

Constitutioneel eczeem

Richtlijn 2018

5

Hoofdstuk systemische immunosuppressieve therapie
Addendum Ureum

10

15

20

25

30

35

40

Colofon

© 2018 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030 2006 800

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

45

Definitieve versie: [datum invoegen definitieve versie]

Alle rechten voorbehouden

50

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

Inhoudsopgave

	VERANTWOORDING	3
	DOEL EN DOELGROEP	3
	SAMENSTELLING WERKGROEP	3
5	WERKGROEPLEDEN – (MODULAIRE) HERZIENING 2018	4
	WERKGROEPLEDEN – VERSIE 2014	4
	WERKGROEPLEDEN – VERSIE 2007	5
	BELANGENVERKLARINGEN	5
	INBRENG PATIËNTENPERSPECTIEF	5
10	IMPLEMENTATIE	5
	WERKWIJZE	5
	AUTORISATIE	9
	LITERATUUR	9
	AFKORTINGENLIJST	11
15	SYSTEMISCHE IMMUNOSUPPRESSIEVE THERAPIE (2018)	12
	INLEIDING	12
	CYCLOSPORINE-A (CSA) (2018)	14
	AZATHIOPRINE (AZA) (2018)	26
20	MYCOFENOLAAT MOFETYL (MMF) EN ENTERIC-COATED MYCOFENOLZUUR (MPA) (2018)	36
	METHOTREXAAT (MTX) (2018)	43
	ORALE CORTICOSTEROÏDEN (2018)	50
	STUDIES NAAR HET GEBRUIK VAN SYSTEMISCHE IMMUNOSUPPRESSIVA BIJ CE IN DE DAGELIJKSE PRAKTIJK (2018)	55
	RISICO'S BIJ HET GEBRUIK VAN SYSTEMISCHE IMMUNOSUPPRESSIVA BIJ CE	58
25	OVERWEGINGEN BIJ HET MAKEN VAN EEN KEUZE	60
	BIOLOGICS (2018)	63
	DUPILUMAB	63
	ADDENDUM UREUM (2018)	72
	INLEIDING	72
30	UREUM BIJ CONSTITUTIONEEL ECZEEM	73
	UREUM BIJ ICHTHYOSIS	77
	OVERZICHT BIJLAGENDOCUMENT	80
35		

Verantwoording

Geldigheid

5 Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep uit 2014 gedeeltelijk in stand gehouden. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update).
10 De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is regiehouder van deze richtlijn(modules) en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn(modules). De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

15 Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Algemene gegevens

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

Doel en doelgroep

Doel

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

30

Doelgroep

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

Samenstelling werkgroep

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

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

50

Werkgroepleden – (modulaire) herziening 2018

Werkgroeplid	Affiliatie en vereniging
Mw. Dr. M.S. de Bruin-Weller, dermatoloog (voorzitter)	UMC Utrecht, NVDV
Mw. Dr. M.L.A. Schuttelaar, dermatoloog	UMC Groningen, NVDV
Dhr. Dr. R. Tupker, dermatoloog	St. Antonius ziekenhuis Nieuwegein, NVDV
Dhr. Dr. T. Rustemeyer, dermatoloog	VUMC, NVDV
Mw. Dr. M.A. Breukels, kinderarts	Elkerliek ziekenhuis, NVK
Mw. Dr. F.M. Garritsen, AIOS dermatologie	UMC Utrecht
Dhr. Drs. W.N.M. Kouwenhoven	VMCE
Dhr. B.W.M. Arents	VMCE
Mw. Drs. M.F. Hofhuis, arts-onderzoeker (secretaris)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (vanaf 2018)
Mw. Drs. L. Teligui, arts-onderzoeker (secretaris)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (vanaf 2018)
Mw. Drs. A.A.J. van der Sande, arts-onderzoeker (secretaris)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (tot 2018)
Mw. Drs. Y.Y. Chung, arts-onderzoeker (secretaris)	Bureau NVDV, Utrecht, NVDV (tot 2018)
Dhr. Dr. J.J.E. van Everdingen, dermatoloog n.p.	Directeur NVDV
Ondersteuning werkgroep	Affiliatie en vereniging
Mw. Prof. dr. S.G.M.A. Pasmans, dermatoloog	Erasmums MC, NVDV

Werkgroepleden – versie 2014

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

Werkgroepleden – versie 2007

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

Belangenverklaringen

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

10

Inbreng patiëntenperspectief

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

15

Implementatie

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

25

Werkwijze

De werkgroep constitutioneel eczeem heeft in 2018 de vraag- en doelstellingen van deze richtlijn met elkaar afgestemd en uitgewerkt. De eerste versie van de richtlijn stamt uit 2007.

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

5 Hieronder worden de werkwijze van de richtlijnontwikkeling toegelicht.

AGREE

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

15 richtlijn tot stand komt, wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

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

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

25 Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep uitgangsvragen opgesteld. Per uitgangsvraag zijn klinisch relevante uitkomstmaten opgesteld, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten is gekeken. De werkgroep heeft deze uitkomstmaten gewaardeerd volgens hun relatieve klinisch belang bij de

30 besluitvorming rondom aanbevelingen.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen is aan de hand van specifieke zoektermen een systematische zoekstrategie uitgevoerd in (verschillende) elektronische databases Embase, MEDLINE en Cochrane. In eerste instantie is gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De gevonden studies zijn steeds door twee arts-onderzoeker(s) van de NVDV danwel werkgroepleden onafhankelijk van elkaar geselecteerd op basis van titel en abstract en vooraf opgestelde selectiecriteria. De beoordeling en uiteindelijke selectie op basis van volledige tekst is gedaan door arts-onderzoeker(s) van de NVDV enwerkgroepleden. De geselecteerde studies zijn gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De zoekstrategie zijn te vinden in bijlage B.

35

40

Kwaliteitsbeoordeling wetenschappelijk bewijs

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

Kwaliteitsbeoordeling wetenschappelijk bewijs middels GRADE

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

Tabel 1 geeft een kort overzicht van de indeling van methodologische kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs volgens GRADE. De beoordelingen van de methodologische kwaliteit kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB)-tabellen, deze zijn op te vragen via de NVDV en/of terug te vinden in bijlage C. Hiervoor is gebruikgemaakt van de Cochrane risk of bias tool. [Higgins 2011]

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag (zie tabel 1). Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie. [Schünemann, 2013] De kwaliteit van het bewijs per interventie per uitkomstmaat is te vinden in de tabellen met de Summary of Findings (zie bijlage C).

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

Tabel 1. Indeling van kwaliteit van wetenschappelijk bewijs volgens GRADE

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

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

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

Beoordelen van het niveau van het wetenschappelijke bewijs middels EBRO

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

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

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

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

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

Tabel 3. Niveau van conclusies volgens EBRO

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

10

Samenvatten van de literatuur

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

15

Formuleren van conclusies

20 Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de EBRO- of GRADE-methode. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige

effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

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

Formuleren van aanbevelingen

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

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

Kennislacunes

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

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren zijn verzameld in een commentaarformulier/tabel en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren is de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt)organisaties voorgelegd ter autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. Zie daarvoor paragraaf 'Autorisatie'.

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door: [alle verenigingen en (patiënt)organisaties noemen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geaccordeerd] op [Maand en jaartal autorisatie invoegen].

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Online beschikbaar op <http://richtlijnen database.nl/> Laatst geraadpleegd op [DATUM geraadpleegd voor concepttekst]
- 5 - van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/design/client/handbook/handbook.html.
- 10 - Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49.

CONCEPT

Afkortingenlijst

Veelvoorkomende relevante afkortingen

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AZA	Azathioprine
BSA	Body Surface Area
CE	Constitutioneel eczeem
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CsA	Ciclosporine-A
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
EASI	Eczema area and intensity index
EBRO	Evidence Based RichtlijnOntwikkeling
EC-MPS	Enteric-coated mycophenolate sodium
EDF	European Dermatology Forum
EMA	European medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBV/HCV	Hepatitis B Virus/Hepatitis C Virus
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
HPN	Huidpatiënten Nederland
IGA	Investigator Global Assessment
KIDZ	Kwaliteit, Inzicht en Doelmatigheid in de medisch specialistische Zorg
KIMS	Kennisinstituut van Medisch Specialisten
MMF	Mycofenolaat mofetyl
MPA	Enteric-coated mycophenolzuur
MTX	Methotrexaat
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NIP	Nederlands instituut van Psychologen
NRS	Numeric Rating Scale
NVAB	Nederlandse Vereniging van Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
NVvA	Nederlandse Vereniging voor Allergologie
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
NVZA	Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers
PALGA	Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
PUVA	Psoralenen met ultraviolet licht type A
SASSAD	Six area, six sign atopic dermatitis
SKMS	Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
SKPC	Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten
RCT	Randomized controlled trial
RoB	Risk of Bias
SCORAD	Severity scoring of atopic dermatitis
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SR	Systematic review
TMTP	thiopurine methyltransferase
V&VN	Beroepsvereniging Verzorgenden Verpleegkundigen
VAS	Visual Analogue Score
VIG	Verzorgende Individuele Gezondheidszorg
ZN	Zorgverzekeraars Nederland

Systemische immunosuppressieve therapie (2018)

Inleiding

5

Is er plaats voor systemische immunosuppressieve therapie in de behandeling van CE?

10 In de afgelopen 45 jaar is er grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van systemische immunosuppressiva. Deze middelen vinden thans niet alleen hun toepassing in de transplantatiegeneeskunde, maar ook ver daarbuiten, bij tal van immunologisch gemedieerde aandoeningen.

15 Verschillende systemische immunomodulerende therapieën worden momenteel gebruikt, waaronder ciclosporine- A (CsA), methotrexaat (MTX), azathioprine (AZA), glucocorticosteroiden, mycofenolaatmofetil (MMF), mycofenolzuur (MPA) en sporadisch oraal tacrolimus. Bij de behandeling van CE heeft met name CsA een belangrijke plaats ingenomen. Het is belangrijk om te realiseren dat in Nederland alleen CsA geregistreerd is voor de behandeling van ernstig CE. De andere systemische immunosuppressieve middelen worden in toenemende mate off-label voorgeschreven

20 In de literatuur is verder nog een scala aan andere immunosuppressiva beschreven, die (nog) niet in de Nederlandse dagelijkse praktijk worden gebruikt. Deze richtlijn beperkt zich tot het bespreken van de immunosuppressiva die op dit moment worden gebruikt in de dagelijkse praktijk.

25 Ingedeeld naar werkingsmechanisme zijn de volgende groepen te onderscheiden: calcineurine inhibitoren (CsA, tacrolimus), antiproliferatieve middelen (oa AZA, MMF, MPA, MTX) en non-specifieke anti-inflammatoire middelen (corticosteroiden).

30 In de afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar nieuwe behandelopties voor CE, zoals middels het gebruik van biologics en zogenaamde 'small molecules', zoals de Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT) remmers.

35 Dupilumab is het eerste biologic dat geregistreerd is voor de behandeling van matig tot ernstig CE, in zowel de Verenigde Staten als Europa (inclusief Nederland). Deze richtlijn zal zich ook richten op Dupilumab en zal een voorstel doen tot de plaats van de behandeling met Dupilumab ten opzichte van de klassieke immunosuppressiva.

40 De systemische immunosuppressieve therapieën die in dit hoofdstuk behandeld worden zijn allen ook in de in januari 2018 uitgebrachte update van de EDF guideline 'atopic eczema' uitgewerkt. [Wollenberg 2018 (a) en (b)]

Methode

45 Dit hoofdstuk is onder andere gebaseerd op een systematische review (SR) over de effectiviteit en veiligheid van systemische immunomodulerende middelen bij patiënten met matige tot ernstige CE. [Roekevisch 2014] Ook is gebruik gemaakt van de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents'. [Sidbury 2014]

50 In de review van Roekevisch et al. is een search verricht tot juni 2012, en zijn alleen randomized controlled trials (RCT's) of open label extensie studies van RCT's meegenomen. De studies werden volgens GRADE beoordeeld. Voor de uitgebreide beschrijving van de methode en de GRADE beoordeelinstantel van deze SR wordt verwezen naar de publicatie. [Roekevisch 2014] Een beoogde meta-analyse kon in deze review niet worden verricht vanwege het beperkte aantal vergelijkende studies per behandeling en het ontbreken van uniforme uitkomstmaten.

