 49 (46%) +, waarvan 12% late ecz reactie CH: Lage sens	PPV: - sIgE: 64% - APT: 44% - Anamnese: 85% (immediate reacties) en 33% voor late reacties NPV: - sIgE: 75% - APT: 67% - Anamnese: 74-79%	Combinatie van testen niet bekeken Waarschijnlijk verificatiebias
Sampson 2001	B - C	3-14 j (mediaan 3.8) CE 61% Astma 50% (n=101)	Opeenvolgende patiënten verwezen ter analyse VA	DBPCVP of “convincing history” of “suggestive history” AD en sIgE > 95% PPV	SPT (G) sIgE (P)	Ei Melk Pinda Soja Tarwe Vis	SPT en sIgE data worden niet vermeld. “Unlikely reactive” bij sIgE <0,35	Zelfs NPV derhalve niet te berekenen.	Patiënten met hoog sIgE weigerden vaak DB Placebo en verum provocatie op 1 dag
Sampson 1997	B	300	CE met verdenking VA	DBPCVP+ of “convincing history”	DBPCVP als SPT of CH positief was	Ei Melk Pinda Soja Tarwe Vis	Resultaten wisselen per allergeen	NPV sIgE: 85-100% NPV SPT: 75-94 NPV in “normale populatie: 95-100%” (theoretische extrapolatie)	NPV wel relevant (provocaties gedaan bij verdenking VA).

APT = Atopy Patch Test; APT (1) = eigen methodiek met verse producten; APT (2) = 200 IR/g, gerandomiseerd dubbelblind, Large Finn Chambers; grading: ICDRG criteria; APT (3) = volgens methodiek van Isolauri en Turjanmaa (Isolauri 1996); APT (4) = volgens ICDRG richtlijnen; APT (N) = methode Niggeman met verse producten; ARC = Allergische Rhinoconjunctivitis; CH = Clinical History; DBPCVP = Dubbel Blind Placebo Gecontroleerde Voedsel Provocatie; HR = Histamine release test baso’s; LR+ = Positieve likelihood ratio; LR- = Negatieve likelihood ratio; SAFT (O) = Skin application food test volgens methodiek beschreven door Oranje et al. Contact Dermatitis 1994;31:314-18; SPT = Skin Prik test; A = Allergopharma; ALK = Allergologisch Lab Kopenhagen (Firmanaam); SA = Stallargenes (Firmanaam); B = Bencard (Firmanaam); G = Greer Laboratories; sIgE = serologische IgE bepaling; P = Phadia; MI = MEIA-IMX;ML = Magic Lite; VA = Voedselallergie; pos= positieve

Evidence tabel 8. Voedselallergenen: diagnostische waarde van de SPT/sIgE test en APT ten opzichte van DBPCVP met “dubbelblind placebo gecontroleerde voedselprovocatie” als inclusiecriterium

Auteur	Bewijs	Type studie	Populatie (n)	Inclusie criteria	Referentie test	Index test(en)	Verificatie bias?	Allergenen	Resultaten	PPV/ NPV	Opmerkingen
Patiënt controle studies											
Hansen 2004	B	Pt controle	CE, Ei+ (10) CE criteria: aangepast volgens Sampson/Hanifin/Rajka	Positieve of negatieve provocatie voor ei	Voedselprovocatie zowel DBPC als open	- SPT(vers) - SAFT (O) - APT(4; 3 bij aflezen)	-	Eiwit Eigeel	Combinatie van onderzoek niet bekeken	PPV: - SPT: 77% - SAFT: 75-100% - APT:40-75% NPV: - SPT: 100% - SAFT: 83-90% - APT: 84-100%	Onduidelijk is bij wie een open en bij wie een DBPC voedselprovocatie is gedaan
			CE, Ei- (10)	Negatieve provocatie voor ei		- SPT (ALK) - APT (3)					
Seidenari 2003	C	Pt controle prospectief	CE (3-28 jr, gemiddeld 12) (132) CE criteria: Hanifin/Rajka	Niet duidelijk: ws succesvol eliminatiedieet	- Open provocatie in 6 dagen	- SPT (S) - sIgE (P) - APT (1)	Waarschijnlijk niet	Pinda	12% SPT + 19% APT + 9% OPV+	SPT - PPV: 33% - NPV: 90% APT: - PPV: 36% - NPV 97% - Combinatie niet bekeken	Resultaten sIgE worden niet vermeld. Provocatie niet dubbel blind Waarschijnlijk geen verificatie bias

CE = constitutioneel eczeem; APT = Atopy Patch Test; APT (1) = eigen methodiek met verse producten; APT (3) = volgens methodiek van Isolari en Turjanmaa (ref: JACI 1996;97:9-15); APT (4) = volgens ICDRG richtlijnen; DBPCVP = Dubbel Blind Placebo Gecontroleerde Voedsel Provocatie; SAFT (O) = Skin application food test (Oranje 1994); SPT = Skin Prik test ; OVP = Open voedsel provocatie; Pt controle = patiënt controle studie

Evidence tabel 9. Effect reductie HDM-expositie op CE

Auteurs	Mate van bewijs	N	Onderzoekspopulatie	Interventie	FU duur	Uitkomst
Ricci	B	41	CE 2-10 jr IgE> and/or sIgE>	Matras- en kussenhoes (Goretex) wasvoorschriften vacuum stofzuiger geen huisdieren	2 mnd	Derp1+f1 (bed) 50%< Scorad< (33-22; p=0.022)
Tan	B	48	CE 7-65 jr, >1 positieve SPT	Goretex matras hoezen, Benzyltannaat kleden, Vacuum stofzuiger	6 mnd	Der p1< (98%) Afname Scorad (4.3U< in Interventie groep) & aangedane oppervlak (8.3%> in Interventie groep)
Holm	B	40	CE, >18jr (Hanifin & Rajka criteria) Scorad<20	Polyurethaan-gecoate hoezen, Vacuum stofzuiger, Wasvoorschriften	12 mnd	Derp1< (25%) Scorad< in beide groepen
Gutgesell	B	20	CE 18-30 jr sIgE HDM > klasse 3 Derp1 matras > 2 ug/g	Ag-impermeabele hoes + acaricide spray	12 mnd	Der p1< (fors) Geen klinische verbetering
Oosting	B	86	CE 8-50 jr sIgE HDM>0,7 minimale LSS	HDM impermeabele matras-, kussen en dekbedhoes	12 mnd	Der p 1< (50%) Geen klinische verbetering

CE=Constitutioneel Eczeem; >=verhoogd; mnd=maanden; Derp1 en f2=allergenen in huisstofmijt; FU=Follow-Up; Scorad=Score systeem CE; SPT=huidtest; LSS=Leicester sign score = ander scoresysteem CE; SPT=huidpriktest; U=Units; Ag=Antigeen

Evidence-tabel 10. Relatie CE en reductie van expositie aan koemelk of kippenei

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	N (aantal patiënten)*	Type studie	Onderzoeks populatie	Follow-up duur	Interventie	Controle interventie	Resultaten
Lever, 1998	B	62 (55)	RCT	Kind CE, positef sIgE kippenei, gemiddelde leeftijd 2.6 mnd	4 wkn	Kippenei-vrij	Geen elinimatiedieet	Afname van ernst (20%, p=0.04) en oppervlak (9%, p=0.02) interventie groep
Atherton, 1978	B	36 (20)	RCT (DBCOT)	Kind, CE 2-8 jr	3-4 wkn	Kippenei- en KM-vrij	Geen elinimatiedieet	14 pten beter op interventie; 1 pt slechter
Neild, 1986	B	53 (40)	RCT (DBCOT)	CE, 1-23 jr (35 kinderen)	6 wkn	Kippenei-, KM-rund- kipvrij	Geen elinimatiedieet	Geen verschil
Niggeman, 2001	B	73	RCT	Kind, CE en KMA, lftd?	6 mnd	Neocate of eHF	Geen elinimatiedieet	Geen verschil
Munkvad, 1984	B	33 (25)	RCT	Volw ernstig CE, lftd?	3 wkn	AZ-basis voeding	Geen elinimatiedieet	Geen verschil

*aantal geïncludeerd en (aantal studie voltooid);
Afkortingen : CE=Constitutioneel Eczeem; KM=Koemelk; KMA=koemelkallergie; RCT=randomised controlled trial; AZ=aminozuren; pten=patiënten; lftd=leeftijd; mdn=maanden; wk=weken; eHF=extensively hydrolized formula(sterk gehydrolyseerde voeding); DBCOT=double blind cross-over trial; pt=patiënt; wkn=weken; mnd=maanden

BIJLAGE 6. EVIDENCE-TABELLEN HOOFDSTUK 2

Evidence-tabel 1. Applicatie schemata van dermatocorticosteroïden

Eerste auteur, jaar van pulicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	AD criterium	Patiënten populatie	Follow-up duur	Opzet	Gebruikte medicatie	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Lagos, 1998	A1	SR., 8 studies geïncludeerd	501	Div	Variabele ernst CE (bepaald via diverse CE criteria), leeftijd nb	1-4 wkn	a/ 1dd versus 2dd in 4 studies b/ 1dd versus 3dd in 2 studies	Ad a/ Betamethason , Hydrocortison 17 butyraat , fluticason propionaat , ad b/ halcinonide .	Divers	Geen statistisch significant verschil bij 5 studies	Moeilijk geheel te beoordelen, sommige studies uit de SR includeren niet alleen patiënten met CE, maar ook met psoriasis. Aantal uitvallers, bijwerkingen en effect op jeuk nb
Hoare, 2000	A1	SR., 8 studies geïncludeerd	652*	?	Ernst CE nb, > 12 jaar	nb	1dd versus 2dd; 1 studie 1dd versus 3dd	Diverse	Diversen	Geen significant verschil	* NB 382 patiënten ook in studie van Lagos meegenomen. Aantal uitvallers nb. Bijwerkingen en effect op jeuk vermeld
Green. 2005	A1	SR, 10 studies geïncludeerd	1798	?	Ernst eczeem nb, alle leeftijden	1-4 wkn	1dd vs 2dd	Diverse van klasse 2 en 3	Tenminste 50% “clearing, of cleared/controlled”	Geen significant verschil. Er is een klein verschil dat waarschijnlijk niet klinisch relevant is	NB in studies Hoare en Lagos deels zelfde patiënten. Aantal uitvallers nb., soms bijwerkingen en effect op jeuk vermeld
Lucky, 1997	B	RCT	25		Mild – matig ernstig CE	3 wkn			1-3 score van erythema, schilfering, korstvorming, lichenificatie	Geen significant verschil tussen 2dd en 1dd	Systeemeffect?, 2,5% HCA in NL niet gebruikt. Geen uitvallers. Geen bijwerkingen, wel effect op jeuk vermeld.

