

Evidence document	
Consultkaart	CONSTITUTIONEEL (ATOPISCH) ECZEEM: mogelijkheden voor behandeling bij volwassenen
Eigenaren:	NVDV en VMCE
Projectgroep:	Prof. dr. Phyllis Spuls, dr. Ron Tupker, drs. Mariëlle Vermeulen, drs. Dirk van der Veen, Francine Das, drs. Hans Blaauwbroek, Renske Kranenburg MSc, Josine van der Kraan MSc, Sanne Snoeijs MSc, Tessa Geltink MSc
Publicatiejaar:	2018

De werkgroep heeft een achtergronddocument bijgehouden waarin de geraadpleegde literatuur uiteen is gezet. Daarnaast bevat het document de verantwoording van de gemaakte keuzes van de werkgroep. Het achtergronddocument is bijgevoegd achter dit evidence document.

1. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Constitutioneel Eczeem. 2014.
2. Consensus van de projectgroep
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Leidraad Dermatocorticosteroiden. 2000.
4. Farmacotherapeutisch Kompas
5. CBG (SmPC Hydrocortison zalf 10 mg/g, zalf).
6. CBG (SmPC Triamcinolonacetonide, water-emulgerende zalf 1 mg/g).
7. CBG (SmPC Elocon, wateremulgerende zalf 0,1 %).
8. CBG (SmPC Dermovate zalf 0,5 mg/g).
9. AAD richtlijn atopisch eczeem 2014. Sidbury, R., D. M. Davis, D. E. Cohen, K. M. Cordoro, T. G. Berger, J. N. Bergman, S. L. Chamlin, K. D. Cooper, S. R. Feldman, J. M. Hanifin, A. Krol, D. J. Margolis, A. S. Paller, K. Schwarzenberger, R. A. Silverman, E. L. Simpson, W. L. Tom, H. C. Williams, C. A. Elmets, J. Block, C. G. Harrod, W. S. Begolka, and L. F. Eichenfield. 2014. 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents', *J Am Acad Dermatol*, 71: 327-49.
10. EDF richtlijn atopisch eczeem 2015. Wollenberg, A., A. Oranje, M. Deleuran, D. Simon, Z. Szalai, B. Kunz, A. Svensson, S. Barbarot, L. von Kobyletzki, A. Taieb, M. de Bruin-Weller, T. Werfel, M. Trzeciak, C. Vestergard, J. Ring, U. Darsow, and Eadv Eczema Task Force European Task Force on Atopic Dermatitis. 2016. 'ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30: 729-47.
11. Green, C., J. L. Colquitt, J. Kirby, and P. Davidson. 2005. 'Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use', *Br J Dermatol*, 152: 130-41.
12. Sher, Lindsay G., Jongwha Chang, Isha B. Patel, Rajesh Balkrishnan, and Alan B. Fleischer Jr. 2012. 'Relieving the Pruritus of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis', *Acta Dermato-Venereologica*, 92: 455-61.
13. CBG (SmPC Protopic 0,1% zalf)
14. CBG (SmPC Elidel 10 mg/g crème)
15. Huidziekten.nl (Protopic 0.1% zalf)
16. Huidziekten.nl (Bijsluiter Elidel 10 mg/g crème)
17. Cury Martins, Jade, Ciro Martins, Valeria Aoki, Aecio F. T. Gois, Henrique A. Ishii, and Edina M. K. da Silva. 2015. 'Topical tacrolimus for atopic dermatitis', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
18. BIJSLUITER Pix lithanthracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinanettecrème apotheekkennisbank.nl
19. Roelofzen, J. H., K. K. Aben, U. T. Oldenhof, P. J. Coenraads, H. A. Alkemade, P. C. van de Kerkhof, P. G. van der Valk, and L. A. Kiemeneij. 2010. 'No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema', *J Invest Dermatol*, 130: 953-61.
20. Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème)

21. Garritsen, F. M., M. W. Brouwer, J. Limpens, and P. I. Spuls. 2014. 'Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research', Br J Dermatol, 170: 501-13.

Koptekst

2

Hoe werkt de behandeling?

Corticosteroïden

1 t/m 10

Calcineurine-remmers

1, 4, 10, 13 t/m 16

Teer

2, 4, 18, 19

Lichttherapie (UVA1, UVB)

2, 9, 10

Systemische medicijnen

Zie het evidence document van de Consultkaart: 'Constitutioneel Eczeem: mogelijkheden voor systemische medicijnen bij volwassenen'

Wat is de kans dat de jeuk en klachten (onder andere roodheid en schilfering) verminderen?

Corticosteroïden

3, 9, 10, 11, 12

Calcineurine-remmers

10, 12, 17

Teer

1, 2

Lichttherapie (UVA1, UVB)

1, 21

Systemische medicijnen

Zie het evidence document van de Consultkaart: 'Constitutioneel Eczeem: mogelijkheden voor systemische medicijnen bij volwassenen'

Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen die voor kunnen komen?

Corticosteroïden

1

Calcineurine-remmers

13, 14

Teer

1

Lichttherapie (UVA1, UVB)

1, 2

Systemische medicijnen

Zie het evidence document van de Consultkaart: 'Constitutioneel Eczeem: mogelijkheden voor systemische medicijnen bij volwassenen'

Wat mag ik niet meer met deze behandeling?

Corticosteroiden

5, 7, 8

Calcineurine-remmers

1, 4, 13, 14, 15,

Teer

1, 4, 18

Lichttherapie (UVA1, UVB)

2

Systemische medicijnen

Zie het evidence document van de Consultkaart: 'Constitutioneel Eczeem: mogelijkheden voor systemische medicijnen bij volwassenen'

Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

Corticosteroiden

3, 5 t/m 8

Calcineurine-remmers

4, 13, 14, 15

Teer

1, 4, 18, 20

Lichttherapie (UVA1, UVB)

2

Systemische medicijnen

Zie het evidence document van de Consultkaart: 'Constitutioneel Eczeem: mogelijkheden voor systemische medicijnen bij volwassenen'

Achtergronddocument consultkaart 2, versie 1.0, 28-05-2018

Werkwijze:

Via de Patiëntenfederatie Nederland is in september 2017 een online vragenlijst uitgezet onder constitutioneel eczeem patiënten. Patiënten hebben hierin voor verschillende vragen over topicale therapie, lichttherapie en systemische therapie bij constitutioneel eczeem aangegeven hoe belangrijk zij deze vragen vinden bij de keuze voor een behandeling. In de linker kolom van de consultkaart zijn de meest belangrijke vragen die hieruit voortgekomen zijn beschreven. Soms zijn hierin meerdere vragen die patiënten belangrijk vonden onder één vraag samengevat.

Voor de beantwoording van deze vragen is gebruik gemaakt van onderstaande richtlijnen, SmPC teksten (online geraadpleegd in 2017), wetenschappelijk gepubliceerde studies (waar mogelijk systematic reviews/randomized controlled trials) en relevante websites.

De NVDV richtlijn constitutioneel eczeem 2014 (Bruijnzeel-Koomen et al. 2014) en de bij de medicijnen behorende SmPC teksten zijn leidend geweest. Daarnaast is gebruik gemaakt van:

- De NVDV richtlijn dermatocorticosteroiden 2000 (welke momenteel onder herziening is)(Bruijnzeel-Koomen et al. 2000)
- AAD richtlijn atopisch eczeem 2014, (Sidbury et al. 2014; Eichenfield et al. 2014)
- EDF richtlijn atopisch eczeem 2015, (Wollenberg et al. 2016)
- BAD richtlijn azathioprine (2011) en methotrexaat (2016)(Warren et al. 2016; Meggitt et al. 2011)

Algemeen

Deze consultkaart gaat over de keuze tussen topicale therapie, lichttherapie en systemische (immunomodulerende) therapie die toegepast worden voor constitutioneel eczeem en die in de richtlijn constitutioneel eczeem 2014 staan beschreven. In consultkaart 1 worden de verschillen tussen de verschillende soorten systemische (immunomodulerende) therapieën uiteen gezet. Informatie op de consultkaart is beknopt gehouden om het overzicht te bewaren, graag verwijzen wij naar de volledige bijsluiters van de verschillende therapieën voor meer uitgebreide informatie. In dit achtergronddocument geven we de informatie uit de verschillende bronnen, de aspecten die besproken zijn bij de werkgroep vergaderingen en de uiteindelijke consensus over het antwoord op de vragen met eventuele toelichting. Om de antwoorden op de consultkaart zo begrijpelijk mogelijk te maken is de consultkaart gecontroleerd en waar nodig herschreven door Bureau Taal in taalniveau B1.

Belangrijkste afkortingen

NVDV: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

AAD: American Academy of Dermatology

EDF: European Dermatology Forum

CBG: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

SmPC: Summary of Product Characteristics (Samenvatting van de kenmerken van het product)

FK: Farmacotherapeutisch Kompas

BAD: British Association of Dermatologists

Topicale Corticosteroiden

1.1 Hoe werkt de behandeling?

FK (Algemene tekst corticosteroiden cutaan): **Anti-inflammatoir:** remmen de accumulatie van afweercellen in het ontstoken weefsel; verminderen de hechting van leukocyten aan capillair endotheel; remmen de productie van ontstekingsmediatoren zoals prostaglandinen, leukotriënen, cytokinen en histamine. **Vasoconstrictief:** remmen het vrijkomen van mediators met vasoactieve werking zoals cytokinen, histamine en catecholaminen; werken mogelijk ook direct constrictief op capillairen. **Antimitotisch:** remmen de celdeling in epidermis en de aanmaak van bindweefselcomponenten. **Antiprurigineus:** remmen het ontstekingsproces waardoor de jeuk afneemt; werken direct op vrije zenuwuiteinden in de huid.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn Dermatocorticosteroiden, 2000): Het werkingsmechanisme van dermatocorticosteroiden is in grote lijnen als volgt. Na opname in de levende cellen van de epidermis vormt het corticosteroid een complex met een intracellulaire receptor of bindingsplaats, waarvan er verschillende zijn geïdentificeerd. Het complex bindt zich vervolgens aan elementen van het nucleaire DNA. Dit beïnvloedt de transcriptie van het DNA. Een toename van de synthese van belangrijke effectoreiwitten, zoals annexine-1 (lipocortine-1), maar ook een afname van andere eiwitten, veroorzaakt biologische effecten. De drie belangrijkste effecten zijn remming van de ontstekingsreactie (anti-inflammatoire werking), remming van de celdeling (antiproliferatieve werking) en vasoconstrictie.

NVDV (Patiëntenfolder corticosteroiden voor de huid): Hormoonzalven werken als ontstekingsremmer en zorgen dat de cellen minder snel delen. Ze worden veel gebruikt bij verschillende huidaandoeningen, onder andere bij eczeem en psoriasis. Ze onderdrukken klachten van roodheid, zwelling en jeuk van de huid.

CBG (Patiëntenbijsluiter Hydrocortison zalf 10 mg/g, zalf): Hydrocortison heeft een ontstekingsremmende en bloedvatvernauwende werking waardoor de verschijnselen van een huidontsteking en verschillende, vaak met jeuk gepaard gaande huidaandoeningen, worden onderdrukt (vermindering van pijn, jeuk en roodheid). Overigens wordt de aandoening die de verschijnselen veroorzaakt niet genezen!

CBG (Patiëntenbijsluiter Triamcinolonacetonide, water-emulgerende zalf 1 mg/g): De werkzame stof, triamcinolonacetonide, heeft een ontstekingsremmende en bloedvatvernauwende werking waardoor de verschijnselen van een huidontsteking en verschillende vaak met jeuk gepaard gaande huidaandoeningen, worden onderdrukt (vermindering van pijn, jeuk en roodheid). Overigens wordt de aandoening die de verschijnselen veroorzaakt niet genezen!

CBG (Patiëntenbijsluiter Elocon, wateremulgerende zalf 0,1 %): Elocon zorgt ervoor dat huidklachten, die worden veroorzaakt door verschillende huidaandoeningen, verminderen. Hierdoor nemen klachten als jeuk, roodheid, zwelling en schilfering af. Elocon zorgt er alleen voor dat deze klachten afnemen, het pakt niet de oorzaak van de huidproblemen aan.

CBG (Patiëntenbijsluiter Dermovate zalf 0,5 mg/g): De werkzame stof in Dermovate is clobetasol-17-propionaat. Dit is een corticosteroid (bijnierschorsormoon) dat ervoor zorgt dat de klachten, die veroorzaakt worden door huidaandoeningen, verminderen. Dermovate trekt na aanbrengen snel in de huid. Hierdoor nemen de klachten zoals jeuk, roodheid, zwelling en schilfering af. Dermovate pakt de gevolgen en niet de oorzaak van de huidproblemen aan.

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie in beperkte globale bewoordingen niet onderscheidend is voor de verschillende op deze consultkaart genoemde therapieën. Daarom is in de inleidende tekst van de consultkaart de volgende zin geplaatst: 'Alle medicijnen remmen de ontstekingsreactie en/of onderdrukken de afweer, zodat uw eczeem minder wordt.'

1.2 Frequentie

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Bij toepassing van corticosteroidcrèmes / zalven van klasse 2 en 3 bij CE voldoet doorgaans een 1dd. applicatie. Bij het begin van de behandeling of bij behandeling van een exacerbatie kan de arts beslissen tijdelijk 2dd. applicatie te adviseren.

Na de initiële behandeling van een matig tot ernstig CE en noodzaak tot onderhoudsbehandeling kan deze bestaan uit 2dd., iedere dag, een applicatie van een klasse 1 dermatocorticosteroid of eenmaal daags op 2 tot 4 opeenvolgende dagen per week een applicatie van een klasse 2 of 3 dermatocorticosteroid. Dit geldt zowel voor volwassenen als voor kinderen. De arts kan in speciale gevallen (bijvoorbeeld bij het falen van pulse therapie omdat de dermatocorticosteroid vrije dagen niet volgehouden kunnen worden) overwegen om, in plaats van iedere dag, om de dag 1dd. een dermatocorticosteroid te geven waardoor de totale dosis

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

NVDV (Richtlijn Dermatocorticosteroiden, 2000): Bij lokaal corticosteroïdgebruik dient men onderscheid te maken tussen de beginfase van de behandeling en de onderhoudsfase. In de beginfase adviseert men gewoonlijk een applicatiefrequentie van 1-2 maal per dag,²⁹ waarbij aanwijzingen bestaan dat bij eczematuze aandoeningen en psoriasis 1 dd vaak voldoende is, totdat bevredigend resultaat is bereikt. In de onderhoudsfase, die lang kan duren en dus gepaard gaat met risico op bijwerkingen, adviseert men gewoonlijk het steroïd gedurende een beperkt aantal dagen per week (intermitterend) te appliceren, eenmaal daags. Om suppressie van de bijnierschorsfunctie, lokale bijwerkingen en tachyfylaxie te voorkomen heeft een behandelingschema waarbij enkele aaneengesloten dagen behandeling worden afgewisseld met enkele stopdagen, de voorkeur.³⁰⁻³² Indien in aanvang werd gekozen voor een sterk werkend corticosteroïd en een goed therapeutisch resultaat is bereikt, is het aan te bevelen het sterk werkend corticosteroïd minder frequent te appliceren of een minder sterk werkend corticosteroïd te adviseren.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Twice-daily application of corticosteroids is generally recommended for the treatment of AD; however, evidence suggests that once-daily application of some corticosteroids may be sufficient. Proactive, intermittent use of topical corticosteroids as maintenance therapy (1-2 times/wk) on areas that commonly flare is recommended to help prevent relapses and is more effective than use of emollients alone.

CBG (SmPC Hydrocortison zalf 10 mg/g, zalf): Aanvankelijk de zalf tweemaal per dag op het aangedane huidgebied aanbrengen, na enkele dagen eenmaal per dag. Na verbetering is twee- tot driemaal per week meestal voldoende.

CBG (SmPC Triamcinolonacetonide, water-emulgerende zalf 1 mg/g): Aanvankelijk de zalf 2 maal per dag op de te behandelen plaatsen dun aanbrengen, na enkele dagen 1 maal per dag. Na verbetering is 2 - 3 maal per week aanbrengen meestal voldoende

CBG (SmPC Elocon, wateremulgerende zalf 0,1 %): Eenmaal per dag een kleine hoeveelheid zalf aanbrengen op het aangedane huidgedeelte

CBG (SmPC Dermovate zalf 0,5 mg/g): Breng een- of tweemaal daags een dun laagje aan dat genoeg is om de gehele aangedane huid te bedekken en wrijf dit voorzichtig op de aangedane huid. Behandeling moet niet langer dan 4 weken worden gecontinueerd zonder dat de huidconditie van de patiënt wordt gecontroleerd. Na verbetering kan het aantal applicaties worden teruggebracht tot eenmaal per dag of minder of kan de behandeling worden voortgezet met een minder sterk preparaat of, bij droge, schilferige aandoeningen, een emolliens. In het algemeen mag niet meer dan 30-60 gram crème, zalf of vloeistof per week worden gebruikt.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Usually one daily application of topical steroids is sufficient. With mild disease activity, a small amount of topical corticosteroids twice to thrice weekly (monthly amounts in the mean range of 15 g in infants, 30 g in children and up to 60–90 g in adolescents and adults), associated with a liberal use of emollients generally allows a good maintenance keeping SCORAD values below 15–20. Proactive “therapy”, e.g. twice weekly application in the long-term follow-up may help to reduce relapses.

Consensus: ‘U smeert de corticosteroiden 1 of 2 keer per dag op uw huid. Dit doet u 2 tot 7 keer per week.’

1.3 Moment van inname/gebruik (ook of dit thuis kan)

FK (Algemene tekst corticosteroiden cutaan): Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn Dermatocorticosteroiden, 2000): niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

NVDV (Patiëntenfolder corticosteroiden voor de huid): Niet genoemd.

CBG (Patiëntenbijsluiter Hydrocortison zalf 10 mg/g, zalf): De gebruikelijke dosering is in het begin de zalf tweemaal per dag in een dunne laag aanbrengen op het aangedane huidgebied en licht inmasseren. Na enkele dagen wordt de zalf dan eenmaal per dag aangebracht. Indien voldoende verbetering van de klachten optreedt, is meestal toediening van de zalf twee- tot driemaal per week voldoende. Na gebruik de tube direct afsluiten!

CBG (Patiëntenbijsluiter Triamcinolonacetonide, water-emulgerende zalf 1 mg/g): De gebruikelijke dosering is in het begin de zalf tweemaal per dag in een dunne laag aanbrengen op het aangedane huidgebied en licht inmasseren. Na enkele dagen wordt de zalf dan eenmaal per dag aangebracht. Indien voldoende verbetering van de klachten optreedt, is meestal toediening van de zalf twee- tot driemaal per week voldoende. Na gebruik de tube direct afsluiten!

CBG (Patiëntenbijsluiter Elocon, wateremulgerende zalf 0,1 %): *Hoe gebruikt u dit middel?* Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. *Twijfelt u over het juiste gebruik?* Neem dan contact op met uw arts of apotheker. *Hoeveel moet u aanbrengen?* De aanbevolen dosering is

eenmaal per dag een kleine hoeveelheid Elocon aanbrengen in een dun laagje op de aangetaste plek, en de Elocon licht inmasseren totdat het product niet meer zichtbaar is. De lotion is meer geschikt voor de behandeling van behaarde delen. Was na het aanbrengen uw handen om eventuele resten te verwijderen, tenzij uw handen behandeld moeten worden. Dit om eventueel ongewenst contact van uw vingers met bijvoorbeeld de ogen te voorkomen.

CBG (Patiëntenbijsluiter Dermovate zalf 0,5 mg/g): Normaal gesproken wordt een dun laagje aangebracht op de aangedane huid. U kunt dit middel het beste aanbrengen door deze rustig en gelijkmatig in de huid te wrijven. Als u wilt douchen, breng dit middel dan pas hierna aan op de huid.

Consensus: In verband met de beschikbare ruimte op de consultkaart en het feit dat vrijwel alle behandelingen thuis uitgevoerd kunnen worden heeft de werkgroep besloten het antwoord op deze vraag alleen te verwerken op de consultkaart indien het afwijkend was van de overige behandelingen.

1.4 Behandelduur

FK (Algemene tekst corticosteroiden cutaan): Niet genoemd.

FK Hydrocortison: Niet genoemd

FK Triamcinolon: Maximaal 2-3 weken dagelijks gebruiken.

FK Elocon: Niet onder occlusie toepassen en maximaal 3 weken gebruiken.

FK Dermovate: Minder dan 4 achtereenvolgende weken gebruiken zonder tussentijdse controle.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Zodra verbetering optreedt kan de therapie geleidelijk afgebouwd worden en zo mogelijk gestaakt, waarbij de patiënt het advies krijgt de behandeling te hervatten zodra een recidief optreedt. Bij frequente recidieven is een onderhoudsbehandeling met dermatocorticosteroiden aangewezen (zie de aanbeveling bij vraag 11). Bij exacerbaties van het CE tijdens onderhoudsbehandeling kan men kiezen over te gaan tot dagelijks gebruik gedurende enkele weken van het intermitterend toegepaste middel of tijdelijk een middel uit een hogere klasse gebruiken.

Zolang de dagelijkse behandeling met klasse-3-dermatocorticosteroiden niet langer dan 2 tot 3 weken achtereen duurt, is er weinig kans op lokale bijwerkingen, zoals atrofie, teleangiëctasieën, hypopigmentatie en striae. Gebruik gedurende 4 maanden door volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar, van het klasse 3 dermatocorticosteroid fluticason propionaat op 2 dagen per week, is veilig wat betreft het ontstaan van huidatrofie. Bij kinderen vanaf 1 jaar is het gebruik van hydrocortison crème 1% 2dd. en van bètamethason valeraat zalf 0,1% 2dd. 3 dagen per week gedurende een periode van 4 maanden veilig wat betreft het ontstaan van zichtbare verschijnselen van huidatrofie. De kans op lokale bijwerkingen van dermatocorticosteroiden stijgt naarmate de duur van het gebruik toeneemt, naarmate de totale hoeveelheid crème of zalf toeneemt en naarmate de sterkte van het dermatocorticosteroid groter is.

Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat het langdurig gebruik van een klasse 1 of klasse 2 dermatocorticosteroid (bij kinderen beneden de 2 jaar klasse 1) zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen.

Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat ook het intermitterend gebruik van een dermatocorticosteroiden klasse 3 zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen.