Vanwege het ontbreken van een gedegen definitie van matige tot ernstige CE, kwamen in deze review alle RCT's in aanmerking die de patiënten als volgt definieerden: "patiënten met matige tot ernstige CE", "patiënten die niet-adequaat onder controle waren ondanks het gebruik van lokale anti-inflammatoire therapie" of "patiënten met matige tot ernstige CE gedefinieerd volgens de ernst criteria van Rajka & Langeland met > 4,5 of volgens de SCORAD > 20 of met een BSA > 10%".

Uitgesloten werden studies zonder originele gegevens (d.w.z. reviews) of waarvan geen volledige publicatie beschikbaar was (bv. brieven, samenvattingen), studies waarin verschillende dermatologische aandoeningen werden bestudeerd waarin de gegevens van CE niet afzonderlijk waren weergegeven en RCT's die geen klinisch uitkomst of patiëntgerapporteerde uitkomsten (bv. kwaliteit van leven, symptomen) gaven. Er waren geen taalrestricties.

De selectie- en data-extractie werd uitgevoerd door twee beoordelaars onafhankelijk van elkaar. Eventuele verschillen werden opgelost met een derde reviewer. Auteur, land, jaar van publicatie, aantal patiënten, leeftijd, geslacht, ernst van CE, onderzoeksopzet, de dosering en duur van de behandeling, gelijktijdige behandelingen, klinische uitkomstmaten en behaalde resultaten werden geëxtraheerd. Voor chronische aandoeningen zoals CE moet er onderscheid worden gemaakt tussen kortdurende behandeling (d.w.z. inductie van remissie) en lange-termijn behandeling. Voor deze beoordeling wordt een kortdurende behandeling gedefinieerd als een actieve behandeling van minder dan 16 weken.

Bij de modulaire herziening van 2018 van dit hoofdstuk werden nieuwe RCT's en observationele, niet-gerandomiseerde studies en retrospectieve evaluatie studies toegevoegd (zoekdatum 2007 – mei 2017, in aanvulling op NVDV Richtlijn CE 2006/2014). Deze studies werden geselecteerd op toepasbaarheid na een uitvoerige zoekopdracht in Pubmed en Cochrane. Dit werd voor zowel volwassenen als voor kinderen gedaan. Voor het gebruik van CsA bij volwassenen met CE zijn voldoende gerandomiseerde studies beschikbaar en werden daarom tot 2014 alleen RCT's gebruikt. De open studies die verschenen zijn na 2014 en de retrospectieve studies die lange termijneffecten van behandeling met de systemische middelen evalueerden, zijn wel meegenomen in de 2018 update van deze richtlijn. Voor de aanbevelingen van de middelen bij kinderen werden, in verband met het kleine aantal beschikbare publicaties, tevens alle open, niet gerandomiseerde studies bestudeerd. Deze open studies werden, in tegenstelling tot de RCT's, niet allemaal systematisch beoordeeld op kwaliteit.

Voor de wetenschappelijke ondersteuning van inleidingen en discussies werden tevens referenties gebruikt die niet door middel van een systematische review van de literatuur zijn verzameld. Gegevens over bijwerkingen, interacties en monitoring werden mede gebaseerd op de gegevens hierover in de SmPC teksten ([www.geneesmiddeleninformatiebank](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl)), het Farmacotherapeutisch Kompas [www.farmacotherapeutischkompas.nl] en Lareb. [www.lareb.nl]

De gegevens over effectiviteit en veiligheid van de geselecteerde studies werden verzameld en kritisch beoordeeld om een goed overzicht te krijgen van voor- en nadelen van systemische behandelingen voor CE en om zo klinisch relevante aanbevelingen te kunnen doen voor de dagelijkse praktijk.

Resultaten

Een overzicht van de resultaten betreffende effectiviteit en veiligheid wordt gegeven in de 'evidence'-tabellen (zie bijlage C). Aanvullende data van de gerandomiseerde studies zijn te vinden in de online publicatie bij het artikel van Roekevisch et al. [Roekevisch 2014]

Literatuur

- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438

- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):327-49.
- Wollenberg (a) A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May;32(5):657-682
- Wollenberg (b) A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jun;32(6):850-878

Ciclosporine–A (CsA) (2018)

Wat is de effectiviteit en veiligheid van ciclosporine bij de behandeling van CE?

Inleiding

CsA is een calcineurine remmer. De immunosuppressieve werking van CsA kan verklaard worden door remming van de transcriptie van T-cel cytokine genen. Naast remming van IL-2, is ook een remmend effect op IL-3, IL-4, GM-CSF, TNFalpha en IFN-gamma expressie beschreven. CsA is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE. De absorptie van CsA in de oorspronkelijke bereiding, Sandimmune®, is traag, onvolledig, moeilijk te berekenen en afhankelijk van intestinale galzuurniveaus. Tegenwoordig wordt de microformulering (Neoral®) meestal gebruikt. Deze formulering heeft een meer consistente absorptie die minder afhankelijk is van galproductie, waardoor de dosis beter correleert met bloedspiegels van CsA. [Koo 1998] Een noot hierbij is dat huidige generieke CsA waarschijnlijk zelden de microformulering betreft.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is voldoende onderbouwing vanuit de literatuur voor de effectiviteit van CsA bij ernstig CE bij volwassenen en kinderen. In 2007 verscheen er van de hand van Schmitt een systematische review en meta-analyse van gecontroleerde en niet-gecontroleerde studies naar het effect van CsA bij CE. [Schmitt 2007] In die SR werden 15 studies geselecteerd en beoordeeld op kwaliteit aan de hand van zeven criteria. De kwaliteit van die studies werd omschreven als laag tot middelmatig. In totaal werden 602 patiënten geanalyseerd. Na 3 weken behandeling werd een gemiddelde afname van ziekteactiviteit gevonden van 22% bij lage dosis (≤ 3 mg / kg) en 40% bij doses ≥ 4 mg / kg. Na 6-8 weken was de relatieve effectiviteit 55%.

Voor deze paragraaf werd naast de systematische review van Roekevisch et al. zoals beschreven in de inleiding van dit hoofdstuk, ook gebruik gemaakt van de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. [Roekevisch 2014, Sidbury 2014] Tot slot werden voor de modulaire herziening van 2018 enkele open studies, retrospectieve studies en een RCT naar de lange termijn behandeling van CsA meegenomen (zie ook bijlage C).

In totaal werden voor volwassenen 14 RCT's geïncludeerd die voor 2014 werden gepubliceerd. Na de nieuwe literatuur search van 2014 tot mei 2017 werden drie nieuwe RCT's en twee open studies toegevoegd. Daarnaast werden voor de behandeling bij kinderen twee RCT's en vijf observationele studies geëvalueerd.

Vijf RCT's waren placebo-gecontroleerd. [Munro 1994; Salek 1993; Sowden 1991; Joost van 1994; Wahlgren 1990] Vier RCT's vergeleken CsA met een andere behandeling: intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) [Bemmanian 2005], ultraviolet AB fotherapie (UVAB) [Granlund 2001], extracorporale fotoforese [Koppelhus 2014], Glucosamine [Jin 2015], MPA [Haec 2011], en Prednisolon [Schmitt 2010]. Eén RCT vergeleek CsA met topicale tacrolimus [Pacor 2004], en één RCT vergeleek een oude (Sandimmune) versus een nieuwe

CsA-vorm (Neoral) [Zurbriggen 1999]. In drie RCT's werden doseringen onderzocht [Czech 2000, Harper 1997, Zonneveld 1996].

5 Bemanian et al. en El-Khalawany et al. includeerden kinderen in hun RCT [Bemanian 2005, El-Khalawany 2013]. De overige 13 RCT's evalueerden CsA alleen bij volwassenen (alleen Pacor includeerde nog een paar kinderen, onderzoekspopulatie 13-45 jaar).

Effectiviteit

Volwassenen

10 In alle vijf placebo-gecontroleerde RCT's was behandeling met CsA effectiever dan placebo. In vier studies was er een gemiddelde verbetering in ernst tussen de 53% en 95% na een kortdurende behandeling (10 dagen tot 8 weken), gemeten met verschillende scores voor ziekte-ernst. [Munro 1994, Sowden 1991, Wahlgren 1990] De RCT van Salek et al. evalueerde kwaliteit van leven als primaire uitkomstmaat en ook op deze uitkomstmaat
15 scoorde CsA beter dan placebo. [Salek 1993]

De studie van Schmitt et al. [Schmitt 2010] is een dubbelblind gerandomiseerde multicenter studie bij volwassen patiënten met ernstig CE, waarbij een behandeling van 2 weken prednisolon (start 0.5 tot 0.8 mg / kg) gevolgd door 4 weken placebo, werd vergeleken met 6
20 weken CsA (2.7-4 mg / kg). De follow-up was 12 weken. Er bleek sprake van een zeer hoge uitval vanwege exacerbatie van het CE tijdens de studie (10 / 21 in de prednisolon groep en 5 / 17 in de CsA groep). Met name in de prednisolon groep bleek sprake van een sterke rebound van het CE na staken van de actieve behandeling ondanks intensieve lokale therapie. De studie werd vroegtijdig beëindigd. De interim analyse toonde aan dat stabiele remissie ($\geq 50\%$ SCORAD-reductie tijdens actieve behandeling en geen exacerbatie ($\geq 70\%$ % van baseline SCORAD) gedurende de follow-up) werd bereikt in 6 / 17 patiënten
25 behandeld met CsA en in 1 / 21 patiënten behandeld met prednisolon. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat CsA significant effectiever is dan prednisolon bij de behandeling van ernstig CE. Deze studie onderzocht met name exacerbatie behandeling (crisis interventie) en dus niet lange termijn behandeling van ernstig CE.
30

In de studie van Haeck et al. werd in een observer-geblindeerde, gerandomiseerde studie bij 55 volwassen patiënten met ernstig CE lange termijn behandeling met CsA vergeleken met MPA. [Haeck 2011] Alle patiënten werden eerst behandeld met 5 mg / kg CsA: na 6 weken
35 werden patiënten gerandomiseerd voor de onderhoudsbehandeling: CsA 3 mg / kg (n=26) of MPA 2 dd. 720 mg (n=24) gedurende 30 weken. In de eerste 10 weken na randomisatie waren zowel objectieve SCORAD waarden als serum TARC waarden hoger in de MPA groep dan in de CsA groep. Bovendien hadden 7 / 24 patiënten in de MPA groep rescue medicatie nodig in de vorm van een korte kuur prednison. Na circa 18 weken was de ziekteactiviteit
40 vergelijkbaar in beide groepen. Gedurende de 12 weken follow-up na staken van de studiemedicatie bleek er sprake van een significante toename van ziekteactiviteit in de CsA groep t.o.v. de MPA groep. Bijwerkingen waren over het algemeen mild en voorbijgaand. De meest voorkomende bijwerkingen in de CsA groep waren gastro-intestinale bijwerkingen (7% ernstig, 33% mild), tintelingen in vingers en/of tenen (53%). In totaal stopten 7 patiënten de
45 behandeling met CsA vanwege bijwerkingen: 4 / 55 tijdens de hoge dosis fase (5 mg / kg) van 6 weken en 3 / 26 tijdens de onderhoudsfase van 3 mg / kg. In de MPA-groep stopten 2/24 patiënten vanwege bijwerkingen.

Goujon *et al* vergeleken MTX met CsA in patiënten met matig-tot-ernstig CE in hun multi-center studie. [Goujon 2017] Patiënten werden gerandomiseerd en behandeld met MTX (50
50 patiënten, 15mg/week) of CsA (47 patiënten, 2.5 mg/kg/dag) gedurende 8 weken. Lokale corticosteroiden mochten gedurende de eerste 4 weken gebruikt worden maar werden daarna gestaakt. Het primaire eindpunt in deze studie was het bereiken van een 50% reductie van de SCORAD scores (SCORAD50) in week 8. Wanneer dit niet bereikt werd,
55 dan werd de dosering MTX verhoogd naar 25mg/week en CsA naar 5mg/kg gedurende de volgende 16 weken. Secundaire uitkomstmaten waren 50% reductie van de EASI score (EASI50) en SCORAD50 op ieder consult.

Na 8 weken had 8% van de patiënten in de MTX groep en 42% van de patiënten in de CsA groep het primaire eindpunt (SCORAD50) gehaald. De EASI50 werd gehaald in week 20 bij 92% van de MTX patiënten en 87% van de CsA patiënten.

Behandeling gerelateerde bijwerkingen werden vaker gezien bij CsA ($p < 0.0001$).