CE=constitutioneel eczeem; SR= systematic review; div=divers; mod=matig; wkn=weken; nb=niet bekend; nvt=niet van toepassing

Evidence-tabel 2. Vergelijking dermatocorticosteroïden bij een continu of een pulse schema

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	AD criterium	Patiënten populatie	Follow-up duur	Opzet	Gebruikte medicatie	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Thomas, 2002	A2	RCT, multi center	174	H+R	Licht – matig ernstig CE (bepaald via criteriaH+R), leeftijd: 1-15 jr	18 wkn	Multicenter, 3dgn/wk betamethason valeraat 0,1% 2dd vs HCA 1% zalf 2dd iedere dag	HCA, betamethason valeraat	Krabscore, nachtrust score, QOL score	Geen statistisch significant verschil	53 uitvallers, reden uitval vermeld. Geen bijwerkingen, wel effect op jeuk.
Berth Jones, 2003	B	RCT, parallel groepen	376	Geen	Matig ernstig – ernstig CE, leeftijd, 12-65 jr	16 wkn	Parallel groep studie: in onderhoudsfase 4 groepen: fluticason propionaat zalf of fluticason propionaat creme en idd 's avonds versus emolliens	fluticason propionaat	"Three item severity" (eryth, papul/oedeem, excoriation)	2dgen/week fluticason crème>fluticason zalf> cetomacrogol crème wat betreft "time to relapse"	Lastig te beoordelen studie want na de stabilisatie fase worden patiënten opnieuw verdeeld over een aantal groepen. 27 uitvallers, reden uitval vermeld, effect op jeuk. Bijwerking: atrofie
Sillevis Smitt, 2001	A2	RCT	40	HR	Matig ernstig – ernstig CE (bepaald via criteriaH+R, leeftijd < 16 jr	8 wkn	Clobetson butyrate zalf 2dd 4 dgen/wk vs iedere dag.	Clobetson butyrate	SCORAD	Significant verschil ten voordele van 4 dgn per week	Niet voluit gepubliceerd. 10 uitvallers, reden uitval vermeld, bijwerkingen niet vermeld, effect op jeuk wel
Hanifin, 2002	A2	RCT	372	?	Matig ernstig – ernstig CE, leeftijd 3 mnd – 65 jr	40 wkn	4 wks open-label stabilisatie 2dd fluticason propionaat, dubbel blind fase 2-1dd 4 dgn/wk gedurende 4 wkn, daarna 2dgen/wk gedurende 16 wkn. , overige dagen of emolliens als onderhoud	fluticason	IGAS	Significant minder terugval in fluticason groep	68 uitvallers, reden uitval vermeld, bijwerkingen en effect op jeuk.

Jr=jaar, wk=week, dgn=dagen, IGAS=investigator Global Assessment Score, H + R=Hanifin en Rajka, QOL=kwaliteit van leven

Evidence-tabel 3. Effectiviteit wet wrap methode

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten-populatie	Follow-up duur	Interventie	Controle	Uitkomst-maat	Resultaten	Opmerkingen
Schnopp, 2002	B	RCT	20	Geëxacerbeerd CE (bepaald via critieria H + R), leeftijd onbekend	5 dgn	WW + mometasonfuroaat 0,1% 2dd	WW + vetcrème 2dd	SCORAD-items oedeem en papulatie	Ten opzichte van WW plus placebo claimen de onderzoekers een significante verbetering op dag 5 bij WW plus mometason furoaat.	Uit het artikel is niet op te maken hoe groot dit gevonden verschil is. Voor de overige SCORAD-items wordt geen verbetering gevonden. De kleine groep en geringe duur van de studie maakt interpretatie van de resultaten moeilijk.
Beatty, 2004	B	RCT	19	CE, aangedaan oppervlak ≥ 30%, leeftijd maximaal 5 jr	2 wkn	Hydrocortisonacetaat zalf plus Tubifast bandages 2dd gedurende een week gevolgd door hydrocortison zalf en Tubifast bandages 1dd gedurende een week	Hydrocortison zalf 2dd		Een conventionele therapie met alleen hydrocortisonzalf en emollientia is minstens zo effectief als de therapie waarbij ook de wet wrap wordt toegepast.	Alleen als abstract gepubliceerd. Kleine groep en geringe duur maakt interpretatie van de resultaten moeilijk. Studie niet geblindeerd.
Pei, 2001	B	Open studie	40	Matig tot ernstig CE (bepaald via criteria H+ R), leeftijd 1-15 jr	4wkn	Groep I: Fluticason propionaatzalf 0,005 Groep II: Mometason furoaatzalf 0,1% Groep III: Fluticason propionaatzalf 0,005 gedurende 2 wkn, daarna 2 wkn in combinatie met WW Groep IV: Mometason furoaatzalf 0,1% gedurende 2 wkn, daarna 2 wkn in combinatie met WW		Disease Severity Score.	Aan het eind van de open applicatieperiode (op week 2) wordt er bij de groepen II, III en IV een verbetering. Toepassing van wetwraps in de groepen III en IV in de laatste twee weken toonde op week 4 nog een verdere verbetering.	Studie is gerandomiseerd en geblinderd

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten-populatie	Follow-up duur	Interventie	Controle	Uitkomst-maat	Resultaten	Opmerkingen
Wolkerstorfer, 2000	C	Open studie	31	Ernstig CE (bepaald via criteria S + W, leeftijd 5 mnd – 13 jr	2 wkn	Open studie Groep 1: 50% verdunning van FP onder WW gedurende 2 wkn groep 2: 10, 25 en 50% verdunning van FP onder WW gedurende 1 wk, 10% verdunning onder WW gedurende 1 wk groep 3: 0,5,10 en 25% verdunning van FP onder WW gedurende 2 wkn			Na 1 week is een gemiddelde verbetering van 74% waar te nemen (zonder duidelijk verschil tussen 5, 10 en 25% verdunningen) van de FP creme onder wet wrap met minder verbetering in week 2. Groep 1 en 2 liet bij 3 van de 23 kinderen HPA-as suppressie zien na twee weken. Groep 3 liet HPA-as suppressie zien gerelateerd aan de totale hoeveelheid FP creme die was aangebracht. Zwakke dermatocortico-steroïd oplossingen hebben een vergelijkbaar hoge effectiviteit, maar een lager risico op HPA-assuppressie	De onderzoekers merken zelf terecht op dat gezien de kleine studiepopulatie, deze studie heeft aangetoond dat fluticason propionaat met WW veilig is.
Tang, 1999	C	Open studie	12	Ernstig CE (bepaald via eigen criteria, leeftijd 3-12 jr	2 wkn	10-12 uur 1dd 0,1% mometasone furoaat wetwraps	-	Clinical Severity Score	Relevante verbetering bij 11 van de 12 respondenten.	Kleine groep en geringe duur maakt interpretatie van de resultaten moeilijk.

Afkortingen: Opp=oppervlak; HPA= hypofyse bijnieras; wkn=weken; dd=daags; FP=fluticason proprionaatzalf; WW=wet wrap, dgn=dagen, wkn=weken, mnd=maanden, jr=jaar, H+R=Hanifin en Rajka, S+W=Sampson en Williams

Evidence-tabel 4. Studies waarin bufexamac bij verschillende dermatosen wordt vergeleken met andere middelen

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Ziekten bestudeerd (n)	interventie	Controle	Duur	Drop-out	resultaat
Christiansen, 1977	Atopische dermatitis (118), contact allerg eczeem (40), orthoergisch eczeem (146), seborrhoisch eczeem(46)	Li/re vergelijking bufexamac crème; prosp, rand dubbel blind multicenter	Triamcinolon acet 0,1%; hydrocortison 1%, placebo creme	4 wkn		Geen onderscheid naar ziekte die behandeld werd! TAC>HCA>befuxamac
Vakilzadeh, 1983	Eczeem (14), contacteczeem(8), neurodermitis(16), dyshidrosis(5), seborrhoisch eczeem(1), pustuleeuze dermatose(2), papuleuze dermatosen(2), exantheem(1), psoriasis(1).	2-3dd bufexamac crème Prosp, rand dubbel blind	1-3dd fluocortinbutylester 0,75%	2-66 dgn	21 (11x ineffect bufexamac)	Geen onderscheid naar ziekte die behandeld werd! Bufexamac = fluocortinbutylester
Achten, 1973	3 studies in een artikel: a) contacteczeem, eczematide, lichenificatie (total 46) b) contact eczeem, psoriasis(100) c)lichenificatie, keloid, subacute hypodermitis	a,b,c) dubbel blind bufexamac	a,b,c) fluocinolon acetonide 0,25%	8 wkn	benoemd	a)effecten vergelijkbaar, 22 patiënten met const eczeem b)effectief bij contact eczeem niet bij psoriasis c)bufexamac zeer effectief in vergelijking met cortico met name in hypodermitis
Aertgeers, 1985	Orthoergisch eczeem (47), atopisch eczeem(45), contact eczeem (40), stasedermatitis (23), dyshidrotisch eczeem (7), seborrhoisch eczeem (1)	Links rechts vergelijking (blindering?, randomisatie?) bij onderhoudsbehandeling met 3dd kamillosancreme na acute interventie met diflucortolonvaleraat 0,1%	of 0,25% HCA, of 0,75%fluocortinbutylester, of 5% bufexamac	3-4 wkn	15 drop-outs 2x door bufexamac	Geen onderscheid naar dermatosen, maar bij AD wordt getoond dat. Kamillosan beter is dan bufexamac

Evidence-tabel 5. Vergelijking van dermatocorticosteroïden en teer

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiën-ten)	AD criterium	Patiënten populatie	Follow-up duur	Opzet	Gebruikte medicatie	Uitkomst-maat	Resultaten	Opmerkingen
Munkvad, 1989	B	Pt controle studie (links/ rechts vergelij-king)	30	-	Licht - matig ernstig CE, leeftijd gemiddeld 11,8 jr	4 wkn	Links/rechts vergelijking een kant 2dd 1% HCA creme andere zijde stantar 2dd	1% HCA, teerprepa raat 1%	4 punts schaal voor erythema, lichenificatie, excoriatie en droogheid	Geen statistisch significant verschil wat betreft score door artsen en patienten	Onderzocht merk niet verkrijgbaar in Nederland. Geen uitvallers. Bijwerkingen beschreven.
Brockow, 1999	B	Pt controle studie (4 plaatsen therapie waarvan één placebo)	5	HR	Licht-matig ernstig CE (bepaald via criteria H+R, leeftijd gemiddeld 31,7 jr	4 dgn	Patiënt op 4 plaatsen therapie waarvan een placebo	Gentiaan violet, diflucortolon, LCD 10% in zalf	Aangepaste SCORAD	Geen significante reductie van de SCORAD	Duur studie slechts 4 dagen en het betreft slechts 5 patiënten. Onderzoek vooral gericht op bacteriële kolonisatie. Aantal uitvallers nb. Bijwerkingen en effect op jeuk niet beschreven

Afkortingen: Jr=jaar, H+R=Hanifin en Rajka, pt=patiënt, CE=constitutioneel eczeem, wkn=weken, dgn=dagen, nb=niet bekend

Evidence-tabel 6. Effect van dermatocorticosteroïden op de hypofyse-bijnieras.

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiëntenpopulatie	Follow-up duur	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Frielander, 2002	C	open label safety studie	I: n=32 II: n=19	Matig tot ernstig CE, 2 groepen; I: kinderen 3 mnd-6 jr, II: > 6 jr	3-4 wkn	Fluticasone crème, 0,05% 1-2 dd	Geen controle	Basaal serum cortisol, cortrosyn test	Geen effect op basaal serum cortisol, 2 kinderen verlaagde respons in cortrosyntest	Geen placebogroep, korte behandelperiode
Turpeinen, 1989	C	open studie	17	Acuut CE waarvoor opname nodig, leeftijd: 2 mnd-14,5 jr	1 mnd – 14 jr	Lokaal hydrocortison	Geen lokale therapie	respons (plasma cortisol) 2 uur na ACTH toediening, percutane resorptie van hydrocortison	41% subnormale 2-uur plasma cortisol levels, geen correlatie met duur behandeling, normale ACTH test bij lage transcutane resorptie	groot verschil in behandelduur en leeftijd binnen de groep, ernst eczeem niet duidelijk omschreven en geen goed gematchte controlegroep
van der Meer, 1999	C	inductiefase: open; dubbelblinde, placebo gecontroleerd in de onderhoudsfase.	I: n=79 II: n=13 III: n=18	Volwassenen, matig tot ernstig CE I: open inductiefase, II: cutivate groep III: placebo		2 weken cutivate 1 dd, 2 weken cutivate 4x/week, onderhoudsfase: cutivate 16 weken op predilictie plaatsen en nieuwe plekken 2dg/week 1dd	Oderhoudsfase: placebo	Basaal serum cortisol	Open inductiefase: geen significant effect, onderhoudsfase(16 weken): geen significant effect	Sudie primair opgezet voor klinische evaluatie. Groep geëvalueerd in onderhoudsfase klein en geen vergelijking tussen actieve- en placebogroep.
Patel, 1995	B	open studie	14	Matig tot ernstig CE, leeftijd: 3-10 jr		regelmatig hydrocortison gebruik, 9 kinderen intermitterend matig potente dermatocorticosteroïden	14 kinderen van 3,8-10,7 jaar zonder CE	basaal plasma cortisol respons op low-dose ACTH	Geen verschil in basaal plasma cortisol tussen CE kinderen en controles. Repons op ACTH test bij CE vroeger, niet lager.	