NVDV (Richtlijn Dermatocorticosteroiden, 2000): De indruk bestaat dat bij langer durend continu gebruik van dermatocorticosteroiden de werkzaamheid kan verminderen (tachyfylixie). Van sterkere corticosteroiden is tachyfylixie onder experimentele omstandigheden vastgesteld.

NVDV (Patiëntenfolder corticosteroiden voor de huid): Hormoonzalven zijn verkrijgbaar in verschillende sterktes. Op basis hiervan worden ze ingedeeld in verschillende klassen. Klasse 1 (zwak) tot klasse 4 (zeer sterk). De sterkte geldt zowel voor de werking als voor de bijwerking. Als u de juiste sterkte gebruikt, werken hormoonzalven goed. Binnen een week nemen jeuk, zwelling en roodheid af. Het is belangrijk om niet direct te stoppen na het eerste effect.

CBG (SmPC Hydrocortison zalf 10 mg/g, zalf): Niet genoemd.

CBG (SmPC Triamcinolonacetonide, water-emulgerende zalf 1 mg/g): Niet genoemd.

CBG (SmPC Elocon, wateremulgerende zalf 0,1 %):

Bij gebruik van Elocon op het gezicht mag de behandelingsduur maximaal 5 dagen duren. Langdurige therapie moet worden voorkomen bij alle patiënten, ongeacht de leeftijd. Overmatig, langdurig gebruik van lokale corticosteroiden kan de hypothalamus-hypofyse-bijnierfunctie (HPA-as) onderdrukken en een secundaire bijnierinsufficiëntie veroorzaken, wat meestal reversibel is.

CBG (SmPC Dermovate zalf 0,5 mg/g): Langdurige toepassing. Langdurige en intensieve behandeling met corticosteroid bevattende middelen kan lokaal atrofische veranderingen van de huid veroorzaken zoals dunner worden van de huid en striae, met name wanneer occlusieve materialen worden gebruikt of wanneer corticosteroiden worden aangebracht in de huidplooiën. Langdurige toepassing op het gezicht is minder wenselijk, aangezien de gezichtshuid gevoeliger is voor atrofische veranderingen

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Continuous application of TCS for long periods of time should be avoided, to limit the occurrence of negative changes. Proactive, once to twice weekly application of mid-potency TCS for up to 40 weeks has not demonstrated these adverse events in clinical trials. Proactive, intermittent application of TCIs two to three times weekly to recurrent sites of disease has also been shown to be effective in reducing relapses. After gaining control of acute disease, topical tacrolimus (0.03% in children and 0.1% in adults) significantly reduced the number of exacerbations compared to vehicle, as well as increased the time to first exacerbation and the number of flare-free days.^{93–95} It has been used for up to 1 year using this strategy, without significant adverse events noted.

Consensus: Hoe lang u moet smeren, hangt af van:

- De ernst van het eczeem.
- De sterkte van de corticosteroiden. Sterkte: 1, 2, 3 of 4, waarvan 4 het sterkst is.
- Hoe vaak u smeert.
- Waar u op uw lichaam smeert.

Voor de beantwoording van deze vraag verschillen de antwoorden tussen de verschillende middelen te sterk. Daarom heeft de werkgroep ervoor gekozen op deze manier het antwoord te formuleren.

2. Wat is de kans dat de jeuk en klachten (onder andere roodheid en schilfering) verminderen?

2.1 Effectiviteit (EASI etc)

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): In de literatuur werden een drietal systematische 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 4-H2, 'evidence'-tabel 1). In Green worden 10 RCT's beschreven waarbij het met name onderzoeken met dermatocorticosteroiden van sterkte klasse 2 en 3 betreft [Green 2005]. Hier en daar zijn aanmerkingen op de diverse geïnccludeerde onderzoeken te maken. Zo werden in 3 onderzoeken verschillende dermatocorticosteroiden met elkaar vergeleken, en was de manier van randomisatie slechts adequaat in 3 studies en in slechts 3 studies werd een 'intention to treat' analyse uitgevoerd. De conclusie op basis van de 10 genoemde studies luidt dat het verschil tussen 1dd. en 2dd. niet significant is, als beoordeeld wordt naar 50% verbetering of naar 'clearance'. Wel is er een klein verschil ten voordele van 2dd. dat echter waarschijnlijk klinisch niet relevant is aldus de auteurs. De studies behelzen zowel kinderen als volwassenen.

NVDV (Patiëntenfolder corticosteroiden voor de huid): Hormoonzalven zijn verkrijgbaar in verschillende sterktes. Op basis hiervan worden ze ingedeeld in verschillende klassen. Klasse 1 (zwak) tot klasse 4 (zeer sterk). De sterkte geldt zowel voor de werking als voor de bijwerking. Als u de juiste sterkte gebruikt, werken hormoonzalven goed. Binnen een week nemen jeuk, zwelling en roodheid af. Het is belangrijk om niet direct te stoppen na het eerste effect.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): TCS have been used to treat AD for more than 60 years. Their efficacy has been demonstrated with a wide variety of preparations and strengths, with more than 110 different RCTs performed to date.⁴² They are generally the standard to which other topical anti-inflammatory therapies are compared. In addition to decreasing acute and chronic signs of AD, multiple trials have shown decreased pruritus with their application.⁴³⁻⁴⁶ TCS are used for both active inflammatory disease and for prevention of relapses. Comparative trials are limited in duration and scope (ie, they mainly involve 2, and occasionally 3, agents), and as a result, there are no data to support 1 or a few specific agents as being more efficacious than others. Patient vehicle preference, along with cost and availability, often determine their selection.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Topical corticosteroids have a significant effect improving skin lesions compared to placebo.

(Broeders, Ahmed Ali, and Fischer 2016)(types calcineurineremmers en corticosteroiden niet genoemd):

Calcineurine-inhibitoren en corticosteroiden had a similar percentage of patients with improvement of dermatitis (81% vs 71%; RR 1.18; 95% CI 1.04-1.34; P = .01) (Fig 2) and treatment success (72% vs 68%; RR 1.15; 95% CI 1.00-1.31; P = .04)

(Green et al. 2005): We found broad heterogeneity in the reporting of outcomes, many of which were subjective in nature. Owing to the variations used to report outcomes we selected two outcome measures that were commonly used, in some form, across trials: (i) at least a good response or 50% improvement, and (ii) eczema rated as cleared or controlled. Seven studies reported the number of patients with at least a good response or 50% improvement by the end of the study (Fig. 1a). Clinical and statistical heterogeneity between the studies meant that meta-analysis was inappropriate for this group. Six studies reported the number of patients rated cleared/controlled or as showing an excellent response (Fig. 1b). It was considered inappropriate to combine these studies in a meta-analysis due to heterogeneous measures of effect.

(Schmitt et al. 2011): Efficacy of proactive anti-inflammatory therapy to prevent disease flares was generally higher in trials using TCS compared with trials evaluating tacrolimus ointment. Compared with vehicle the RR (95%CI) for an AE flare during proactive treatment ranged between 0.61 (0.48-0.78) and 0.94 (0.76-1.16) for tacrolimus, between 0.38 (0.30-0.49) and 0.58 (0.33-1.02) for fluticasone propionate, and was 0.36 (0.21-0.62) for methylprednisolone aceponate.

Consensus: Dit hangt af van de sterkte, hoe vaak u smeert en of het een zalf, crème of lotion is: 'Goed effect op de klachten'.

(Gebaseerd op de AAD en de EDF richtlijn en de studie van Green et al. Hierin is een uiteenzetting gemaakt van alle op dat moment beschikbare studies naar corticosteroïden. In tabel 7 van deze studie worden percentages genoemd van patiënten die reageerden op de behandeling (waarbij vele verschillende uitkomstmaten gebruikt zijn), percentages van patiënten die reageerden variëren van 29% tot 86%)

2.2 Effect op jeuk

NVDV (Richtlijn Dermatocorticosteroïden, 2000): Op basis van deze drie biologische effecten geven dermatocorticosteroïden een symptomatische verbetering bij een groot aantal dermatosen. De ontstekingsverschijnselen verdwijnen of verminderen, maar de oorzaak van de ontsteking wordt in het algemeen niet weggenomen. Jeuk als bijverschijnsel van de ontsteking wordt door corticosteroïden sterk vermindert.8-10

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): They are generally the standard to which other topical anti-inflammatory therapies are compared. In addition to decreasing acute and chronic signs of AD, multiple trials have shown decreased pruritus with their application.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Several studies describe the anti-inflammatory effect of topical corticosteroids in AE, in which pruritus was one parameter among others such as erythema, induration, scaling, excoriation (see chapter topical anti-inflammatory therapy). In sum, these studies suggest that topical corticosteroids have a rapid antipruritic effect and can also be used in "proactive" therapy (Peserico et al. 2008).

(Sher et al. 2012): Topical corticosteroids were used in 6 RCTs. Of these trials, one tested desonide hydrogel 0.05%, one tested clobetasol propionate lotion, one tested fluticasone propionate 0.05% cream, one tested prednicarbate 0.25% ointment, one tested hydrocortisone 1%, and one tested methylprednisolone aceponate 0.1% cream. The pooled relative risk of treatment effect of corticosteroids versus vehicle was 0.66 (95% CI, 0.58-0.75 f <0.001]). The use of corticosteroids as therapeutic agents significantly reduced the pruritus of AD by 34% in patients compared to the use of vehicle.

Consensus: Dit hangt af van de sterkte, hoe vaak u smeert en of het een zalf, crème of lotion is: 'Goed effect op de jeuk'. (Gebaseerd op de NVDV richtlijn dermatocorticosteroïden en bovenstaande studie van Sher et al.)

2.3 Effect op kwaliteit van leven:

(Schmitt et al. 2011): Effects of proactive treatment on quality of life were generally only modest.

(Schiffner et al. 2003): All treatment modalities showed a clear improvement in quality of life after treatment. However, a comparison between studies was not possible due to the use of different scales, varying inclusion criteria (e.g. age, disease severity before treatment), treatment schedules, and presentation of results (original data or relative improvement).

→ afgelezen uit tabel VII: 1 studie waarin corticosteroïden werden onderzocht: dit gaf een verbetering van 64,4%

Consensus: Niet voor alle in deze consultkaart opgenomen behandelingen is voldoende informatie beschikbaar om deze vraag goed te kunnen beantwoorden. Omdat het begrip 'kwaliteit van leven' daarnaast vragen op zou kunnen roepen bij patiënten heeft de werkgroep besloten de beantwoording van deze vraag niet op te nemen op de consultkaart.

3. Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen die voor kunnen komen?

FK (Algemene tekst corticosteroïden cutaan): alleen relatief frequente en minder frequente bijwerkingen benoemd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Vanaf de introductie van dermatocorticosteroïden in 1952 is gebleken dat het gebruik gepaard kan gaan met lokale bijwerkingen, waarvan het meest voorkomen: atrofie, teleangiëctastieën, striae en papulopustels. Zolang de dagelijkse behandeling met klasse-3-dermatocorticosteroïden niet langer dan 2 tot 3 weken achtereen duurt, is er weinig kans op lokale bijwerkingen, zoals atrofie, teleangiëctastieën, hypopigmentatie en striae. 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.

Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat het langdurig gebruik van een klasse 1 of klasse 2 dermatocorticosteroïd (bij kinderen beneden de 2 jaar klasse 1) zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen.

Behandelaars dienen hun patiënten te informeren dat ook het intermitterend gebruik van een dermatocorticosteroïden klasse 3 zelden zal leiden tot lokale bijwerkingen. Omdat het gelaat en de lichaamsplooiën extra gevoelig zijn voor bijwerkingen dient men zich hier bij voorkeur te beperken tot dermatocorticosteroïden uit klasse 1 en 2. In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er, bij gebruik van dermatocorticosteroïden, mogelijk effect kan zijn op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as en dat dit tussen individuen kan verschillen.

In het algemeen dient de behandelaar zich bewust te zijn dat er bij patiënten met een exacerbatie CE en gebruik van dermatocorticosteroïden, mogelijk resorptie kan optreden met een mogelijk effect op de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors-as meetbaar als een verlaagde serum cortisol spiegel; dit kan echter tussen individuen verschillen. De behandelaar moet zich ervan bewust zijn dat verlaagde cortisol spiegels voorkomen tijdens een 2 weken durende intensieve behandeling met >10 gram / dag dermatocorticosteroïden van klasse 3 en 4 bij patiënten met een exacerbatie CE. Echter, herstel treedt snel op na het afbouwen en uiteindelijk na het staken van de therapie. Het is belangrijk bij langdurig gebruik met >10 gram / dag van met name klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden de hoeveelheid gebruikte dermatocorticosteroïd langzaam af te bouwen. Niet alleen om exacerbaties van het eczeem te voorkomen maar ook om bij een eventueel onderdrukte cortisolproductie de bijnierschors adequaat te stimuleren. Bij langdurig gebruik van met >10 gram / dag van met name klasse 3 en 4 dermatocorticosteroïden over grote oppervlakten is het zinvol cortisol spiegels te meten; zijn deze verlaagd als teken van resorptie dan dient in overleg met de endocrinoloog een cortisol stress schema afgesproken te worden.

→ geen zeer vaak voorkomende bijwerkingen genoemd.

NVDV (Richtlijn Dermatocorticosteroïden, 2000): Alleen relatief frequent voorkomende en relatief zelden voorkomende bijwerkingen genoemd. Relatief frequent voorkomend: atrofie, zowel van de dermis als van de epidermis, maskering van schimmelinfecties, periorale en periorbitale dermatitis, striae, vooral bij lies- en oksel-, en elleboogplooiën (vooral bij adolescenten), teleangiëctasieën

NVDV (Patiëntenfolder corticosteroiden voor de huid): Uw huid kan extra gevoelig zijn door uw huidziekte, waardoor alles waar de zieke huid mee in aanraking komt een prikkend, vervelend gevoel geeft. Dit kan dan ook gebeuren de eerste dagen nadat u hormoonzalfen gebruikt. Stop niet met smeren als dit gebeurt. Na een paar dagen smeren, is dit gevoel meestal verdwenen. Andere bijwerkingen komen alleen voor na weken tot maanden gebruik. De meest voorkomende bijwerkingen (op de huid waar u smeert) zijn: - Het dunner worden van de huid - Wijde vaatjes - Striae (striemen) - Puistjes. De kans op deze bijwerkingen neemt toe als u een sterkere hormoonzalf gebruikt (klasse 3 of 4). Ook hebt u meer kans op deze bijwerkingen als u de hormoonzalf in het gezicht en / of de lichaamsplooiën gebruikt. Het gebruik van klasse 1 of 2 hormoonzalfen leidt bijna nooit tot bijwerkingen, ook niet in het gezicht. Als u de hormoonzalfen afbouwt en daardoor een aantal dagen van de week niet smeert, is het veilig om langdurig klasse 3 hormoonzalfen te smeren.

Systemische bijwerkingen zijn de bijwerkingen die kunnen optreden doordat de hormoonzalf via de huid opgenomen wordt in het bloed. Bij klasse 1 en 2 hormoonzalfen gebeurt dat in de praktijk eigenlijk niet. Bij klasse 3 en 4 gebeurt dit wel als er meer dan 10 gram hormoonzalf gesmeerd wordt op een zieke huid. Dit kan de aanmaak van de eigen cortisolproductie door de bijnier remmen. Hierom is het belangrijk als u klasse 3 en 4 hormoonzalfen dagelijks gebruikt, het smeren na enkele weken zo mogelijk af te bouwen. → geen zeer vaak voorkomende bijwerkingen genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): The incidence of reported side effects from TCS use is low; however, most studies fail to follow up patients long term for potential complications.⁵⁷ Cutaneous side effects include purpura, telangiectasia, striae, focal hypertrichosis, and acneiform or rosacea-like eruptions. Of greatest concern is skin atrophy, which can be induced by any TCS, though higher-potency agents, occlusion, use on thinner skin, and older patient age increase this risk.^{57,58} Many of these side effects will resolve after discontinuing TCS use, but may take months. Sites of treatment should be assessed regularly for these adverse effects, particularly with use of more potent agents.

Topically applied corticosteroids, particularly high- and very high-potency agents, can be absorbed at a degree sufficient to cause systemic side effects. The risk of HPA axis suppression is low but increases with prolonged continuous use, especially in individuals receiving corticosteroids concurrently in other forms (inhaled, intranasal or oral).

CBG (SmPC Hydrocortison zalf 10 mg/g, zalf): Het meest frequent komen voor: - dunner worden van de epidermis en dermis; - periorale dermatitis; - striae atrophicae; - teleangiëctasieëri, neiging tot bloeden.

→ Geen zeer vaak voorkomende bijwerkingen genoemd.

Niet toepassen op de oogleden wegens de mogelijkheid van contaminatie van de conjunctiva met het risico van het ontstaan van glaucoma simplex of subcapsulair

Cataract. Bij toepassing van corticosteroïden op grote oppervlakken en vooral onder (plastic) occlusie of in huidplooien dient men bedacht te zijn op een sterk verhoogde absorptie, waardoor de functie van de bijnierschors kan worden geremd.

CBG (SmPC Triamcinolonacetonide, water-emulgerende zalf 1 mg/g): Het meest frequent komen voor: - dunner worden van de epidermis en dermis, - periorale dermatitis, - striae atrophicae, - teleangiëctasieën, neiging tot bloeden. De kans op lokale bijwerkingen neemt toe met de sterkte van het product. Applicatie onder occlusie (plastic, huidplooien) verhoogt deze kans. Het gezicht, de behaarde huid en de huid van de genitaliën zijn bijzonder gevoelig voor lokale effecten. Systemische bijwerkingen, ten gevolge van lokale toepassing van corticosteroïdpreparaten komen zelden voor, maar kunnen ernstig zijn. → geen zeer vaak voorkomende bijwerkingen genoemd. Niet toepassen op de oogleden wegens de mogelijkheid van contaminatie van de conjunctiva met het risico van het ontstaan van glaucoma simplex of subcapsulair cataract. Bij toepassing van corticosteroïden op grote oppervlakken en vooral onder (plastic) occlusie of in huidplooien, dient men bedacht te zijn, op een sterk verhoogde absorptie, waardoor de functie van de bijnierschors kan worden geremd.

CBG (SmPC Elocon, wateremulgerende zalf 0,1 %): Lokale bijwerkingen die zijn gemeld als gevolg van lokale toepassing van corticosteroïden, zijn: - huidatrofie, dikwijls irreversibel, met dunner worden van de huid, teleangiëctasieën, purpura en striae - branderig gevoel, irritatie, dermatitis, droogheid van de huid, huidverweking - rosacea-achtige en periorale dermatitis met of zonder huidatrofie - depigmentatie, hypertrichose - miliaria - effecten op het oog: verhoging van de intra-oculaire druk, vergroting van de kans op cataract - contactallergie (contactdermatitis) door bestanddelen van het vehiculum, zelden door het corticosteroïd zelf. - vertraging van het genezingsproces - 'rebound-effect', wat kan leiden tot afhankelijkheid van steroïden - secundaire infecties. De kans op lokale bijwerkingen neemt toe met de duur van de behandeling. Applicatie onder occlusie (plastic, huidplooien) vergroot deze kans. Het gezicht, de behaarde huid en de huid van de genitaliën zijn bijzonder gevoelig voor lokale effecten. Systemische bijwerkingen ten gevolge van lokale toepassing van corticosteroïdpreparaten bij volwassenen komen zelden voor, maar kunnen ernstig zijn. → Geen zeer vaak voorkomende bijwerkingen genoemd. Elocon mag niet oftalmologisch worden toegepast, waaronder de oogleden, wegens de zeer zeldzame mogelijkheid van contaminatie van de conjunctiva met het risico op het ontstaan van glaucoma simplex of subcapsulair cataract. Lokale en systemische toxiciteit komt vaak voor en in het bijzonder na langdurig gebruik, gebruik op grote huidoppervlakken, in huidplooien en met plastic occlusie.

CBG (SmPC Dermovate zalf 0,5 mg/g): opportunistische infectie, hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) onderdrukking: Cushingoïde verschijnselen (zoals vollemaansgezicht, centrale obesitas), vertraagde gewichtstoename/groei/tragings bij kinderen, osteoporose, glaucom, hyperglykemie/glucoosurie, cataract, hypertensie, toegenomen gewicht/obesitas, afgenomen endogene cortisolwaarden. Huidatrofie* , striae* , teleangiëctasieën* pruritus, lokaal branderig gevoel van de huid/een zere huid, allergische contactdermatitis/dermatitis, erytheem, rash, urticaria, milia, purpura, rosacea-achtige en periorale dermatitis met of zonder huidatrofie, psoriasis pustularis, dunner worden van de huid* , ouder worden van de huid, droge huid* , pigmentatieveranderingen* , hypertrichose, exacerbatie van onderliggende symptomen, alopecia* , trichorrhexis* , acne. Irritatie/pijn op de toepassingsplaats. → Frequentie: soms en niet bekend.

Lokaal gebruik van Dermovate kan in verschillende hoeveelheden worden geabsorbeerd zodat het systemische effecten geeft. Het optreden van acute overdosering is zeer onwaarschijnlijk. Echter, in het geval van chronische overdosering of misbruik kunnen verschijnselen van hypercorticisme optreden.

Bij sommige patiënten kunnen zich manifestaties van hypercorticisme (syndroom van Cushing) voordoen, wat op de lange termijn kan leiden tot bijnierschorsatrofie. Indien dit syndroom zich voordoet moet het geneesmiddel geleidelijk worden gestaakt door de toedieningsfrequentie te verlagen, of door het te vervangen door een minder sterk corticosteroïd. Abrupt staken van de behandeling kan resulteren in een acute glucocorticosteroïdinsufficiëntie (zie rubriek 4.8).

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Potent and very potent corticosteroids (group III and IV) are more likely to cause depression of adrenal function than group I (mild) and II (moderate strength) treatments, but their systemic effects will decrease more quickly due to more rapid restitution of the skin barrier (Walsh et al. 1993).

Extern verkregen commentaar:

- Mist u belangrijke informatie: 'Ja, duidelijke regel ontbreekt dat bijwerkingen altijd bij behandelend arts gemeld moeten worden, ook al staan ze in de bijsluiting. Er zou ergens iets moeten staan over hoelang je bijwerkingen (al dan niet vermeld) moet mogen/willen aankijken.