5 Hypertensie werd gezien bij 3 patiënten in de CsA groep. Zestien neuromusculaire bijwerkingen en 11 dermatologische bijwerkingen werden in de CsA groep gerapporteerd, vergeleken met 7 en 1 in de MTX arm. In de CsA groep werd 1 serious adverse event gezien (ziekenhuisopname door exacerbatie eczeem). In de MTX groep werd geen
10 myelosuppressie gezien, maar moesten wel 2 patiënten de behandeling staken door bijwerkingen (leverenzym afwijkingen en lymfopenie).

In de studie van Zonneveld et al. werd gevonden dat bij korte-termijn behandeling met CsA hogere doseringen (5mg / kg per dag) leidden tot een snellere en effectievere respons dan lagere doseringen (2.5-3 mg / kg / dag). [Zonneveld 1996] De meeste bijwerkingen zijn
15 echter wel dosis-afhankelijk en het verschil in effectiviteit verdwijnt op de langere termijn. [Czech 2000, Zonneveld 1996]

CsA blijkt ook effectiever dan IVIG [Bermanian 2005] en UVAB. [Granlund 2001] De combinatie van CsA+glucosamine gaf een significant grotere SCORAD daling na 6 en 8
20 weken in vergelijking met CsA monotherapie. [Jin 2015] Er was geen significant verschil tussen CsA en extracorporale fotoforese in verbetering van SCORAD en jeuk. [Koppelhus 2014]

Op basis van vier RCT's blijkt ook langdurig gebruik van CsA (gemeten tot een jaar) effectief.
25 [Granlund 2001, Haeck 2011, Harper 1997, Zonneveld 1996] Het bewijs hiervoor is echter beperkt vanwege de open-label studie-opzet. [Granlund 2001, Harper 1997, Zonneveld 1996] en de hoge uitval van patiënten. [Granlund 2001, Zonneveld 1996]

Na 2014 zijn er twee interessante studies verschenen die ook de lange termijn behandeling
30 met CsA hebben geëvalueerd.

Van der Schaft et al. evalueerde retrospectief een cohort van 356 volwassen patiënten met CE die in de dagelijkse praktijk behandeld waren met CsA tussen 1991 en 2013. [van der
35 Schaft 2015] Gekeken werd naar de zogenaamde 'drug survival': de tijdsduur dat een patiënt werd behandeld met CsA. Na 1, 2, 3 en 6 jaar werden nog respectievelijk 34%, 18%, 12% en 4% van de patiënten behandeld met CsA. Redenen voor het staken van de behandeling waren remissie van eczeem (26.4%), bijwerkingen (22.2%), ineffectiviteit (16.3%),
40 bijwerkingen + ineffectiviteit (6.2%) of overige redenen (11%). Een gemiddelde-tot-hoge start dosering (>3.5-5.0 mg/kg/dag) van CsA was geassocieerd met een toegenomen drug survival gerelateerd aan ineffectiviteit. Met andere woorden: stoppen met CsA door ineffectiviteit kwam minder vaak voor bij patiënten met een gemiddelde-tot-hoge start dosering. [van der Schaft 2015]

Daguzé et al. publiceerden een monocenter, retrospectieve studie waarin ze volwassenen en
45 kinderen met CE evalueerden die CsA hadden gebruikt tussen 1 Januari 2001 en 15 Augustus 2015. [Daguzé 2017] In totaal werden 88 patiënten (inclusief 22 kinderen) geïnccludeerd (gemiddelde leeftijd bij start van therapie was 29.4 jaar). De gemiddelde follow-up duur was 26.7 maanden (range 0.3-154.7 maanden). De gemiddelde SCORAD bij start was 54.9; de gemiddelde behandelduur met CsA was 8.23 maanden (range 1-49.5
50 maanden). Na 6 en 12 maanden gebruikten nog respectievelijk 67.0% en 34.1% de medicatie. Tweeëntwintig patiënten (25%) bereikten complete remissie (PGA 0 of 1) bij de eerste follow-up visite (na gemiddeld 2.4 maanden), vergeleken met 16 patiënten (18.2%) bij de tweede visite (na gemiddeld 5.6 maanden). Bij de datalock waren 77 patiënten (87.5%) gestopt met de behandeling: 40 (45.5%) door remissie, 20 (22.7%) door bijwerkingen en 20
55 (22.7%) door onvoldoende effectiviteit. [Daguzé 2017]

Kinderen

De meeste studies over CsA beperken zich tot volwassenen, er is veel minder ervaring met CsA in de behandeling van kinderen. Naast de trials van Bemanian en El-Khalawany wordt in vijf observationele studies CsA bij kinderen onderzocht. [Berth-Jones 1996, Harper 2000, Garrido Colmenero 2015, Sibbald 2015, Hernández-Martín 2016]

5

De studie van Bemanian et al. randomiseerde 14 kinderen (7 jongens en 7 meisjes) voor de behandeling met CsA (4 mg / kg, mediane leeftijd 11.91 jaar) dagelijks gedurende 3 maanden of voor behandeling met een eenmalige infusie met intraveneuze immunoglobulinen (2 gr / kg, mediane leeftijd 6.44 jaar) gedurende 4-8 uur. [Bemanian 2005] Patiënten werden opnieuw beoordeeld op dag 15, 30, 60 en 90 na het staken van de therapie. De gemiddelde start SCORAD was voor beide groepen 80 op dag 1. Een daling van de SCORAD naar 35 werd in beide groepen gezien op dag 15. Na dag 15 steeg de SCORAD weer in de IVIG groep tot 50 op dag 90. In de CsA groep daalde de SCORAD verder tot ongeveer 25 op dag 90.

10

15

El-Khalawany et al. vergeleken CsA (2.5 mg / kg / dag) en MTX (7.5 mg / week) gedurende 12 weken bij 40 kinderen (8-14 jaar) met ernstig CE in een gerandomiseerde studie. [El-Khalawany 2013] De SCORAD werd gemeten na 4.8 en 12 weken en 12 weken na het staken van de behandeling. Er bleek geen significant verschil in de daling van de SCORAD tussen de 2 groepen. Opvallend in deze studie is dat zowel voor MTX als voor CsA het maximale effect pas bereikt wordt na 12 weken. Dit resultaat is in tegenstelling met de studies met CsA bij volwassenen, waar het klinisch effect vaak al na 2 weken optreedt. Dit kan mogelijk het effect zijn van de lagere startdosis in de studie van El-Khalawany (2.5 mg / kg vs. 5 mg / kg).

20

25

In de open studie van Berth-Jones et al. resulteerde 6 weken behandeling met CsA 5 mg / kg bij 27 kinderen (2-16 jaar) met ernstig CE in een uitstekend klinisch effect en milde bijwerkingen [Berth-Jones 1996]. In de studie van Harper et al. bij kinderen met ernstig CE (2-16 jaar) werd het effect van continue behandeling (start 5 mg / kg, daarna individuele dosisreductie) gedurende 1 jaar vergeleken met meerdere korte kuren van 12 weken. [Harper 2000] Er bleek geen sprake van verschil in klinisch effect tussen de beide groepen. Herhaalde korte kuren geven een lagere cumulatieve dosis t.o.v. continu gebruik.

30

35

Hernández-Martín et al. voerden een retrospectieve studie uit onder 62 kinderen die in de periode Januari 2009 tot December 2015 werden behandeld met CsA (gemiddelde leeftijd bij start behandeling 8.4 jaar). De behandeling was relatief kort met een mediane duur van 4.6 maanden (range 1.5-21.6). De mediane startdosis was 4.3 mg/kg/dag. Na vier weken behandeling werd het effect 'excellent' genoemd bij 35% van de kinderen, 'goed' bij 29% en 'slecht' bij 36%. De respons was beter bij patiënten zonder eosinofilie (p<0.05). [Hernández-Martín 2016]

40

Garrido Colmenero et al. voerden een 20-weken durende studie uit bij vijf kinderen met ernstig CE (leeftijd 10-14 jaar) waarin ze CsA alleen in het weekend gaven. Alle kinderen werden eerst gedurende een jaar met 5mg/kg/dag CsA behandeld, maar vanwege het risico op toxiciteit bestond de wens om CsA af te bouwen. Op zaterdag en zondag ontvingen de kinderen 5mg/kg. Na 12 en 20 weken werd de SCORAD bepaald: de respons die eerder op de dagelijkse therapie werd gezien bleef bestaan (SCORAD <30). Bij één patiënt (20%) was het toch weer nodig om dagelijks te gaan behandelen. [Garrido Colmenero 2015]

45

50

Sibbald et al. evalueerde retrospectief vijftien kinderen die behandeld werden met CsA in de periode 2000-2013 (gemiddelde leeftijd bij start 11.2 jaar). De mediane behandelduur was 10.9 maanden (range 7-15 maanden); de mediane start dosis was 2.8 mg/kg/dag. Twaalf patiënten (80%) hadden een goed effect op CsA, van wie er vijf patiënten een relapse hadden na een follow up periode van 22.7 maanden. De behandelduur was langer geweest bij patiënten die uiteindelijk geen opvlamming kregen (mediaan 17.7 versus 10.2 maanden, p=0.06). [Sibbald 2015]

55

Bijwerkingen/ veiligheid

De meest voorkomende bijwerkingen die het gebruik van CsA beperken zijn hypertensie en nefrotoxiciteit. Daarnaast zijn er ook verschillende subjectieve bijwerkingen die kunnen leiden tot staken van de behandeling. Veel bijwerkingen die zijn geassocieerd met ciclosporinetherapie zijn dosisafhankelijk en reageren op een verlaging van de dosis (tabel 4).

Tabel 4. Overzicht bijwerkingen ciclosporine

Zeer frequent	Hyperlipidemie, tremor, hoofdpijn, hypertensie, hirsutisme, verstoorde nierfunctie
Frequent	Hyperglykemie, anorexie, hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie, leukopenie, convulsies, paresthesie, flushing, misselijkheid, braken, ongemak van de buik, buikpijn, diarree, tandvleeshyperplasie, maagzweer, abnormale leverfunctie, acne, hypertrichose, myalgie, spierkrampen, pyrexie, vermoeidheid
Incidenteel	Trombocytopenie, anemie, encefalopathie met inbegrip van Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom (PRES), klachten en symptomen zoals convulsies, verwardheid, desoriëntatie, verminderde aanspreekbaarheid, agitatie, slapeloosheid, visusstoornissen, corticale blindheid, coma, parese, cerebellaire ataxie, allergische rash, oedeem, gewichtstoename
Zelden	Hemolytisch uremisch syndroom, micro-angiopathische hemolytische anemie, motorische polyneuropathie, pancreatitis, spierzwakte, myopathie, menstruatiestoornissen, gynaecomastie
Zeer zelden	Oedeem van de optische discus, waaronder papillair oedeem, gepaard gaande met eventuele visusstoornissen secundair aan benigne intracranieële hypertensie

SmPC tekst Neoral® 2015

10

Bijwerkingen beschreven in de RCT's en observationele studies (zie bijlage C voor de evidence tabellen)

Het aantal bijwerkingen varieerde in de bekeken RCT's van 1,0% in de studie van Walgren et al. [Wahlgren 1990] tot 28.2% in de studie van Schmitt et al. [Schmitt 2010] met het aantal ernstige bijwerkingen tot 2,2% in de studie van van Joost et al. [Joost van 1994] Bijwerkingen als misselijkheid, maagirritatie, hypertensie, paresthesie en hypertrichose werden het vaakst gezien. In 9 RCT's werden geen ernstige bijwerkingen beschreven. [Munro 1994, Wahlgren 1992, Granlund 2001, Haeck 2011, Schmitt 2010, Pacor 2004, Zurbriggen 1999, Czech 2000] In 8 RCT's waren er geen uitvallers door de bijwerkingen. [Czech 2000, Harper 1997, Munro 1994, Pacor 2004, Salek 1993, Sowden 1991, Wahlgren 1990, Zurbriggen 1999] Het hoogste aantal uitvallers per week was 2,0% in de studie van Schmitt et al., door een exacerbatie van het CE. [Schmitt 2010]

Bij de langdurige studies die tot nu toe verricht zijn [Granlund 2001, Harper 1997, Zonneveld 1996] en de RCT van Haeck et al. [Haeck 2011] blijkt het bijwerking profiel relatief gunstig en veelal reversibel, en lijkt gebruik van CsA tot een jaar veilig.