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiëntenpopulatie	Follow-up duur	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Matsuda, 2000	B	open studie	groep I: n=17, groep II: n=28, groep III: n=32	Groep I en II: opname voor ernstig CE, leeftijd 2-18 jr, Groep III: milde astma patiënten zonder CE		groep I: geen dermatocorticosteroïden voor opname, groep II: wel dagelijks corticosteroïden voor opname, groep III: geen inhalatiecorticosteroïden	Geen inhalatiesteroïden	basaal serum cortisol respons op ACTH	basaal serum cortisol en respons op ACTH niet verschillend tussen groep I en II, wel lager dan groep III	

Mnd=maanden, jr=jaar, CE=constitutioneel eczeem

Evidence-tabel 7. Lokale calcineurine inhibitoren als monotherapie

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Follow-up duur	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Ruzicka, 1997	B	RCT (dose-finding)	213	Matig-ernstig CE (volgens R&L, leeftijd > 18 jr	3 wkn	Tacro 0,3% tacro 0,1% tacro 0,03%	Placebo (vehikel)	Totaal score	-750% tacro 0,3% -833% tacro 0,1% -667% tacro 0,03% -225% vehicle P<0,001	Geen significante verschillen tussen tacro sterkten onderling, alleen significant verschil versus vehikel. 42 uitvallers, reden van uitval en bijwerkingen beschreven, effect op jeuk niet vermeld.
Van Leent, 1998	A2	RCT, 2 stuks	34	Mild – matig ernstig CE (volgens H&R, leeftijd > 18 jr	3 wkn	Pimecro 1% 2dd, pimecro 1% 1dd	Placebo (vehikel)	ADSI	-71,9% pimecro 2dd -37,7% pimecro 1dd -10,3% vehicle 2dd -6,2% vehicle 1dd, 2dd vs vehicle P<0,001 1dd vs vehicle P<0,001 2dd vs 1dd P<0,001	Zes uitvallers, reden van uitval niet beschreven, bijwerkingen en effect op jeuk wel beschreven.
Boguniewicz, 1998	A2	RCT (dose finding)	180	Matig – ernstig CE, leeftijd 7-16 jr	3 wkn	Tacro 0,3% tacro 0,1% tacro 0,03%	Placebo (vehikel)	EASI, PGE	-70% tacro 0,3% -67% tacro 0,1% -69% tacro 0,03% -38% vehicle P<0,01 Geen significante verschillen tussen tacro sterkten onderling, alleen significant verschil versus vehicle	Aantal uitvallers onbekend. Biijwerkingen beschreven, effect op jeuk niet.

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Follow-up duur	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Luger, 2001	A2	RCT	260	Matig – ernstig CE (Volgens H&R), leeftijd > 18 jr	3 wkn	Pimecro 0,05; 0,2; 0,6;1, betamethasonvaleraat	Placebo (vehikel)	EASI	vehicle <pimecro 0,05 < 0,2 < 0,6 < 1 < betamethasonvaleraat	61 uitvallers, reden van uitval, bijwerkingen en effect op jeuk vermeld.
Reitamo, 2002	A2	RCT	560	Matig ernstig CE, 5-60% bsa, (volgens H&R), leeftijd: 2-15 jr	3 wkn	Tacro 0,03, tacro 0,1	HCA 1%	Aangepaste EASI	tacro 0,1 > tacro 0,03 > HCA 1%	54 uitvallers, reden van uitval, bijwerkingen en effect op jeuk beschreven
Reitamo, 2002	A2	RCT	570	Matig ernstig CE, 560% bsa, leeftijd > 16 jr	3 wkn	Tacro 0,03, tacro 0,1	Hydrocortisonbutyraat	Aangepaste EASI	Tacro 0,1 = hydrocortisonbutyraat tacro 0,1 > tacro 0,03	61uitvallers, reden van uitval, bijwerkingen beschreven, effect op jeuk niet vermeld
Eichenfeld, 2002	A2	RCT, 2 studks	403	Mild tot matig CE volgens Will, kinderen	6 wkn	Pimecro 1%	Placebo (vehikel)	EASI, IGA	Pimecro 1% > vehikel	64 uitvallers, reden van uitval en bijwerkingen beschreven
Ho, 2003	A2	RCT	186	Mild tot matig CE, kinderen	6 wkn	Pimecro 1%	Placebo (vehikel)	IGA, EASI	-54,5% pimecro -23,8% vehikel	20 weken follow up. 6 uitvallers, reden van uitval, bijwerkingen en effect op jeuk beschreven
Reitamo, 2004	A2	RCT	624	Matig tot ernstig CE (volgens H&R), leeftijd 2-15 jr	3 wkn	Tacro 1dd, tacro 2dd	HCA 1,0 2dd	Aangepaste EASI	2dd > 1dd tacro 0,03 > HCA	88 uitvallers, reden van uitval, bijwerkingen en effect op jeuk beschreven
Luger, 2004	A2	RCT	658	Matig tot ernstig CE (volgens Will), leeftijd > 18 jr	52 wkn	Pimecro 1%, tacro 0,1%	HCA 1%	Effectiviteit Veiligheid	Effect cort>pimecro branden cort<pimecro infectie cort>pimecro branderigheid: cort 10,9%, pimecro 25,9%	Aantal uitvallers onbekend, bijwerkingen beschreven

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Follow-up duur	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Kaufmann, 2004	A2	RCT	196	Mild tot zeer ernstig CE, kinderen	4 wkn	Pimecro 1%	Placebo (vehikel)	EASI	-71,5% pimecro -19,4% vehikel P<0,001	geen rebound in follow-up van 4 weken. 38 uitvallers, reden van uitval niet beschreven, bijwerkingen en effect op jeuk wel vermeld.
Ashcroft, 2005	A1	SR, 25 studies geïncluded	6897	Matig tot ernstig CE	1-52 wkn	Pimecro tacro 0,03% tacro 0,1%	Vehikel dermatocorticosteroïden	IGA, EASI, PGE	Tacro=sterk topic.steroid pimecro<sterk topic.steroid	uitval pimecro, tacro0,03%, tacro 0,1% vergelijkbaar, bijwerkingen en effect op jeuk vermeld

RCT=randomised controlled trial; Db=dubbel blind; H&R=constitutioneel eczeem volgens criteria van Hanifin en Rajka; R&L = Rajka en Langeland; CE=constitutioneel eczeem; Tacro=tacrolimus; Pimecro=pimecrolimus; ADSI=atopic dermatitis severity index; EASI=eczema area and severity index; IGA=investigator global assesment; PGE=physicians' global evaluation; BSA = body service area

Evidence-tabel 8. Lokale calcineurine remmers in combinatie met dermatocorticosteroïden

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Follow-up duur	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Wahn, 2002	A2	RCT	713	IGA > 2 (volgens Williams), leeftijd 2-17 jr	52 wkn	Pimecro	Emoliens	Opvlammingen in 6 mnd, EASI, IGA	34% geen opvlammingen vehikel 61% geen opvlammingen vehikel Uitval pimecro < emoliens. uitkomst na 12 maanden: 28% geen opvlammingen vehikel 50% geen opvlammingen pimecro	272 uitvallers, reden van uitval vermeld, bijwerkingen beschreven, geen effect op jeuk vermeld.
Kapp, 2002	A2	RCT	251	Matig CE (volgens Seym), leeftijd 3-23 mnd	52 wkn	Pimecro	Emoliens	Opvlammingen in 6 mnd	30,4% geen opvlammingen vehikel 67,6% geen opvlammingen vehikel pimecro P<0,01	48 uitvallers, reden van uitval vermeld, bijwerkingen beschreven, geen effect op jeuk vermeld.
Meurer, 2002	A2	RCT	192	Matig – ernstig CE (volgens Rajka), leeftijd > 18 jr	24 wkn	Pimecro	Emoliens	Aantal dagen steroïden nodig	14,2% pimecro 37,2% vehikel P<0,001	pimecro als steroidsparende therapie. 32 uitvallers, reden van uitval vermeld, bijwerkingen beschreven, effect op jeuk vermeld
Török, 2003	B	RCT	57	Ernst eczeem nb	3 wkn	Tacro+steroid	2dd steroid, 2dd tacro	Derm sum score	T&S > steroid T&S > tacro P=0,033	Combinatie meest effectief, kort, bijwerkingen niet meegewogen, kleine groepen (3x19). Onbekend aantal uitvallers, geen bijwerkingen beschreven, effect op jeuk vermeld.
Meurer, 2004	A2	RCT	130	Matig ernstig eczeem, leeftijd > 18 jr	24 wkn	Pimecro	Emoliens	Aantal dagen steroïden nodig	9,7% pimecro 37,8% vehikel P<0,001	Pimecro als steroidsparende therapie. Onbekend aantal uitvallers, geen bijwerkingen beschreven, effect op jeuk vermeld.

Rct=randomised controlled trial; db=dubbel blind; Williams=contitutioneel eczeem volgens de criteria van Williams et al.; CE=constitutioneel eczeem; Seym=contitutioneel eczeem volgens de criteria van Seymour et al; Rajka= contitutioneel eczeem volgens de criteria van Rajka 1986; tacro=tacrolimus; pimecro=pimecrolimus; mod.steroids=moderate potent steroids; ADSI=atopic dermatitis severity index; EASI=eczema area and severity index; Iga=investigator global assesment; onb=onbekend, nb=niet bekend, wkn=weken

Evidence-tabel 9. Effectiviteit van antimicrobiële therapie

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	Patiëntenpopulatie	N (aantal patiënten)	AD criterium	Follow-up duur	Interventie	contrôle interventie	Uitkomstmaten	Resultaten	Opmerkingen
Hoare, 2000	B	SR, 7 studies	Terugkerend CE, 2-5 jr (n=49); mild tot ernstig CE, 2 mnd-34 jr (n=103); hoofd/nek CE, 14-53 jr (n=60)	212	-	1-10 wkn	Muporicine Chloorhexidine, Kaliumpermanganaat, water met pH<2,7, vetpreparaat, povidon jood Miconazol/hydrocortison vs hydrocortison		Type en aantal bacteriesoorten, clinical severity score, uitgebreidheid van het eczeem, zelfscore op ernst, uitgebreidheid van eczeem en slapen, PGA-score	Geen van de gevonden RCT's toont een significant klinische effect aan. Wel claimen sommige studies een effect maar kunnen dit methodologisch niet onderbouwen	De kwaliteit van de gevonden studies is matig. Ontbrekende data en kleine groepen maken de interpretatie moeilijk.
Williams, 2001	B	SR, 15 studies	Mild-ernstig potentieel geïnfecteerd terugkerend CE, 1-78 jr (n=548); mild – ernstig, herhaaldelijk infecties, geïnfecteerd CE, 2 mnd-74 jr (n=333); hoofd/nek CE, secundaire infectie, 3 mnd-53 jr (n=100)	981	-	1-9 wkn	Mupirocine, betamethason, gentamycine, fusidine, neomycine, hydrocortison Zie Hoare, tevens prednicarbaat creme 0,25%, didecyldimethylammoniumchloride 0,25% Hydrocortisonbutyraat, triadcortyl		Idem als bij Hoare, tevens Scorelijst (Likert 1-5) op roodheid, zwelling, papulovesikels, vesikels, pustulae, bullea, papels, 'natten', korsten en schilfering.	Er is gebrek aan bewijs dat topicale steroid/antibioticum combinaties effectiver zijn dan topicale steroiden alleen. Ook is er geen bewijs dat antiseptische middelen effect hebben op geinfecteerd danwel niet-geinfecteerd CE	Williams overlapt de SR van Hoare, en vindt daarbij nog 8 extra RCT's. In hun conclusies zijn Hoare en Williams het met elkaar eens.