- Tav lichter worden van de huid door steroïden, dit kan bij lang gebruik maar vaak berust het pigmentverschil op korter termijn op post inflammatoire hypopigmentatie door eczeem. Kan verwarring geven.

Consensus:

- Aangezien voor consultkaart 1 de 'zeer vaak voorkomende' bijwerkingen uit de verschillende SmPC's zijn opgenomen had het de voorkeur van de werkgroep om dat ook voor deze consultkaart te doen. Voor verschillende therapieën zijn er echter geen 'zeer vaak voorkomende' bijwerkingen. De werkgroep heeft daarom voor therapie middels corticosteroïden de belangrijkste bijwerkingen benoemd in de NVDV richtlijn overgenomen. Ook hierin geldt dat de bijwerkingen verschillen per middel. Daarom is op de consultkaart opgenomen; 'Dit hangt af van de sterkte, hoe vaak u smeert en waar u smeert: Puistjes, de huid kan lichter worden, rode, jeukende bultjes rond de mond, de huid wordt dunner. Hierdoor kunnen kleine, zichtbare vaatjes ontstaan en kunnen bloedinkjes optreden. Ook kunnen er huidstriemen ontstaan'.
- De werkgroep heeft overwogen ook de bijwerking 'remming cortisolproductie door de bijnier' op te nemen maar hier vanaf gezien omdat dit waarschijnlijk meer vragen oproept dan duidelijkheid geeft aan patiënten. Wel raad de werkgroep aan deze bijwerking expliciet te benoemen en te bespreken met de patiënt indien langdurig gebruik van corticosteroïden gemaakt gaat worden.
- De werkgroep raadt aan ook andere bijwerkingen te benoemen en te bespreken met patiënten (o.a. hoe lang een patiënt een bepaalde bijwerking aan kan kijken alvorens deze te melden).
- De werkgroep heeft besloten hypopigmentatie wel te laten staan als bijwerking. Dit kan zowel als gevolg van het corticosteroïden gebruik zijn als door post inflammatoire hypopigmentatie. De behandelend arts kan hier het beste verduidelijking over geven.

4.1 Invloed op andere aandoeningen

NVDV (Patiëntenfolder corticosteroïden voor de huid): U mag geen hormoonzalven gebruiken als uw huidziekte veroorzaakt wordt door een bacterie, virus, schimmel, gist of parasiet - Als u rosacea heeft, mag u geen hormoonzalven in uw gezicht gebruiken. (zie ook de folder 'Rosacea') - Op open wonden mag u geen hormoonzalven gebruiken. Dit mag wel als de wonden veroorzaakt zijn door de huidziekte zelf of door krabben.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

CBG (SmPC Hydrocortison zalf 10 mg/g, zalf): Contra-indicaties: 1. Huidaandoeningen veroorzaakt door: - bacteriële infecties (bijvoorbeeld pyodermieën, luetische en tuberculeuze processen); - virusinfecties (bijvoorbeeld varicellae, herpes simplex, herpes zoster, verrucae vulgaris, verrucae planae, condylomata, mollusca contagiosa); - schimmel- en gistinfecties; - parasitaire; infecties (bijvoorbeeld scabies). 2. Ulcereuze huidaandoeningen, wonden. 3. Bijwerkingen ten gevolge van corticosteroïden (bijvoorbeeld dermatitis perioralis, striae atrophicae). 4. Ichthyosis, juveniele dermatosis, acne vulgaris, acne rosacea, fragiliteit van de huidvaten, huidatrofie. 5. Allergische overgevoeligheid voor componenten van het vehiculum of voor corticosteroïden

CBG (SmPC Triamcinolonacetonide, water-emulgerende zalf 1 mg/g): Contra-indicaties. – Huidaandoeningen veroorzaakt door : – Bacteriële infecties (bijvoorbeeld pyodermieën, luetische en tuberculeuze processen), – virusinfecties (bijvoorbeeld varicellae, herpes simplex, herpes zoster, verrucae vulgares, verrucae planae, condylomata, mollusca contagiosa), – schimmel-en gistinfecties, – parasitaire infecties (b.v. scabiës). – Ulcereuze huidaandoeningen, wonden. – Bijwerkingen ten gevolge van corticosteroïden (b.v. dermatitis perioralis, striae atrophicae). – Ichthyosis, juveniele dermatosis plantaris, acne vulgaris, acne rosacea, fragiliteit van de huidvaten, huidatrofie. – Allergische overgevoeligheid voor corticosteroïden of voor componenten van het vehiculum.

CBG (SmPC Elocon, wateremulgerende zalf 0,1 %): Contra-indicaties - Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere corticosteroïden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. - Huidaandoeningen veroorzaakt door: • bacteriële infecties (bijvoorbeeld pyodermiën, luetische en tuberculeuze processen, impetigo) • virusinfecties (bijvoorbeeld varicella, herpes simplex, herpes zoster, verrucae vulgares, verrucae planae, condylomata, mollusca contagiosa) • schimmel- en gistinfecties (zoals dermatofytose, candida-infectie [bijv. candida-luieruitslag]) • parasitaire infecties (bijv. scabiës) - Huidreacties na vaccinatie - Ulcereuze huidaandoeningen - Wonden - Bijwerkingen ten gevolge van corticosteroïden (bijv. dermatitis perioralis, striae atrophicae). - Perianale en genitale pruritus - Ichthyosis - Juveniele dermatosis plantaris - Acne vulgaris - Acne rosacea - Huidatrofie.

CBG (SmPC Dermovate zalf 0,5 mg/g): Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. • onbehandelde cutane infecties (zowel van virale, bacteriële, fungale als parasitaire oorsprong) • rosacea • acne vulgaris • pruritus zonder ontsteking • dermatitis perioralis • perianale en genitale pruritus • striae atrophicae • ichthyosis, juveniele dermatosis, fragiliteit van de huidvaten • ongenezen wonden.

Het valt niet uit te sluiten dat systemische blootstelling aan clobetasol toeneemt bij patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornis. Daarom moet een dunne laag worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke periode om het gewenste klinische effect te bereiken. Vanwege het toegenomen risico op atrofie en op remming van de adrenale cortex door systemische absorptie, met name bij langdurige behandeling en behandeling van grotere oppervlakken van de huid, wordt aanbevolen de behandeling geleidelijker af te bouwen dan bij patiënten zonder verminderde lever-/nierfunctie om symptomen van hypercorticisme te voorkomen.

Consensus: Niet alle vragen konden opgenomen worden op de consultkaart i.v.m. de beschikbare ruimte. De antwoorden op deze vragen zijn bij sommige therapieën erg uitgebreid en contra-indicaties moeten door de arts afgewogen worden. De werkgroep heeft daarom besloten deze vraag niet op te nemen op de consultkaart.

4.2 Invloed op andere medicijnen

CBG (SmPC Hydrocortison zalf 10 mg/g, zalf): Er zijn geen interacties met andere geneesmiddelen of andere vormen van interactie bekend.

CBG (SmPC Triamcinolonacetonide, water-emulgerende zalf 1 mg/g): Niet genoemd. Zie patiëntenbijsluiter.

CBG (Patiëntenbijsluiter Triamcinolonacetonide, water-emulgerende zalf 1 mg/g): Wisselwerkingen van de zalf met andere geneesmiddelen of andere wisselwerkingen zijn niet te verwachten.

CBG (SmPC Elocon, wateremulgerende zalf 0,1 %): Interacties van mometasonfuroaat voor cutaan gebruik met andere geneesmiddelen zijn niet bekend. Er zijn geen formele interactiestudies uitgevoerd.

CBG (SmPC Dermovate zalf 0,5 mg/g): Er is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die CYP3A4 kunnen remmen (zoals ritonavir, itraconazol) het corticosteroidmetabolisme kan remmen. Dit kan leiden tot toegenomen systemische blootstelling. De klinische relevantie van deze interactie is onbekend en er zijn geen richtlijnen voor aanpassing van de dosering.

Consensus: Niet alle vragen konden opgenomen worden op de consultkaart i.v.m. de beschikbare ruimte. De antwoorden op deze vragen zijn bij sommige therapieën erg uitgebreid en interacties moeten door de arts afgewogen worden. Daarom werd besloten deze vraag niet toe te voegen aan de consultkaart.

5. Wat mag ik niet meer met deze behandeling? / Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

NVDV (Richtlijn Dermatocorticosteroiden, 2000): Toepassing van dermatocorticosteroiden bij zwangere dieren kan leiden tot aangeboren afwijkingen. Bij mensen is een dergelijk effect niet aangetoond. Het gebruik van dermatocorticosteroiden heeft waarschijnlijk geen effect op de organogenese bij mensen.^{2,26} De werkgroep is van mening dat het gebruik van normale hoeveelheden dermatocorticosteroiden tijdens de zwangerschap veilig is.²⁷ Voor de nieuwe corticosteroiden kan deze uitspraak niet worden gedaan, aangezien daarover nog onvoldoende 'post-marketing'-gegevens zijn. Bij een zwangere patiënt en gebruik van sterk werkende corticosteroiden op grote oppervlakken dient men zich bewust te zijn van mogelijke farmacologische effecten op het ongeboren kind. Bijwerkingen van het gebruik van dermatocorticosteroiden tijdens lactatie zijn niet bekend. Het aanbrengen van een corticosteroid op de tepels voor het zogen dient te worden vermeden.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

CBG (SmPC Hydrocortison zalf 10 mg/g, zalf): Van corticosteroiden is bekend dat zij de placenta passeren en daardoor de foetus kunnen beïnvloeden. Dit zal echter hoofdzakelijk van betekenis zijn bij een intensieve behandeling van grote oppervlakken met een sterk of zeer sterk werkend product waartoe Hydrocortison zalf 10 mg/g niet behoort. In de dierproef zijn corticosteroiden teratogeen gebleken. Het product kan tijdens borstvoeding worden gebruikt mits het kortdurend en op klein huidoppervlak wordt toegepast. Tijdens langdurige cutane toepassing op een groot of beschadigd huidoppervlak wordt het geven van borstvoeding ontraden. Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Een effect is echter niet waarschijnlijk.

CBG (SmPC Triamcinolonacetonide, water-emulgerende zalf 1 mg/g): Van corticosteroiden is bekend, dat zij de placenta passeren en daardoor de foetus kunnen beïnvloeden. Dit kan van betekenis zijn bij een intensieve behandeling van grote oppervlakken. In de dierproef zijn corticosteroiden teratogeen gebleken. Bij zwangerschap slechts gebruiken na overleg met de arts.

CBG (SmPC Elocon, wateremulgerende zalf 0,1 %): Na systemisch gebruik van hoge doseringen corticosteroiden zijn er effecten beschreven op de foetus/neonaat (intra-uteriene groeivertraging,

adrenocorticale suppressie, gespleten gehemelte). Dierstudies lieten reproductietoxiciteit zien en teratogeniteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Hoewel systemische blootstelling beperkt is bij normaal gebruik, dient Elocon aan zwangere vrouwen alleen worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's. Langdurige toepassing of toepassing op grote huidoppervlakken moet echter zoveel mogelijk worden voorkomen. Het is niet bekend of lokaal toegepaste corticosteroiden leiden tot een voldoende hoge systemische absorptie om in meetbare hoeveelheden te worden afgescheiden in de moedermelk. Tijdens het geven van borstvoeding mag Elocon alleen gebruikt worden als de voordelen van de behandeling voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor het kind. Bij langdurige toepassing van Elocon of bij toepassing op grote huidoppervlakken moet borstvoeding worden gestopt.

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van Elocon op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Een effect van Elocon hierop wordt echter niet waarschijnlijk geacht.

CBG (SmPC Dermovate zalf 0,5 mg/g): Corticosteroiden passeren de placenta. Bij de mens zijn er tot nu toe geen duidelijke aanwijzingen voor teratogene effecten, zoals waargenomen in dierstudies (zie rubriek 5.3). Bij systemisch gebruik van corticosteroiden zijn, bij hogere doseringen, effecten op de ongeborene/neonaat (intra-uteriene groeivertraging, remming van de bijnierschorsfunctie) beschreven. Hoewel de gegevens over cutane toepassing tijdens de zwangerschap bij de mens beperkt zijn, kunnen, gezien de geringe systemische absorptie, zwak en vrij sterk werkende (klasse 1 en 2) corticosteroiden kortdurend en op kleine huidoppervlakken worden toegepast. Bij langdurig gebruik of bij toepassing op grote of beschadigde huidoppervlakken, en bij cutane toepassing van de sterke en zeer sterk werkende (klasse 3 en 4) corticosteroiden (waaronder clobetasol) kunnen de hierboven beschreven effecten niet worden uitgesloten. Deze mogen dan ook slechts op strikte indicatie worden gebruikt. Tijdens borstvoeding kunnen zwak en vrij sterk werkende (klasse 1 en 2) corticosteroiden voor gebruik op de huid, kortdurend en op een klein huidoppervlak worden toegepast. Tijdens langdurige cutane toepassing op een groot of beschadigd huidoppervlak en gedurende toepassing van sterk of zeer sterk werkende (klasse 3 en 4) corticosteroiden wordt het geven van borstvoeding ontraden. Er zijn geen gegevens beschikbaar om de effecten van lokale corticosteroiden op de menselijke vruchtbaarheid te kunnen beoordelen. In dierstudies zijn geen effecten op de vruchtbaarheid gezien (zie rubriek 5.3). Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van Dermovate op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Op basis van het bijwerkingenprofiel is het niet waarschijnlijk dat lokaal Dermovate een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Informatie GlaxoSmithKline BV omtrent vaderwens: The following attached information is being sent in response to your request. • No Data Available for Requested Information.

Extern verkregen commentaar: 'Ik mis de vaderwens in de consult kaart'.

Consensus: Om duidelijkheid te verschaffen werd deze vraag opgesplitst in 2 aparte vragen;

- 1. Wat mag ik niet meer met deze behandeling? Hierbij is komen te staan: 'Er zijn geen beperkingen.'
- 2. Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Hierbij is komen te staan: 'U mag dit gebruiken onder controle van een arts.'
- Vaderwens is op deze consultkaart niet benoemd voor topicale corticosteroiden omdat dit, voor zover bekend, geen effect lijkt te hebben.

Calcineurineremmers

1.1 Hoe werkt de behandeling?

FK (Protopic 0.1% zalf): Tacrolimus remt de calciumafhankelijke signaaltransductie in T-cellen, waardoor de transcriptie en synthese van diverse cytokinen wordt verhinderd. Het is niet bekend of dit het werkingsmechanisme is waarbij tacrolimus werkzaam is bij constitutioneel eczeem. Werking: binnen 1–2 weken.

FK (Elidel 10mg/g creme): Anti-inflammatoir macrolactamderivaat. Bindt met hoge affiniteit aan macrofiline-12 en remt het calcium-afhankelijke fosfatase calcineurine. Hierdoor blokkeert het de synthese van inflammatoire cytokinen in T-cellen.

Huidziekten.nl (Protopic 0.1% zalf): Tacrolimus remt het afweersysteem. Het heeft een remmend effect op een deel van de witte bloedcellen (de lymfocyten). Bij atopisch eczeem is er sprake van een te sterk reageren van het afweersysteem. De lymfocyten spelen daarbij een belangrijke rol, ze kunnen in grote hoeveelheden in de eczeemgebieden aangetroffen worden en produceren allerlei stoffen die de ontstekingsverschijnselen veroorzaken: roodheid, zwelling, warmte, jeuk, nattende huid. Tacrolimus remt al deze ontstekingsverschijnselen en brengt daarmee de huid tot rust.

Huidziekten.nl (Bijsluiter Elidel 10 mg/g crème): Elidel crème bevat het geneesmiddel genaamd pimecrolimus. Het bevat geen corticosteroiden. Elidel crème behandelt specifiek een ontsteking van de huid genaamd atopische dermatitis (eczeem). Het werkt in de cellen in de huid, die de ontsteking en kenmerkende roodheid en jeuk van eczeem veroorzaken.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

CBG (Patiëntenbijsluiter Protopic 0,1% zalf): De werkzame stof van Protopic, tacrolimus monohydraat, is een immunomodulator. Protopic 0,1% zalf wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis (eczeem) bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, of deze niet verdragen. Bij atopische dermatitis veroorzaakt het te sterk reageren van het afweersysteem van de huid huidontsteking (jeuk, roodheid, droogheid). Protopic wijzigt de abnormale afweerreactie en neemt de huidontsteking en de jeuk weg.

CBG (Patiëntenbijsluiter Elidel 10 mg/g crème): Elidel crème bevat het geneesmiddel genaamd pimecrolimus. Het bevat geen corticosteroiden. Dit middel behandelt specifiek een ontsteking van de huid genaamd atopische dermatitis (eczeem). Het werkt in de cellen in de huid, die de ontsteking en kenmerkende roodheid en jeuk van eczeem veroorzaken. De crème wordt gebruikt om de tekenen en klachten van milde tot matige eczeem (bijv. roodheid en jeuk) bij kinderen (vanaf 2 jaar en ouder), tieners en volwassenen te behandelen. Wanneer het wordt gebruikt om de vroege tekenen en klachten te behandelen, kan het de voortgang naar ernstige verergering/opflakkingen voorkomen

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie in beperkte globale bewoordingen niet onderscheidend is voor de verschillende op deze consultkaart genoemde therapieën. Daarom is in de inleidende tekst van de consultkaart de volgende zin geplaatst: 'Alle medicijnen remmen de ontstekingsreactie en/of onderdrukken de afweer, zodat uw eczeem minder wordt.'

1.2 Frequentie

FK (Protopic 0.1% zalf): Behandeling (ook van recidieven): starten met 0,1% zalf 2×/dag . Zodra het mogelijk is, de frequentie van aanbrengen verminderen of de 0,03% zalf gebruiken. Onderhoudsbehandeling: 0,1% zalf 1×/dag tweemaal per week (bv. op maandag en donderdag) op plekken die vaak worden aangetast. Tussen het aanbrengen van de zalf dienen 2–3 behandelvrije dagen te zitten.

FK (Elidel 10mg/g creme): 2×/dag een dunne laag crème aanbrengen op de aangedane huid en zachtjes en volledig inwrijven. Niet onder occlusie gebruiken. Onderhoudsbehandeling: het gebruik hervatten bij de eerste tekenen en symptomen van het eczeem om exacerbatie te voorkomen. De crème 2×/dag aanbrengen zolang de tekenen en symptomen aanhouden

Huidziekten.nl (Protopic 0.1% zalf): beginnen met 2 dd 0.1% gedurende 3 weken, daarna zo mogelijk 2 dd 0.03%, vervolgens 1 dd. Proactief smeren: dun maar alle gebieden, en doorgaan tot huid volledig tot rust is gekomen. Niet onder occlusie.

Huidziekten.nl (Bijsluiter Elidel 10 mg/g crème): De crème moet tweemaal per dag worden aangebracht, bijvoorbeeld 's morgens en 's avonds. U kunt vochtinbrengende/verzorgende crèmes of lotions gebruiken samen met Elidel . Als u vochtinbrengende/verzorgende crèmes of lotions gebruikt, dient u deze onmiddellijk na Elidel aan te brengen.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd. In de vermelde onderzoeken met protopic, dosering van: 0.1% 1-2 dd gedurende 2-12 weken.

CBG (SmPC Protopic 0,1% zalf): Bij aanvang van de behandeling dient men Protopic 0,1% tweemaal daags aan te brengen en de behandeling moet worden voortgezet tot de laesie verdwenen is. Als de symptomen weer optreden, hervat men de behandeling met Protopic 0,1% tweemaal daags. Men zal trachten, indien de klinische toestand het toelaat, de frequentie van aanbrengen te verminderen of de Protopic zalf met lagere sterkte (0,03%) te gebruiken.

CBG (SmPC Elidel 10 mg/g crème): Tweemaal per dag een dunne laag Elidel aanbrengen op de aangetaste huid en zachtjes en volledig inwrijven. Elk deel van de huid dat aangetast is, dient te worden behandeld met Elidel tot het eczeem verdwijnt. Vervolgens dient de behandeling te worden gestaakt.

Voorstel MV/PS: U smeert de calcineurine-remmers 1 of 2 keer per dag op uw huid. Dit doet u 2 tot 7 keer per week.

Consensus: 'U smeert de calcineurine-remmers 1 of 2 keer per dag op uw huid. Dit doet u 2 tot 7 keer per week.'

1.3 Moment van inname/gebruik (ook of dit thuis kan)

CBG (SmPC Protopic 0,1% zalf): Protopic zalf dient te worden aangebracht in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid of huidgebieden die vaak worden aangetast. Protopic zalf kan op elk deel van het lichaam aangebracht worden, inclusief het gelaat, de hals en de gewrichtsholten, maar niet op de slijmvliezen. Protopic zalf mag niet onder occlusie worden aangebracht omdat deze toedieningswijze nog niet bij patiënten is onderzocht (zie rubriek 4.4).

CBG (Patiëntenbijsluiter Protopic 0,1% zalf): Hoe gebruikt u dit middel? 51 Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. • Breng Protopic in een dunne laag aan op de aangetaste delen van uw huid. • Protopic kan op de meeste plekken van het lichaam worden aangebracht, met inbegrip van het gezicht en de hals en in de holtes van de ellebogen en de knieën. • Vermijd het gebruik van de zalf in de neus, mond of in de ogen. Als de zalf toch op deze plaatsen terecht komt, moet u de zalf grondig wegvegen en/of met water wegspoelen. • De behandelde huid mag niet verbonden of ingebonden worden. • Was uw handen na het aanbrengen van Protopic tenzij de handen zelf behandeld dienen te worden. • Na het nemen van een bad of een douche moet de huid volledig droog zijn voordat u Protopic aanbrengt.

CBG (SmPC Elidel 10 mg/g crème): Tweemaal per dag een dunne laag Elidel aanbrengen op de aangetaste huid en zachtjes en volledig inwrijven. Elk deel van de huid dat aangetast is, dient te worden behandeld met Elidel tot het eczeem verdwijnt. Vervolgens dient de behandeling te worden gestaakt. Elidel kan worden gebruikt op alle lichaamsdelen, met inbegrip van het hoofd en het gezicht, de hals en intertrigineuze zones, met uitzondering van de slijmvliezen. Elidel dient niet te worden toegepast onder occlusie (zie Rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"). Bij de langetermijn behandeling van atopische dermatitis (eczeem) dient behandeling met Elidel te worden gestart bij de eerste tekenen en symptomen van atopische dermatitis om exacerbaties van de ziekte te voorkomen. Elidel dient tweemaal daags te worden gebruikt.