18

In de dagelijkse praktijk blijken patiënten veel vaker te stoppen met CsA behandeling dan in klinische studies. In de drug survival analyse van van der Schaft et al. (n=356 patiënten, na 1, 2, 3 en 6 jaar werden nog respectievelijk 34%, 18%, 12% en 4% van de patiënten

behandeld met CsA) vormde bijwerkingen een reden tot stoppen van de therapie bij 22.2%. De meest geziene bijwerkingen waren hypertensie (7.3%), gastro-intestinale klachten (6.4%) en hoofdpijn (4.2%). Oudere leeftijd was geassocieerd met een afgenomen drug survival gerelateerd aan bijwerkingen. [van der Schaft 2015] Met andere woorden: oudere patiënten stakten therapie vaker door bijwerkingen.

In de andere retrospectieve lange termijn studie van Daguzé et al. (n=88 patiënten, gemiddelde behandelduur 8.23 maanden) waren bij datalock 20 patiënten (22.7%) gestopt door bijwerkingen. Gerapporteerde bijwerkingen waren gastro-intestinale symptomen (14.8%), neurologische symptomen (14.8%), arteriële hypertensie (11.3%) en een verhoogd serum creatinine (11.3%). Een hoge start dosering >3.5mg/kg/dag werd in deze studie geassocieerd met een verhoogd risico op stoppen door bijwerkingen (odds ratio 5.86, CI 1.74-27.04; p=0.009). [Daguzé 2017]

In de afgelopen jaren zijn er tevens retrospectieve studies verschenen die zich gefocust hebben op specifieke bijwerkingen van langdurig gebruik van CsA. Van der Schaft *et al* evalueerde het creatinine gehalte van 150 volwassenen die behandeld werden met CsA (mediane behandelduur 280 dagen). Er werd een significant, maar niet klinisch relevante, toename van het serum creatinine gezien na drie weken CsA behandeling vergeleken met baseline. Bij 14.7% werd een toename van meer dan 30% gezien in het creatinine gehalte, maar bij verder follow up was de stijging bij alle patiënten < 30%. [van der Schaft 2015] Garritsen *et al* evalueerden het voorkomen van plaveiselcelcarinomen van de huid bij patiënten die behandeld waren met CsA monotherapie. Een verhoogd risico werd gevonden (Standardized incidence ratio van 25.3) voor het ontwikkelen op een plaveiselcelcarinoom, al is het in deze studie niet duidelijk of dit verhoogde risico in zijn geheel is toe te schrijven aan het gebruik van CsA, omdat sommige patiënten hun plaveiselcelcarinoom ontwikkelden enkele jaren na het staken van de therapie en omdat er geen duidelijk verband werd gezien tussen de duur van de therapie en het risico op het ontwikkelen van een plaveiselcelcarinoom. [Garritsen 2017]

Kinderen

Bijwerkingen die gezien werden in de kinderstudie van Bemanian waren koorts en rillingen (33% IVIG), hirsutisme (12.5% CsA) en herpetische keratoconjunctivitis (12.5% CsA). [Bemanian 2005] Alle bijwerkingen waren reversibel na het staken van de medicatie. De studie van El-Khalawany toonde geen uitval t.g.v. bijwerkingen. [El-Khalawany 2013] Berth-Jones zag in een open studie slechts milde bijwerkingen [Berth-Jones 1996] en in de open studie van Harper et al. werden geen significante veranderingen gezien in gemiddeld serum creatinine en gemiddelde bloeddruk in beide groepen. [Harper 2000] In de studie van Hernandez-Martin werden bij 70% van de kinderen bijwerkingen gevonden: hypertrichose (52%) en tandvleeshypertrofie (22%) werden het meest gezien en waren geassocieerd met een langere behandelduur (p<0.05). Proteïnurie en hypertensie werden niet gezien. Alle bijwerkingen verdwenen binnen een maand na staken van de CsA. [Hernández-Martín 2016] In de studie van Garrido Colmenero et al. toonden bloeddruk en creatinine levels geen afwijkingen. Serum spiegels van CsA werden gemeten op vrijdag en waren lager dan wanneer er continue dagelijkse behandeling met CsA werd gegeven. [Garrido Colmenero 2015] Tot slot hadden bij de studie van Sibbald 6 patiënten (40%) bijwerkingen van CsA (infecties, renale disfunctie, hoofdpijn, maagklachten), van wie vier patiënten de therapie uiteindelijk om die reden moesten staken. [Sibbald 2015]

Dosering

De dosis CsA noodzakelijk voor het induceren van een remissiefase is vaak hoger dan de onderhoudsdosis noodzakelijk voor het onderhouden van de remissie. Over het algemeen wordt gekozen voor een startdosering (5 mg/kg/dag), waarna op geleide van het klinisch beeld zo snel mogelijk, veelal na 3-6 weken, afgebouwd wordt naar een onderhoudsdosis (2.5-3 mg/kg/dag). Afhankelijk van verschillende patiëntfactoren kan eventueel van deze dosering worden afgeweken.

De dagelijkse dosis orale CsA kan het beste in twee doses worden voorgeschreven en op vaste tijdstippen worden ingenomen voor maximaal resultaat. [SmPC tekst; Sidbury 2014]

Behandelduur

5 Het probleem bij relatief kortdurende behandelingen met CsA is het eventueel snel recidiveren van het ziektebeeld, vaak al binnen 2 weken na staken van de behandeling. [Granlund 1995] In de open studie van Berth-Jones [Berth-Jones 1997] waarin 65 patiënten
10 48 maanden met CsA werden behandeld (onderhoudsdosering 2-4 mg / kg) was er een significante afname van ziekteactiviteit gedurende de gehele behandelperiode, en was deze 8 weken na staken (hoewel toename) nog steeds significant verlaagd. Op basis van vier RCT's kan langdurig gebruik van CsA tot een jaar worden aanbevolen. [Granlund 2001, Haeck 2011, Harper 1997, Zonneveld 1996] Bij kinderen is kortdurende behandeling met CsA veilig. [Bemnian 2005, El-Khalawany 2013, Berth-Jones 1996, Harper 2000] Er is nog
15 weinig informatie over de langere termijn (follow-up duur Harper tot 1 jaar) bij kinderen [Harper 2000].

In dagelijkse praktijk blijken langere behandelduur effectief en veilig, mits adequate monitoring gewaarborgd wordt. Het is moeilijk een maximale behandelduur aan te geven. Behandelperiodes van 6-12 weken als crisisinterventie is inmiddels gebruikelijk. De veelal
20 spectaculaire verbetering van het huidbeeld en de jeukklachten maakt het moeilijk de behandeling na een relatief korte periode weer te staken. Het is van belang voor het starten van de behandeling goede afspraken met de patiënt te maken betreffende de behandelduur en het tijdelijk effect van de behandeling. Er zijn geen aanwijzingen dat langdurige behandeling met CsA geassocieerd is met een klinisch relevante toename van het serum
25 creatinine tijdens behandeling en follow-up. [van der Schaft 2015]

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

30 Er bestaan verschillende absolute contra-indicaties voor het gebruik van CsA bij CE. De bekendste zijn een gestoorde nierfunctie en slecht ingestelde arteriële hypertensie. Andere absolute contra-indicaties voor het gebruik van CsA zijn overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de hulpstoffen (zie SmPC tekst), combinatie met producten die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten, combinatie met geneesmiddelen die substraat zijn voor de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne of de organisch-aniontransporteiwitten
35 (OATP) en bij welke verhoogde plasmaconcentraties in verband zijn gebracht met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (bv. bosentan, dabigatranetexilaat en aliskiren), ernstige infecties, maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom), gelijktijdige UVB of PUVA behandeling en vaccinatie met levende vaccins. [SmPC tekst]

40

Relatieve contra-indicaties

Ook gelden de standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA >
45 1000 J/cm² of 150-200 behandelingen). Leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliemie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Houdt rekening met risico's bij gelijktijdige behandeling met nefro- en/of hepatotoxische geneesmiddelen en/of andere immunosuppressiva (zie geneesmiddeleninteracties).

Interacties

50 Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de plasmaspiegel van ciclosporine in belangrijke mate verhogen of verlagen door remming of inductie van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne. De niertoxiciteit moet worden gecontroleerd als ciclosporine wordt gestart in combinatie met werkzame stoffen die de ciclosporinespiegels verhogen of met stoffen met een synergetische nefrotoxische
55 werking. Het gelijktijdig gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet vermeden worden.

Ciclosporine is een remmer van het CYP3A4, de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne en organisch-aniontransporteiwitten (OATP) en kan de plasmaspiegels verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn voor dit enzym en/of transporteiwit. Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine samen met dergelijke geneesmiddelen wordt toegediend of gelijktijdig gebruik moet worden vermeden. Ciclosporine verhoogt de blootstelling aan HMGCoA-reductaseremmers (statines). Bij gelijktijdige toediening met ciclosporine, moet de dosering van de statines worden verlaagd of moet het gebruik van bepaalde statines worden vermeden volgens de aanbevelingen in de productinformatie. De behandeling met statines moet tijdelijk worden onderbroken of stopgezet bij patiënten met symptomen en klachten van myopathie of met risicofactoren die predisponeren voor ernstige nierschade, waaronder nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse. Na het gelijktijdig toedienen van ciclosporine en lercanidipine, was de AUC van lercanidipine verdrievoudigd en de AUC van ciclosporine was met 21% toegenomen. Daarom dient de simultane combinatie van ciclosporine en lercanidipine te worden vermeden. Toediening van ciclosporine 3 uur na lercanidipine gaf geen wijziging van de AUC van lercanidipine, maar de AUC van ciclosporine was met 27% toegenomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze combinatie met een interval van ten minste 3 uur. [SmPC tekst]

Gelijktijdige behandeling met fotherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke fotocarcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Zie het kopje 'Risico's bij een kindwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE'.

Monitoring

Bij voorschrijven van CsA is goede inspectie van de huid (ziekte-ernst en controle voor cutane maligniteit) en bloedcontroles voor de veiligheid noodzakelijk. De werkgroep is van mening dat monitoring het volgende dient in te houden:

- Bij de start en bij ieder vervolgconsult worden de volgende meetinstrumenten sterk aanbevolen: Investigator Global Assessment, IGA (zes-puntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem) en de Numeric Rating Scale (NRS) jeuk (gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10).
- Aanvullend kunnen de EASI, POEM en DLQI gebruikt worden.
- Veiligheidslab: zie monitorschema tabel 5.

Monitoring van de bloedspiegels van CsA wordt niet geadviseerd. Het bepalen van bloedspiegels CsA is wel van toegevoegde waarde als men twijfelt aan de therapietrouw van de patiënt.

Eventuele dosisaanpassing vindt plaats op geleide van klinisch effect of bijwerkingenprofiel.

Bij eenmalige bloeddrukstijging wordt geadviseerd om de meting te herhalen, eventueel via de huisarts. Indien de bloeddrukstijging blijvend is, dient een dosisreductie overwogen te worden of dient een antihypertensivum (bv amlodipine 5 mg) toegevoegd te worden. Bij creatinine stijging > 130% t.o.v. uitgangswaarde dient de meting herhaald te worden binnen 2 weken. Indien er weer een stijging van >130% is, dan is een dosisreductie (met circa 25-50%) geïndiceerd. Wanneer er na de dosisreductie geen daling van het serum creatinine plaatsvindt, moet men de behandeling staken.

Daarnaast is het belangrijk om mogelijke interacties met co-medicatie (cave NSAID's!) met de patiënt te bespreken. Levende vaccins moeten worden vermeden en er moet uitleg gegeven worden over het vermijden van zonexpositie en het risico op het krijgen van infecties. Ook moet de huid gecontroleerd worden op eventuele maligniteiten, met name het plaveiselcelcarcinoom. Check ook op palpabele lymfeklieren. Tot slot dient de huisarts altijd op de hoogte gesteld te worden van een behandeling met CsA.

NB. Onderstaand monitoringschema werd opgesteld n.a.v. een initiatief vanuit de NVDV om de monitoring van MTX en CsA in de verschillende richtlijnen te uniformeren. Onderstaand schema werd opgesteld door de werkgroep 'uniformering monitoringschema's methotrexaat en ciclosporine' in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR).