RCT=gerandomiseerde klinische trial; CE=constitutioneel eczeem; mnd=maanden; jr=jaar

Evidence-tabel 10. Effectiviteit van vette indifferente therapie

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	AD criterium	Follow-up duur	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Hoare, 2000	B	SR, 5 studies	304	CE	-	2 weken tot 30 dagen	Divers: W/O-crème (2x) Ureumcrème (2x) Lactaatcrème (1x)	Divers : In de regel een O/W-creme. In ureum- en lactaatcreme studies de 'vehiculumbasis'	Divers, bijvoorbeeld visueel (roodheid, schilferigheid) patiëntervaring	Enig bewijs dat een combinatie met een steroïd rechtvaardigt. Geen voorkeur voor een specifiek indifferent middel. Ureum kan een positief effect hebben.	RCTs geïncludeerd van voor 2000. Korte studies, kwaliteit rapportage laag, met beperkte blindering, geen intention to treat analyses. Bijwerkingen niet beschreven
Williams, 2001	B	SR, 5 studies	304	CE	-	2 weken tot 30 dagen	Divers: W/O-crème (2x) Ureumcrème (2x) Lactaatcrème (1x)	Divers : In de regel een O/W-crème. In de ureum- en lactaatcrème studies de 'vehiculumbasis'	Divers, bijvoorbeeld visueel (roodheid, schilferigheid), patiëntervaring	Geen bewijs voor een specifiek indifferent middel. Geen bewijs voor steroidsparend effect. Ureum kan een positief effect hebben. Geen aanwijzing om het gebruik van indifferente middelen in twijfel te trekken.	RCTs geïncludeerd van voor jan 2001. (Dezelfde 5 studies uit Hoare et al.). Korte studies, kwaliteit rapportage laag, met beperkte blindering. Geen beschrijving van randomisatie. Afwezigheid van bruikbare RCT m.b.t. het gebruik van indifferente middelen. Bijwerkingen niet beschreven.
Loden, 2002	B	RCT	197	CE, leeftijd M=35 jr, SD=12	-	2 weken	2 groepen: * 20% glycerine in basiscrème * 4 % ureum + 4% NaCl in crème	* basiscrème als 'placebo'	1. DASI 2. Patienten-score tav bijwerking en droogheid	1. Gelijk effect op droogte huid bij glycerine en ureum tov 'placebo' (DASI). 2. Minder pijnsensatie bij de glycerinecrème dan bij de ureumcrème (patientscore) .	Vergelijkende studie van effect van drie cremes op droge huid bij eczeem. Bijwerkingen en effect op jeuk vermeld.

CE=constitutioneel eczeem; M=mean; SD=standaard deviatie; DASI= Dry skin Area and Severity Index

Evidence-tabel 11. Effectiviteit van ultraviolet therapie

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiëntenpopulatie	AD criterium	Follow-up duur	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Atherton ,1988	C	Open	15	Ernstig CE, adolescenten	-	Nb	PUVA, hoge dosis	-	Bereiken remissie	14/15 clearance 9/15 remissie	Relatief hoge doseringen soms nodig voor inductie en onderhoudstherapie. Aantal uitvallers nb. Bijwerkingen en effect op jeuk eveneens nb
Sheehan, 1993	C	Open	53	Ernstig CE, gem. 11,2 jr	-	9 wkn	PUVA, 59xUVA = 1118J/cm2	-	Bereiken remissie	74% clearance 37w remissie gemid.	22/53 na 1 jaar nog in remissie. Aantal uitvallers nb. Bijwerkingen en effect op jeuk eveneens nb
Jekler, 1990	B	RCT	30	ErnstCE nb> 18 jr	-	8 wkn	UVB vs UVAB	nvt	totale score	Uvab>uvb p=0,002	Links-rechts vergelijking. Aantal uitvallers en bijwerkingen nb. Effect op jeuk.
Jekler, 1991	B	RCT	21	Ernst CE nb> 18 jr	-	8 wkn	UVA vs UVB	nvt	totale score	Uva>uvb p<0,02	Links-rechts vergelijking. Aantal uitvallers en bijwerkingen nb. Effect op jeuk
Jekler, 1992	C	RCT	nb	Ernst CE nb, > 18 jr	-	nb	UVA vs UVB vs UVAB	nvt	nb	Uvab 90% verbetering. Uva 70% verbetering. Uvb 70% verbetering	Links-rechts vergelijking. Aantal uitvallers nb. Bijwerkingen en effect op jeuk eveneens nb
Kruttmann, 1992	B	CCT	25	Acute exacerbaties, leeftijd nb	-	15 wkn	UVA-1 vs UVAB	nvt	klinische score	Uva-1 > uvab p<0,01	lange termijn effecten niet onderzocht. Aantal uitvallers nb. Bijwerkingen en effect op jeuk eveneens nb
George, 1993	C	O.S.	21	Ernstig CE, > 18 jr	-	12 wkn	Airco TL-01	-	nb	-68% reductie	15/21 geen relapse in 24weken follow-up. reductie in steroid gebruik 50%. Aantal uitvallers nb. Bijwerkingen en effect op jeuk eveneens nb
Kowalzich, 1995	B	CCT	22	Ernstig CE, leeftijd nb	-	3 wkn	Gemiddelde dosis uva1 vs lage dosis uval		SCORAD	gemiddelde dosis > lage dosering P<0,005	lange termijn effecten niet onderzocht. Niet gerandomiseerde studie. Aantal uitvallers nb. Bijwerkingen en effect op jeuk eveneens nb
Krutmann, 1998	A2	RCT	53	Ernstig CE (H&R), SCOREAD > 40, leeftijd nb	H&R	nb	HD uva1, UVAB	Dermato cortico steroïden	SCORAD	50% scorad reductie Uva-1 > uvab p<0,001 Uva-1 > steroid p<0,002 steroid > uvab p<0,001	lange termijn effecten niet onderzocht. Geen uitvallers, bijwerkingen vermeld, effect op jeuk nb

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiëntenpopulatie	AD criterium	Follow-up duur	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Von kobyletzki, 1999	A2	RCT	120	SCORAD > 45, leeftijd nb	-	3 wkn	Uva1, gekoelde uva1, uvab		Scorad il-2&4 receptor spiegels	Uva1 cl > uva1 > uvab	4 weken follow up. lange termijn effecten niet onderzocht. 12 uitvallers, bijwerkingen gemeld, effect op jeuk nb
Der-Petrossian, 2000	B	RCT	12	Ernstig CE (H&R), > 18 jr	H&R	6 wkn	Bad-PUVA vs smal spectrum UVB		SCORAD	Geen verschil	Twee uitvallers, bijwerkingen gemeld, geen effect op jeuk
Tzaneva, 2001	B	RCT	10	SCORAD 45-90, leeftijd nb	-	3 wkn	Hoge dosis UVA-1 vs gemiddelde dosis UVA-1		SCORAD	-34,7% high dose -28,2% medium dose Geen significant verschil	4 weken follow up, relapse gemiddeld na 4 weken in beide groepen. lange termijn effecten niet onderzocht. Geen uitvallers, bijwerkingen en effect op jeuk nb
Reynolds, 2001	B	RCT	73	Activity > 10 (H&R), 16-65 jr	H&R	12 wkn	Smal spectrum-UVB vs UVA vs TL	TL	activiteits score	nbUVB > UVA > TL	Oppervlak bij UVA niet afgenomen t.o.v. TL behandeling. 26 uitvallers, reden van uitvallen gemeld, evenals bijwerkingen. Geen effect op jeuk
Dittmar, 2001	B	RCT	34	SCORAD > 30, ernst CE via H&R, > 18 jr	-		UVA-1 hoge en gemiddelde en lage dosering		Scorad	hoge dosis = gemiddelde dosis	Randomisatie en blindering niet besproken. 10 uitvallers, reden van uitval gemeld, bijwerkingen gemeld, geen effect op jeuk
Granlund, 2001	B	RCT	72	R&L 7-9, ernst CE via H&R, > 18 jr	-	52 wkn	UVAB	Cyclo	dagen remissie	CyA>UVAB	Niet geblindeerd. 24 uitvallers, reden van uitval gemeld, bijwerkingen gemeld, geen effect op jeuk
Legat, 2003	B	RCT	9	Ernst CE nb, 23-41 jr	-	7 wkn	Smal spectrum UVB vs gemiddelde dosering UVA-1		Leicester score, Costa score	Verbetering bij smal spectrum UVB was significant, bij UVA-1 geen significante verbetering	Links-recht vergelijking, kleine groep, alleen voor behandeling chronisch eczeem, lage aanvangsdosering UVA-1. 2 uitvallers, reden van uitval gemeld, bijwerkingen gemeld, effect op jeuk.

RCT=randomised controlled trial; Db=dubbel blind; H&R=constitutioneel eczeem volgens criteria van Hanifin en Rajka; CE=constitutioneel eczeem; adolesc=adolescent; uv=ultraviolet; PUVA=ultraviolet a en orale psoralenen; UVA-1=langgolvig UVA; Med=minimal erythema dose; cl=koud; cold uva-1= gekoelde uva-1 therapie; nb=smal spectrum; Cycl=CyA=ciclosporinA; il=interleukine; Easi=eczema area and severity index; Iga=investigator global assesment; SCORAD=European clinical severety score for atopic dermatitis; improvem=verbetering o.s=open studie nb=niet bekend of niet beschreven R&L=ziekte ernst volgens Rajka en Langeland 1989; os=open studie; cct=gecontroleerde klinische studie; gem=gemiddeld; nvt=niet van toepassing

BIJLAGE 7. EVIDENCE-TABELLEN HOOFDSTUK 3

Evidence-tabel 1. Effectiviteit van antihistaminica

Eerste auteur jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patienten)	Patienten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Diepgen, 2002	B	RCT	795 kinderen	-CE -ouder(s) atopisch, -1-2 jaar	Cetirizine 0,25 mg/kg 2 x dd 18 maanden	Placebo 2 x dd 18 maanden	SCORAD -gebruik van lokale / syst. medicatie	-SCORAD daalde in beide groepen even veel -sign minder antihistaminica bij cetirizine -n.s. minder steroïdzalf (klasse II-III) bij cetirizine; dit wél significant bij subgroep van ernstig CE	-grote studie die niet primair opgezet was om effect op CE te meten -vele additionele therapieën -educatie aan ouders in beide groepen
Kawashima, 2003	B	RCT	400 pat.	-CE ≥ 16 jaar	Fexofenadine 2 x dd 60 mg 1 week	placebo-jeukscore 2 x dd (0-8) 1 week		-bij fexofenadine jeukvermindering van 0,75 -bij placebo jeukvermindering van 0,50 (significant.)	-klinische betekenis van deze jeukscores is nihil

Pat=patiënt; sign=significant; CE=constitutioneel eczeem; n.s.=niet significant; sign=significant