CBG (Patiëntenbijsluiter Elidel 10 mg/g crème): HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL? Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U kunt dit middel gebruiken op alle delen van de huid, waaronder het hoofd, gezicht en hals, en in de huidplooien. Breng de crème als volgt aan: • Was en droog uw handen. • Open de tube. (De eerste keer dat u de tube gebruikt zult u de verzegeling moeten verbreken met behulp van de prikker in de dop.) • Knijp wat crème uit de tube op uw vinger. • Breng een dunne laag van dit middel aan en bedek daarmee de aangetaste huid volledig. • Breng de crème alleen maar aan op de gebieden van de huid welke aangetast zijn door eczeem • Smeer het voorzichtig en volledig in. • Plaats de dop weer op de tube.

Consensus: In verband met de beschikbare ruimte op de consultkaart en het feit dat vrijwel alle behandelingen thuis uitgevoerd kunnen worden heeft de werkgroep besloten het antwoord op deze vraag alleen te verwerken op de consultkaart indien het afwijkend was van de overige behandelingen.

1.4 Behandelduur

FK (Protopic 0.1% zalf): Behandeling (ook van recidieven): starten met 0,1% zalf 2x/dag (maximaal 6 weken). Zodra het mogelijk is, de frequentie van aanbrengen verminderen of de 0,03% zalf gebruiken. Indien na 2 weken geen verbetering optreedt, andere behandelopties overwegen. Onderhoudsbehandeling: 0,1% zalf 1x/dag tweemaal per week (bv. op maandag en donderdag) op plekken die vaak worden aangetast. Tussen het aanbrengen van de zalf dienen 2–3 behandelvrije dagen te zitten. Na 12 maanden de behandeling evalueren.

FK (Elidel 10mg/g creme): De behandeling voortzetten tot het eczeem volledig is genezen. De behandeling staken bij het ontstaan van exacerbaties tijdens gebruik of als na 6 weken geen verbetering is opgetreden. Er is geen ervaring met gebruik langer dan 12 maanden.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De werking van de lokale calcineurine remmers blijft aanhouden bij chronisch gebruik gedurende lange perioden (1 jaar). Na stoppen met de therapie kan het CE geleidelijk terugkomen, zoals bij dermatocorticosteroiden.

CBG (SmPC Protopic 0,1% zalf): Protopic kan voor kortdurende en intermitterende langdurige behandeling worden gebruikt. De behandeling mag niet continu zijn op een langetermijnbasis. In het algemeen wordt binnen een week na aanvang van de behandeling verbetering gezien. Als na twee weken behandelen geen tekenen van verbetering te zien zijn, dienen andere behandelopties te worden overwogen.

Patiënten die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daagse behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast) komen in aanmerking voor onderhoudsbehandeling.

Volwassen patiënten (vanaf de leeftijd van 16 jaar) dienen Protopic 0,1% zalf te gebruiken. Ter preventie van progressie tot recidivering dient Protopic zalf tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags te worden aangebracht op gebieden die vaak door atopische dermatitis worden aangetast. Tussen het aanbrengen van Protopic zalf dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten.

Na 12 maanden behandeling dient de klinische conditie van de patiënt opnieuw te worden beoordeeld door de arts en dient de arts een beslissing te nemen over het voortzetten van de onderhoudsbehandeling in de wetenschap dat veiligheidsgegevens over een onderhoudsbehandeling van langer dan 12 maanden ontbreken.

CBG (Patiëntenbijsluiter Protopic 0,1% zalf): De veiligheid van het gebruik van Protopic over een lange periode is niet bekend. Een zeer klein aantal mensen dat Protopic zalf heeft gebruikt, heeft maligniteiten gehad (bijvoorbeeld huidkanker of lymfomen). Echter, er is geen verband met Protopic zalf behandeling aangetoond.

CBG (SmPC Elidel 10 mg/g crème): Elidel kan kortdurend toegepast worden voor de behandeling van de tekenen en symptomen van atopisch eczeem, en intermitterend op langere termijn voor de preventie van de progressie naar exacerbaties. Elidel behandeling dient gestart te worden bij de eerste tekenen en symptomen van atopische dermatitis. Elidel dient alleen toegepast te worden op die zones die door atopische dermatitis zijn aangetast. Elidel dient gedurende een zo kort mogelijke periode gebruikt te worden tijdens de opflakkingen van de ziekte. De patiënt of zorgverlener dient te stoppen met Elidel wanneer de tekenen en symptomen verdwijnen. Behandeling dient intermitterend, over een korte termijn, en niet continue te zijn. Elidel dient tweemaal daags in een dunne laag te worden toegepast op de aangetaste gebieden. Gegevens uit klinisch onderzoek onderbouwen de intermitterende behandeling met Elidel voor een periode tot 12 maanden. Indien geen verbetering optreedt na 6 weken, of in geval van exacerbatie van de aandoening, dient Elidel te worden stopgezet. De diagnose van atopische dermatitis dient geherevalueerd te worden en andere therapeutische opties te worden overwogen.

CBG (Patiëntenbijsluiter Elidel 10 mg/g crème): Behandeling op lange termijn moet met tussenpozen en niet continue zijn. Stop met dit middel zodra de tekenen van eczeem weg zijn. Gebruik dit middel voor zolang uw arts heeft aangeraden. Als na 6 weken geen verbetering optreedt of als het eczeem verergert, stop dan de behandeling en raadpleeg dan uw arts. Bij de langetermijnbehandeling van eczeem moet u dit middel gebruiken vanaf het moment dat de eerste klachten (roodheid en jeuk) optreden. Dit helpt om te voorkomen dat de ziekte voortgaat naar ernstige opflakkingen. Als de klachten opnieuw optreden, moet u de behandeling weer starten

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): High quality long-term safety data have recently been published from a 4-year tacrolimus and 26 weeks pimecrolimus study (Reitamo et al. 2008, Langley et al. 2008).

Extern verkregen commentaar: Calcineurine-remmers: 'u kunt dit in ieder geval 1 jaar veilig gebruiken' → van 1 jaar: voor lange tijd van maken?

Consensus: U kunt dit veilig voor lange tijd gebruiken. (De werkgroep is het eens met het extern verkregen commentaar dat aan de hand van bovenstaande studies een langer gebruik van calcineurineremmers aangeraden kan worden.)

2. Wat is de kans dat de jeuk en klachten (onder andere roodheid en schilfering) verminderen?

2.1 Effectiviteit (EASI etc)

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): 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. Pimecrolimus crème en tacrolimus zalf zijn tweedelijs geneesmiddelen voor de behandeling van mild tot matig CE, met name voor patiënten vanaf 2 jaar die onvoldoende reageren op andere lokale therapieën en voor patiënten die bijwerkingen hebben van dermatocorticosteroïden.

CBG (SmPC Protopic 0,1% zalf): In het algemeen wordt binnen een week na aanvang van de behandeling verbetering gezien. Als na twee weken behandelen geen tekenen van verbetering te zien zijn, dienen andere behandelopties te worden overwogen.

Studie 1: (bron niet genoemd): Het primaire eindpunt was de respons na 3 maanden, omschreven als het aandeel patiënten met minstens 60% verbetering van de mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) in de periode tussen start van de therapie en na 3 maanden. De respons van de met 0,1% tacrolimuszalf behandelde groep (71,6%) was significant hoger dan de met topicaal aangebrachte corticosteroïden zalf behandelde groep (50,8%; $p < 0,001$; zie Tabel 1). De respons in beide groepen was na 6 maanden vergelijkbaar met de 3 maanden resultaten.

	Topical corticosteroid regimen§ (N=485)	Tacrolimus 0.1% (N=487)
Response rate of $\geq 60\%$ improvement in mEASI (Primary Endpoint)§§	50.8%	71.6%
Improvement $\geq 90\%$ in Physician's Global Evaluation	28.5%	47.7%

§ Topical corticosteroid regimen = 0.1% hydrocortisone butyrate on trunk and extremities, 1% hydrocortisone acetate on face and neck

§§ higher values = greater improvement

Effectiviteit na 3 maanden Tacrolimus 0.1% zalf.

In de vierde studie kregen ongeveer 800 patiënten van 2 jaar of ouder, intermitterend of continu, 0,1% tacrolimuszalf in een open-label lange termijn veiligheidsstudie waarvan de duur van de behandeling opliep tot 4 jaar, en waarvan 300 patiënten ten minste 3 jaar en 79 patiënten ten minste 42 maanden werden behandeld. Alle patiënten hadden, ongeacht hun leeftijd, op alle opeenvolgende meetpunten een verbetering van hun atopische dermatitis, gebaseerd op veranderingen t.o.v. baseline in de EASI score en aangetast lichaamsoppervlak. Bovendien werd er geen afname van de werkzaamheid tijdens de duur van de klinische studie vastgesteld.

CBG (SmPC Elidel 10 mg/g crème): Volwassenen: Elidel was minder werkzaam dan 0,1% betamethason-17-valeraat in de kortetermijn behandeling (3 weken) van volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis.

Een 6 maanden durende gerandomiseerd, dubbelblinde vehiculum-gecontroleerd onderzoek, met parallele groepen, met dezelfde opzet werd uitgevoerd bij 192 volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis. Topische corticosteroid medicatie werd gebruikt op $14,2 \pm 24,2\%$ van de dagen van de 24 weken durende behandelingsperiode in de Elidel groep en op $37,2 \pm 34,6\%$ van de dagen in de controlegroep ($p < 0,001$). Een totaal van 50,0% van de patiënten behandeld met Elidel ondervond geen enkele exacerbatie in vergelijking met 24,0% van de patiënten die waren gerandomiseerd naar de controlegroep. Een één jaar durende dubbelblind onderzoek bij volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis werd uitgevoerd om Elidel te vergelijken met 0,1% triamcinolonacetonide crème (voor romp en ledematen) plus 1% hydrocortisonacetaat crème (voor gezicht, hals en intertrigineuze zones). Zowel Elidel als topische corticosteroïden werden gebruikt zonder beperkingen. De helft van de patiënten in de controlegroep kregen topische corticosteroïden voor meer dan 95% van de 8 onderzoeksdagen. Elidel was minder werkzaam dan 0,1% triamcinolonacetonide crème (voor romp en ledematen) plus 1% hydrocortisonacetaat crème (voor gezicht, hals en intertrigineuze gebieden) in de langetermijn behandeling (52 weken) van volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): A meta-analysis of 25 RCTs found tacrolimus 0.1% to be as effective as the mid-potency TCS hydrocortisone butyrate 0.1%, while tacrolimus 0.03% is less effective than hydrocortisone butyrate 0.1% but more effective than the low-potency TCS hydrocortisone acetate 1%.⁸¹ Pimecrolimus cream has not been directly compared to low potency TCS, but is less efficacious than mid- and high-potency TCS.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): The efficacy of both formulations has been demonstrated against placebo in clinical trials for short-term (Ruzicka et al. 1997, Van Leent et al. 1998) and long-term use of these substances (Reitamo et al. 2000, Meurer et al. 2002). In addition, proactive tacrolimus ointment therapy has been shown to be safe and effective for up to 1 year in reducing the number of flares and improving the quality of life in adult patients and children (Wollenberg 2008, Thaci et al. 2008). The anti-inflammatory potency of 0.1% tacrolimus ointment is similar to a corticosteroid with intermediate activity (Reitamo et al. 2002) while the latter is clearly more active than 1.0% pimecrolimus cream (Chen et al. 2010).

(Broeders, Ahmed Ali, and Fischer 2016)(types calcineurineremmers en corticosteroiden niet genoemd):

Calcineurin inhibitors and corticosteroids had a similar percentage of patients with improvement of dermatitis (81% vs 71%; RR 1.18; 95% CI 1.04-1.34; P = .01) (Fig 2) and treatment success (72% vs 68%; RR 1.15; 95% CI 1.00-1.31; P = .04)

(Schmitt et al. 2011): Efficacy of proactive anti-inflammatory therapy to prevent disease flares was generally higher in trials using TCS compared with trials evaluating tacrolimus ointment. Compared with vehicle the RR (95%CI) for an AE flare during proactive treatment ranged between 0.61 (0.48-0.78) and 0.94 (0.76-1.16) for tacrolimus, between 0.38 (0.30-0.49) and 0.58 (0.33-1.02) for fluticasone propionate, and was 0.36 (0.21-0.62) for methylprednisolone aceponate.

(Cury Martins et al. 2015): Cochrane review, Results of several individual trials showed a moderate benefit of tacrolimus 0.1% over low-potency corticosteroids (physician's assessment, modified Eczema Area and Severity Index (mEASI)), low-potency corticosteroids used on the face and neck areas, moderate-potency corticosteroids on the trunk and extremities (quality of life, physician's assessment, Body Surface Area (BSA), mEASI), and pimecrolimus 1% (physician's assessment, BSA, Eczema Area and Severity Index (EASI)). When compared with moderate to potent corticosteroids, we found no significant difference in three of the outcomes analysed (physician's assessment, BSA, mEASI). The participant's assessment and SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) found a statistically significant, but marginal difference, favouring tacrolimus 0.1%. Based on results of a couple of trials, we found tacrolimus 0.03% to be superior to mild topical corticosteroids (physician's and participant's assessment, mEASI). One study compared tacrolimus 0.03% with pimecrolimus 1% with a significant difference favouring tacrolimus by the physician's assessment and with a non-significant difference when comparing BSA. In the comparison with moderate-to-potent corticosteroids, we found no significant difference in most of the outcomes (physician's and participant's assessment, BSA, EASI, mEASI, SCORAD), but in two studies, we observed a slight difference favouring the corticosteroid group (EASI, BSA). The clinical significance of that difference is unlikely to be important. The comparison between both tacrolimus formulations significantly favoured tacrolimus 0.1% in all studies (physician's assessment, mEASI, quality of life), except for one study that found no significant difference in the participant's global assessment.

Extern verkregen commentaar: Tweede vakje van Calcineurine-remmers: Redelijk tot goed effect op klachten, en idem op jeuk.

Consensus: Dit hangt af van de sterkte: 'redelijk tot goed effect op de klachten'. (Gebaseerd op bovengenoemde cochrane studie naar de effectiviteit van calcineurineremmers gemeten met patient and physician global assessment, BSA, EASI, mEASI en SCORAD en het extern verkregen commentaar.)

2.2 Effect op jeuk

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Topical calcineurin inhibitors relieve significantly pruritus in AE. Itch is completely relieved after the first days of treatment in adults and children. Studies report of relief even 3 days of topical application of tacrolimus (Boguniewicz et al. 1998, Nakagawa et al. 1994) and pimecrolimus (Luger 2001 et al., Eichenfield et al. 2007).

(Sher et al. 2012): Among topical therapeutic agents, calcineurin inhibitors were used in 22 RCTs.

Of these trials, 16 tested pimecrolimus 1% cream, 3 tested tacrolimus 0.3% ointment, one tested tacrolimus 0.1% ointment, one tested 0.03% ointment, and one tested tacrolimus 0.01%. The pooled relative risk of treatment effect of calcineurin inhibitor versus vehicle was 0.64 (95% CI, 0.61-0.68 |><0.001]). The evidence of heterogeneity in a random effects model was not found to be significant. The use of calcineurin inhibitors as therapeutic agents significantly reduced the pruritus of AD by 36% in patients compared to the use of vehicle.

(Cury Martins et al. 2015): Niet genoemd.

Extern verkregen commentaar: Tweede vakje van Calcineurine-remmers: Redelijk tot goed effect op klachten, en idem op jeuk.

Consensus: Dit hangt af van de sterkte: 'redelijk tot goed effect op de jeuk'. (Gebaseerd op bovengenoemde EDF richtlijn en de studie van Sher et al en het extern verkregen commentaar.)

2.3 Effect op kwaliteit van leven

(Schiffner et al. 2003): All treatment modalities showed a clear improvement in quality of life after treatment. However, a comparison between studies was not possible due to the use of different scales, varying inclusion criteria (e.g. age, disease severity before treatment), treatment schedules, and presentation of results (original data or relative improvement).

→ afgelezen uit tabel V: 1 studie waarin calcineurineremmers in volwassenen werden onderzocht: dit gaf een verbetering van 21,2% voor protopic 0,03% en een verbetering van 27,1% voor protopic 0,1%.

(Svensson et al. 2011): Two trials were identified which assessed quality of life (QoL)35,42,43. One trial (Reitamo et al., 200533 – QoL data is reported separately in two further publications42,43) concluded that the QoL improvement in adult patients was greater with tacrolimus 0.1% ointment when compared with hydrocortisone butyrate 0.1% (applied to trunk and extremities) and hydrocortisone acetate 1% (applied to face and neck)28,42,43. The same trial42,43 demonstrated that tacrolimus 0.1% ointment led to greater improvements in QoL in adults than hydrocortisone butyrate 1%.

(Cury Martins et al. 2015): Improvement of disease assessed by a validated or objective measure, such as the following: quality of life: Only one paper, an additional report by Poole 2010 in the Reitamo 2005 study, evaluated this outcome reporting quality of life measured by the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) (a quality of life assessment tool, see Jenkinson 1999). In both the physical component summary (PCS) and the mental component summary (MCS), change from baseline score was statistically significantly different between the 2 groups, favouring tacrolimus 0.1% when compared with mild corticosteroid used on the trunk and extremities and amoderate-potency corticosteroid used on the face and neck areas. Evaluating the PCS, tacrolimus group participants obtained a mean of 3.3 points (standard deviation (SD) ± 7.5), and the corticosteroid group participants obtained a mean of 2.3 (SD ± 7.6), representing a relative difference in improvement of 43% (P = 0.03, t-test). The mean of improvement on MCS in the tacrolimus group was 6.0 points (SD ± 11.3) compared with 3.4 points (SD ± 10.6) in the corticosteroid group, with a relative difference of 76% (P < 0.001, t-test).

Dou 2006 evaluated the quality of life and presented narrative results referring to significant improvement in the group receiving tacrolimus 0.1% compared with tacrolimus 0.03%.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): In addition, proactive tacrolimus ointment therapy has been shown to be safe and effective for up to 1 year in reducing the number of flares and improving the quality of life in adult patients and children

(Wollenberg 2008, Thaci et al. 2008).

Consensus: Niet voor alle in deze consultkaart opgenomen behandelingen is voldoende informatie beschikbaar om deze vraag goed te kunnen beantwoorden. Omdat het begrip 'kwaliteit van leven' daarnaast vragen op zou kunnen roepen bij patiënten heeft de werkgroep besloten de beantwoording van deze vraag niet op te nemen op de consultkaart.

3. Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen die voor kunnen komen?

De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

FK (Protopic 0.1% zalf): Zeer vaak (> 10%): vooral in de eerste week van de behandeling jeuk en branderig gevoel (beide mild tot matig in ernst) op plaats van aanbrengen. Vaak (1-10%): lokaal warmtegevoel, erytheem, pijn, irritatie, uitslag, paresthesie, hyperesthesie, dysesthesie, folliculitis, infecties met herpes simplex virus, varicelliforme eruptie van Kaposi. Alcoholintolerantie (voorbijgaande roodheid in het gelaat, huidirritatie). Soms (0,1-1%): acne. Verder zijn gemeld: lokaal oedeem, rosacea en gevallen van maligniteit, waaronder cutane en andere typen lymfomen, en huidkanker.

FK (Elidel 10mg/g creme): *Lokaal:* Zeer vaak (> 10%): branderig gevoel, vooral in het begin van de behandeling. Vaak (1-10%): huidklachten (irritatie, jeuk, roodheid), folliculitis. Soms (0,1-1 %): huidklachten (pijn, paresthesie, oedeem, droogheid, schilfering) huiduitslag, verergering eczeem, furunkels, impetigo, herpes simplex, eczema herpeticum, herpes zoster, molluscum contagiosum, huidpapillomen. Zelden (0,1-1%): pigmentatieverandering.

Systemisch: Zelden (0,1-1%): allergische huidreacties (zoals urticaria, angio-oedeem). Alcoholintolerantie (met kort na inname blozen, brandend gevoel, jeuk, huiduitslag en zwelling). Zeer zelden (< 0,01%): (ernstige) anafylactische reacties. Verder zijn gemeld: maligniteiten (met inbegrip van huidkanker, dermale lymfomen en andere typen lymfomen).

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De frequentie en de intensiteit van lokale bijwerkingen, zoals branderigheid en jeuk, verminderden in de loop van de eerste weken. Er treedt geen huidatrofie op. Een causaal verband tussen het gebruik van lokale calcineurine remmers door patiënten met CE en het optreden

van maligniteiten is niet bewezen. Eventuele effecten op langere termijn (jaren) zijn niet bekend. D Ormerod 2005.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014, Elidel 10mg/g crème): Langdurig gebruik van pimecrolimuscrème gaat niet samen met klinisch relevante bijwerkingen.

CBG (SmPC Protopic 0,1% zalf): Zeer vaak: Op de plaats van aanbrengen: branderig gevoel, pruritus. Vaak: Lokale huidinfectie ongeacht specifieke etiologie met inbegrip van, maar niet beperkt tot: eczema herpeticum, folliculitis, herpes simplex, virale herpes infectie, varicelliforme eruptie van Kaposi. Alcoholintolerantie (rood worden van het gezicht of huidirritatie na inname van een alcoholhoudende drank). Paresthesie en dysesthesie (hyperesthesie, branderig gevoel). Pruritus. Op de plaats van aanbrengen: warmtegevoel, erytheem, pijn, irritatie, paresthesie, uitslag.

Bij transplantatie patiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie na systemische toediening van calcineurineremmers in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en huidmaligniteiten. Bij patiënten die tacrolimuszalf hebben gebruikt, zijn gevallen van maligniteit, waaronder huidlymfomen (namelijk cutane T-cellymfomen) en andere typen lymfomen, en huidkanker gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Protopic dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken. Lymfadenopathie werd zeldzaam (0,8%) gerapporteerd in klinische studies. De meerderheid van deze gevallen had te maken met infecties (huid, ademhalingsstelsel, tand) en losten zich op met aangepaste antibioticatherapie. Getransplanteerde patiënten die op immunosuppressiva staan (bv. tacrolimus systemisch) zijn gevoeliger voor het ontwikkelen van lymfomen; daarom zouden patiënten die Protopic gebruiken en een lymfadenopathie ontwikkelen, gevolgd moeten worden teneinde er zeker van te zijn dat de lymfadenopathie verdwijnt.