5

Tabel 5. Monitoringsschema behandeling met CsA bij CE

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhoudsdosering (elke 3-6 mnd)	1x per jaar
		afh. van start dosering 4 wkn	8 wkn	12 wkn		
IGA en NRS jeuk*	x	x	x	x	x	
Bloeddruk	x	x	x	x	x	
Bloedonderzoek						
Hb, leukocyten, thrombocyten	x			x	x	
leukocyten differentiatie	x			x	x	
ALAT	x			x	x	
kalium	x			x	x	
serum creatinine	x	x	x	x	x	
lipiden	x			x		x
Urinesediment**	x					
HIV***	x					
HBV / HCV	x					
Zwangerschap**	x					
<i>Grenswaarden: Leucocyten <3,0 x 10⁹/L; Thrombocyten <100 x 10¹²/L; ALAT >2x de bovengrens van normaalwaarden --> en overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine > 130% boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosis aan te passen.</i>						

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

**Standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie. NB Ciclosporine kan zo nodig veilig gegeven worden in de zwangerschap, i.o.m./ onder begeleiding gynaecoloog/kinderarts

*** Uitvragen bij intake, testen op indicatie.

Op indicatie: Mg (bij spierkrampen)

10

Conclusies

Niveau 1	CsA is effectief bij volwassen patiënten met matig-ernstig tot ernstig CE. A1 Roekevisch 2014, Schmitt 2007
Niveau 2	Er zijn voldoende aanwijzingen dat CsA voor een behandelperiode tot 1 jaar veilig gegeven kan worden bij volwassenen. B Sowden 1991, Salek 1993, Zonneveld 1996, Harper 2000, Granlund 2001, Haeck 2011, Munro 1994 C Van der Schaft 2015, Daguzé 2017
Niveau 2	Er zijn voldoende aanwijzingen dat CsA voor een behandelperiode tot 1 jaar effectief en veilig gegeven kan worden bij kinderen >2 jaar met ernstig CE. B Harper 2000, Bemanian 2005, El-Khalawany 2013

15

Overige overwegingen

CsA is in Nederland als enig systemisch immunosuppressivum geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE. De werkzaamheid en veiligheid is aangetoond in korte termijn studies met in totaal een groot aantal patiënten. Er zijn de laatste jaren steeds meer studies verschenen met langere termijn follow-up (>24 weken en > 1 jaar). Dagelijkse praktijk studies (ook in grote patiëntengroepen tot 356 patiënten) laten zien dat CsA overwogen worden voor lange termijn behandeling (> 1 jaar). Een maximale behandelduur kan niet aangegeven worden, Voorwaarde voor lange termijn behandeling is het consequent blijven vervolgen (1x/3 maanden) van bloeddruk, laboratoriumonderzoek (nierfunctie) en inspectie op huidmaligniteiten.

Generieken van Neoral® hebben een andere samenstelling dan de spécialité en kunnen daardoor minder effectief zijn.

(Zie ook de 'Kennislacunes' in bijlage F).

Aanbevelingen

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

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

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

Literatuur

- Bermanian MH, Movahedi M, Farhoudi A, Gharagozlou M, Seraj MH, Pourpak Z et al. High doses intravenous immunoglobulin versus oral cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis. Iran J Allergy Asthma Immunol 2005; 4(3):139-43.
- Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, Cork MJ, Bleehen SS, Salek MS, Allen BR, Smith S, Graham-Brown RA. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. J Am Acad Dermatol. 1996 Jun;34(6):1016-21.
- Berth-Jones J, Graham-Brown R, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. Br J Dermatol 1997; 136: 76-81
- Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. J Am Acad Dermatol 2000; 42(4):653-9.
- Daguzé J, Aubert Hm, Bernier C, et al. A monocentric retrospective cohort of patients with severe atopic dermatitis treated with cyclosporine A in daily practice. Acta Derm Venereol 2017; 8: 955-956.
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. Eur J Pediatr. 2013 Mar;172(3):351-6.
- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl

- Garrido Colmenero C, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Oral cyclosporine weekend therapy: a new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015;32:551-2.
- Garritsen FM, van der Schaft J, van den Reek JM, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with oral immunosuppressive drugs. *Acta derm venerol* 2017; 97(6): 724-730.
- Granlund H, Erkkö P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(1):22-7.
- Granlund H, Erkkö P, Sinisalo M, Reitaom S. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol* 1995;132:106-112.
- Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(2):562-569.e3.
- Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Buijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun;64(6):1074-84.
- Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B, et al. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. Efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017' (5):837-842.
- Haeck IM, Knol MJ, Ten BO, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Buijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(6):1074-84.
- Harper J. Cyclosporin a (Neoral®) therapy for childhood atopic dermatitis. Abstract. The 19th World Congress of Dermatology 15-20 June, 1997 Sydney, Australia 204. *Australasian Journal of Dermatology* 1997; 38:13.
- Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.
- Jin SY, Lim WS, Sung NH, et al. Combination of glucosamine and low-dose cyclosporine for atopic dermatitis treatment: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel clinical trial. *Dermatol Ther* 2015;28:44-51.
- Joost van T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994;130:634-40.
- Koppelhus U, Poulsen J, Grunnet N, et al. Cyclosporine and extracorporeal photophoresis are equipotent in treating severe atopic dermatitis: a randomized cross-over study comparing two efficient treatment modalities. *Fron Med (Lausanne)* 2014;1:33
- Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994; 130(3):376-80.
- NVDV Richtlijn Psoriasis 2017: via www.nvdv.nl
- Pacor ML, Di LG, Martinelli N, Mansueto P, Rini GB, Corrocher R. Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4):639-45.
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438
- Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1993; 129(4):422-30.
- van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:1621-7.
- van der Schaft J, van Zuilen AD., Deinum J, et al. Serum creatinine leves during and after long-term treatment with cyclosporine A in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Verereol* 2015;95(8)963-7.
- Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21:606-19.
- Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010; 162(3):661-8.

- Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015;32:36-40.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49
- 5 - SmPc teksten: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl
- Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY et al. Double-blind, controlled, cross-over study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338(8760):137-40.
- 10 - Wahlgren CF, Scheynius A, Hagermark O. Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1990; 70(4):323-9.
- Zonneveld IM, De Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 1996; 135 Suppl 48:15-20.
- 15 - Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kagi MK. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. Aa double-blind, single-centre, cross-over pilot study. *Dermatology* 1999; 198(1):56-60

CONCEPT

Azathioprine (AZA) (2018)

Wat is de effectiviteit van azathioprine bij de behandeling van CE?

5 Inleiding

Azathioprine (AZA) heeft cytotoxische en immunosuppressieve effecten via remming van de de-novo-purinesynthese (purine analoog). AZA is niet geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE in Nederland maar wordt voor deze indicatie wel regelmatig off-label voorgeschreven.

10

Wetenschappelijke onderbouwing

Effectiviteit

Volwassenen

15

Voor deze paragraaf is, behalve van de resultaten van de search (zie inleiding van dit hoofdstuk), ook gebruik gemaakt van de systematische review van Roekevisch et al. en de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents' [Sidbury 2014] en 5 observationele studies.

20

De systematische review van Roekevisch et al. beschreef 3 RCT's die over AZA zijn verschenen, allen bij volwassen patiënten. [Roekevisch 2014] Twee RCT's vergeleken AZA met placebo [Berth-Jones 2002, Meggitt 2006] en één RCT maakte een vergelijking met MTX [Schram 2011]. Ook werden de 2- en 5-jarige vervolgdagna van de studie van Schram et al. bekeken. [Gerbens 2017, Roekevisch 2018]

25

De trials hebben een follow-up duur tot 24 weken en zijn van gemiddelde methodologische kwaliteit. Samengevat was AZA effectiever dan placebo met een gemiddelde verbetering van SASSAD van 26% [Berth-Jones 2002] en 37% [Meggitt 2006] na 12 weken.

30

Berth-Jones et al. onderzochten in een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde cross-over studie 37 volwassen patiënten met ernstig CE, gepaard gaande met een ernstige belemmering van de kwaliteit van leven. [Berth-Jones 2002] De interventiegroep werd gedurende 3 maanden behandeld met 2.5mg / kg / dag AZA. Behandeling leidde tot een significante afname van de SASSAD-score (van 39.7 naar 29.6) in tegenstelling tot nauwelijks effect van placebobehandeling (van 33.6 naar 32.6). Tevens was er significante afname van jeuk en slaapstoornissen tijdens de perioden van AZA gebruik in vergelijking met de uitgangssituatie (getallen onbekend), een verbetering die niet werd gezien bij gebruik van placebo. Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van de gegevens aangezien er veel uitvallers waren (totaal 16 (43%), waarvan 12 (32.4%) in de AZA groep), de meesten vanwege non-compliance.

40

Meggitt et al. verrichtten een dubbelblinde, placebogecontroleerde parallel groep studie bij 63 volwassen patiënten met ernstig CE: 42 patiënten kregen AZA, 21 patiënten placebo. [Meggitt 2006] Er werd gekozen voor een dosisregime o.b.v. TPMT activiteit: 2.5 mg / kg bij normale activiteit, 1.0 mg / kg bij heterozygote. Na 12 weken was er een gemiddelde daling van 37% in de SASSAD score in de AZA groep vergeleken met 20% verbetering in de placebo groep, met een drop-out rate van 15% vs. 35%. Patiënten met heterozygote voor TMTP (en lagere onderhoudsdosis AZA) hadden een vergelijkbare respons op AZA als patiënten met een normale TMTP. Geen van de patiënten ontwikkelden myelotoxiciteit. Misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking (bij 51% van AZA groep), waarvoor bij 7 patiënten dosisreductie werd toegepast. Er werd geen rebound gezien na het staken van AZA.

50

55

In de studie van Schram et al. werd AZA vergeleken met MTX en bleken beide even effectief. [Schram 2011] In deze gerandomiseerde gecontroleerde studie werd bij 42 volwassen patiënten met ernstig CE het effect van AZA (1.5-2.5 mg / kg / dag) vergeleken met MTX (10-22.5 mg / week). Na 12 weken was er een afname van de ernst van het CE

(SCORAD) van 39 % in de AZA groep vergeleken met 42% in de MTX groep (niet significant verschil t.o.v. elkaar). In beide groepen trad het klinisch effect pas na een aantal weken op. In 12 weken follow-up continueerden 16 patiënten (84%) de behandeling met AZA, met bij 24 weken een SCORAD-reductie van 43%. Vanwege het hoge aantal patiënten dat de

5

behandeling continueerde kon eventuele rebound na staken niet worden geëvalueerd. De meest voorkomende bijwerkingen in de AZA groep waren infecties (64%), gastro-intestinale bijwerkingen (59%) en afwijkingen in het bloedbeeld (77%). Tevens was er een stijging van de leverenzymen in 36% van de patiënten. Vanwege bijwerkingen werd bij 2 patiënten de behandeling gestaakt, bij 2 patiënten werd de dosis gereduceerd.

Roekevisch et al. en Gerbens et al. vergeleken als vervolg op bovenstaande studie van Schram et al. de, respectievelijk, 2- en 5-jaar follow up van AZA en MTX. De studies tonen aan dat AZA en MTX op de langere termijn geschikte en veilige opties voor de behandeling van volwassenen met ernstige CE [Roekevisch 2018, Gerbens 2017]. Voor de follow up studies werden 35 patiënten, van de originele 42 geïnccludeerde patiënten, meegenomen

10

15

20

25

Lee et al. analyseerden retrospectief 20 patiënten met CE die behandeld werden met AZA tussen December 2009 en Januari 2011. De startdosis AZA was 100mg/dag; gemiddelde behandelduur was 22.2 weken. Acht patiënten hadden een rescue behandeling met orale prednison nodig gedurende de AZA therapie. De EASI score verbeterde van 26.12 naar 15.15 ($p < 0.017$); VAS jeukscore verbeterde van 7.35 naar 4.10 ($p < 0.001$); VAS slaapproblemen verbeterde van 6.55 naar 3.10 ($p < 0.001$). In 55% van de patiënten (11/20) werd het klinische effect, gemeten middels de IGA score, excellent genoemd. Na het staken van de therapie bleek het CE acceptabel onder controle met lokale therapie eventueel aangevuld met antihistaminica bij 9 patiënten (45%). Er werden geen bijwerkingen gezien. [Lee 2015]