Evidence-tabel 2. Effectiviteit van ciclosporine

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten	Patiëntenpopulatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Sowden, 1991	A2	DBPC, cross over	33	ernstig CE volwassenen	8 weken ciclo 5 mg/kg	8 weken placebo	ernst eczeem uitgebreidheid jeuk, slapeloosheid	significante verbetering in alle ziekte parameters	geen significant effect op nierfunctie uitval in placebo groep
Munro, 1992	B	DBPC cross over	24	ernstig CE volwassenen	8 weken ciclo 5 mg/kg	8 weken placebo	ernst eczeem uitgebreidheid jeuk, gebruik dermatocorticosteroiden	signficante verbetering in alle parameters,	grote uitval patienten
Salek, 1993	A2	DBPC, cross over	33	ernstig CE volwassenen	8 weken ciclo 5 mg/kg	8 weken placebo	KvL ernst eczeem uitgebreidheid	significante verbetering KvL	geen correlatie verbeteringKvLen klinische verbetering
van Joost, 1994	B	DBPC parallelle groepen	46	ernstig CE volwassenen	6 weken ciclo 5 mg/kg	6 weken placebo	ernst eczeem uitgebreidheid	signficante verbetering in alle parameters,	Sandimmun veel uitval (17% ciclo groep, 61% placebo) 2 patienten hypertensie sign stijging creatinine

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten	Patiëntenpopulatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Harper, 2000	B	vergelijkend cohort onderzoek	40	ernstig CE, leeftijd 2-16 jaar	12 maanden ciclo, start 5 mg/kg, dosis reductie	korte kuren van 12 weken ciclo 5 mg/kg bij exacerbatie	ernst eczeem uitgebreidheid jeuk, slapeloosheid irritatie, gebruik lokale steroiden, KvL	signficante verbetering in alle parameters, geen significant verschil tussen groepen	geen significant effect op nierfunctie en RR uitval 5 resp 6 pat in beide groepen aantal en duur korte kuren wisselend
Zonneveld, 1996	B	open, gerandomiseerd	78	ernstig CE, volwassenen	12 maanden ciclo start 5 mg/kg, daarna 3 mg/kg (A)	12 maanden ciclo start 3 mg/kg, daarna 5 mg/kg (B)	ernst eczeem uitgebreidheid jeuk, slapeloosheid	groep A signficant beter week 1 en 2 daarna geen verschil 59,8% vs 51,7% verbetering	aantal patienten eerder gestopt weinig bijwerkingen
Granlund, 1995	C	cohort	43	ernstig CE volwassenen	6 weken ciclo 5 mg/kg	geen	ernst eczeem uitgebreidheid jeuk, slapeloosheid relapse % na 2en 6 wk	significante verbetering alle ziekte parameters tov vooraf	relapse na 2 wk 42%, relapse na 6 wk 71%,
Berth Jones, 1996	C	open studie	27	ernstig CE, leeftijd 2-16 jaar	6 weken	geen	ernst eczeem uitgebreidheid jeuk, slapeloosheid irritatie, gebruik lokale steroiden, KvL	significante verbetering in alle ziekte parameters	geen significant effect op nierfunctie en RR

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten	Patiëntenpopulatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Berth Jones, 1997	C	open studie	65 (start N=100)	ernstig CE, volwassenen	48 weken start 2,5 mg/kg daarna indivdueel	geen	ernst eczeem jeuk, slapeloosheid tensie, serum creatinine	signficante verbetering in alle parameters tov vooraf gedurende hele periode	veel uitval lichte stijging RR en serum creat, 1 patiënt uitval hierdoor

DBPC=dubbel blind, placebo gecontroleerd; ciclo=ciclosporine; KvL=kwaliteit van leven; RR=bloeddruk, creat=creatinine; pat=patiënten

Evidence-tabel 3. Effectiviteit van azathioprine

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten-populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Lear, 1996	C	open retro-spectief	35	langdurig ernstig CE 5-70 jaar	aza initieel 100 mg/d bij de meesten, duur: 1-21 mnd.	bij 26 pat.: - subjectieve indruk (0-10) - kwaliteit van leven (kvl)	- bij 18 goed effect na 4 w. bij 2 na 6 mnd. - subjectief: gemiddeld 6,9 - kvl: 22 beter - 3 ernstige en 5 milde GI-bijwerkingen	- geen objectieve effectmaat, en subjectieve maat slechts bij 26 pat. - effect niet gedefinieerd - exacte dosis niet gegeven	
Buckley, 1998	C	open retro-spectief	10	ernstig CE volw.	aza initieel 1,5-2,5 mg/kg/d onderhoud 0,7-1,5 mg/kg/d duur: mediaan: 15 maanden	geen effect-parameters	bij 5 uitstekend effect, bij 3 eerst goed, later refractair; bij 1 prednisolonreductie; bij 1 geen effect. Bij 5 zeer lange remissie na staken	- geen effect-parameters - retrospectief	
Murphy, 2002	C	open retro-spectief	48	ernstig CE normaal TPMT* kinderen	aza initieel 2 mg/kg later z.n. 3 mg/kg/d. In begin systemische steroiden en PUVA toegestaan duur: 2 jaar	indruk ouder: uitstekend, goed of onvoldoende	na 3 maanden: 28 uitstekend, 13 goed, 7 onvoldoende effecten bleven bijw: 1 milde GI, 1 hypersensitiviteitreactie, 5 milde leverstoorn.	-belang van tevoren TPMT-bepalingen zodat geen beenmergsuppressie - in begin tevens andere systemische therapie	
Berth-Jones, 2002	B	cross-over RCT	37	- CE - kwaliteit van leven ernstig belemmerd - volw.	aza 1 x dd 2,5 mg/kg 3 maanden	placebo 1 x dd 3 maanden	- SASSAD - jeuk - slaapstoorn. - beïnvloeding werk	- grotere daling SASSAD bij aza - jeuk alleen n.s. beter bij aza - werk alleen beter bij aza - bij 14 pat. GI-bijw.	- 17 uitval (12 tijdens aza) - uitval bij 4 t.g.v. ernstige bijw. (GI) alleen bij aza - ITT-analyse mogelijk op 33 aza-perioden en 28 placebo-perioden - geen wash-out tussen de perioden

* TPMT = thiopurine methyltransferase; GI=gastro-intestinaal; z.n=zo nodig; bijw=bijwerkingen; aza=azathioprine; itt=intention-to-treat; slaapstoorn=slaapstoornissen; ns=niet significant; pat=patiënten; w=weken; bijw=bijwerkingen; volw.=volwassenen

Evidence-tabel 4. Effectiviteit van mycophenolaat mofetil

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie / follow-up duur	Controle interventie / follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Neuber, 2000	C	cohort	10	ernstig CE, geen respons op ciclosporine, volwassenen	2 g/dag 12 weken	geen	SCORAD serum immuunglobulines	significante daling SCORAD tav vooraf significante daling IgE	kleine groep, maar wel therapie resistente groep daling serum IgE interessant
Grundmann-Kollmann 2001	C	cohort	10	matig tot ernstig CE, therapie resistent, volwassenen	2g/dag weelk 1-4 1g/dag week 5-8	geen	SCORAD week 4, 8	significante daling SCORAD na 4 weken en 8 weken t.o.v. vooraf	1 patient uitgevallen herpes retinitis 6 patienten op week 20 nog in complete remissie

Evidence-tabel 5. Orale corticosteroïden

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Heddle, 1984	B	DBPC cross over	26	matig tot ernstig CE, kinderen	4 weken, 4x/dag orale cortiocster nasale corticoster oraal: inhoud van 200 micrgr becotide opgelost in 20 ml water	4 weken placebo	uitgebreidheid en ernst eczeem ernst: roodheid, opp beschadiging en lichenificatie VAS jeuk en slapeloos-heid	significante verbetering ernst eczeem	combinatie behandeling: geen info over orale cortiocster alleen gevalideerd scorings-systeem ongebruikelijke dosis

opp=oppervlakte; VAS=visual analogue score

Evidence-tabel 6. Effectiviteit van antibiotica

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiëntenpopulatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten
Weinberg, 1992	B	RCT	33 kinderen	- CE - geïnfecteerd met S. aureus (en Streptoc.) - 0,5-2 jaar	cefadroxil 50 mg/kg 2 weken	placebo 2 weken-verdwijning impetiginisatie - ernst eczeem - globale indruk pat. en dokter - #pat. + kweek	-geen impetiginisatie bij 13/13 vd cefr- vs. 6/15 vd placebo - beide groepen verbetering ernst - globale indruk pat. geen verschil - globale indruk arts: bij cefr. vaker beter - 4/13 cefr. + kweek 9/17 placebo + kweek	- geen info over blindering - geen ITT-analyse - slechte kwaliteit rapportage
Ewing, 1998	A2	RCT	50 kinderen	- niet-geïmpetiginiseerd CE - 1-16 jaar	flucloxacilline 4 x dd 250 mg 4 weken	placebo 4 weken	ernstscore - jeuk - slapeloosheid - S. aureuskweken	- beide groepen verbetering ernst - geen verschillen wb jeuk/slapeloosheid - sign. lagere groei bij flucloxacilline, echter na 2 weken geen verschil

Streptoc=streptococcen; pat=patiënt; ITT=intention to treat; cefr.=cefadroxil; CE=constitutioneel eczeem; sign=signficant; cefr=cefadroxil; wb=wat betreft

Evidence-tabel 7. Effectiviteit van antimycotica

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiëntenpopulatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Bäck 2001	B	RCT	32	- CE - P. orb -IgE -volwassenen	ketoconazol 200 mg 1 x dd 3 maanden	placebo - 1 x dd 1 caps. 3 maanden	SCORAD - P.orb.-IgE	- niet-significante verbetering SCORAD tov placebo -daling P.orb.-IgE tov plac	-in beide groepen betamethasoncreme toegestaan - hoe gerandomiseerd?
Lintu 2001	B	RCT	80	- CE met in ieder geval hoofd/neklocatie - IgE/SPT + voor gisten - volwassenen	ketoconazol 1 x dd 200 mg 1 maand	placebo 1 x dd 1 caps. 1 maand	- SCORAD -P.orb.-IgE	-SCORAD alleen in ketoc. groep sign beter -P.orb.-IgE geen verschil	- wel effect bij subgroep met + P.orb.-kweek, en totaal IgE<5000 -geen info over blinderingsitems

Afkortingen: SPT=skin prick test, ketoc=ketoconazol; sign=significant; P. orb=P. orbiculare; caps=capsule; plac=placebo

Evidence-tabel 8. Effectiviteit van antivirale middelen

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiëntenpopulatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten
Novelle 1998	C	open	14 kinderen	- CE - H. simplex verdenking	aciclovir 3 x dd 250 mg/m^2 7 d. of 4 x dd 600 mg/m^2 10 d. - 34 maanden		- effect op uitbreiding CE - koorts	-11 patiënten met uitgebreide H. simplex infectie werden behandeld -bij allen werd H. simplex aangetoond -bij in ieder geval 9/11 patiënten goed effect op uitbreiding en koorts -effecten slecht gedocumenteerd

D=dagen

Evidence-tabel 9. Effectiviteit van interferon gamma

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	opmerkingen
Hanifin 1993	B	RCT	21 kinderen 62 volwassenen	ernstig CE	-IFN-gamma 1xdd 50 $\mu g/m^2$ 12 weken s.c. -acetaminophen 2xdd 10 mg/kg p.o. -dermatocortico klasse I/II	-placebo-inj. 1xdd s.c. -acetamino-phen 2xdd 10 mg/kg p.o. -dermatocortico klasse I/II	-ernstscore CE -uitgebreidheid -ernst andere atopische afw. -globale indruk dokter (>50%) -gebruik lokale steroïden -bijwerkingen	-alle klin. parameters verbeterden sterker bij IFN-groep (sign. voor erytheem) -alleen sign. betere oogafw. - globale indruk sign. vaker verbeterd bij IFN, zowel patiënt als dokter - steeds minder lokaal steroïdgebruik in beide groepen (n.s.) -bij IFN vaker hoofd-/spierpijn en koorts -recidief na 4-7 d.	-weinig info over blinderingsitems -geen uitgebreidscores genoemd -geringe effect weegt niet op tegen hoge kosten en ongemak van s.c. toediening