CBG (SmPC Elidel 10 mg/g crème): Zeer vaak: branderig gevoel op plaats van toepassing. Vaak: huidinfecties (folliculitis), reacties op plaats van toepassing (irritatie, jeuk en erytheem)

Post-marketing: Gevallen van maligniteiten, met inbegrip van dermale en andere types lymfomen, en huidkanker zijn gemeld bij patiënten die pimecrolimus crème gebruikten (zie Rubriek 4.4).

Tijdens post-marketing gebruik en in klinisch onderzoek zijn gevallen van lymfadenopathie gemeld.

Een causaal verband met de behandeling met Elidel is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

! Het vermogen van Elidel om atrofie te induceren bij de mens werd onderzocht in vergelijking met matige krachtige en zeer krachtige topische steroïden (betamethason-17-valeraat 0,1% crème, triamcinolonacetonide 0,1% crème) en vehiculum bij zestien gezonde vrijwilligers gedurende 4 weken. Beide topische corticosteroïden leidden tot een significante reductie van de huiddikte gemeten met behulp van echografie, in vergelijking met Elidel en vehiculum, die geen reductie van de huiddikte veroorzaakten

(Cury Martins et al. 2015): The three most frequently reported adverse events in the included studies were local side-effects: burning, pruritus, and skin infection. The comparison between tacrolimus and pimecrolimus, as well as between the two formulations of tacrolimus, showed no significant differences regarding the occurrence of adverse events.

Extern verkregen commentaar: Mist u belangrijke informatie: 'Ja, duidelijke regel ontbreekt dat bijwerkingen altijd bij behandelend arts gemeld moeten worden, ook al staan ze in de bijsluit. Er zou ergens iets moeten staan over hoelang je bijwerkingen (al dan niet vermeld) moet mogen/willen aankijken.

Consensus:

- Aangezien voor consultkaart 1 de 'zeer vaak voorkomende' bijwerkingen uit de verschillende SmPC's zijn opgenomen had het de voorkeur van de werkgroep om dat ook voor deze consultkaart te doen. Voor calcineurineremmers waren deze wel beschikbaar. De zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn daarom genoemd:
 - Branderig gevoel.
 - Jeuk.
- 'Roodheid en irritatie in het gezicht als u alcohol drinkt. Deze bijwerkingen kunnen ontstaan op de plek waar u smeert' is ook opgenomen omdat de werkgroep dit een belangrijke onderscheidende bijwerking vond.
- De werkgroep raadt aan ook andere bijwerkingen te benoemen en te bespreken met patiënten (o.a. hoe lang een patiënt een bepaalde bijwerking aan kan kijken alvorens deze te melden).

4.1 Invloed op andere aandoeningen

FK (Protopic 0.1% zalf): Het gebruik van tacrolimus zalf wordt afgeraden bij een huidbarrièredefect zoals bij gegeneraliseerde erythrodermie, lamellaire ichtyose, cutane graft-versus-host aandoening en het Netherton-

syndroom. Niet bekend is de kans op het optreden van lokale immunosuppressie (hetgeen mogelijk resulteert in infecties of huidmaligniteiten) bij gebruik over een periode van een aantal jaar. Wees alert op de ontwikkeling van lymfadenopathie; bij afwezigheid van een duidelijke oorzaak of bij acute infectieuze mononucleose staken van de behandeling overwegen. De behandeling met tacrolimus kan samengaan met een vergroot risico van infecties; bij geïnfecteerde atopische dermatitis de behandeling pas beginnen na herstel van de infectie.

FK (Elidel 10mg/g creme): Niet gebruiken bij erythrodermie, bij (erfelijke) epidermale barrièredefecten (zoals het Netherton-syndroom) en bij immuun-gecompromitteerde patiënten. Niet toepassen op (pre)maligne huidlaesies, omdat onbekend is wat het langetermijneffect op de lokale immuunrespons en op de incidentie van huidmaligniteiten is. Bij ernstig ontstoken of beschadigde huid kunnen de systemische concentraties hoger zijn. De behandeling met pimecrolimus vermeerderd de kans op bacteriële huidinfecties (zoals impetigo), en op een herpes-simplexinfectie (zoals eczema herpeticum).. Beperk, vanwege het ontbreken van ervaring, blootstelling aan zonlicht of UV-straling tot een minimum; adviseer beschermende maatregelen te nemen zoals het gebruik van een zonbeschermingsmiddel. Bij ontwikkeling van lymfadenopathie de oorzaak hiervan onderzoeken; bij afwezigheid van een duidelijke oorzaak of bij acute mononucleosis infectiosa de toepassing van pimecrolimus staken.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

CBG (SmPC Protopic 0,1% zalf): Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor de werkzame stof, macroliden in het algemeen, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Het gebruik van tacrolimuszalf wordt niet aanbevolen bij patiënten met een huidbarrière defect, zoals het syndroom van Netherton, lamellaire ichthyosis, gegeneraliseerde erythrodermie of cutane graft-versus-host aandoening. Deze huidaandoeningen kunnen de systemische absorptie van tacrolimus verhogen. Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever en alhoewel bloedspiegels laag zijn bij topische therapie, dient de zalf met de nodige voorzichtigheid te worden aangewend bij patiënten met leverfalen (zie rubriek 5.2).

CBG (Patiëntenbijsluiter Protopic 0,1% zalf): Wanneer mag u dit middel niet gebruiken? U bent allergisch voor antibiotica van de macrolidegroep (bijv. azithromycine, clarithromycine, erythromycine).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel? Vertel uw arts als u: • lijdt aan leverfalen • maligne huidaandoeningen (tumoren) heeft of als u een verzwakt immuunsysteem (onderdrukte afweer) heeft, ongeacht de oorzaak daarvan • een erfelijke afwijking van de huidbarrière heeft zoals het Netherton syndroom, lamellaire ichthyosis (uitgebreide schilfering van de huid als gevolg van een verdikking van de buitenste 50 laag van de huid), of als u lijdt aan een veralgemeende erythroderma (ontsteking met roodheid en afschilferen van de gehele huid) • een cutane graft-versus-host aandoening (een immuunreactie van de huid die een vaak voorkomende complicatie is bij patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan) heeft • gezwollen lymfeklieren heeft bij het begin van de behandeling. Als uw lymfeklieren opzwellen tijdens de behandeling met Protopic moet u uw arts raadplegen. • geïnfecteerde laesies heeft. Breng de zalf niet aan op geïnfecteerde laesies. • een verandering van het uiterlijk van uw huid opmerkt.

CBG (SmPC Elidel 10 mg/g crème): Elidel crème dient niet gebruikt te worden bij patiënten met congenitale of verworven immuundeficiënties of bij patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken. Het langetermijn effect op de lokale immuunrespons en op de incidentie van huidmaligniteiten is onbekend. Elidel dient niet te worden toegepast op potentieel maligne of pre-maligne huidlaesies. Elidel is niet onderzocht bij patiënten met het syndroom van Netherton. Vanwege de kans op verhoogde systemische absorptie van pimecrolimus wordt Elidel niet aanbevolen bij patiënten met het syndroom van Netherton. Aangezien de veiligheid van Elidel niet is vastgesteld bij patiënten met erythrodermie, kan het gebruik van het product bij deze patiëntenpopulatie niet worden aanbevolen.

CBG (Patiëntenbijsluiter Elidel 10 mg/g crème): Smeer de crème niet op gebieden van de huid, die zijn besmet door een virusontsteking zoals koortsuitslag op/rond de lippen (herpes simplex) of waterpokken. Indien uw huid geïnfecteerd is, raadpleeg dan uw arts voordat u dit middel gebruikt. Praat ook met uw arts voordat u dit middel gebruikt wanneer u een huidkanker (tumor) heeft. Indien uw lymfeklieren gezwollen raken tijdens de behandeling met dit middel, meld dit uw arts.

Consensus: Niet alle vragen konden opgenomen worden op de consultkaart i.v.m. de beschikbare ruimte. De antwoorden op deze vragen zijn bij sommige therapieën erg uitgebreid en contra-indicaties moeten door de arts afgewogen worden. De werkgroep heeft daarom besloten deze vraag niet op te nemen op de consultkaart.

4.2 Invloed op andere medicijnen

FK (Protopic 0.1% zalf): Gebruik met systemische immunosuppressiva wordt afgeraden in verband met de kans op cutane maligniteiten. Wees voorzichtig met de combinatie met matige tot sterke CYP3A4-remmers (bv.

erytromycine, itraconazol, ketoconazol en diltiazem) bij patiënten met uitgebreide atopische dermatitis en/of erythrodermie. Geen emollientia toepassen binnen 2 uur vóór of na aanbrengen van tacrolimus zalf. Induceert overgevoeligheid voor macroliden.

FK (Elidel 10mg/g creme): Wees voorzichtig met gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva, vanwege onderdrukking van het immuunsysteem (zie Waarschuwingen en Voorzorgen). Er is geen ervaring met het gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressieve behandelingen voor atopisch eczeem, zoals UVA, UVB en PUVA.. Gezien de minimale resorptie van pimecrolimus is het onwaarschijnlijk dat interacties optreden met systemisch toegediende geneesmiddelen of vaccins; echter bij patiënten met uitgebreide aandoeningen is het aanbevolen om vaccins alleen tijdens de behandelvrije perioden toe te dienen. Overgevoeligheid voor macrolactamderivaten.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): 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.

CBG (SmPC Protopic 0,1% zalf): Systemisch beschikbaar tacrolimus wordt door het lever-Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) gemetaboliseerd. De systemische blootstelling door topische applicatie van tacrolimuszalf is laag (< 1,0 ng/ml) en het is niet waarschijnlijk dat deze wordt beïnvloed door het gelijktijdig gebruik van stoffen met bekende inhiberende werking op CYP3A4. Nochtans kan de mogelijkheid op interacties niet worden uitgesloten en de gelijktijdige systemische toediening van bekende inhibitoren van CYP3A4 (bv. erytromycine, itraconazole, ketoconazole en diltiazem) aan patiënten met uitgebreide atopische dermatitis en/of erythrodermie moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren.

CBG (Patiëntenbijsluiter Protopic 0,1% zalf): Gebruikt u naast Protopic nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

CBG (SmPC Elidel 10 mg/g crème): Mogelijke interacties tussen Elidel en andere geneesmiddelen zijn niet systematisch onderzocht. Pimecrolimus wordt uitsluitend door CYP 450 3A4 gemetaboliseerd. Gezien de minimale mate van 4 absorptie, is het onwaarschijnlijk dat interacties van Elidel met systemisch toegediende geneesmiddelen optreden (zie Rubriek 5.2 "Farmacokinetische gegevens").

CBG (Patiëntenbijsluiter Elidel 10 mg/g crème): Toediening van dit middel op een plaats van vaccinatie, zolang de lokale reactie aanwezig is, wordt niet aangeraden.

Consensus: Niet alle vragen konden opgenomen worden op de consultkaart i.v.m. de beschikbare ruimte. De antwoorden op deze vragen zijn bij sommige therapieën erg uitgebreid en interacties moeten door de arts afgewogen worden. Daarom werd besloten deze vraag niet toe te voegen aan de consultkaart.

5. Wat mag ik niet meer met deze behandeling? / Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

FK (Protopic 0.1% zalf): Blootstelling aan zonlicht of andere bronnen van UV-straling tot een minimum beperken; de patiënt dient een zonnebrandmiddel te gebruiken en de huid te bedekken met beschermende kleding. Vermijd contact met de ogen en slijmvliezen; bij accidenteel contact de zalf goed verwijderen en de ogen of slijmvliezen met water reinigen. Hoewel doorgaans de systemische absorptie gering is, voorzichtig zijn bij patiënten met leverfalen, omdat tacrolimus extensief wordt gemetaboliseerd in de lever. Overgang in de moedermelk in geringe mate. De doorgaans geringe resorptie bij lokaal gebruik, de geringe hoeveelheid die in de moedermelk terechtkomt en de relatief geringe orale biologische beschikbaarheid maakt het onwaarschijnlijk dat nadelige effecten bij de zuigeling zullen optreden.

FK (Elidel 10mg/g creme): Niet toepassen op geïnfecteerde huidlaesies met aanwezigheid van huidreacties; de behandeling pas beginnen of hervatten na herstel. Teratogenese: Bij de mens, onbekend. Bij dieren geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dermale toepassing; wel na systemische toepassing van doses die toxisch zijn voor het moederdier. De systemische resorptie na lokale toediening op de intacte huid is gering; mogelijk wat groter bij beschadigde huid. Advies: Gebruik ontraden. Overgang in de moedermelk: Onbekend. Gezien de minimale mate van resorptie na lokaal gebruik op de intacte huid is er vrijwel geen kans op een risico voor de neonaat. Advies: Kan worden gebruikt, mits kortdurend en op kleine huidoppervlakken toegepast. Overig: Niet toepassen op de borsten.

Huidziekten.nl (Protopic 0.1% zalf): Niet tijdens zwangerschap of borstvoeding. Niet vaccineren tijdens Protopic gebruik, pas na 28 dagen pauze (DKTP/influenza 14 dagen). Niet teveel in de zon; niet combineren met lichttherapie.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): 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.

CBG (SmPC Protopic 0,1% zalf): Gedurende het gebruik van Protopic zalf dient men blootstelling van de huid aan zonlicht tot een minimum te beperken en het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) te vermijden (zie rubriek 5.3). Artsen dienen hun patiënten te adviseren zich goed tegen zonlicht te beschermen, bijv. door het beperken van blootstelling aan de zon, het gebruik van een zonnebrandmiddel en het bedekken van de huid met beschermende kleding. Protopic zalf mag niet worden aangebracht op mogelijke maligne of premaligne laesies. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit na systemische toediening gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Protopic zalf dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Gegevens bij de mens tonen aan dat tacrolimus na systemische toediening in de moedermelk wordt uitgescheiden. Alhoewel klinische gegevens hebben aangetoond dat systemische blootstelling na aanbrengen van tacrolimuszalf laag is, wordt het geven van borstvoeding gedurende de behandeling met Protopic zalf niet aanbevolen. Protopic zalf heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

CBG (Patiëntenbijsluiter Protopic 0,1% zalf): Waarop moet u letten met alcohol? Als u Protopic gebruikt kan het drinken van alcohol de huid of het gezicht laten blozen, roodkleuren en warm laten aanvoelen. Gebruik Protopic niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. Vermijd blootstelling van de huid aan zonlicht of kunstmatig zonlicht zoals zonnebanken gedurende lange periodes. Indien u na het aanbrengen van Protopic naar buiten gaat, dient u een beschermende zonnecrème aan te brengen en loszittende kleding aan te trekken die de huid beschermt tegen het zonlicht.

Informatie Leo Pharma BV omtrent vaderwens: In de wetenschappelijke bijsluiter hebben wij de volgende informatie teruggevonden mbt Vruchtbaarheid en Reproductiviteit. Zie info hieronder.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar.

Reproductietoxiciteit

Embryo/foetale toxiciteit werd waargenomen bij ratten en konijnen maar enkel bij doses die duidelijk toxisch waren voor de moederdieren. Een verminderde spermafunctie werd opgemerkt bij mannelijke ratten bij hoge subcutane tacrolimus doses.

CBG (SmPC Elidel 10 mg/g crème): Artsen dienen patiënten te adviseren om geschikte beschermende maatregelen te nemen tegen zonlicht, zoals het tot een minimum beperken van de blootstelling aan de zon, het gebruik van producten met een beschermende filter en het bedekken van de huid met geschikte kleding (zie Rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie"). Elidel heeft geen fotocarcinogeen vermogen bij dieren (zie rubriek 5.3. "Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek"). Overmatige blootstelling van de huid aan ultraviolet licht, waaronder licht van een zonnebank of therapie met PUVA, UVA of UVB, dient echter te worden vermeden tijdens de behandeling met Elidel, aangezien de relevantie voor de mens niet bekend is. Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Elidel bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren waarbij Elidel dermaal werd toegepast, wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken na orale toediening (zie rubriek 5.3 "Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek"). Gezien de minimale mate van absorptie van pimecrolimus na topische toepassing van Elidel (zie rubriek 5.2 "Farmacokinetische gegevens"), wordt het potentiële risico voor de mens als beperkt beschouwd. Elidel dient echter niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Experimenteel onderzoek bij dieren met betrekking tot uitscheiding in de moedermelk na topisch gebruik is niet uitgevoerd en het gebruik van Elidel bij vrouwen die borstvoeding geven is niet onderzocht. Het is niet bekend of pimecrolimus wordt uitgescheiden in de melk na topisch gebruik. Gezien de minimale mate van absorptie van pimecrolimus na topisch gebruik van Elidel, (zie Rubriek 5.2 "Farmacokinetische gegevens"), wordt het potentiële risico voor de mens echter als beperkt beschouwd. Voorzichtigheid is geboden bij toepassing van Elidel aan vrouwen die borstvoeding geven. Moeders die borstvoeding geven kunnen Elidel gebruiken, maar dienen Elidel niet toe te passen op de borst om onopzettelijke orale inname door de pasgeborene te vermijden. Elidel heeft geen bekende effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

CBG (Patiëntenbijsluiter Elidel 10 mg/g crème): Waarop moet u letten met alcohol? In zeldzame gevallen kunt u kort na het drinken van alcohol last krijgen van blozen, huiduitslag (rash), brandend gevoel, jeuk of zwelling.

Autoriteiten en het gebruik van machinse Elidel heeft geen bekend effect op de rijvaardigheid of het gebruik van machines. Elidel dient niet tegelijkertijd gebruikt te worden met ultraviolet lichtbehandelingen (zoals UVA, PUVA of UVB) of middelen die de natuurlijke afweer onderdrukken (immunosuppressiva) (zoals azathioprine en ciclosporine).

Informatie Meda Pharma BV omtrent vaderwens: Uw vraag is binnen gekomen, het volgende is bekend uit de SmPC: Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van pimecrolimus op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie Rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek)

5.3 Conventioneel onderzoek van herhaalde dosis toxiciteit, reproductie toxiciteit en carcinogeniciteit met orale toediening bij blootstellingen die voldoende hoger zijn dan bij de mens, gaven resultaten die van verwaarloosbare klinische betekenis zijn. Pimecrolimus had geen genotoxisch, antigeen, fototoxisch, fotoallergeen of fotocarcinogeen vermogen. Toepassing op de huid in embryo-foetale ontwikkelingsonderzoek bij ratten en konijnen en in carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen en ratten was negatief. Effecten op reproductie organen en veranderde geslachtshormoon functies werden waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten in herhaalde dosis toxiciteitsonderzoek na orale toediening van 10 of 40 mg/kg/dag (= 20 tot 60 maal de maximale blootstelling bij de mens na toepassing op de huid). Dit blijkt uit de bevindingen van het fertiliteitsonderzoek. De "No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)" voor vrouwelijke fertiliteit was 10 mg/kg/dag (= 20 maal de maximale blootstelling bij de mens na toepassing op de huid). In het orale embryotoxiciteitsonderzoek bij konijnen werd een hogere graad van resorptie, die was geassocieerd met toxiciteit bij de moeder, waargenomen bij 20 mg/kg/dag (= 7 maal de maximale blootstelling bij de mens na toepassing op de huid); het gemiddelde aantal levende foetussen werd niet beïnvloed.

De kans dat er enige invloed is op fertiliteit is zeer gering.

(Cury Martins et al. 2015): After analysing all of the data from animal, observational, cohort, and case-control studies, and so on, presented in detail in the section Effects of interventions, we conclude that the possibility of the majority of lymphomas reported being due to tacrolimus is low, and some of the cases could even have been misdiagnosed as atopic dermatitis, while they were actually cases of cutaneous lymphomas from the start. In summary, there is no evidence of an increased risk of malignancy with topical calcineurin inhibitors (TCI). Spontaneous cases have been reported, but they are few in number and seem to be within the expected occurrence rate for the general population. Longer follow-up periods of more than 10 years might be necessary for a definitive position on this matter. Many safety reviews and expert opinion records have tried to analyse in detail the possible risks of topical tacrolimus and malignancies, and all of them have found insufficient evidence to support the FDA warnings. They all stated their position against it. This includes such important groups as the American Academy of Dermatology (AAD) (Berger 2006), the Canadian Dermatology Association (CDA) (Maddin 2005), the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI) (Segal 2013), the German Society of Dermatology (Deutschen Dermatologischen Gesellschaft - DDG) (Luger 2005), and the European Dermatology Forum (EDF) (Ring 2005).

Expert opinion: Zwangerschap en borstvoeding ontraden.

Extern verkregen commentaar: 'Ik mis de vaderwens in de consult kaart'.

Consensus: Om duidelijkheid te verschaffen werd deze vraag opgesplitst in 2 aparte vragen;

- 1. Wat mag ik niet meer met deze behandeling? Hierbij is komen te staan: 'Kom niet of weinig met uw huid in de zon.'
- 2. Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Hierbij is komen te staan: 'U mag deze behandeling niet krijgen.'
- Vaderwens is op deze consultkaart niet benoemt voor calcineurineremmers omdat dit, voor zover bekend, geen effect lijkt te hebben.

Koolteerzalf

1.1 Hoe werkt de behandeling?

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): Koolteer remt ontstekingen, vermindert schilfering, stilt de jeuk, werkt licht ontsmettend en vermindert zwelling.

Huidziekten.nl: Teer wordt al eeuwen toegepast en heeft een anti-inflammatoire en bactericide werking. Daarnaast herstelt het de huidbarrière die bij atopisch eczeem verstoord is (van den Bogaard E.H. et al. 2013). Teerpreparaten hebben een lichte anti-inflammatoire werking, daarnaast blijken ze de huidbarrière te kunnen herstellen, zo blijkt uit recent onderzoek.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Bij een behandeling met teren treedt gedurende de eerste dagen hyperplasie van de dermis op, gevolgd door hypoplasie. Het aantal en de grootte van de epidermale cellen nemen af. Verder hebben ze vasoconstrictieve, adstringerende, licht lokaal irriterende, zwak antiseptische en anti-puristische eigenschappen. Aan de aanwezige polycyclische aromatische koolwaterstoffen wordt de ontstekingsremmende, de ceroplastische en de anti-eczemateuze werking toegeschreven; aan de fenolen de anestheserende, jeukstillende, antibacteriële en anti mycotische werking. Recent is in vitro aangetoond dat polycyclische aromatische koolwaterstoffen arylhydrocarbon receptoren in keratinocyten activeren. Hierdoor wordt differentiatie van keratinocyten, toename in de productie van filaggrine en remming van de IL-4 / STAT6 pathway gestimuleerd.