30

35

Thomsen et al. voerden een retrospectieve studie uit en evalueerde het gebruik van AZA bij patiënten met CE, die voorheen nog niet behandeld waren met andere orale immunosuppressiva dan prednison, tussen 1 Januari 2008 en 31 December 2012. Zestig patiënten werden geëvalueerd. AZA dosering varieerde van 25 tot 200mg/dag. Na 1 jaar werd 52% van de patiënten nog behandeld óf waren zij gestopt in verband met een significante verbetering van het eczeem. Negen patiënten (15%) waren gestopt in verband met ineffectiviteit; 12 patiënten (20%) door bijwerkingen (voornamelijk gastro-intestinaal) en 8 patiënten (12%) waren gestopt door persoonlijke zorgen over de veiligheid van de therapie of omdat zij niet regelmatig op controle afspraken verschenen. In het tweede jaar stopten nogmaals 10 patiënten: drie door verbetering van CE, twee door ineffectiviteit, één door bijwerkingen en vier door zorgen over de veiligheid of het niet op controle afspraken verschijnen. De overgebleven tien patiënten werden >2 jaar behandeld; acht van hen ervoer langdurige remissie en twee patiënten stakten uiteindelijk door labafwijkingen en bijwerkingen. [Thomsen 2015]

40

45

50

Van der Schaft et al. voerden een retrospectieve drug survival analyse uit bij patiënten met CE die tussen 1995 en December 2013 werden behandeld met AZA of met enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) in het UMC Utrecht en het UMC Groningen. [van der Schaft 2016] Vierennegentig patiënten die behandeld waren met AZA (mediane behandelduur 180 dagen, range 4-1095) werden geëvalueerd. Na 1, 2 en 3 jaar waren de percentages van patiënten die nog AZA gebruikten 44%, 26% en 14%. Vierentwintig patiënten (25%) werden nog behandeld met AZA op het moment van data lock in december

55

2013. 'Eczeem onder controle' was de reden voor het stoppen van de therapie in 6%, 21% en 44% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. Bijwerkingen waren de redenen voor het stoppen van de therapie in 40%, 44% en 47% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. Ineffectiviteit was de reden voor het stoppen van de therapie in 23%, 36% en 41% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. De algemene drug survival ($p=0.04$) en de aan bijwerkingen gerelateerde drug survival ($p=0.01$) was minder goed in AZA dan bij EC-MPS. De aan ineffectiviteit gerelateerde drug survival liet een trend zien van betere drug survival voor AZA dan voor EC-MPS. Er werden geen significante verschillen gezien tussen de aan 'eczeem onder controle' drug survival tussen AZA en EC-MPS. (Zie ook onderdeel mycofenolzuur, waar deze studie ook besproken wordt). [van der Schaft 2016]

Er zijn nog twee kleine observationele studies van Lear et al. en Buckley et al. gevonden die niet zijn meegenomen in de evidence tabellen omdat ze geen meerwaarde hebben. Voor de volledigheid worden ze hier toch genoemd. In deze studies werd een goed effect van azathioprine gezien. In de studie van Lear et al. werden 26 van de 35 behandelde patiënten gevraagd naar het effect van AZA waarbij bleek dat 18 van hen dit na 4 weken als goed beschouwden. [Lear 1996] Helaas werd geen definitie van "goed effect" gegeven. Wel leidde bij 3 patiënten gastro-intestinale bijwerkingen van dusdanige ernst in deze studie tot staken van de AZA. Buckley et al. vonden een uitstekend of goed effect bij 8 van de 10 volwassenen met CE. [Buckley 1998]

Kinderen

Er zijn vijf observationele studies verschenen naar AZA bij kinderen [Caufield 2013, Waxweiler 2011, Hon 2009, Murphy 2002, Fuggle 2015]. Tot op heden werden er geen RCT's verricht bij kinderen. [Roekevisch 2014]

Caufield et al. onderzochten het effect van AZA bij 12 kinderen met ernstig CE in een prospectieve open studie van 12 weken. [Caufield 2013] Er werd een duidelijke klinische verbetering gemeten (SCORAD) bij 11 / 12 kinderen. De bijwerkingen waren over het algemeen mild, geen van de kinderen hoefde de behandeling te staken.

Waxweiler et al. beschreven 28 kinderen met ernstig CE (3-17 jaar) die behandeld zijn met AZA met een gemiddelde behandelduur van 13 maanden. [Waxweiler 2011] De dosis werd aangepast o.b.v. de TMTP activiteit (normaal TMTP tot 3 mg / kg, bij heterozygote tot 1 mg / kg. Het behandeldeffect werd verdeeld in 3 categorieën: een significante verbetering (bij 17 / 28 kinderen, 61%), enige verbetering (6 / 28 kinderen, 21%) en geen verbetering (5 / 28 kinderen, 18%). Bij 25% van de kinderen traden laboratoriumafwijkingen op (leverfunctie stoornissen en afwijkingen in bloedbeeld), waarvoor de dosis aangepast moest worden. De meest voorkomende bijwerking waren huidinfecties (16 / 28 kinderen, 57%). De kinderen die reageerden op de behandeling bemerkten de eerste klinische verbetering na een gemiddelde behandelduur van 5.3 weken.

In een open studie bij 17 kinderen (gemiddeld 16,1 jaar) onderzochten Hon et al. het klinisch effect van AZA na 1, 3 en 6 maanden. [Hon 2009] De onderhoudsdosis werd bereikt na 4-8 weken en varieerde van 1.2-3.5 mg / kg / dag (mediaan 2.4 mg / kg / dag). Na 3 maanden werd er een significante daling gezien (tov baseline) van de (objectieve) SCORAD, het percentage aangedane huid en de jeuk-score, met nog een verdere verbetering na 6 maanden. Er bleek tevens een significante daling van het serum totaal IgE en het S.Aureus dragerschap na 3 en 6 maanden tov baseline. In 1 patiënt werd de behandeling gestaakt i.v.m. onvoldoende effect. Bij sommige patiënten was er sprake van milde laboratorium afwijkingen, zoals een verhoogd bilirubine gehalte of een verhoogd alanine-aminotransferase gehalte. Alle waarden waren reversibel na het staken van de AZA.

Murphy et al. onderzochten 48 kinderen met een ernstig therapieresistente CE, bij wie in de beginfase bij 23 kinderen tevens systemische steroïden werden gegeven, en bij enkelen orale PUVA. [Murphy 2002] Deze additionele therapieën konden in alle gevallen worden gestopt, en na 3 maanden was er bij 28 kinderen een uitstekend effect (>90% verbetering in

ernst), bij 13 een goed effect (60-90% verbetering in ernst), en bij 7 onvoldoende effect (<60% verbetering). Er waren geen of nauwelijks bijwerkingen (zie bijlage C).

5 Fuggle et al. evalueerden 186 kinderen (gemiddelde leeftijd bij start AZA 9.4 jaar) die in de
 periode 2006 tot 2012 werden behandeld met AZA. De gemiddelde behandelduur was 2.14
 jaar. [Fuggle 2015] De aandacht in deze studie ging vooral uit naar monitoring van
 bijwerkingen en labafwijkingen; dit werd geëvalueerd in een beperkte studie periode van
 2010-2012. Binnen deze periode werden 82 kinderen (gemiddelde leeftijd bij start 8.3 jaar)
 10 behandeld met AZA. Bloedafwijkingen werden gezien bij 33 kinderen (40%), vooral
 bloedbeeld en leverfunctie afwijkingen. In twee van deze kinderen was staken van de
 therapie nodig; bij vijf kinderen werd de AZA therapie kortdurend onderbroken en bij twee
 kinderen was een dosisreductie nodig. Gemiddelde tijd tot het ontwikkelen van bijwerkingen
 was 0.46 jaar na starten van de AZA. Klinische bijwerkingen werden gezien bij 16 kinderen
 15 (20%), meestal virale huidinfectie (wratten, mollusca). In drie patiënten werd de AZA therapie
 gestaakt in verband met de klinische bijwerkingen (hoofdpijn, recidiverende herpes labialis,
 recidiverende luchtweginfecties). [Fuggle 2015]

Bijwerkingen/ veiligheid

Tabel 6. Overzicht bijwerkingen azathioprine

Zeer frequent	virale, bacteriële en schimmelinfecties bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan en die azathioprine krijgen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen, beenmergdepressie, leukopenie
Frequent	Trombocytopenie, misselijkheid
Incidenteel	virale, bacteriële en schimmelinfecties, anemie, overgevoeligheidsreacties, pancreatitis, cholestase en verslechtering van leverfunctietesten
Zelden	neoplasmen, inclusief lymfoproliferatieve aandoeningen, huidkankers (melanomen en non-melanomen), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en "in situ"-baarmoederhalskanker, acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom, agranulocytose, pancytopenie, aplastische anemie, megaloblastische anemie, erytroïde hyperplasie, levensbedreigende leverschade, alopecia
Zeer zelden	gevallen van PML, geassocieerd met JC-virus, zijn gemeld na gebruik van azathioprine in combinatie met andere immunosuppressieve middelen, hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD), bij gebruik in combinatie met anti-TNF-middelen, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, reversibele pneumonitis, colitis, diverticulitis en darmperforatie gerapporteerd bij de transplantatiegroep patiënten, ernstige diarree bij de patiëntengroep met inflammatoire darmziekten

20 Bron: SmPC tekst 2017

Bijwerkingen in de beschreven studies

Qua veiligheid varieerde het aantal bijwerkingen in de studies tussen 5.6% [Meggitt 2006] en 22.9% [Schram 2011]. Afwijkingen in het bloedbeeld zoals lymfocytopenie werden het vaakst

gezien. Het percentage uitvallers per week ten gevolge van bijwerkingen varieerde tussen 0.2% [Schram 2011] en 0.4%. [Meggitt 2006] Er werden (ook na 24 weken) geen ernstige bijwerkingen beschreven.

5 In de open studies lag het percentage bijwerkingen hoger. De studie van Lee toonde geen bijwerkingen [Lee 2015], maar in de studie van Thomsen stopten 12 patiënten (20%) in het eerste jaar van behandeling door bijwerkingen (voornamelijk gastro-intestinaal) [Thomsen 2015]. In de studie van van der Schaft vormden bijwerkingen (niet genoemd welke) de reden voor het stoppen van de therapie in 40%, 44% en 47% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. [van der Schaft 2016]

10

TPMT

Als bijwerking bij het gebruik van AZA kan beenmergsuppressie optreden. Myelosuppressie kan grotendeels voorspeld worden door tevoren een fenotypering of genotypering van het thiopurine methyltransferase (TPMT) te bepalen. De TPMT-activiteit is genetisch bepaald. 15 Homozygotie voor het lage-activiteit allel komt bij 0.3% van de bevolking voor (TPMT < 2 nmol / g.Hb / uur (Nederlandse referentiewaarde, Universitair Medisch Centrum Groningen) [Kroplin 1998]. Dit gaat vaak gepaard met acute beenmergsuppressie direct na inname van AZA vanwege accumulatie van 6-thioguanine nucleotiden (6-TGN). [Murphy 2002] Bij deze patiënten wordt het gebruik van AZA afgeraden. Bij 11% van de bevolking is er heterozygote 20 voor het lage-activiteit allel. Bij deze groep patiënten wordt een verlaagde dosering van AZA geadviseerd. Ook op basis van de RCT van Meggit et al. lijkt het aangewezen de dosis AZA op de TPMT activiteit af te stemmen om myelosuppressie te beperken. [Meggitt 2006]

25 Het AZA metabolisme is erg complex en uitgebreid. [Al Hadity 2005] De laatste jaren is hier steeds meer onderzoek naar gedaan en steeds meer over bekend. Naast TPMT zijn meerdere enzymen betrokken bij de omzetting van AZA in de verschillende werkzame metabolieten. Dat betekent dat het meten van TPMT niet alle myelotoxiciteit en niet het risico op overige bijwerkingen zal voorspellen. Ook kan de TPMT activiteit licht veranderen gedurende de behandeling. Voorts kan toxiciteit bepaald worden door interactie met andere 30 medicatie. De voorschrijver dient zich hiervan bewust te zijn. Het op regelmatige basis controleren van het bloedbeeld blijft van essentieel belang.

De laatste jaren is er, vooral bij patiënten met chronische darmziekten maar ook bij andere (huid)aandoeningen, steeds meer ervaring met het meten van de twee belangrijkste 35 metabolieten van AZA: 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) en methylated-6-methyl-mercaptopurine (6-MMP). 6-TGN zorgt voor het immunosuppressieve effect, maar te hoge waarden (boven 350) zijn een risico voor myelotoxiciteit. Hoge waarden van 6-MMP (boven 5700) vormen een risico voor het ontwikkelen van leverfunctiestoornissen en subjectieve bijwerkingen. Het meten van deze metabolieten kan inzicht geven in het AZA metabolisme van de individuele patiënt. Omdat deze metingen kostbaar zijn en niet in alle ziekenhuizen 40 kunnen worden uitgevoerd, adviseert de werkgroep niet om dit standaard te meten. Maar in het geval van onverklaarbare bijwerkingen of het uitblijven van effectiviteit bij een adequate AZA dosering, kan het meten van de metaboliet spiegels van toegevoegde waarde zijn.