Afkortingen: sc=subcutaan; clin=clinisch; sign=significant; IFN=interferon; oogafw=oogafwijkingen; dermato=dermatocorticosteroïden

Evidence-tabel 10. Effectiviteit van intraveneuze immuunglobulines

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Noh, 2001	B	single blind placebo controlled	Totaal 50 (45 patiënten, 5 placebo)	ernstig CE Volwassen	15 g IVIG ged 10 uur follow-up op dag 0, 1, 7 en 21	placebo infusie	ernst eczeem serum soluble CD5 serum IgE totaal bloed eosinofielen	significante daling ernst eczeem t.o.v. t=0 in actieve groep	studie meer gefocusseerd op mechanismen dan op kliniek kleine placebo groep
Paul, 2002	B	RCT evaluator blind parallel group	10	ernstig CE volwassenen	IVIG 2 g/kg,infusie ged 2 dagen follow-up op dag 15, 30 en 60 N=4	zelfde behandeling start 30 dagen later N=5	SCORAD	geen signficant verschil SCORAD op dag 30 tussen groepen	vreemd design kleine aantallen

IVIG=intraveneuze immunoglobulines

Evidence-tabel 11. Effectiviteit van cromoglycaat

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten-populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	opmerkingen
Atherton 1982	B	cross-over RCT	30	CE op dieet vrij van ei en melk leeftijd: 2-10 jr	sodium cromoglycaat 4 x dd 100 mg 4 weken	dextrose caps. 4 x dd 4 weken, na 4 weken wash-out	- jeuk - slapeloosheid - klinische score - algemene score door ouder en dokter -# antihistaminica -# HCA-zalf	- geen verschil op alle effectparameters	- te weinig info over blinderingsitems - valide studie
Lindskov 1982	B	cross-over RCT	24	ernstig CE 14 volw., 10 kind	disodiumcromoglycaat 4 x dd 200 mg (volw.) of 100 mg (kind) 6 weken	placebocaps. 4 x dd 6 weken geen wash-out	- jeuk en ernst CE door ouder - lichenificatie en ernst AE door dokter	- geen verschil op alle parameters m.u.v. ernst CE door dokter	- geen wash-out - geen vermelding van evt. uitvallers - kleine studie

Afkortingen: caps=capsules; HCA-zalf=hydrocortisonacetaatzalf; volw.=volwassenen; kind=kinderen; jr=jaar

Evidence-tabel 12. Effectiviteit van essentiële vetzuren

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten-populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	opmerkingen
Berth-Jones 1993	B	RCT	133	CE 50% < 12 jaar	-1: Epogam[1] 2 xdd 6 caps. -2: Efamol[2] marine 2 x dd 6 caps. 4 maanden	paraffine 2 x dd 6 caps ; dermatocortico. of antihist. toegestaan 4 maanden	- ernstig CE (Leicester) - jeuk, ernst, globale indruk door patiënt - compliance	- geen verschil tussen groepen - uitgebreidheid m.u.v. beter effect Efamol op erytheem, kloven, en beter effect placebo op globale indruk patiënt	- 16% uitvallers, per protocol analyse - compliance niet genoemd - geen vetzuurprofiel in serum gemeten - geen info over blindering
Søyland 1994	B	RCT	145	matig/ernstig CE volw.	visolie[3] 6 x dd 1 caps 1 g (inclusief 3,6 IE vit. E) 4 maanden	maïsolie[4] 6x dd 1 caps.(incl. 3,6 IE vit. E) HCA-zalf of antihist. toegestaan 4 maanden	- ernst CE - uitgebreidheid door dokter en pat. - compliance - serum vetzuurprofiel - gebruik HCA en antihist.	- beide groepen verbeterd, geen PPA verschil tussen groepen, wb ernst, uitgebreidheid, HCA-en antihist. - visoliegroep: forse stijging n-3 vetzuren - maïsolie: stijging n-6 vetzuren	-18% uitvallers, per -is maïsolie echte placebo? - compliantie niet genoemd

[1] 500 mg Efamol: 40 mg γ-linoleenzuur; 321 mg linolzuur
[2] 537 mg Efamol marine: 34 mg γ-linoleenzuur; 276 mg linolzuur; 17 mg eicosapentaanzuur; 11 mg docosahexaanzuur
[3] 1000 mg visolie: 510 mg eicosapentaanzuur; 320 mg docosahexaanzuur
[4] 1 caps. maïsolie: 26% oliezuur; 56% linolzuur
caps=capsules; antihist=antihistaminica; HCA-zalf=hydrocortisonacetaatzalf;plac=placebo; pat=patiënt; vit. E=vitamine E; dermacortico=dermacorticosteroïd ; PPA=per protocol analyse

Evidence-tabel 13. Effectiviteit van vitamine E en/of selenium

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten-populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	opmerkingen
Fairris, blindering 1989	B	RCT	60	matig/ernstig CE volw.	-1: 0,6 mg Se -2: idem + 600 IU Vit. E 12 weken	- placebo - in alle groepen kl.II steroïden toegestaan	- klinische score - Se concentratie in bloed	- geen verschil tussen groepen - geen stijging bloed-Se	- weinig info over - geen effect, mogelijk omdat Se gebonden aan aminozuren
Tsoureli-Nikita, 2002	C	single-blind placebo gecontr	96	CE 10-60 jaar	-400 IU Vit. E 8 maanden	placebo 8 maanden	- globale indruk van patiënt	- vaker verbetering bij vit. E - vaker slechter bij placebo	- niet gerandomiseerd, waarbij mogelijk selectiebias - geen uitgangsvergelijking - geen statistiek verricht

Afkortingen: Se=Selenium; vit=vitamine; volw=volwassenen; gecontr=gecontroleerd; CE=constitutioneel eczeem

Evidence-tabel 14. Effectiviteit van probiotica

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiëntenpopulatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomst-maat	Resultaten	opmerkingen
Isolauri, 2000	B	RCT	27	- CE - exclusief op borstvoeding 2 maanden - leeftijd: gem. 4,6 mnd	- Bifidobacterie -Lactobacillus 2 maanden	extensief gehydrolyseerde wei	SCORAD	-Bifidobacteriegroep: bij 9/9 sterke verbetering -Lactobacillusgroep: bij 9/9 sterke verbetering -plac.-groep: bij 4/9 verbetering	- kleine studie - weinig info over blindering - mild eczeem
Kirjavainen, 2003	B	RCT	35	- verdenking koemelkallergie - meesten: CE - leeftijd: gem. 5,5 mnd	-Lactobacillus levend -Lactobacillus hitte-geactiveerd	extensief gehydrolyseerde wei	SCORAD	- significante daling in alle groepen - in levende Lactobacillus groep sterkere daling dan in placebo groep	-kleine studie -korte, zeer variabele interventieperiode -weinig info over blindering

Afkortingen: Plac=placebo; gem.=gemiddeld; mnd=maanden

BIJLAGE 8. EVIDENCE-TABELLEN HOOFDSTUK 4

Evidence-tabel 1. Gevolgen van constitutioneel eczeem op psychosociaal functioneren en kwaliteit van leven bij kinderen (0-16 jaar)

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type onderzoek	N (aantal patiënten)	Leeftijd patiënten	Patiëntenpopulatie	Psychische gevolgen (instrument)	Kwaliteit van leven (instrument)	Sociale gevolgen (instrument)	Andere gevolgen (instrument)	Resultaten psychische gevolgen	Resultaten kwaliteit van leven	Resultaten sociale / andere gevolgen	Opmerkingen
Absolon 1997	B	cross-sectioneel	CE: 30 Kleine huidproblemen: 30	M 8,7 R 5-14 M 9,9 R 5-15	CE : mild-ernstig (?)	Rutter A Q (kinderen) GHQ (moeders)		Family Support Scale		bij matig en ernstig CE > psychische klachten		geen verschillen in 'family support'	geen verschillen op GHQ bij moeders
Ben-Gashir . (2004)	C	longitudinaal (2 meet-momenten, T2 na 6 mnd)	CE: 71 groep benaderd: N=377	M 8,6 R 5-10	CE: mld 79% matig 18% ernstig 3% (SCORAD)		CDLQI				T1 M 4,5 T2 M 3.2 sterke relatie ernst CE en QOL		T1 bij 92% en T2 77% invloed op QOL T1 --> T2 toenam QOL
Chinn (2002)	B	RCT Baseline 4 en 12 weken follow-up	CE interventie (jong 61, oud 58) CE controle (jong 54, oud 62)	Yjong: M 2,1 R 0,5-4 Oud: M 8,9 R 4-15,5	CE: 5-punts-schaal (rapportage ouders) mild 29% matig 43% ernstig 25%		IDQOL of CDLQI		Family Dermatitis Index (FDI)		T1 M 7,9 (CDLQI) M 5,9 (IDQOL)	T1 M 4,7 (FDI)	sig. corr. QOL FDI en ernst
Daud (1993)	B	cross-sectioneel	CE: 30 matched controls: 20	M R 18-48 mnd	CE: >10% huid aangedaan	gedrag / angst / slaapproblemen (klinisch interview) GHQ (moeders)		attachment moeder-kind Sociale stress en steun		CE: meer gedrag-, angst- en slaapproblemen		geen verschil in attach. CE > stress in ouderrol	
Paller (2002)	B	cross-sectioneel / grootschalige survey	patient/ouders: 429; respons 11% Artsen: 303: respons 12%	R 0-15	CE: mild 35% matig 44% ernstig 21% (rapportage ouders)		enkele vragen over QOL / geen gestandaardiseerde lijst				effect op dagelijk s leven, schoolprestaties en sporten afhankelijk van ernst CE		slechte studie: geringe respons, slechte meting
Reuveni (1999)	B	cross-sectioneel	CE-groep : 14 controle (snurkers): 9	CE: M 6 SD 2 Con: M 7 SD 1,8	CE: mild –matig (Williams criteria)	slaapproblemen (zelfrapportage / polysomnografie) n.b. gemeten in remissie				geen verschil op zelf-rapportage en geen verschil polysomnografie, behalve meer arousals / awakings			slechts 15% van arousals/ awakings gerelateerd aan krabben conclusie: in remissie alleen slaap

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type onderzoek	N (aantal patiënten)	Leeftijd patiënten	Patiëntenpopulatie	Psychische gevolgen (instrument)	Kwaliteit van leven (instrument)	Sociale gevolgen (instrument)	Andere gevolgen (instrument)	Resultaten psychische gevolgen	Resultaten kwaliteit van leven	Resultaten sociale / andere gevolgen	Opmerkingen
													fragmentatie kenmerkend voor CE
Stores (1998)	B	Patiënt-controle	CE groep: 20 gezonde gematchte controles: 20	CE: M 9,6 R 6-14 Con: M	CE: variabel ? (Costa scoring ?)	slaapproblemen en nachtelijk krabben (polysomnografie)				CE: vaker wakker, korter en langer 2 minuten, verder geen verschil			krabben per nacht: M 62x / 48 minuten (= 8% van slaaptijd)

M = gemiddelde; R = range; SD = standaarddeviatie; QOL = kwaliteit van leven; RCT = randomised clinical trial; GHQ = General Health Questionnaire; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; IDQOL = Infants' Dermatitis Quality of Life Index; CE=constitutioneel eczeem; con = controle; sig corr = significante correlatie