FK (koolteer): Koolteer vermindert het aantal en de grootte van de epidermale cellen en zo de dikte van de epidermis. Koolteer heeft een anti-inflammatoire, vasoconstrictieve, jeukstillende en zwak antiseptische werking.

BIJSLUITER Pix lithanthracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinelanettecrème apotheekkennisbank.nl: Koolteer remt ontstekingen, vermindert de jeuk, bevordert de normale groei van de huid en werkt licht ontsmettend.

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie in beperkte globale bewoordingen niet onderscheidend is voor de verschillende op deze consultkaart genoemde therapieën. Daarom is in de inleidende tekst van de consultkaart de volgende zin geplaatst: 'Alle medicijnen remmen de ontstekingsreactie en/of onderdrukken de afweer, zodat uw eczeem minder wordt.'

1.2 Frequentie

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): Niet genoemd.

Huidziekten.nl: Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

FK (koolteer): 1 à 2x/dag aanbrengen. Bij het aanbrengen handschoenen dragen.

BIJSLUITER Pix lithanthracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinelanettecrème apotheekkennisbank.nl: De gebruikelijke dosering is: 1 tot 2 keer per dag dun op de huid aanbrengen. Als u de crème 1 keer per dag moet gebruiken, kunt u de crème het beste 's avonds aanbrengen vanwege de teergeur.

Expert opinion: dit mag iedere dag gesmeerd worden.

Consensus: 'U smeert de teer 1 of 2 keer per dag op de huid, dit mag iedere dag.'

1.3 Moment van inname/gebruik (ook of dit thuis kan)

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): Breng het middel aan voor u gaat slapen. Dan heeft u overdag minder last van de sterke geur. Koolteer maakt vlekken op huid, kleding en beddengoed. Gebruik plastic handschoenen of een vingercondoom om het middel aan te brengen. Dek, indien mogelijk, de plekken daarna af met een droog gaasje. Zorg dat het medicijn NIET in de ogen, de neus, de mond of in een wondje komt, want dat geeft irritatie. Komt het middel hier per ongeluk toch in terecht? Spoel dan direct met veel water. Smeer de zalf, crème of pasta dun op. Bij een crème of zalf is de huid dan vet, maar er blijft geen laagje over. Als u het te dik smeert, heeft u meer kans op bijwerkingen, terwijl de werking hetzelfde blijft of soms zelfs afneemt.

Huidziekten.nl: Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De geur kan niet alleen een impact hebben op de patiënt, maar ook op zijn / haar omgeving. Bij patiënten met astma kan de hyperreactiviteit van de luchtwegen toenemen bij blootstelling aan steenkoolteerpreparaten. Steenkoolteer preparaten zijn daarom vaak niet goed hanteerbaar in de thuissituatie; voorschrijven van steenkoolteer preparaten in de eerste lijn wordt afgeraden (conform NHG-standaard Eczeem).

FK (koolteer): Niet genoemd

BIJSLUITER Pix lithantracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinanettecrème apotheekkennisbank.nl: Wijze van gebruik: - Gebruik een plastic handschoen om het geneesmiddel aan te brengen om het verkleuren van handen en nagels te voorkomen. - Breng de crème dun aan op de aangedane plekken. - Dek eventueel de ingesmeerde plekken af met een droog verband om te voorkomen dat de crème vlekken geeft op kleding of linnengoed. Smeer andere huidmiddelen niet tegelijkertijd op de aangedane plekken. U heeft dan kans dat u dit geneesmiddel met het volgende wegsmeert.

Consensus: In verband met de beschikbare ruimte op de consultkaart en het feit dat vrijwel alle behandelingen thuis uitgevoerd kunnen worden heeft de werkgroep besloten het antwoord op deze vraag alleen te verwerken op de consultkaart indien het afwijkend was van de overige behandelingen.

1.4 Behandelduur

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): De veiligheid bij gebruik gedurende meerdere maanden staat niet vast. Daarom schrijven artsen koolteer bij voorkeur alleen voor korte tijd voor, als andere behandelingen tijdelijk niet mogelijk zijn, bijvoorbeeld door bijwerkingen.

Huidziekten.nl: Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

FK (koolteer): Niet genoemd

BIJSLUITER Pix lithantracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinanettecrème apotheekkennisbank.nl: Er bestaat nog veel onduidelijkheid over de veiligheid van Koolteer bij langdurig gebruik. Uit onderzoek is gebleken dat in Koolteer mogelijk kankerverwekkende stoffen zitten. Of mensen na langdurig gebruik van een teerproduct op de huid ook een verhoogd risico op kanker hebben, is tot nu toe nog niet vastgesteld.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

(Roelofzen et al. 2010): Patients treated with coal tar were compared with a reference category of patients treated with dermatocorticosteroids (assumed to carry no increased cancer risk). The median exposure to coal tar ointments was 6 months (range 1–300 months). Coal tar did not increase the risk of non-skin malignancies (hazard ratio (HR) 0.92; 95% confidence interval (CI) 0.78–1.09), or the risk of skin cancer (HR 1.09; 95% CI 0.69–1.72). This study has sufficient power to show that coal tar treatment is not associated with an increased risk of cancer. These results indicate that coal tar can be maintained as a safe treatment in dermatological practice.

(Roelofzen et al. 2015): This is the first study with a specific aim to study the association between the use of coal tar preparations and bladder cancer. The results suggest that there is no reason for safety concerns with respect to the risk of bladder cancer after the use of coal tar preparations in dermatological practice.

Consensus: 'U kunt dit veilig voor lange tijd gebruiken.' (Gebaseerd op beide studies van Roelofzen et al.)

2. Wat is de kans dat de jeuk en klachten (onder andere roodheid en schilfering) verminderen?

2.1 Effectiviteit (EASI etc)

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): U merkt na 2 tot 4 weken dat jeuk, roodheid en schilfering afnemen.

Huidziekten.nl: Niet genoemd.

NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem: Hoofdstuk corticosteroïden: In slechts 2 studies is het effect onderzocht van teer versus dermatocorticosteroïden (zie bijlage 4-H2, 'evidence'-tabel 4). Alleen het onderzoek van Munkvad [Munkvad 1989] is van redelijke kwaliteit en duur, de Brockow studie [Brockow 1999] duurde slechts 4 dagen en is uitgevoerd bij slechts 5 patiënten en is daardoor niet relevant voor deze uitgangsvraag. Uit de studie van Munkvad et al. blijkt dat teer (teerpreparaat 1%) een vergelijkbaar effect heeft als hydrocortison acetaat 1% crème bij licht tot matig ernstig CE [Munkvad 1989]. Er werd gebruik gemaakt van een 4-punts schaal waarbij infiltratie, erytheem, lichenificatie, 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. (Zie bijlage 4-H2, 'evidence'-tabel 4). 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. De werkgroep is van mening dat voor teer producten (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) een bescheiden plaats is bij de behandeling van CE.

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

Teerpreparaten kennen een lange traditie in de behandeling van CE. De werkgroep is van mening dat er een bescheiden plaats is voor lokaal gebruik van steenkoolteer derivaten bij de behandeling van CE. De ervaring is dat behandeling met steenkoolteer preparaten een goede optie kan zijn indien corticosteroïd sparend behandelen wenselijk is, of bij het afbouwen van corticosteroïden therapie.

FK (koolteer): Niet genoemd

BIJSLUITER Pix lithanthracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinlanettecrème apotheekkennisbank.nl: Het effect op de ontsteking en schilfering merkt u na twee tot vier weken.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Topical coal tar derivatives have been used for many years in the treatment of inflammatory skin diseases, particularly psoriasis. There are, however, very few trials of coal tar preparations and their efficacy in the treatment of AD. A recent study of organotypic skin models from AD patients and controls did find that coal tar activates the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway, resulting in enhanced epidermal differentiation, increased levels of filaggrin, and inhibition of a major AD cytokine pathway (interleukin-4/STAT6).

(Paghdal and Schwartz 2009): The use of coal tar preparations in the treatment of atopic dermatitis has been beneficial. In an outpatient analysis with 18 patients with atopy, crude coal mixed with a zinc paste base was applied 2 to 3 times a week. They were then compared with others in an inpatient setting treated for the same condition with daily applications of the same treatment. The results showed comparable improvements in both groups, as measured by a visual scoring system.

Summary: We consider it a key component in the armamentarium of drugs for the treatment of many skin disorders.

Consensus: Redelijk effect op de klachten. (Gebaseerd op informatie NVDV en de daarin genoemde studie van Munkvad et al.)

2.2 Effect op jeuk

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): U merkt na 2 tot 4 weken dat jeuk, roodheid en schilfering afnemen.

Huidziekten.nl: Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

FK (koolteer): Niet genoemd

BIJSLUITER Pix lithanthracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinlanettecrème apotheekkennisbank.nl: Koolteer wordt bij verschillende huidaandoeningen gebruikt, vooral bij chronisch eczeem en psoriasis. De jeuk vermindert snel.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

Expert opinion: Mogelijk goed effect op de jeuk.

Consensus: 'Mogelijk goed effect op de jeuk.' (Mogelijk omdat er onvoldoende informatie beschikbaar is om hier een goed advies in te kunnen geven.)

2.3 Effect op kwaliteit van leven

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): Niet genoemd.

Huidziekten.nl: Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

FK (koolteer): Niet genoemd

BIJSLUITER Pix lithanthracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinlanettecrème apotheekkennisbank.nl: Niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

Consensus: Niet voor alle in deze consultkaart opgenomen behandelingen is voldoende informatie beschikbaar om deze vraag goed te kunnen beantwoorden. Omdat het begrip 'kwaliteit van leven' daarnaast vragen op zou kunnen roepen bij patiënten heeft de werkgroep besloten de beantwoording van deze vraag niet op te nemen op de consultkaart.

3. Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen die voor kunnen komen?

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): De belangrijkste bijwerkingen zijn de volgende.

Onaangename geur. Breng het middel daarom bij voorkeur voor de nacht aan. Verkleuring van de huid en de haren, kleding en linnengoed. De verkleuring van de huid slijt na enige tijd af. Gebruik bij het aanbrengen handschoenen om verkleuring van de handen en vuile nagels te voorkomen. Pas op voor vlekken op kleding, beddegoed en dergelijke. Vlekken zijn er alleen enigszins uit te krijgen door te wassen op 90 °C. Dek de plekken eventueel af met een droog gaasje.

Huidziekten.nl: Koolteer is volgens de nieuwe ARBO wet een risicovolle kankerverwekkende stof, die alleen onder speciale beschermingsmaatregelen mag worden verwerkt in zalven, of worden aangebracht door verzorgenden. Bijwerkingen zijn huidirritatie, folliculitis, allergische en foto-toxische reacties. Teer verkleurt de huid, kleding, en beddengoed. Vanuit de vele eeuwen ervaring met teer bij huidziekten is bekend dat teer bij gebruik op de huid niet schadelijk en niet kankerverwekkend is.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Overkoepelend risico op kanker bij patiënten met CE lijkt niet verhoogd. Dit geldt zowel voor pix lithantracis als voor liquor carbonis detergens. Verder onderzoek is geïndiceerd. Mogelijk lijkt het gebruik van pix lithantracis bij CE patiënten een iets verhoogd risico op tumoren van vrouwelijke reproductieve organen te geven. Echter, dat dit resultaat op toeval berust is niet uit te sluiten. Verder onderzoek is geïndiceerd.

De ervaring van de werkgroep is dat de bijwerkingen bestaan uit: irritatie van de huid, vooral in het begin van de behandeling, folliculitis (tgv chloorbevattende bestanddelen van teer die haarfollikels irriteren en uit zich met name op de benen), jeukende acneïforme erupties met name op de armen, contactallergie, irritant dermatitis, branden en steken en verkleuring van de huid en haren.

FK (koolteer): Irritatie van de huid (vooral in het begin van de behandeling). Folliculitis. Verkleuring van de huid en haren. Overgevoeligheidsverschijnselen. Afzonderlijke ingrediënten van koolteer bezitten genotoxische eigenschappen. Uit epidemiologische studies kunnen mogelijke carcinogene risico's door langdurig gebruik van koolteer niet worden uitgesloten.

BIJSLUITER Pix lithantracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinlanettecrème apothekerkennisbank.nl: Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. - onaangename geur - verkleuring van de huid, haren, kleding en linnengoed. Vlekken in textiel zijn slecht uitwasbaar. - huidirritatie, puistjes. De huidirritatie vermindert meestal tijdens de behandeling. - huiduitslag, jeuk, roodheid of ernstige verbranding kan ontstaan na blootstelling aan zonlicht of UV-licht, zoals zonnebank en hoogtezon. Artsen combineren in uitzonderlijke gevallen een behandeling met Koolteer met lichttherapie van UVBstraling. - na langdurig gebruik vooral bij gebruik op een sterk behaarde huid kunnen de haarzakjes gaan ontsteken waardoor puistjes ontstaan. - allergische reactie, voornamelijk jeuk en huiduitslag.

Extern verkregen commentaar: Mist u belangrijke informatie: 'Ja, duidelijke regel ontbreekt dat bijwerkingen altijd bij behandelend arts gemeld moeten worden, ook al staan ze in de bijsluiters. Er zou ergens iets moeten staan over hoelang je bijwerkingen (al dan niet vermeld) moet mogen/willen aankijken.

Consensus:

- Aangezien voor consultkaart 1 de 'zeer vaak voorkomende' bijwerkingen uit de verschillende SmPC's zijn opgenomen had het de voorkeur van de werkgroep om dat ook voor deze consultkaart te doen. Voor verschillende therapieën zijn er echter geen 'zeer vaak voorkomende' bijwerkingen. Voor therapie middels koolteerzalf is daarom de NVDV richtlijn aangehouden:
 - Huidirritatie.
 - Ontstoken haarzakjes.
 - Allergische reactie.
 - Puistjes.
 - Onaangename geur.
 - Uw huid, haren, kleding en beddengoed verkleuren.
- De werkgroep raadt aan ook andere bijwerkingen te benoemen en te bespreken met patiënten (o.a. hoe lang een patiënt een bepaalde bijwerking aan kan kijken alvorens deze te melden).

4.1 Invloed op andere aandoeningen

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): Niet genoemd.

Huidziekten.nl: Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

FK (koolteer): Niet toepassen op een beschadigde of nattende huid.

BIJSLUITER Pix lithantracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinlanettecrème apothekerkennisbank.nl: Wanneer mag u dit geneesmiddel niet gebruiken? - Als u allergisch of overgevoelig bent voor Koolteer, voor stoffen die hierop lijken (andere teren) of voor één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. - Als de aangedane plekken op de huid vochtig zijn (nattend). - Dit geneesmiddel mag niet in de buurt van de ogen worden gebruikt. Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit geneesmiddel? - Als u open wonden heeft. Koolteer mag niet op de open huid gesmeerd worden.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

Expert opinion: Geen contra-indicaties, beschadigde of nattende huid ook geen contra-indicatie.

Consensus: Niet alle vragen konden opgenomen worden op de consultkaart i.v.m. de beschikbare ruimte. De antwoorden op deze vragen zijn bij sommige therapieën erg uitgebreid en contra-indicaties moeten door de arts afgewogen worden. De werkgroep heeft daarom besloten deze vraag niet op te nemen op de consultkaart.

4.2 Invloed op andere medicijnen

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): Smeer andere huidmiddelen niet tegelijkertijd op de aangedane plekken. U heeft dan kans dat u dit middel met het volgende wegsmeert. Een crème verdwijnt sneller in de huid dan een vette zalf. Smeer daarom altijd eerst het minst vette middel. Wacht tot dit in de huid is getrokken en breng dan het andere middel aan. Dit is meestal binnen een kwartier tot een halfuur.

Huidziekten.nl: Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

FK (koolteer): Het kan in combinatie met UV-straling tot fototoxische reacties leiden.

BIJSLUITER Pix lithantracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinlanettecrème apotheekkennisbank.nl: Een wisselwerking kan optreden met de volgende geneesmiddelen: - huidmiddelen die cetomacrogolwas bevatten. Koolteer mag niet samen met deze geneesmiddelen worden gebruikt. Smeer andere huidmiddelen niet tegelijkertijd op de aangedane plekken. U heeft dan kans dat u dit geneesmiddel met het volgende weg smeert.

Consensus: Niet alle vragen konden opgenomen worden op de consultkaart i.v.m. de beschikbare ruimte. De antwoorden op deze vragen zijn bij sommige therapieën erg uitgebreid en interacties moeten door de arts afgewogen worden. Daarom werd besloten deze vraag niet toe te voegen aan de consultkaart.

5. Wat mag ik niet meer met deze behandeling? / Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

Apotheek.nl (Koolteeroplossing-vaselinecrème): Autorijden, alcohol drinken en alles eten? Bij dit medicijn zijn hiervoor geen beperkingen. Over het gebruik van dit medicijn tijdens de zwangerschap is nog te weinig bekend. Meld het aan uw arts en apotheker zodra u zwanger bent, of binnenkort wilt worden. Zo mogelijk kunt u (tijdelijk) overstappen op een ander medicijn. Wilt u borstvoeding geven, overleg dan met uw arts of apotheker. Het is niet waarschijnlijk dat het in de moedermelk terecht komt. Als uw arts vindt dat u borstvoeding kunt geven: smeer het dan niet op of rond de tepels. En vermijd direct huidcontact tussen de baby en de ingesmeerde plek.

Huidziekten.nl: Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): 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. De werkgroep is van mening dat voor steenkoolteerproducten (liquor carbonis detergens en pix lithantracis) een bescheiden plaats is bij de behandeling van CE. De therapietrouw voor steenkoolteerpreparaten wordt bepaald door de acceptatiegraad van de patiënt betreffende geur en kleur van het preparaat. Voorts dient men de patiënten te wijzen op het vermijden van zonlicht tijdens het gebruik van steenkoolteer. Bij behandeling met koolteer moet men de patiënt attenderen op een mogelijk foto toxisch effect bij blootstelling aan zonlicht tot minimaal 24 uur na gebruik. Over gebruik tijdens de zwangerschap is onvoldoende bekend. [Paghdal 2009, Farmacotherapeutisch Kompas]. Steenkoolteer wordt in Nederland en in Vlaanderen dan ook niet tijdens de zwangerschap voorgeschreven [Roelofzen 2007]. Ook over de veiligheid van gebruik tijdens lactatie periode zijn onvoldoende gegevens bekend.

FK (koolteer): Er bestaan onvoldoende gegevens over de veiligheid tijdens zwangerschap en lactatie. Niet gebruiken tijdens zwangerschap en lactatie. Blootstelling van behandelde huid aan zonlicht vermijden tot 24 uur na gebruik. Niet gebruiken na toepassing van permanentvloeistoffen, aangezien dan haaruitval kan optreden.

BIJSLUITER Pix lithantracis 1%, 2%, 3%, 5% en 10% vaselinlanettecrème apotheekkennisbank.nl: Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit geneesmiddel? - Als uw huid wordt blootgesteld aan zonlicht of UV-licht na gebruik van deze crème. Houd de behandelde huddelen gedurende de behandeling en tot drie dagen na stoppen uit zonlicht of UV-licht. De behandelde huddelen kunnen sneller verbranden en u heeft door UV-licht meer kans op huiduitslag. Ook bij zonlicht achter glas kan de huid verbranden.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Extern verkregen commentaar: 'Ik mis de vaderwens in de consult kaart'.

Consensus: Om duidelijkheid te verschaffen werd deze vraag opgesplitst in 2 aparte vragen;

- 1. Wat mag ik niet meer met deze behandeling? Hierbij is komen te staan: 'Kom niet of weinig met uw huid in de zon.'

- 2. Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Hierbij is komen te staan': 'U mag deze behandeling niet krijgen.'
- Vaderwens is op deze consultkaart niet benoemt voor koolteerzalf omdat dit, voor zover bekend, geen effect lijkt te hebben.

Lichttherapie (UVa1, UVb)

1.1 Hoe werkt de behandeling?

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De gedachte is dat de werking berust op verschillende factoren. Ten eerste kan fotherapie een verbetering van het huidbeeld geven door een immunosuppressieve actie te induceren met suppressie van de antigeen-presenterende functie van de Langerhanscellen en de inductie van apoptose in infiltrerende T cellen [Majoie 2009]. Daarnaast kan fotherapie leiden tot een reductie van de kolonisatie met *Staphylococcus aureus* en *Pityrosporum orbiculare* [Faergemann 1987, Ring 2012]. Ook een door fotherapie geïnduceerde toegenomen dikte van het stratum corneum zou door een gereduceerd antigeen presentatie leiden tot mildere eczeemklachten [Jekler 1990].

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Various pathways and means through which the energy of UV radiation from natural

or artificial sources is ultimately transformed into biologic effects within the skin have been suggested, including cutaneous sensory nerves, neuropeptides, neurotrophins, and certain nerve-related receptors (Legat and Wolf 2009). The known mechanism of action targets immunomodulation through apoptosis of inflammatory cells, inhibition of Langerhans cells and alteration of cytokine production (Gambichler et al. 2008). In addition, UV has an antimicrobial effect reducing the colonization of *S. aureus*, (Dotterud et al. 2008) due to its anti-inflammatory effect and improves skin barrier (Hong et al. 2008). A different explanation could be supported by the role of Vitamin D: a recent study demonstrated that a 2-week course of heliotherapy significantly improved vitamin D balance by increasing serum calcidiol concentration, and caused a marked healing of AE (Vähävihi et al. 2008).

(Garritsen et al. 2014): Many studies have shown the beneficial effects of photo (chemo)therapy in atopic dermatitis (AD). These effects are thought to be due to several factors.¹ Firstly, phototherapy may improve the skin by initiating immunosuppressive actions, including suppression of the antigen-presenting function of Langerhans cells and the induction of apoptosis in infiltrating T cells.² Furthermore, ultraviolet (UV) radiation may reduce colonization by *Staphylococcus aureus* and *Pityrosporum orbiculare*.^{3,4} Finally, a UV-induced increased thickness of the stratum corneum may result in smaller eczematous reactions owing to a reduced introduction of antigens.

(Perez-Ferriols et al. 2015): Niet genoemd.