45 Wanneer er voor wordt gekozen om voorafgaand aan de AZA behandeling geen TPMT activiteit of genotypering te bepalen, is het essentieel om op regelmatige basis het bloedbeeld te controleren alvorens de dosering AZA wordt opgehoogd (bij voorkeur elke week gedurende de eerste maand).

Dosering

50 Vanwege de valkuilen m.b.t. beenmergsuppressie alsmede wegens frequent voorkomende intestinale intolerantie wordt aangeraden om eerst gedurende 2 weken op proef een lage dosis (50 mg / dag) te geven, met na 1 en 2 weken controle van het bloedbeeld. [Siegel 2005] Als het geneesmiddel wordt verdragen kan vervolgens bij een TPMT-waarde in het normale bereik de dosis worden opgehoogd naar 2-2.5 mg / kg / dag en bij intermediaire 55 waarden naar 1–1.5 mg / kg / dag. [Al Hadithy 2005; Siegel 2005] Vervolgens dient gecontroleerd te worden op eventuele myelosuppressie 2, 4 en 8 weken na overgang op de therapeutische dosis. Daarna kan iedere 3 maanden worden gecontroleerd. Ook als TPMP-waarde niet bekend is kan de dosis worden opgehoogd naar 2-2,5mg/kg per dag op

voorwaarde dat het bloedbeeld gedurende 2 weken na dosisverhoging 1x per week gecontroleerd wordt (zie tabel 7).

De dosis AZA kan worden uitgesloten, maar mag ook abrupt gestopt worden.

5

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

10 Absolute contra-indicaties voor het gebruik van AZA zijn overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen (zie SmPC tekst), ernstige infecties, vaccinatie met levende vaccins, zwangerschap, het geven van borstvoeding en een actieve kinderwens (zowel man als vrouw, tot 3 maanden na de behandeling met AZA). [SmPC tekst; Sidbury 2014]

15 Relatieve contra-indicaties

Ook gelden de standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J/cm² of 150-200 behandelingen). Leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliemie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Houdt
20 rekening met risico's bij gelijktijdige behandeling met nefro- en/of hepatotoxische geneesmiddelen en/of andere immunosuppressiva (zie geneesmiddeleninteracties).

Interacties

25 Gelijktijdige toediening van ribavirine en AZA wordt niet aangeraden, omdat ribavirine de werkzaamheid van azathioprine kan verlagen en de toxiciteit ervan kan verhogen. Ook rifampicine kan de werkzaamheid van AZA verlagen (hepatotoxisch). Zo mogelijk dient de gelijktijdige toediening van cytostatica of van middelen met een mogelijke remmende werking op het beenmerg te worden vermeden. Bij de toediening van levende vaccins bestaat het
30 risico op ernstige, mogelijk fatale infecties. Allopurinol versterkt de werking en de toxische effecten van AZA, wat kan leiden tot een beenmergdepressie en pancytopenie. De kans op myelosuppressie neemt toe bij de combinatie met ACE remmers, trimetroprim / sulfamethoxazol, cimetidine, indometacine en aminosalicylzuurderivaten (zoals mesalazine en sulfasalazine) (de laatste vooral bij patiënten met een deficiëntie van het enzym TPMT).
35 Bij gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva of infliximab dient rekening te worden gehouden met overmatige immunosuppressie. Bij een combinatie met clozapine is een verhoogd risico op agranulocytose. Bij een combinatie met antistollingsmiddelen dient de stolling nauwlettend gevolgd te worden, omdat AZA het anticoagulerend effect kan remmen, waardoor hogere doses anticoagulantia nodig kunnen zijn. [SmPC tekst; Sidbury 2014]

40 Gelijktijdige behandeling met fotherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA-schade en mogelijke fotocarcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

45 Zie het kopje 'Risico's bij een kinderwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE'.

Monitoring

50 Bij voorschrijven van AZA is goede inspectie van de huid (ziekte-ernst en controle voor cutane maligniteit) en bloedcontroles voor de veiligheid noodzakelijk. De werkgroep is van mening dat monitoring het volgende dient in te houden:

- Bij de start en bij ieder vervolgconsult worden de volgende meetinstrumenten sterk
aanbevolen: Investigator Global Assessment, IGA (zes-puntschaal: 0 = geen eczeem, 1
= bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer
55 ernstig eczeem) en de Numeric Rating Scale (NRS) jeuk (gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10).
- Aanvullend kunnen de EASI, POEM en DLQI gebruikt worden.

- Veiligheidslab: zie monitorschema tabel 8.

5 NB Het bepalen van TPMT is niet altijd mogelijk en de bepaling duurt lang. TPMT genotypering kan worden aangevraagd bij het Erasmus MC. Indien er gestart wordt met de
 10 behandeling met AZA, zonder dat de TPMT waarde bekend is, begin dan met een proefdosering (zie kopje doseringen) en controleer het bloedbeeld op regelmatige basis. Ook bij patiënten met een lage TPMT enzym activiteit wordt AZA in lage doses gegeven. Daarbij zijn ook frequente laboratorium controles nodig om bijwerkingen op het beenmerg tijdig op te kunnen werken en dosis aanpassingen te kunnen doen (zie tabel 8). Let op dat andere laboratoria hun eigen referentiewaarden kunnen hebben die afwijken van de in tabel 7 genoemde.

Tabel 7. TPMT activiteit en gerelateerde AZA dosis

Groepen	TPMT activiteit* (nmol / g.Hb / uur)	Advies maximum dosis na proefbehandeling 2 weken (mg / kg)
Geen activiteit (homozygote mutatie)	<2	Niet gebruiken
Lage activiteit (heterozygoot)	2-37.5	1
Normale activiteit (homozygoot wild type)	>37.5	2.5-3
Onbekende activiteit*		2-2.5

15 *Bij (nog) onbekende TPMT activiteit kan de dosis, na proefdosering, worden opgehoogd naar maximaal 2-2,5mg/kg per dag, op voorwaarde dat er tijdens de proefperiode 1x per week controle van bloedbeeld plaatsvindt, en ook wekelijks gedurende de eerste 2 weken na dosisverhoging.

Tabel 8. Monitoringsschema behandeling met AZA bij CE, bij normale TPMT waarden

Parameter	Bij intake	Vervolg consult	1 en 2 weken na proef dosering**	Periode in weken			Tijdens onderhouds-dosering (elke 3 mnd.)
				4	8	12	
IGA en NRS*	x	x		x	x	x	x
TPMT (optioneel)**	x						
Bloedonderzoek***	x		x	x	x	x	x
Levertesten****	x		x	x	x	x	x
Serum creatinine	x			x	x	x	x
HIV	x						
HBV/HCV	x						
Zwangerschap en vaderwens*****	x						

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

20 ** Bij lage TPMT activiteit: na 1 en 2 weken proefdosis, daarna na 2, 4 en 8 weken, en vervolgens elke 3 maanden. Bij onbekende TPMT geldt hetzelfde schema, maar ook wekelijks gedurende de eerste 2 weken na dosisverhoging.

*** Erythrocyten, leukocyten en leukocyten differentiatie, trombocyten

**** ALAT, gamma-GT

25 ***** Bespreek voorafgaand aan de behandeling de kinderwens bij vrouwelijke en mannelijke patiënten. Bij twijfel over zwangerschap: een zwangerschapstest uitvoeren.

Conclusies

Niveau 1	AZA is effectief en veilig op de korte termijn bij volwassen patiënten met ernstig CE. Het klinisch effect treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op. A1 Roekevisch 2014 A2 Meggit 2006, Schram 2011 B Berth-Jones 2002 C Lee 2015, Thomsen 2015, van der Schaft 2016
Niveau 3	AZA is effectief en veilig op de korte termijn bij kinderen > 2 jaar met ernstig CE. C Caufield 2013, Waxweiler 2011, Hon 2009, Murphy 2002, Fuggle 2015
Niveau 3	Lange termijn studies (>24 weken) voor het gebruik van AZA bij patiënten met CE zijn schaars. Ook op lange termijn kan AZA effectief zijn. Over de lange termijn veiligheid van AZA zijn onvoldoende gegevens. C Thomsen 2015, van der Schaft 2016, Védie 2016 D Mening werkgroep

5 Overige overwegingen

AZA is in tegenstelling tot CsA niet geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE in Nederland. Indirecte vergelijkingen suggereren dat de werkzaamheid van AZA lager is dan die van CsA.

10 Er zijn de laatste jaren steeds meer studies verschenen met langere termijn follow-up (>24 weken en > 1 jaar) bij de behandeling van volwassenen met ernstig CE. Tijdens het richtlijnproces, na de vernieuwde search, verschenen in 2018 nog twee publicaties. In deze 2 studies worden de 2 jaars [Roekevisch 2018] en 5 jaars [Gerbens 2018] follow up data beschreven van de al eerder beschreven studie van Schram et al, waarin in een gerandomiseerde trial methotrexaat werd vergeleken met azathioprine. De conclusies van
15 deze studies, hoewel met kleine patiënten aantallen, sluiten aan bij de eerdere conclusies van Schram et al. en andere publicaties, dat zowel azathioprine als methotrexaat effectief kunnen zijn voor de lange termijn behandeling (>1 jaar) van CE (SCORAD reductie na 5 jaar 53% bij MTX en 54% bij AZA.). [Gerbens 2018]

20 Een maximale behandelduur kan niet aangegeven worden, Voorwaarde voor lange termijn behandeling is het consequent blijven vervolgen (1x/3 maanden) van bloedbeeld, lever- en nierwaarden en inspectie op huidmaligniteiten. Vanuit studies bij inflammatoire darmziekten is bekend dat het gebruik van thiopurines (waaronder azathioprine) een verhoogd risico geeft op lymfomen.

25 (Zie ook de 'Kennislacunes' in bijlage F).

Aanbevelingen

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

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

In het algemeen wordt aanbevolen te starten met een proefdosis van 50 mg / dag. Intensieve controle van bloedbeeld is noodzakelijk. Dosis verhoging o.b.v. subjectieve klachten en bloedbeeld.

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

Literatuur

- 5 - Al Hadithy AFY, de Boer NKH, Derijks LJJ, Escher JC, Mulder CJJ, Brouwers JRB. Thiopurines in inflammatory bowel disease: pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Digestive Liver Dis* 2005;37:282-97.
- Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Dermatol* 2002; 147(2):324-30.
- 10 - Buckley DA, Baldwin P, Rogers S. The use of azathioprine in severe adult eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:137-140.
- Caulfield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jan;68(1):29-35.
- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
- 15 - Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD et al. Methotrexate and azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year follow up study of a randomised controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018 Jun;178(6):1288-1296.
- Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(3):141-5.
- 20 - Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, et al. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:108-14.
- Kroplin T, Weyer N, Gutsch S, Iven H. Thiopurine S-methyltransferase activity in human erythrocytes: a new HPLC method using 6-thioguanine as substrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:265-71
- 25 - Lear JT, English JS, Jones P, Smith AG. Retrospective review of the use of azathioprine in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:642-643.
- Lee H, Shin JU, Lee KH. The clinical efficacy of azathioprine in Korean patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2015;774-5.
- 30 - Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9513):839-46.
- Murphy L, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147:308-315.
- 35 - NVDV Richtlijn Psoriasis 2017: [via www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl)
- Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, Barbarot S, et al. *Br J Dermatol* 2013;169:901-9
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438
- 40 - Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of Methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2011; 128(2):353-9.
- Thomsen SF, Karlsmark T, Clemmensen KK, et al. Outcome of treatment with azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year retrospective study of adult patients. *Br J Dermatol*
- 45 - 2015;172:1122-4.
- Roekevisch E, Schram ME, Leeflang MMG et al. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):825-827.
- van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic
- 50 - dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;175:199-202.

- Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulatoreen. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1-16.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49.
- 5 - Védie AL, Ezzedine K, Amazan E, Boralevi F, Milpied B, Taïeb A, Seneschal J. Long-term Use of Systemic Treatments for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: A Monocentric Retrospective Study. *Acta Derm Venereol*. 2016 Aug 23;96(6):802-6.
- 10 - Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetyl. *Pediatr Dermatol*. 2011 Nov-Dec;28(6):689-94.

CONCEPT

Wat is de effectiviteit en veiligheid van MMF en MPA bij de behandeling van CE?