Evidence-tabel 2. Psychosociale gevolgen CE voor gezinnen / ouders

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Leeftijd	Patiënten populatie	Psychische gevolgen (instrument)	Kwaliteit van leven (instrument)	Sociale gevolgen (instrument)	Gezins kwaliteit v leven (instrum)	Resultaten psychische gevolgen	Resultaten kwaliteit van leven	Resultaten sociale / gezins kvl	Opmerkingen
Balkrishnan, 2003	C	cross-sectioneel	Ouders CE-kinderen: 49 2e lijn	kind: M 5 R 0,5-12 ouder: M 30	CE: ernstig 41% (ouder-rapportage)				DFIQ R 0-30			DFIQ: M 10	Predictoren DFIQ: ernst CE, hoog gebruik niet-medische diensten, zorgen over financiële gevolgen CE
Ben-Gashir, 2002	C	longitudinaal (T2: na 6 maanden)	CE patienten en hun ouders: 106 1e lijn	kind: M 8 R 5-10	CE: mild 80% matig 18% ernstig 2% (SCORAD-D)				DFIQ (R 0-30)			T1 DFIQ: M 2,4 T2 M 1,9	Significante correlatie SCORAD-D en DFIQ Lage score door 1e lijn
Chinn, 2002	B	longitudinaal / interventie studie (RCT) baseline 4 en 12 weken follow-up	CE interventie (jong 61, oud 58) CE controle (jong 54, oud 62)	jong: M 2,1 R 0,5-4 oud: M8,9 R 4-15,5	CE: 5-punts-schaal (rapportage ouders) mild 29% matig 43% ernstig 25%		IDLQI of CDLQI		DFIQ		T1 M 7,9 (CDLQI) M 5,9 (IDLQI)	T1 M 4,7 DFIQ	Significante correlatie. DLQI, DFIQ en ernst
Daud, 1993	B	cross-sectioneel	CE: 30 matched controls: 20	M R 18-48 mnd	CE: >10% huid aangedaan	Gedrag / angst / slaapprobl. (klinisch interview) GHQ (moeders)		attachment moeder-kind, sociale stress en steun		CE > gedrag, angst, slaapprobl		geen verschil in attachment CE > stress in ouderrol	
Lawson, 1998	C	cross-sectioneel / constructie en validering DFIQ	CE-gezinnen: 56 2e lijn gezonde gezinnen: 26	R 0-12	?				DFIQ			CE-gezin M 9,6 Gezond gezin M 0,4	
Su, 1997	B	cross-sectioneel survey	CE gezinnen: 48) 2e lijn DM gezinnen: 46 2e lijn	CE: M 4,5 R 0-15 DB: M 10,2 R 1-17	CE: mild (n=18) matig (n=20) ernstig (n=10) (Rajka)				IFQ Kosten medische zorg			matig en ernstig CE > impact dan DM concrete kosten	4 dimensies impact: financieel, sociaal, stress ouder en mastery. Persoonlijke en gemeenschaps-kosten

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Leeftijd	Patiënten populatie	Psychische gevolgen (instrument)	Kwaliteit van leven (instrument)	Sociale gevolgen (instrument)	Gezins kwaliteit v leven (instrum)	Resultaten psychische gevolgen	Resultaten kwaliteit van leven	Resultaten sociale / gezins kvl	Opmerkingen
												becijferd	onderscheiden
Warschburger, 2004	C	cross-sectioneel	CE kind en ouder: 187 2e lijn	kind M 3,8 R 0-7 ouder M 32,4 R 20-44	CE: mild 28% matig 54% ernstig 18% (SCORAD)		SF-12 (ouder)		IFQ Ouderlijke coping met CE		SF-12: geringer QOL op psychische dimensie	meer effecten op IFQ en ouderlijke coping bij ernstiger CE	

M = gemiddelde; R = range; DB = diabetes; QOL = quality of life; RCT = Randomised clinical trial; GHQ = General Health Questionnaire; CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index; IDQOL = Infants' Dermatitis Quality of Life Index; SF-12 = Short Form 12 Health Survey; DFIQ = Dermatitis Family Impact Scale; IFQ = Impact on Family Questionnaire; DM = diabetes mellitus

Evidence-tabel 3. Kwaliteit van leven bij volwassenen met CE

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten	Leeftijd	Patiëntenpopulatie	Instrument voor bepaling kwaliteit van leven	Resultaten	Opmerkingen
Augustin, 1999	B	longitu-dinaal	CE:80 Psor: 148	CE: M=34 jr psor: M=41jr	CE (gemeten met SCORAD) Psor (gemeten met PASI)	FLQA DLQI CSDQ ALLTAG	behandelstudie met 3 metingen: voor, na ,follow-up; op T1 scoren CE-pat. < psor. pat. op KvL; alle maten gevoelig voor verandering: verbetering KvL van T1 naar T2	op 2 van 4 metingen ook normgegevens normale controles: beide groepen pat. geven lagere KvL aan dan controles op T1 (onduidelijk hoe dat op T2 is)
Bender, 2003	B	cross-sectioneel	CE:14 normale controles: 14	CE: M=40 jr n.c. M=40 jr	matig tot ernstig (?) CE	slaap: PSQI KvL: DLQI actigrafie ervaren jeuk: VAS	zowel op subjectieve (zelfrapportage) als objectieve (actigrafie) metingen vele significante verschillen: slechter slapen CE	tevens relatie tussen slechter slapen en ervaren jeuk en geringere KvL
Harlow, 2000	C	cross-sectioneel	1e lijn: diverse huidziekten: 341, waarvan CE: 37	niet vermeld	niet gemeten	DLQI	CE geeft van alle huidaandoeningen de slechtste KvL-score; M=11, in 2e lijn studies M=12,5 Geen significante relatie tussen KvL en leeftijd	verschillen tussen verschillende huidaandoeningen en 1e en 2e lijn niet getoetst
Kiebert, 2002	B	cross-sectioneel	239	4-70 jr	mild tot ernstig CE (zelfrapportage)	(C)DLQI SF-36	op de generieke SF-36: CE slechtere KvL dan gezonden en dan psoriasis; op de specifieke DLQI geen verschil CE en psoriasis	duidelijke verband tussen ernst CE en KvL
Lange, 2000	C	cross-sectioneel	254	17-75 jr, M=31 jr	CE (gemeten met SCORAD; M=44,4)	DLQI SCDQ FQCD	oredictoren van KvL: sociale angsten/vermijding, ernst CE, ervaren jeuk, geslacht en hulpeloosheid	multipele regressie met DLQI als afhankelijke variabele en SCDQ en FQCD-dimensies als predictoren
Linnet & Jemec, 1999	B	cross-sectioneel	CE: 32 normale controles: 22	18-60 jr	CE (gemeten met SCORAD)	angst (State-Trait) KvL (DLQI)	CE-groep meer angst en geringer KvL dan controles	iIn CE-groep wel een relatie tussen SCORAD en KvL en tussen KvL en angst, maar niet tussen angst en SCORAD

Eerste auteur, jaartal van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten	Leeftijd	Patiëntenpopulatie	Instrument voor bepaling kwaliteit van leven	Resultaten	Opmerkingen
Lundberg, 2000	B	cross-sectioneel	CE: 132 Psor: 234	CE: M=35 jr psor: M=50 jr	CE (zelfrapportage), psor	DLQI SF-36	op generieke SF-36: CE en psoriasis geen verschil, wel slechtere KvL dan gezonden; op specifieke DLQI evenmin verschil tussen CE en psor.	ziekteactiviteit significante relatie met KvL-maten
Sampogna, 2004	B	cross-sectioneel	CE: 419 diverse huidziekten: 2136	18 +	mild tot ernstig CE (oordeel arts), diverse huidziekten	algemeen (GHQ-12) KvL (Skindex-29)	100 van de 419 CE-pat zijn een psychiatrische case (vergelijkbaar met de verdeling in de totale groep)	CE-cases hebben een geringer KvL op alle drie de dimensies: symptomen, emoties en functioneren, bij mild en bij matig/ernstig CE
Schmid-Ott, 2003	B	cross-sectioneel	CE: 74 Psor: 389	16-85 jr CE: M=42 jr psor. M=48 jr	CE, psor	DLQI stigmatisering: QES	geen verschillen in KvL en stigmatisering tussen CE en psor	sign corr tussen 4 dimensies van stigmatisering en KvL
Terreehorst, 2002	C	cross-sectioneel	gemengde atopische groep: 224, waarvan 64 met CE	totale groep: M=33 jr	Gemengde atopische groep	SF-36	in vergelijking met gezonde personen een slechtere KvL, met name op algemene gezondheid, fysiek functioneren, fysieke rolbeperkingen, vitaliteit en sociaal functioneren	geen uitgesplitste data voor CE
Wittkowski, 2004	C	cross-sectioneel	125	18-66, M=37 jr	CE 1-91%, M=17% (zelfrapportage % aangedane huid)	DLQI SEQ HADS RSE FNE	angst (HADS): 46% > cut-off score voor stoornis; depressie (HADS): 14% > cut-off score voor stoornis; geen lagere zelfwaardering , geen sterkere sociale angst	Sign corr tussen KvL, stigmatisering en ernst CE; predictoren KvL (multiple regressie): ernst CE, stigmatisering en depressie

M = gemiddelde; KvL = kwaliteit van leven; FLQA = Freiburg Quality of Life Assessment; DLQI = Dermatology Life Quality Index; CSDQ = Chronis Skin Disease Questionnaire; ALLTAG = Fragebogen Alltagsleben; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; (C)DLQI = (Children's) Dermatology Life Quality Index; SF-36 = Short Form 36 Health Survey; FQCD = Freiburger Questionnaire on Coping with Disease; GHQ = General Health Questionnaire; QES = Questionnaire on Experience with Skin Complaints; SEQ = Stigmatisation and Eczema Questionnaire; HADS = Hamilton Anxiety Depression Scale; RSE = Rosenberg Self-Esteem Scale; FNE = Fear of Negative Evaluation Scale; KvL = kwaliteit van leven; psor = psoriasis; pat = patiënten; n.c. = normale controles; pat = patiënten; sign corr = significante correlaties

Evidence-tabel 4. Psychische klachten bij CE

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Leeftijd	Patiëntenpopulatie	Instrument voor bepaling psychische gevolgen	Resultaten	Opmerkingen
Gupta, 1994	B	cross-sectioneel	CE:143 Psor :(77, urticaria: 32	19-89 jr	ernst jeuk (10 punts-schaal) mild tot matig CE (?)	depressie (CRSD) angst (State-Trait) algemeen (BFI)	significante multiple correlatie tussen ernst jeuk en depressie	verondersteld wordt dat meer depressie tot meer jeuk leidt: ongegrond: opzet laat geen causale uitspraken toe
Gupta & Gupta, 1998	B	cross-sectioneel	CE:146 Psor; poli: 79, klin: 138, Acne: 72 alo.ar. :45	CE: M=42 jr	mild tot matig	depressie (CRSD)	psoriasis (kliniek) en acne groep meer depressief	dezelfde CE- patiënten als in Gupta et al. 1994 CE-score depressie < cut off score klinische depressie
Hashiro & Okumura, 1997	B	cross-sectioneel	CE: 45 normale controles: 34	CE: M=24 jr Controles: M=27 jr	mild: 15 matig: 14 ernstig: 16 (Rajka)	depressie (SDS) angst (MAS) algemeen (CMI)	Mild: geen verschil met normgroep geen verschil tussen CE en normalen op angst, wel op depressie en psychosomatische klachten	matig: depressiever en meer psychosomatische klachten dan normale en milde groep; ernstige groep scoorde lager op klachten dan matige groep
Linnet & Jemec, 1999	B	cross-sectioneel	CE: 32 normale controles: 22	18-60 jr	(SCORAD)	angst (State-Trait) KvL (DLQI)	CE-groep meer angst en geringer KvL dan controles	in CE-groep wel een relatie tussen SCORAD en KvL en tussen KvL en angst, maar niet tussen angst en SCORAD
Picardi, 2004	C	cross-sectioneel	diverse huidziekte:521	18 +	onbekend	algemeen (GHQ-12) (SCID-1)	37% een of meer psychiatrische stoornissen	depressie (20%), angst (15%), aanpassingsst. (7%), somatoform (6%); geen aparte data over CE
Sampogna, 2004	B	cross-sectioneel	diverse huidziekten: 2136 CE: 419	18 +	mild tot ernstig (oordeel arts)	algemeen (GHQ-12) KvL (Skindex-29)	100 van de 419 CE-pat zijn een psychiatrische case (vergelijkbaar met de verdeling in de totale groep)	CE-cases hebben een geringer KvL op alle drie de dimensies: symptomen, emoties en functioneren, bij mild en bij matig/ernstig
Wittkowski, 2004	C	cross-sectioneel	CE: 125	18-66 jr, M=37 jr	1-91%, M=17 (zelfrappor-tage % aangedane huid)	DLQI SEQ HADS RSE FNE	angst (HADS): 46% > cut-off score voor stoornis; depressie (HADS): 14% > cut-off score voor stoornis; geen lagere zelfwaardering, geen sterkere sociale angst	sign corr tussen KvL, stigmatisering en ernst CE; predictoren KvL(multiple regressie): ernst CE, stigmatisering en depressie