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie in beperkte globale bewoordingen niet onderscheidend is voor de verschillende op deze consultkaart genoemde therapieën. Daarom is in de inleidende tekst van de consultkaart de volgende zin geplaatst: 'Alle medicijnen remmen de ontstekingsreactie en/of onderdrukken de afweer, zodat uw eczeem minder wordt.'

1.2 Frequentie

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Treatment protocols and parameters for the use of phototherapy in AD patients are numerous, fluid, and heterogenous. Many providers, due to familiarity and ease of use, initiate therapy based on the phototherapy dosing protocols outlined in the AAD psoriasis guidelines shown in Tables III, IV and V.¹⁶ In general, patients are dosed according to their minimal erythema dose (MED) and/or Fitzpatrick skin type.

The light modality chosen should be guided by factors such as availability, cost, patientskin type, skin cancer history, patient use of photosensitizing medications, etc.

Table III: Dosing Guidelines for Broadband UVB: administered 3-5x/wk.

Table IV: Dosing Guidelines for Narrowband UVB: Administered 3-5x/wk. Minimum frequency of phototherapy sessions required per week for successful maintenance as well as length of maintenance period varies tremendously between individuals. Above table represents most ideal situation where patient can taper off phototherapy. In reality, many patients require 1x/wk NB-UVB phototherapy indefinitely for successful long-term maintenance.

Phototherapy can be administered on a scheduled but intermittent basis over time, or more continuously as maintenance therapy, for patients with refractory or chronic disease.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): The biggest drawbacks of UV therapy are that the patient must travel between 3 and 5 times per week and for 6-12 weeks to a site that offers this therapy.

(Garritsen et al. 2014): Niet genoemd.

(Perez-Ferriols et al. 2015): Niet genoemd.

Extern verkregen commentaar: Lichttherapie altijd 3x/wk of mogen ptn ook voor 2x/wk kiezen, kan belangrijk zijn in de keuze om dit wel of niet te doen.

Consensus: U komt 2-3 keer per week naar het ziekenhuis voor de behandeling. (Gebaseerd op de AAD en EDF richtlijn, de in Nederland meest gangbare frequentie van lichttherapie en het verkregen extern commentaar.)

1.3 Moment van inname/gebruik (ook of dit thuis kan)

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Fotherapie is door regelmatige ziekenhuisbezoeken belastend voor de patiënt en vergt goede instructie en begeleiding. UVA1 is bovendien erg tijds- en arbeidsintensief en gaat gepaard met meer warmteontwikkeling dan UVB therapie, hetgeen door sommige patiënten met CE als onprettig ervaren wordt. In het algemeen wordt van smalspectrum UVB therapie aangenomen dat deze relatief veilig zou zijn. Deze modaliteit is op vele plaatsen in Nederland voorhanden, de belichtingstijden zijn relatief kort en de warmteontwikkeling gering. Eventuele thuisbehandeling met UV voor CE zou nader onderzocht moeten worden.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Home phototherapy under the direction of a physician may be considered for patients who are unable to receive phototherapy in an office setting.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): As a rule, phototherapy is not indicated in the acute stage of AE (except UVA1, which is also effective in managing AE flares), but is more apt to treat chronic, pruritic, lichenified forms and should not be prescribed in those patients who experience a worsening of their dermatosis during sun exposure. The biggest drawbacks of UV therapy are that the patient must travel between 3 and 5 times per week and for 6-12 weeks

to a site that offers this therapy.

(Garritsen et al. 2014): Niet genoemd.

(Perez-Ferriols et al. 2015): Niet genoemd.

Consensus: In verband met de beschikbare ruimte op de consultkaart en het feit dat vrijwel alle behandelingen thuis uitgevoerd kunnen worden heeft de werkgroep besloten het antwoord op deze vraag alleen te verwerken op de consultkaart indien het afwijkend was van de overige behandelingen. Aangezien patiënten voor lichttherapie vaak naar het ziekenhuis moeten komen maar ook de mogelijkheid bestaat dit thuis te doen is de volgende zin aan de consultkaart toegevoegd: 'Eventueel kunt u de behandeling thuis doen in overleg met uw arts.'

1.4 Behandelduur

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Van de relatief goed onderzochte UVA1 en NB-UVB therapie zijn de lange termijn effecten bij patiënten met CE nog onbekend.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Phototherapy can be administered on a scheduled but intermittent basis over time, or more continuously as maintenance therapy, for patients with refractory or chronic disease.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): The biggest drawbacks of UV therapy are that the patient must travel between 3 and 5 times per week and for 6-12 weeks to a site that offers this therapy.

(Garritsen et al. 2014): Niet genoemd.

(Perez-Ferriols et al. 2015): Niet genoemd.

Consensus: Dit doet u 6 tot 12 weken.

2. Wat is de kans dat de jeuk en klachten (onder andere roodheid en schilfering) verminderen?

2.1 Effectiviteit (EASI etc)

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

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): UVA1 en NB-UVB zijn de meest en de best onderzochte fotherapie mogelijkheden voor de behandeling van CE. Beide therapieën zijn even effectief voor de reductie van CE volgens de SASSAD, LSS en SCORAD en voor de reductie van jeukklachten. Op basis van enkele individuele studies van wisselende kwaliteit zijn bad PUVA, 5-MOP PUVA en balneofotherapie niet minder effectief dan UVA1 en NB-UVB voor de reductie van de SCORAD. Op basis van 3 studies is UVAB minder effectief dan UVA1 voor de reductie van de SCORAD en COSTA scores. De resultaten van de studies naar BB-

UVA, BB-UVB en VSL geven, gecombineerd met de matige kwaliteit en kleine omvang van deze studies, onvoldoende draagkracht om deze therapeutische opties te adviseren in de behandeling van CE.

Op basis van beperkt onderzoek verdienen NB-UVB en (cold light) UVA1 de voorkeur. Vanwege de betere beschikbaarheid, de mindere warmte ontwikkeling en de minder tijds- en arbeidsintensiteit beveelt de werkgroep NB-UVB aan boven UVA1.

5-MOP PUVA, bad PUVA en balneofototherapie lijken niet minder effectief te zijn, maar voldoende kwalitatief goede studies ontbreken. UVAB is minder effectief dan UVA1. Voor BB-UVA, BB-UVB en VSL bestaat onvoldoende bewijs van goede kwaliteit en deze vormen van fototherapie kunnen daarom niet worden aanbevolen in de behandeling van CE.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Phototherapy is a second line treatment, after failure of first-line treatment (emollients, topical steroids, and topical calcineurin inhibitors).

Numerous studies document the efficacy of phototherapy for atopic dermatitis. Multiple forms of light therapy are beneficial for disease and symptom control, including: natural sunlight, narrow-band ultraviolet light B (NB-UVB), broad-band ultraviolet light B (BB-UVB), ultraviolet light A (UVA), topical and systemic psoralen plus UVA (PUVA), ultraviolet light A and B (UVAB), and Goeckerman therapy. While it would be helpful to denote one or more forms of phototherapy as superior to all others, this is not possible given limited head-to-head trials and a lack of comprehensive comparative studies. Most studies involve small sample sizes, and the dosing parameters vary widely. Thus, no definitive recommendation can be made to differentiate between the various forms of phototherapy in regards to efficacy, although natural sunlight is likely less effective than artificial light sources.¹⁰ UVA and UVAB phototherapy have increased risks of side effects (as mentioned below), and UVAB is of limited availability. Narrowband UVB is generally the most commonly recommended light treatment by providers when considering its low risk profile, relative efficacy, availability, and provider comfort level.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Narrow band UVB is to be preferred to broad band UVB (1a, A). Medium dose UVA1 is similar in efficacy as narrow band UVB (1b, A). High dose UVA1 is to be preferred in severe phases (1b, A).

A recent study has confirmed that 74.4% of the patients affected by mild-moderate AE had complete resolution during summer holidays, 16.3% had improvement and only 9.3% had no modification of AE severity, confirming the seasonability of the disease, with improvement during summertime and worsening in the other seasons.

Medium dose UVA1 appears to be similar in terms of efficacy as narrow-band UVB (Majoie et al. 2009).

In conclusion, phototherapy can improve and even clear AE; it can decrease bacterial colonization and reduce the strength and/or the amount of topical anti-inflammatory drugs needed, but the beneficial effects vary from person to person.

(Garritsen et al. 2014):

Nevertheless, it can be concluded that photo(chemo)therapy can be a valid therapeutic option for patients with AD based on improvement of clinical eczema scores, reports of single remission periods up to 6 months and no serious side-effects. Most evidence of sufficient quality was found for MD-UVA1 and NB-UVB. A direct comparison between these two treatment modalities was made by three studies: two very small left-right comparison studies and one adequately powered and excellently performed crossover trial. Mean baseline severity scores differed among the studies, but both treatment modalities seem to be effective for the reduction of clinical signs and symptoms and no significant difference was seen between MD-UVA1 and NB-UVB.

Table 2 Characteristics of the trials included in this review: the results of medium-dose ultraviolet A1 (MD-UVA1) vs. narrowband-UVB (NB-UVB)

Study (first author, date)	Outcome	Improvement		GRADE assessment
		MD-UVA1	NB-UVB	
Gambichler 2009 ²⁴	SASSAD	Reduction of 43.7% No significant difference (P = 0.4)	Reduction of 39.4%	⊕⊕⊕⊖: Moderate due to imprecision
	Pruritus	Reduction of 16% No significant difference (P = 0.49)	Reduction 25.2%	⊕⊕⊕⊖: Moderate due to imprecision
	Skindex-29	Reduction of 12.7% No significant difference (P = 0.35) No significant interaction between treatment sequence and treatment effects (P = 0.81)	Reduction 16.5%	⊕⊕⊕⊖: Moderate due to imprecision
Legat 2003 ³⁰	Costa	Decrease from 74 to 58 (P = 0.055) No significant difference	Decrease from 74 to 40 (P = 0.004)	⊕⊕⊖⊖: Low due to risk of bias and imprecision
	Leicester sign score	Decrease from 58 to 52 (P = 0.10) Decrease in favour of NB-UVB (P = 0.02)	Decrease from 57 to 23 (P = 0.01)	⊕⊕⊖⊖: Low due to risk of bias and imprecision
	Pruritus	Decrease from 5.5 to 1.9 (P = 0.15) No significant difference	Decrease from 6.0 to 2.0 (P = 0.055)	⊕⊕⊖⊖: Low due to risk of bias and imprecision
Majoie 2009 ²	Leicester sign score	Decrease from 19 to 12 (P < 0.01) No significant difference	Decrease from 18 to 10 (P < 0.01)	⊕⊕⊕⊖: Moderate due to imprecision
	Pruritus	Decrease from 7 to 4.1 (P < 0.01) No significant difference	Decrease from 7 to 1.8 (P < 0.01)	⊕⊕⊕⊖: Moderate due to imprecision

SASSAD, Six Area Six Signs Atopic Dermatitis Score; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Two dose-regimen studies showed no significant difference between MD-UVA1 and HD-UVA1 for the decrease of SCORAD.^{20,23} Because of the possible long-term side-effects, such as photodamage and carcinogenesis associated with high dosage UVA1, preference was already given to MD-UVA1 by several centres before the regimen studies were performed.

(Perez-Ferriols et al. 2015): The efficacy of narrow-band UV-B and UV-A1 phototherapy was similar for the different outcome measures contemplated. There is evidence to support the use of NB UV-B and UV-A1 phototherapy in moderate to severe forms of AD. There is scant evidence to support the use of PUVA.

Consensus: Redelijk tot goed effect op de klachten. (Gebaseerd op de NVDV richtlijn en bovenstaande tabel uit de studie van Garritsen et al. De in deze tabel genoemde studies liepen alle 6-8 weken.)

2.2 Effect op jeuk

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Klinisch eczeem scores, jeukklachten en slaapproblemen verbeteren, remissie perioden tot 6 maanden worden vermeld en geen serieuze korte termijn bijwerkingen werden gedocumenteerd.

De studie van Reynolds et al. vergeleek Narrow Band-UVB (NB-UVB) (n=24) met placebo zichtbaar licht (n=22) en met BB-UVA (n=23). Zij concludeerden dat NB-UVB beter is dan zichtbaar licht (beide 2 keer per week voor 24 behandelingen) voor de reductie van de uitgebreidheid van het eczeem (daling van ~10 versus ~2) en de afname van pruritus (38% meer in NB-UVB) en slaapproblemen (35% meer in NB-UVB) direct na de behandeling.

Reynolds et al. vergeleken NB-UVB met BB-UVA (beide 2 keer per week voor 24 behandelingen) en toonden aan dat NB-UVB meer reductie geeft van jeukklachten (daling van 90% versus 63%) en slaapproblemen (daling van 71% versus 53%) direct na de behandeling. De uitgebreidheid blijft ook na een follow up periode van 3 maanden lager bij NB-UVB. Er werd niet vermeld of deze verschillende statistisch significant waren.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): UV irradiation reliefs pruritus in AE what was demonstrated in a study that compared UVB to placebo treatment (Jekler & Larko 1988). Also a study proved that Narrowband-UVB was more effective than Broadband-UVA (Reynolds et al. 2001) and UVA1 (Legat et al. 2003).

Recommendations: There is evidence that UV-therapy can be used in AE to relief pruritus. Narrowband UVB seems to be most preferable. (2b,B)

(Garritsen et al. 2014):

Table 2 Characteristics of the trials included in this review: the results of medium-dose ultraviolet A1 (MD-UVA1) vs. narrowband-UVB (NB-UVB)

Study (first author, date)	Outcome	Improvement		GRADE assessment
		MD-UVA1	NB-UVB	
Gambichler 2009 ²⁴	SASSAD	Reduction of 43.7% No significant difference (P = 0.4)	Reduction of 39.4%	⊕⊕⊕⊖: Moderate due to imprecision
	Pruritus	Reduction of 16% No significant difference (P = 0.49)	Reduction 25.2%	⊕⊕⊕⊖: Moderate due to imprecision
	Skindex-29	Reduction of 12.7% No significant difference (P = 0.35) No significant interaction between treatment sequence and treatment effects (P = 0.81)	Reduction 16.5%	⊕⊕⊕⊖: Moderate due to imprecision
Legat 2003 ³⁰	Costa	Decrease from 74 to 58 (P = 0.055) No significant difference	Decrease from 74 to 40 (P = 0.004)	⊕⊕⊖⊖: Low due to risk of bias and imprecision
	Leicester sign score	Decrease from 58 to 52 (P = 0.10) Decrease in favour of NB-UVB (P = 0.02)	Decrease from 57 to 23 (P = 0.01)	⊕⊕⊖⊖: Low due to risk of bias and imprecision
	Pruritus	Decrease from 5.5 to 1.9 (P = 0.15) No significant difference	Decrease from 6.0 to 2.0 (P = 0.055)	⊕⊕⊖⊖: Low due to risk of bias and imprecision
Majoie 2009 ²	Leicester sign score	Decrease from 19 to 12 (P < 0.01) No significant difference	Decrease from 18 to 10 (P < 0.01)	⊕⊕⊕⊖: Moderate due to imprecision
	Pruritus	Decrease from 7 to 4.1 (P < 0.01) No significant difference	Decrease from 7 to 1.8 (P < 0.01)	⊕⊕⊕⊖: Moderate due to imprecision

SASSAD, Six Area Six Signs Atopic Dermatitis Score; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Consensus: Redelijk tot goed effect op de jeuk. (Gebaseerd op bovenstaande tabel uit de studie van Garritsen et al. Bij twee van deze studies werd de jeuk gemeten volgens de visual analogue scale (Gambichler, Majoie). Voor de laatste studie (Legat) is niet te achterhalen hoe de jeuk gemeten werd.)

2.3 Effect op kwaliteit van leven

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd.

(Garritsen et al. 2014): Niet genoemd.

(Perez-Ferriols et al. 2015): Slechts 1 studie genoemd die cyclosporine vergelijkt met UVAB. Geen overige data.

Consensus: Niet voor alle in deze consultkaart opgenomen behandelingen is voldoende informatie beschikbaar om deze vraag goed te kunnen beantwoorden. Omdat het begrip 'kwaliteit van leven' daarnaast vragen op zou kunnen roepen bij patiënten heeft de werkgroep besloten de beantwoording van deze vraag niet op te nemen op de consultkaart.

3. Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen die voor kunnen komen?

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Alle behandelingen werden goed verdragen en er werden geen serieuze bijwerkingen vermeld. Milde bijwerkingen, zoals xerosis cutis en door behandeling geïnduceerd erytheem, werden bij de meeste behandelopties gezien. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn toegenomen jeukklachten (bij UVA1 en VSL), gastro-intestinale klachten (bij balneofototherapie met NB-UVB), exacerbaties van eczeem (bij BB-UVA, NB-UVB, placebo zichtbaar licht en VSL), folliculitis (bij UVA1 en PUVA) en foto-oncolyse (bij PUVA). Daarnaast betreft het alleen bijwerkingen op de korte termijn, omdat lange termijn veiligheidsdata niet beschikbaar zijn. In het algemeen wordt van smalspectrum UVB therapie aangenomen dat deze relatief veilig zou zijn.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): The true incidence of adverse events with provider-monitored phototherapy is unknown, but considered to be low. Available studies report minimal non-compliance rates secondary to side effects.^{10, 12-15} Moreover, the majority of publications on phototherapy side effects address treatment of psoriasis patients. How this relates to outcomes for patients with AD is unclear. Several common adverse effects include: actinic damage, local erythema and tenderness, pruritus, burning, and stinging. Less common consequences of light therapy include: non-melanoma skin cancer, melanoma (particularly with the use of PUVA)²¹, lentigines, photosensitive eruptions (especially polymorphous light eruption), folliculitis, photoonycholysis, herpes simplex virus (HSV) reactivation, and facial hypertrichosis. Cataract formation is a recognized side effect unique to UVA therapy, while the addition of oral psoralen to UVA treatment frequently causes patients to have headaches, nausea, and vomiting, and rarely hepatotoxicity.

Oral psoralen also increases a patient's photosensitivity, both cutaneous and ocular, for several hours after ingestion.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): All UV treatments pose a long term risk for development of skin cancer (2a, B). All UV treatments and, even more, photochemotherapy, pose a long-term risk for development of skin cancer, together with the proven prematurely ageing of the skin. While simple UV regimens are generally well tolerated (a transient sensation of warmth should be considered normal), PUVA has a number of side-effects, which may include nausea, headache, fatigue, burning skin, itching and irregular skin pigmentation as well as an increased risk of skin cancer (Chuang et al. 1992), so the risk-benefit ratio of this treatment must be carefully weighted.

(Garritsen et al. 2014): Side-effects were discussed in all studies except two.^{2,30} No serious side-effects were reported, but xerosis cutis was frequently seen, as were treatment-induced erythema and burning of the skin. Less commonly reported side-effects were pruritus (UVA1 and full-spectrum light), gastrointestinal diseases (balneophototherapy), exacerbations of AD (UVA, NB-UVB, visible light, full-spectrum light), folliculitis (UVA1, PUVA) and photo-onycholysis (PUVA). Results must be interpreted carefully, because some studies mentioned the presence of side-effects without displaying exact numbers.

According to a recent published review, BB-UVB, NB-UVB and UVA1 have not yet been directly linked to cutaneous carcinogenesis, but long-term follow-up studies are needed.

(Perez-Ferriols et al. 2015): No serious adverse events were described. All phototherapy modalities were generally described as well-tolerated, although adverse effects were recorded systematically in only a few RCTs. The absence of standardized protocols for the application of these techniques----determination of initial dose according to skin phototype or MED, incremental dose increases, frequency of sessions, etc.----makes it difficult to interpret and compare the results.

Extern verkregen commentaar: Mist u belangrijke informatie: 'Ja, duidelijke regel ontbreekt dat bijwerkingen altijd bij behandelend arts gemeld moeten worden, ook al staan ze in de bijsluit. Er zou ergens iets moeten staan over hoelang je bijwerkingen (al dan niet vermeld) moet mogen/willen aankijken.

Consensus:

- Aangezien voor consultkaart 1 de 'zeer vaak voorkomende' bijwerkingen uit de verschillende SmPC's zijn opgenomen had het de voorkeur van de werkgroep om dat ook voor deze consultkaart te doen. Voor verschillende therapieën zijn er echter geen 'zeer vaak voorkomende' bijwerkingen. Voor lichttherapie is daarom de NVDV richtlijn aangehouden:
 - Droge huid.
 - Rode huid.
 - Brandende huid.
- De werkgroep heeft daarnaast 'kans op vroegtijdige huidveroudering en kans op huidkanker' toegevoegd omdat de werkgroep dit belangrijke bijwerkingen vond om te benoemen.
- De werkgroep raadt aan ook andere bijwerkingen te benoemen en te bespreken met patiënten (o.a. hoe lang een patiënt een bepaalde bijwerking aan kan kijken alvorens deze te melden).

4.1 Invloed op andere aandoeningen

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

AAD (psoriasis richtlijn) (Menter et al. 2010): Patients with a known history of lupus erythematosus or xeroderma pigmentosum should not be treated with phototherapy or photochemotherapy. Patients with a history of a photosensitivity disorder, taking photosensitizing medications, with a history of melanoma, with atypical nevi, with multiple risk factors for melanoma, with multiple nonmelanoma skin cancers, or who are immunosuppressed as a result of organ transplantation should be screened carefully before initiating phototherapy or photochemotherapy.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd.

(Garritsen et al. 2014): Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn psoriasis 2011): Absolute contra-indicaties - Genetische defecten die een verhoogde lichtovergevoeligheid veroorzaken of een verhoogd risico geven op huidkanker, zoals xeroderma pigmentosum, Cockayne-syndroom, Syndroom van Bloom - Lupus erythematosus - Lichtgevoelige dermatitis - Aanwezige cutane maligniteiten - Behandeling met ciclosporine (Holzle, 2003) (ook te verwachten ciclosporine behandeling in de toekomst bij hogere cumulatieve UV dosis) Voor PUVA: - Zwangerschap of borstvoeding Relatieve contra-indicaties - Epilepsie - Zwangerschap bij bad PUVA - Onvermijdbare fotosensibiliserende geneesmiddelen - Huidtype I - Melanocytair dysplastische naevi - Huidkanker in voorgeschiedenis - Slechte therapietrouw - Fysiek of emotioneel onvermogen om therapie te verdragen (hartfalen NYHA klasse III-IV,

claustrofobie) - De aanwezigheid van actinische schade - Kinderen tot 18 jaar - Hoog cumulatief aantal behandelingen, voor UVB: 400 behandeling, bij smalspectrum UVB is dit ongeveer 600-800 j/cm² en bij breedband UVB is dit ongeveer 120-180 j/cm²

Samenvatting: Absolute contra-indicaties: Fotodermatosen / lichtgevoelige ziekten, huidmaligniteiten, behandeling met ciclosporine (immunosuppressie) en te verwachten ciclosporinebehandeling in de toekomst.