M = gemiddelde; Alo.ar. = Alopecia areata; CRSD = Carrol Rating Scale for Depression; BFI = Brief Symptom Inventory; SDS = Self-rating Depression Scale; MAS = Manifest Anxiety Scale; CMI = Cornell Medical Index; KvL = kwalitiet van leven; DLQI = Dermatology Life Quality Index; GHQ = General Health Questionnaire; SCID = Structured Clinical Interview for DSM-IV; SEQ = Stigmatisation and Eczema Questionnaire; HADS = Hamilton Anxiety Depression Scale; RSE = Rosenberg Self-Esteem Scale; FNE = Fear of Negative Evaluation Scale; sign corr = significante correlatie

BIJLAGE 9. EVIDENCE-TABELLEN HOOFDSTUK 6

Evidence-tabel 1. Effecten van groepsvoorlichting en – begeleiding op patiënten met CE

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiën-ten)	Patiënten-populatie	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaat	Meetmo-menten	Resultaten	Opmerkingen
Staab, 2002	A2	RCT	204	CE: matig tot ernstig > 4 mnd. ouders 2e lijn	6 sessies, 2 uur (N=93) educatie medische aspecten psychologische aspecten voedingsaspecten	geen training (N=111)	ernst eczeem (SCORAD) gewoonten behandeling (eigen lijst) medische consumptie (eigen lijst) kwaliteit van leven (eigen lijst ziektespecifiek) ('daily life' generiek) coping-strategieen (Trier scales of coping)	0, 1 j.	geen effect ernst eczeem interv. groep past behandeling aan aan ernst eczeem interv. groep zoekt minder altern. zorg meer vertrouwen in medische zorg en adequater zelf-management	
Ehlers, 1995	B	RCT	113/ 23	CE: > 1 jaar leeftijd: 17-55 jaar 2e lijn	12 sessies, 1,5-2 uur 4 groepen: 1. Educatie en gedrag (DEBT) 2. Cognitieve gedragstherapie (BT) stressmanagement relaxatie habit reversal 3. Autogene training (AT) relaxatie 4. Educatie (DE)	geen randomisatie controle standaardzorg (N=23) 1 jaar	ernst eczeem (eigen lijst) gebruik lokale cort. (hoeveelh. voorgeschr.) jeuk en krabben (dagboek, 10-puntsschaal, itch-related-cogn.) ziektegeral. stress (Marburg AD quest.) angst (STAI) depressie (CES-D)	0, 12 w, 1 j.	DEPT, BT en AT effect lange termijn op: ernst eczeem minder gebruik corticosteroiden habit reversal en relaxatie effectieve aanvull. interventies	kleine groepen geen randomisatie controlegroep DE-effect korte termijn
Coenraads, 2001	B	RCT	51	CE: matig tot ernstig leeftijd: 18-35 jaar 2e lijn	dagbehandeling (N=31) 10 dagen in 2 weken informatie educatie stressmanagement relaxatie habit reversal	controle standaardzorg (N=20)	coping met huidaandoening (Marburg AD vragenlijst) artsbezoek ziekteverzuim (zelf-score) kwaliteit van leven (SF-36) ernst eczeem (SCORAD) zelfmanagement (ASA) gebruik emolliens (zelfscore)	0, 10w, 20w, 40w	verbetering zelfmanagement minder tijd nodig voor arts-bezoek meer gebruik emolliens	kleine groep

Afkortingen: BT: cognitive-behavioral treatment (cognitieve gedragstherapie); AT: autogenic training (autogene training, relaxatie); DE: dermatological educational program (educatie); DEBT: combined DE and BT treatments; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; STAI: State Trait Anxiety Inventory; CES-D: Center for Epidemiology Studies-Depression Scale; SF-36: short form health status questionnaire.

Evidence-tabel 2. Effecten van individuele voorlichting en - begeleiding op patiënten met CE

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaat	Meetmo-menten	Resultaten	Opmerkingen
Chinn 2002	B	RCT	235 uitval 38	kinderen CE 0,5 - 16 jaar en ouders	1 bezoek aan vplk., 30 min.	reguliere 1e lijnszorg	kwaliteit van leven IDQOL (ouders) CDQLI (kinderen>6j.) impact op familie: Family Dermatitis Index (FDI)	voor bezoek vplk, 4 weken na bezoek, 12 weken na bezoek	voor start al mild eczeem en weinig impact op QoL geen sign. verschil gemeten	geen ervaren vplk 1e lijns zorg
Gradwell 2002	B	geran-domi-seerde paralle lgroep studie	66	nieuwe patienten CE / psoriasis > 14 j.	1 bezoek aan vplk., 20 min. direct na consult dermatoloog	standaard arts-bezoek 2e lijn	kwaliteit van leven (DLQI) kennis eczeem (eigen lijst) aantal consulten 1e en 2e lijn	voor eerste bezoek, na 6 weken	geen verschil, beide groepen verbetering kwaliteit van leven verbetering kennis van: - toepassingsduur zalven - regelen recepten - maken afspraken 33% vervolgafspraak arts afgezegd door nurse-groep	korte termijn effect pas na visite werd bekend of patient naar verplk. ging ondanks randomisatie verschillen in groepen
Broberg 1990	B	RCT	50	CE ouders	educatie door vplk (N=19) naast arts-bezoek (1 x 2uur) informatie en praktische training	standaard arts bezoek (23) (maandelijks) wachtlijst 2e lijn	ernst eczeem (vijf-puntsschaal) jeuk (vijf-puntsschaal) hoeveelheid corticogebruik (weegschaal)	voor educatie, na 1 maand, na 2mnd, na 3 mnd, na 4 mnd.	beide groepen sterke verbetering eczeem, verplk. groep sign. beter in beide groepen in begin toegenomen, na 4 maanden afgenomen	goede effectmaten?

Afkortingen: IDQOL: infants' dermatitis quality of life index; CDQLI : childrens' dermatology life quality index; DLQI: dermatology life quality index.

Evidence-tabel 3. Therapietrouw

Eerste auteur, jaar van publicatie	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten-populatie	Interventie	Controle interventie	Uitkomstmaat	Meetmomenten
Ohya 2001	C	cross-sectional survey correlaties	285 lijsten 205 respons =80%	CE ouders	nvt	therapietrouw: vermijden huisstofmijt huidverzorging psychosociale omstandigheden hormoonzalven: houding t.o.v. gebruik	De sterkste voorspeller van therapietrouw is de goede arts-patient relatie gevolgd door ernst van het eczeem beoordeeld door moeder	angst voor hormoonzalven geen verband met therapietrouw
Charman 2000	C	vragenlijst	200 lijsten 200 respons =100%	CE	nvt	voorkomen phobie / angst bijwerkingen soort phobie kennis over cortico's	72,5% maakt zorgen 24% hiervan is daarom niet trouw dunner worden huid evt lange termijn effecten ruim 30% kent het gebruik van klassen niet hydrocortison meest gebruikt 69% kent klasse van dermovate-gebruikers kent 62% de klasse	de studie benadrukt het belang van goede voorlichting informatie over zalven krijgt 33% van huisarts
Charman 2003	D	opinierend artikel: heldere en eenvoudige informatie over de werking en bijwerking van hormoonzalven is essentieel voor therapietrouw en veilig gebruik.						

BIJLAGE 10. AANBEVELINGEN TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Aanbevelingen voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek

Hoofdstuk 1: diagnostiek

- Onderzoek doen naar een biomarker die gebruikt kan worden voor de diagnose, de ernst van het eczeem en de voorspelling van exacerbaties.
- Beter karakteriseren van patiënten voor klinische studies wat betreft uitgebreidheid eczeem, definitie van een exercebatie (acuut eczeem), aantal exacerbaties per jaar, definitie van chronisch eczeem, duur van het eczeem, aanwezigheid van sensibilisaties voor allergenen, aanwezigheid van asthma, rinitis.
- Valideren van eenvoudige score-systemen zoals TIS-score in eerste en tweede lijn
- Onderzoek naar betrouwbare referentietesten om de invloed van allergenen op het beloop van het eczeem te voorspellen.

Hoofdstuk 2: lokale therapie

- Verrichten van een prospectieve studie naar lokale en systemische bijwerkingen van langdurig gebruik van dermatocorticosteroiden in vergelijking met een anders behandelde controlegroep.
- Vergelijk tussen dermatocorticosteroiden en lokale calcineurineremmers in langdurige behandelschema’s, met aandacht voor effectiviteit, bijwerkingen en kosten.

Hoofdstuk 3: systemische therapie

- Bestuderen van langdurige behandelschema's met en vergelijk in potentie van systemische immunosuppressiva.

Hoofdstuk 4: pyschosociale aspecten

- Validering van op psychosociale problemen gerichte vragenlijsten.
- Ontwikkelen van gevalideerde copingsstrategieën
- Protocollaire vertaling en/of validering van relevante, generieke en ziektespecifieke vragenlijsten kwaliteit van leven, voor zover deze momenteel niet beschikbaar zijn.
- Nader onderzoek naar de aard en mate van negatieve invloed van constitutioneel eczeem op de kwaliteit van leven van kinderen, gezinnen/ouders (en/of volwassenen), met meetinstrumenten van goede psychometrische kwaliteit en mede door middel van vergelijking met normgegevens.
- Identificeren van (psychosociale) risicofactoren voor een ongunstig ziektebeloop (en lage therapietrouw) bij constitutioneel eczeem door middel van prospectief en experimenteel (psychosociaal en psychofysiologisch) onderzoek bij kinderen en volwassenen.

Hoofdstuk 5: arbeid

- Ontwikkelen van markers/determinanten die risicogroepen sensitiever en specifieker kunnen opsporen.

Hoofdstuk 6: therapietrouw

- Ontwikkelen van doelmatige strategieën ter bevorderen van therapietrouw.
- Ontwikkeling van en nader onderzoek naar de effecten van verschillende vormen van voorlichting en psychosociale interventies bij kinderen en volwassenen (op individueel en groepsniveau), mede gericht op de vraag in welk stadium van de aandoening en bij welke patiëntengroep welke voorlichting en psychosociale interventies het meest effectief zijn.

- Onderzoek naar factoren en interventies die een positief effect hebben op “adherence” en “concordance” (mede ter bevordering van de behandeling van jeuk-krab-problematiek en van relevante leefstijlaanpassingen).

BIJLAGE 11. ADRESSEN

Adres van de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE)
Postbus 26
3860 AA Nijkerk
Telefoon: 033 - 2471044 (9:00-16:00)
Fax: 033 - 4654964
Mail: info@vmce.nl

www.vmce.nl