Consensus: Niet alle vragen konden opgenomen worden op de consultkaart i.v.m. de beschikbare ruimte. De antwoorden op deze vragen zijn bij sommige therapieën erg uitgebreid en contra-indicaties moeten door de arts afgewogen worden. De werkgroep heeft daarom besloten deze vraag niet op te nemen op de consultkaart.

4.2 Invloed op andere medicijnen

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

AAD (psoriasis richtlijn) (Menter et al. 2010): Patients with a history of a photosensitivity disorder, taking photosensitizing medications, with a history of melanoma, with atypical nevi, with multiple risk factors for melanoma, with multiple nonmelanoma skin cancers, or who are immunosuppressed as a result of organ transplantation should be screened carefully before initiating phototherapy or photochemotherapy.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd.

(Garritsen et al. 2014): Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn psoriasis 2011): Geneesmiddeleninteracties: Foto toxische of fotoallergische geneesmiddelen (tabel 9) kunnen leiden tot schadelijke effecten bij het gebruik van PUVA omdat de meeste geneesmiddelen een actiespectrum hebben in het uv-a-bereik. Daarom moet voorafgaande aan de PUVA therapie de patiënt gevraagd worden naar het geneesmiddelen gebruik en waar mogelijk moet dit gestaakt worden.

Tabel 4.9: Lijst van foto toxische of fotoallergische drugs

Foto toxische geneesmiddelen	Foto allergische geneesmiddelen
Tetracyclines	Tiaprofeenzuur
Phenothiazine	Promethazine
Griseofulvine	Chloorpromazine
Nalidixinezuur	Hydrochlorothiazide
Furosemide	Kinine
Amiodaron	para-Aminobenzoë zuur smeersels
Piroxicam	Ontsmettingsmiddelen (hexachlorofeen, anderen)
Tiaprofeenzuur	

Samenvatting: Geneesmiddelinteracties: Cave: geneesmiddelen die fototoxiciteit of een foto-allergie veroorzaken.

Expert opinion: Zowel bij UVA als bij UVB rekening houden met geneesmiddelen die fototoxiciteit of een fotoallergie veroorzaken.

Consensus: Niet alle vragen konden opgenomen worden op de consultkaart i.v.m. de beschikbare ruimte. De antwoorden op deze vragen zijn bij sommige therapieën erg uitgebreid en interacties moeten door de arts afgewogen worden. Daarom werd besloten deze vraag niet toe te voegen aan de consultkaart. Het is echter wel belangrijk voor de arts om te beseffen welke geneesmiddelen fototoxiciteit of een foto-allergie kunnen veroorzaken.

5. Wat mag ik niet meer met deze behandeling? / Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding?

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd.

(Garritsen et al. 2014): Niet genoemd.

Expert opinion: Zonexpositie beperken.

Extern verkregen commentaar: 'Ik mis de vaderwens in de consult kaart'.

Consensus: Om duidelijkheid te verschaffen werd deze vraag opgesplitst in 2 aparte vragen;

- 1. Wat mag ik niet meer met deze behandeling? Hierbij is komen te staan: 'Kom weinig met uw huid in de zon.' (Expert opinion aangehouden)
- 2. Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Hierbij is komen te staan': 'Er zijn geen beperkingen.'
- Vaderwens is op deze consultkaart niet benoemt voor lichttherapie omdat dit, voor zover bekend, geen effect lijkt te hebben.

Systemische medicijnen

In dit hoofdstuk is alleen de extra informatie over kwaliteit van leven bij systemische medicijnen opgenomen. Wij verwijzen graag naar het achtergronddocument van consultkaart 1 voor de verwerking van de overige vragen.

2.3 Effect op kwaliteit van leven

EDF Guideline: Niet genoemd.

NVDV (richtlijn constitutioneel eczeem, 2014): **Ciclosporine:** De RCT van Salek et al. evalueerde kwaliteit van leven als primaire uitkomstmaat en ook op deze uitkomstmaat scoorde CsA beter dan placebo [Salek 1993]. **MTX:** Over MTX bij volwassenen is één RCT verschenen [Schram 2011, Roekevisch 2014]. Daarnaast verschenen nog een prospectieve open studie en een retrospectieve studie [Weatherhead 2007, Lyakhovitsky 2010]. Schram et al. vergeleken MTX met AZA in een gerandomiseerde studie bij 42 volwassen patiënten met ernstig CE [Schram 2011]. De patiënten werden 12 weken behandeld met een dosis MTX die varieerde tussen 10-22.5 mg / kg. Na 12 weken was de gemiddelde daling in SCORAD in de MTX groep 42% tov vooraf. Er was sprake van een verbetering van kwaliteit van leven van 24% (Skindex). De eerste prospectieve open studie met MTX bij volwassen patiënten met matig tot ernstig CE is gepubliceerd in 2007 [Weatherhead 2007]. In deze studie werden 12 patiënten 24 weken behandeld met MTX: na een testdosis van 5 mg / week werd een opklimmende dosisschema gehanteerd vanaf 10 mg / week. De mediane dosis was 15 mg / week. De gemiddelde verbetering in SASSAD score na 24 weken was 52% ten opzichte van baseline. Tevens was er een significante verbetering in kwaliteit van leven, aangedaan lichaamsoppervlak en VAS scores voor slapeloosheid en jeuk.

→ mycofenolaat niet genoemd.

(Schiffner et al. 2003): Niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

(Salek et al. 1993)(ciclosporine): Onbekend, betaald artikel

(Gooderham et al. 2017): Significant improvement in QOL reported in patients taking cyclosporine (2 referenties: salek referentie en referentie die verwijst naar een artikel in de kinderdermatologie)

(Roekevisch et al. 2017)(MTX en azathioprine): Baseline skindex-17 mean voor MTX (afgelezen uit tabel E1): 20.4, baseline skindex-17 voor azathioprine (afgelezen uit table E1): 20.9

TABLE 1. Clinical response after 2 years compared with baseline (ITT analysis)

Variable	MTX (n = 17)	AZA (n = 18)	Mean difference (95% CI of the difference)	P value
Baseline values of SCORAD index*				
SCORAD index, mean \pm SD				
Total SCORAD index	59.4 \pm 11.4	59.7 \pm 11.0	-0.3 (-8.0 to 7.4)	.93†
Objective SCORAD index	46.6 \pm 10.3	46.3 \pm 10.1	0.3 (-6.7 to 7.3)	.93†
Subjective SCORAD index	12.8 \pm 4.0	13.4 \pm 3.4	-6.2 (-2.9 to 1.7)	.59†
Primary outcomes, after 2 y compared with baseline				
SCORAD index, mean \pm SD				
Absolute reduction				
Total SCORAD index	37.8 \pm 13.8	32.6 \pm 17.4	5.3 (-5.6 to 16.1)	.33†
Objective SCORAD index	29.0 \pm 12.7	25.0 \pm 13.8	3.9 (-5.2 to 13.0)	.39†
Subjective SCORAD	8.8 \pm 4.1	7.5 \pm 5.5	1.3 (-2.1 to 4.7)	.43†
Relative reduction				
Total SCORAD index	63% \pm 17%	53% \pm 24%	9.9 (-4.3 to 24.2)	.16†
Objective SCORAD index	61% \pm 19%	52% \pm 23%	8.3 (-6.2 to 22.7)	.25†
Subjective SCORAD index	49% \pm 33%	37% \pm 41%	12.6 (-13.2 to 38.4)	.33†
SCORAD50, n (%)	15 (88)	11 (61)	—	.12‡
Reduction in IGA, median (range)	2 (0-3)	2 (-1 to 4)	—	.86§
Cleared, minimal, or mild disease (IGA <3), n (%)	15 (88)	14 (78)	—	.66‡
Secondary outcomes, after 2 y compared with baseline				
Reduction in PGA, median (range)	2 (0-4)	1 (-2 to 4)	—	.27§
Reduction in EASI, mean \pm SD	24.9 \pm 13.0	26.4 \pm 14.7	-1.5 (-11.1 to 8.1)	.75†
EASI50, n (%)	17 (100)	17 (94)	—	1.0
EASI75, n (%)	14 (82)	14 (78)	—	1.0
Reduction in POEM, mean \pm SD	10.6 \pm 5.4	10.2 \pm 9.1	0.4 (-4.8 to 5.5)	.89†
Reduction in VAS pruritus, mean \pm SD	3.1 \pm 2.1	2.4 \pm 3.3	0.7 (-1.3 to 2.6)	.49†
Reduction in VAS sleeplessness, mean \pm SD	4.2 \pm 2.1	4.1 \pm 2.8	0.1 (-1.6 to 1.8)	.88†
Reduction in Skindex-17, mean \pm SD				
Total Skindex	8.8 (6.9)	7.4 (7.4)	1.4 (-3.5 to 6.3)	.56†
Symptoms	2.4 \pm 2.1	1.7 \pm 2.5	0.6 (-0.9 to 2.2)	.43†
Psychosocial	6.5 \pm 5.6	5.7 \pm 5.5	0.8 (-3.0 to 4.6)	.67†

Table includes all patients who participated in the observational follow-up study (n = 35). Last available observation value was carried forward (ITT analysis).

EASI, Eczema Area and Severity Index; EASI50, Improvement in EASI with at least 50%; EASI75, Improvement in EASI with at least 75%; IGA, Investigator Global Assessment; PGA, Patient Global Assessment; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD50, Improvement in SCORAD with at least 50%; VAS, Visual Analogue Scale.

*Baseline SCORAD index values are values at the first visit of the original study before starting MTX or AZA.

†t test for independent groups.

‡Pearson χ^2 .

§Fisher exact test.

TABLE II. Clinical response after 2 years compared with baseline (PP analysis)

Variable	MTX (n = 10)	AZA (n = 8)	Mean difference (95% CI of the difference)	P value
Baseline values of SCORAD index*				
SCORAD index, mean \pm SD				
Total SCORAD index	61.9 \pm 9.4	67.0 \pm 8.3	-5.0 (-14.0 to 3.9)	.25†
Objective SCORAD index	48.5 \pm 8.2	52.7 \pm 9.0	-4.1 (-12.7 to 4.5)	.83†
Subjective SCORAD index	13.4 \pm 3.5	14.4 \pm 3.4	-1.0 (-4.4 to 2.5)	.56†
Primary outcomes, after 2 y compared with baseline				
SCORAD index, mean \pm SD				
Absolute reduction				
Total SCORAD index	41.7 \pm 10.6	43.6 \pm 18.5	-1.9 (-16.6 to 12.8)	.79†
Objective SCORAD index	32.4 \pm 9.5	33.8 \pm 14.9	-1.3 (-13.6 to 10.9)	.82†
Subjective SCORAD index	9.3 \pm 4.7	9.9 \pm 5.9	-0.6 (-5.8 to 4.7)	.82†
Relative reduction				
Total SCORAD index	67% \pm 8%	65% \pm 25%	1.9 (-16.1 to 19.3)	.83†
Objective SCORAD index	66% \pm 10%	63% \pm 24%	2.5 (-15.5 to 20.5)	.77†
Subjective SCORAD index	45% \pm 30%	39% \pm 36%	5.6 (-27.5 to 38.8)	.72†
SCORAD50, n (%)	10 (100)	6 (75)	—	.18‡
Reduction in IGA, median (range)	2 (1-3)	3 (-1 to 4)	—	.07§
Cleared, almost clear, or mild disease (IGA <3), n (%)	9 (90)	7 (88)	—	1.00‡
Secondary outcomes, after 2 y compared with baseline				
Reduction in PGA, median (range)	1.5 (0-4)	3 (-2 to 3)	—	.01§
Reduction in EASI, mean \pm SD	28.1 \pm 12.6	34.9 \pm 13.8	-6.8 (-20.0 to 6.5)	.29†
EASI50, n (%)	10 (100)	8 (100)	—	—
EASI75, n (%)	10 (100)	6 (94)	—	.18
Reduction in POEM, mean \pm SD	12.9 \pm 4.4	13.0 \pm 10.1	-0.1 (-7.6 to 7.4)	.98†
Reduction in VAS pruritus, mean \pm SD	3.2 \pm 2.5	2.6 \pm 3.2	0.6 (-2.2 to 3.4)	.68†
Reduction in VAS sleeplessness, mean \pm SD	4.6 \pm 2.0	5.0 \pm 3.3	-0.4 (-3.0 to 2.2)	.75†
Reduction in Skindex-17, mean \pm SD				
Total	11.1 \pm 7.8	10.0 \pm 8.6	1.1 (-7.1 to 9.3)	.78†
Symptoms	2.8 \pm 2.3	2.6 \pm 2.1	0.2 (-2.0 to 2.8)	.77†
Psychosocial	8.3 \pm 6.5	7.4 \pm 6.7	0.9 (-5.7 to 7.6)	.87†

Table includes all patients who were continuously on the randomized treatment till 2 years after baseline (n = 18).

EASI, Eczema Area and Severity Index; EASI50, Improvement in EASI with at least 50%; EASI75, Improvement in EASI with at least 75; IGA, Investigator Global Assessment; IGA <2, cleared or minimal disease; PGA, Patient Global Assessment; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD50, Improvement in SCORAD with at least 50%; VAS, Visual Analogue Scale.

*Baseline SCORAD index values are values at the first visit of the original study before starting MTX or AZA.

†t test for independent groups.

‡Pearson χ^2 .

§Fisher exact test.

→ duidelijke verbetering voor kwaliteit van leven zowel bij azathioprine als bij MTX.

(Weatherhead et al. 2007)(MTX): We also showed a significant improvement in quality of life (DLQI), which is of considerable clinical importance. DLQI is commonly used to assess the burden of skin disease in individual patients, and according to a recent interpretation of this scoring system, our patients' initial mean score of 14 of 30 represents 'a very large effect on a patient's life', and the final mean score of 6 of 30 represents a 'small effect on a patient's life'.

(Meggitt, Gray, and Reynolds 2006)(Azathioprine): Itch score, body area affected, quality of life (DLQI), and global response assessed by both investigator (p=0.01) and participant (p=0.05) all improved significantly with azathioprine compared with placebo (tables 2 and 3).

→ afgelezen van tabel 1: baseline DLQI 9.7 voor de azathioprine groep.

→ Afgelezen van table 2: verbetering in de azathioprine groep van 5.9 punten voor de DLQI.

Geen data voor mycofenolaat en prednison vindbaar.

Consensus: Niet voor alle in deze consultkaart opgenomen behandelingen is voldoende informatie beschikbaar om deze vraag goed te kunnen beantwoorden. Omdat het begrip 'kwaliteit van leven' daarnaast vragen op zou kunnen roepen bij patiënten heeft de werkgroep besloten de beantwoording van deze vraag niet op te nemen op de consultkaart.

Referenties

- Broeders, Joris A., Usama Ahmed Ali, and Gayle Fischer. 2016. 'Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience', *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75: 410-19.e3.
- Bruijnzeel-Koomen, C.A.F.M., C.J.E. Kaandorp, B.J.G. Daemen, J.J.E. van Everdingen, H.J. Hulsebosch, J.R. van der Laan, J.A.M. Lablans, J.G. van der Schroeff, P.G.M. van der Valk, P.C. van Voorst Vader, D.H. Winterberg, and C.J.G.M. Rosenbrand. 2000. 'Leidraad dermatocorticosteroiden', <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/09/Dermatocorticostero%C3%AFden.pdf>.
- Bruijnzeel-Koomen, C.A.F.M., P.I. Spuls, M.S. de Bruin-Weller, G.M.A. Pasmans, A. Oranje, R. Tupker, M.L.A.Schuttelaar, T. Rustemeyer, C.J.H. de Vries, H. van Os-Medendorp, W. Zijlstra, J.N.G. Oude Elberink, M.A. Breukels, F. Jungbauer, W.N.M. Kouwenhoven, and J.J.E. van Everdingen. 2014. 'NVDV Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014', <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014.pdf>.
- Cury Martins, Jade, Ciro Martins, Valeria Aoki, Aécio F. T. Gois, Henrique A. Ishii, and Edina M. K. da Silva. 2015. 'Topical tacrolimus for atopic dermatitis', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Eichenfield, L. F., W. L. Tom, T. G. Berger, A. Krol, A. S. Paller, K. Schwarzenberger, J. N. Bergman, S. L. Chamlin, D. E. Cohen, K. D. Cooper, K. M. Cordoro, D. M. Davis, S. R. Feldman, J. M. Hanifin, D. J. Margolis, R. A. Silverman, E. L. Simpson, H. C. Williams, C. A. Elmets, J. Block, C. G. Harrod, W. Smith Begolka, and R. Sidbury. 2014. 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies', *J Am Acad Dermatol*, 71: 116-32.
- Garritsen, F. M., M. W. Brouwer, J. Limpens, and P. I. Spuls. 2014. 'Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research', *Br J Dermatol*, 170: 501-13.
- Gooderham, M., C. W. Lynde, K. Papp, M. Bourcier, L. Guenther, W. Gulliver, C. H. Hong, Y. Poulin, G. Sussman, and R. Vender. 2017. 'Review of Systemic Treatment Options for Adult Atopic Dermatitis', *J Cutan Med Surg*, 21: 31-39.
- Green, C., J. L. Colquitt, J. Kirby, and P. Davidson. 2005. 'Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use', *Br J Dermatol*, 152: 130-41.
- Meggitt, S. J., A. V. Anstey, M. F. Mohd Mustapa, N. J. Reynolds, and S. Wakelin. 2011. 'British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011', *Br J Dermatol*, 165: 711-34.
- Meggitt, S. J., J. C. Gray, and N. J. Reynolds. 2006. 'Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial', *Lancet*, 367: 839-46.
- Menter, A., N. J. Korman, C. A. Elmets, S. R. Feldman, J. M. Gelfand, K. B. Gordon, A. Gottlieb, J. Y. Koo, M. Lebwohl, H. W. Lim, A. S. Van Voorhees, K. R. Beutner, and R. Bhushan. 2010. 'Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy', *J Am Acad Dermatol*, 62: 114-35.
- Paghdal, K. V., and R. A. Schwartz. 2009. 'Topical tar: back to the future', *J Am Acad Dermatol*, 61: 294-302.
- Perez-Ferriols, A., B. Aranegui, J. A. Pujol-Montcusi, A. Martin-Gorgojo, M. Campos-Dominguez, R. A. Feltes, Y. Gilaberte, B. Echeverria-Garcia, A. Alvarez-Perez, and I. Garcia-Doval. 2015. 'Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature', *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 106: 387-401.

- Roekevisch, E., M. E. Schram, M. M. G. Leeflang, M. W. D. Brouwer, L. A. A. Gerbens, J. D. Bos, and P. I. Spuls. 2017. 'Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data', *J Allergy Clin Immunol*.
- Roelofzen, J. H., K. K. Aben, U. T. Oldenhof, P. J. Coenraads, H. A. Alkemade, P. C. van de Kerkhof, P. G. van der Valk, and L. A. Kiemeneij. 2010. 'No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema', *J Invest Dermatol*, 130: 953-61.
- Roelofzen, J. H. J., K. K. H. Aben, P. C. M. Van de Kerkhof, P. G. M. Van der Valk, and Lalm Kiemeneij. 2015. 'Dermatological exposure to coal tar and bladder cancer risk: a case-control study', *Urol Oncol*, 33: 20.e19-20.e22.
- Salek, M. S., A. Y. Finlay, D. K. Luscombe, B. R. Allen, J. Berth-Jones, R. D. Camp, R. A. Graham-Brown, G. K. Khan, R. Marks, R. J. Motley, and et al. 1993. 'Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Br J Dermatol*, 129: 422-30.
- Schiffner, R, J Schiffner-Rohe, M Landthaler, and W Stolz. 2003. "Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life: a review with emphasis on topical non-corticosteroids (Structured abstract)." In *PharmacoEconomics*, 159-79.
- Schmitt, J, L Kobyletzki, A Svensson, and C Apfelbacher. 2011. "Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (Provisional abstract)." In *British Journal of Dermatology*, 415-28.
- Sher, Lindsay G., Jongwha Chang, Isha B. Patel, Rajesh Balkrishnan, and Alan B. Fleischer Jr. 2012. 'Relieving the Pruritus of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis', *Acta Dermato-Venereologica*, 92: 455-61.
- Sidbury, R., D. M. Davis, D. E. Cohen, K. M. Cordoro, T. G. Berger, J. N. Bergman, S. L. Chamlin, K. D. Cooper, S. R. Feldman, J. M. Hanifin, A. Krol, D. J. Margolis, A. S. Paller, K. Schwarzenberger, R. A. Silverman, E. L. Simpson, W. L. Tom, H. C. Williams, C. A. Elmets, J. Block, C. G. Harrod, W. S. Begolka, and L. F. Eichenfield. 2014. 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents', *J Am Acad Dermatol*, 71: 327-49.
- Svensson, A, C Chambers, A Ganemo, and Sa Mitchell. 2011. "A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis (Provisional abstract)." In *Current Medical Research and Opinion*, 1395-406.
- Warren, R. B., S. C. Weatherhead, C. H. Smith, L. S. Exton, M. F. Mohd Mustapa, B. Kirby, and P. D. Yesudian. 2016. 'British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016.[Erratum appears in Br J Dermatol. 2017 Jun;176(6):1678; PMID: 28581246]', *British Journal of Dermatology*, 175: 23-44.
- Weatherhead, S. C., S. Wahie, N. J. Reynolds, and S. J. Meggitt. 2007. 'An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema', *Br J Dermatol*, 156: 346-51.
- Wollenberg, A., A. Oranje, M. Deleuran, D. Simon, Z. Szalai, B. Kunz, A. Svensson, S. Barbarot, L. von Kobyletzki, A. Taieb, M. de Bruin-Weller, T. Werfel, M. Trzeciak, C. Vestergard, J. Ring, U. Darsow, and Eadv Eczema Task Force European Task Force on Atopic Dermatitis. 2016. 'ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30: 729-47.