5 Inleiding

MMF is een purine biosynthese remmer. Het actieve bestanddeel van MMF en MPA interfereert met de novo purine biosynthese, waardoor synthese van DNA en RNA geremd worden (purine biosynthese remmers). Tevens wordt de proliferatieve respons van zowel B- als T lymfocyten geremd. MMF en MPA zijn niet geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE in Nederland. De enteric-coated vorm van mycofenolzuur (als Na zout) (MPA) is op de markt gekomen met als doel de gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen; de coating vertraagt de afgifte van de actieve stof in de maag, wat mogelijk resulteert in minder gastro-intestinale bijwerkingen. Bij transplantatie patiënten die gastro-intestinale klachten hadden tijdens de behandeling met MMF, leidde omzetten naar MPA tot een vermindering van deze klachten. Net als bij MMF is het actieve bestanddeel van MPA mycofenolzuur. Bij niertransplantatiestudies bleken MPA en MMF even effectief.

Wetenschappelijke onderbouwing

20 Voor deze paragraaf is, behalve van de resultaten van de search, ook gebruik gemaakt van de systematic review van Roekevisch et al., de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents' [Sidbury 2014] en 3 open cohort studies. In 2017 werd een update van de search uitgevoerd, waarbij één nieuwe studie werd gevonden.

25 **Mycofenolaat Mofetyl (MMF)**

Effectiviteit

Volwassenen

Er werden geen RCT's gevonden naar het effect van MMF bij ernstig CE [Roekevisch 2014]. Wel werd dit onderzocht in 2 open cohort studies [Neuber 2000, Grundmann-Kollmann 1999].

35 In de studie van Neuber et al. werden 10 volwassen patiënten met ernstig CE behandeld met 2 gr MMF / dag gedurende 12 weken [Neuber 2000]. Het betrof hier een zeer therapieresistente groep, waarbij behandeling met CsA en / of interferon gamma niet effectief was. De 12 weken behandeling met MMF in deze groep resulteerde in een significante daling van de SCORAD vanaf week 2 (gemiddelde SCORAD daalde van 68.3 naar 22). Tevens werd een significante daling in het serum IgE waargenomen. Het bijwerking profiel was mild en reversibel.

40 In de studie van Grundmann-Kollmann et al. werden 10 therapieresistente volwassen CE patiënten behandeld met MMF gedurende 8 weken in een open design [Grundmann-Kollmann 1999]. De eerste 4 weken werd behandeld met 2 g / dag, week 5-8 kregen de patiënten 1 g / dag. De follow-up periode was 20 weken. Vier en 8 weken na de start van de behandeling was er een significante daling van de gemiddelde SCORAD waarde t.o.v. 45 vooraf. Na 20 weken (12 weken na staken van de therapie) waren 6 patiënten nog in complete remissie. Eén patiënt moest de behandeling staken na 4 weken i.v.m. een herpes retinitis. Bij geen van de patiënten traden afwijkingen op in leverfuncties en bloedbeeld (zie ook bijlage C).

50 Kinderen

De laatste jaren zijn twee studies over MMF bij kinderen met ernstig CE gepubliceerd [Heller 2007, Waxweiler 2011]. Heller et al. beschrijven de retrospectieve resultaten van 14 kinderen met ernstig CE (2-16 jaar) die langere tijd behandeld werden met MMF in een dosis van 40-50 mg / kg / dag in jonge kinderen en 30-40 mg / kg / dag bij de oudere kinderen [Heller 55 2007]. Voor het bepalen van de klinische effectiviteit werden de volgende parameters beoordeeld: aangedane oppervlakte, roodheid, induratie / papels / oedeem, excoriaties en

lichenificatie. Daarnaast werden subjectieve klachten vervolgd zoals jeuk, slaapstoornissen en kwaliteit van leven van patiënt en ouders. De overall-respons werd ingedeeld in: complete remissie, excellente effect (> 90% verbetering); goed effect (60-90% verbetering); inadequaat effect (< 60% verbetering). Bij 4 / 14 kinderen (29%) was er sprake van complete remissie, bij 4 / 14 kinderen (29%) was er > 90% verbetering, bij 5 / 14 (35%) kinderen was er 60-90% verbetering en bij 1 kind (7%) was er geen effect van de behandeling. Het maximale effect werd bereikt na 8-12 weken (gemiddeld 9 weken). Er traden nauwelijks subjectieve bijwerkingen op en het laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien. Ook op lange termijn (tot 24 maanden) werden geen bijwerkingen gemeld.

In de studie van Waxweiler et al. werden 12 van de 28 kinderen die aanvankelijk behandeld werden met AZA overgezet op MMF (20-40 mg / kg / dag) [Waxweiler 2011]. Reden voor verandering van therapie waren: bijwerkingen op AZA (33%), onvoldoende effect op AZA (50%) of een combinatie van deze redenen (17%). Een significante verbetering werd gezien bij 8 / 12 kinderen (66%); de andere 4 kinderen toonden geen verbetering. Bij één patiënt moest de dosis aangepast worden in verband met laboratorium afwijkingen. Aangezien er geen interval was tussen de behandeling met AZA en MMF kan een laat effect van AZA in deze groep niet uitgesloten worden (zie ook bijlage C).

20 Mycofenolzuur (MPA)

Effectiviteit

Volwassenen

Over MPA bij volwassenen verscheen een gerandomiseerde studie [Haeck 2011] en een open prospectieve studie [van Velsen 2009]. Daarnaast is in 2016 een retrospectieve drug survival studie verschenen waarin ook de lange termijn behandeling met MPA werd geëvalueerd. [van der schaft 2016] Uitvalspercentages in deze dagelijkse-praktijk studie door bijwerkingen of ineffectiviteit waren opvallend hoger dan in de prospectieve (gerandomiseerde) studies.

De RCT van Haeck et al. is een observer-geblindeerde gerandomiseerde studie waarin bij 50 volwassen patiënten met ernstig CE de lange termijn behandeling met MPA (2 dd. 720 mg) vergeleken werd met CsA (3 mg / kg) [Haeck 2011]. Het effect van de behandeling werd gemeten m.b.v. klinische scores (objectieve SCORAD) en serum TARC levels. In de eerste 10 weken na randomisatie waren zowel objectieve SCORAD waarden als serum TARC waarden hoger in de MPA groep dan in de CsA groep (verschil 6.6 punten, 95% CI 1.5-11.7). Bovendien hadden 7 / 24 patiënten in de MPA groep rescue medicatie nodig in de vorm van een korte kuur prednison. Na circa 4 maanden was de ziekteactiviteit vergelijkbaar in beide groepen (verschil 0.8, 95% CI -4.4 tot 6.0). De effectiviteit van MPA op de lange termijn (na circa 4 maanden) lijkt dus vergelijkbaar met die van CsA, maar in de periode daarvoor is CsA effectiever. Na staken van de studiemedicatie bleek er geen toename van de ziekteactiviteit gemeten tot 3 maanden na staken. In de MPA groep werden geen laboratoriumafwijkingen gevonden. De meest voorkomende subjectieve bijwerkingen waren moeheid en hoofdpijn, ernstige bijwerkingen werden niet waargenomen. Het aantal opgetreden bijwerkingen per week in de MPA groep was 4.5%, met een percentage uitvallers van 0.3% per week tot gevolg.

In een open prospectieve studie werden 10 volwassen patiënten met ernstig CE behandeld met MPA gedurende 6 maanden. [van Velsen 2009] Alle patiënten waren eerder behandeld met orale immunosuppressiva (met name CsA) maar moesten deze middelen staken vanwege bijwerkingen (N=8) of onvoldoende respons / ineffectiviteit (N=2). Het effect van de behandeling werd gemeten m.b.v. klinische scores (SCORAD en LSS ernst en uitgebreidheid) en serum TARC levels. Er bleek sprake van een significante daling van alle parameters gemeten na 2.4 en 6 maanden t.o.v. voor start behandeling: SCORAD (p=0.04), LSS ernst (p=0.01), LSS uitgebreidheid (p=0.01), TARC (p=0.03) en serum IgE (p=0.05). De bijwerkingen waren over het algemeen mild en er traden geen laboratoriumafwijkingen op (zie ook bijlage C).

Van der Schaft et al. voerden een retrospectieve drug survival analyse uit bij patiënten met CE die tussen 1995 en December 2013 werden behandeld met AZA of met enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) in het UMC Utrecht en het UMC Groningen. [van der Schaft 2016] Vierentachtig patiënten die behandeld waren met EC-MPS (mediane behandelduur 324 dagen, range 14-1095) werden geëvalueerd. Na 1, 2 en 3 jaar waren de percentages van patiënten die nog EC-MPS gebruikten respectievelijk 45%, 36% en 27%. Tweeëntwintig patiënten (26%) werden nog behandeld met EC-MPS op het moment van data lock in december 2013. 'Eczeem onder controle' was de reden voor het stoppen van de therapie in 6%, 15% en 28% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. Bijwerkingen waren de redenen voor het stoppen van de therapie in 20%, 20% en 23% van de patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. Ineffectiviteit was reden van stoppen van de therapie in 40%, 47% en 51% na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. De algemene drug survival van EC-MPS en de bijwerkingen drug survival gaven een beter beeld in EC-MPS dan in AZA (respectievelijk p=0.04 en p=0.01).

Kinderen

Er zijn nog geen studies verschenen naar de ervaringen met MPA bij kinderen.

Bijwerkingen/ veiligheid

Tabel 9. Overzicht bijwerkingen MMF

Zeer frequent	Sepsis, gastro-intestinale candidiasis, urineweginfectie, herpes simplex, herpes zoster, leukopenie, thrombocytopenie, anemie, braken, abdominale pijn, diarree, misselijkheid
Frequent	Pneumonie, influenza, luchtweginfectie, luchtweg moniliasis, gastro-intestinale infectie, candidiasis, gastro-enteritis, infectie, bronchitis, faryngitis, sinusitis, schimmelinfectie van de huid, huid, candidiasis, vaginale candidiasis, rhinitis, huidkanker, benigne neoplasmata van de huid, pancytopenie, leukocytose, acidose, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hyperglycemie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperuricemie, jicht, anorexie, agitatie, verwarring, depressie, angst, abnormaal denken, slaperigheid, convulsie, hypertonie, tremor, slaperigheid, myasthenisch syndroom, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie, tachycardie, hypotensie, hypertensie, vasodilatatie, pleurale effusie, dyspneu, hoest, gastro-intestinale bloeding, peritonitis, ileus, colitis, maagzweer, duodenale zweer, gastritis, oesofagitis, stomatitis, obstipatie, dyspepsie, flatulentie, oprispingen, hepatitis, geelzucht, hyperbilirubinemie, huid hypertrofie, uitslag, acne, alopecia, artralgie, nierinsufficiëntie, oedeem, pyrexie, rillingen, pijn, malaise, astenie, verhoogde leverenzymen, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd bloedureum, verhoogd bloedalkalinefosfatase, gewichtsafname

Bron: SmPC tekst 2016

Tabel 10. Overzicht bijwerkingen MPA

Zeer frequent	Virale, bacteriële en schimmelinfecties, leukopenie, hypocalciëmie, hypokaliëmie, hyperuricemie, hypertensie, diarree, artralgie
Frequent	Infecties van de bovenste luchtwegen, longontsteking, anemie, trombocytopenie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie, duizeligheid, hoofdpijn, hypotensie, hoest, dyspneu, abdominale distensie, buikpijn, constipatie, dyspepsie, flatulentie, gastritis, misselijkheid, braken, abnormale leverfunctietesten, acne, pruritus, myalgie, bloed creatinine verhoogd, vermoeidheid, pyrexie
Incidenteel	Wondinfectie, sepsis, osteomyelitis, huid papilloom, BCC, Karposi-sarcoom, lymfoproliferatieve aandoeningen, PCC, lymfopenie, neutropenie, lymfadenopathie, anorexie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypofosfatemie, abnormale dromen, waandenkbeelden, slapeloosheid, tremor, conjunctivitis, wazig zien, tachycardie, ventriculaire extrasystolen, lymfokèle, interstitiële longziekte, pulmonale congestie, piepende ademhaling, longoedeem, gevoelige buik, gastro-intestinale bloeding, oprispingen, halitose, ileus, zwerende lippen, oesofagitis, subileus, verkleuring van de tong, droge mond, gastro-oesofageale reflux ziekte, tandvleeshyperplasie, pancreatitis, verstopping in de ductus parotideus, maagulcus, peritonitis, haaruitval, artritis, rugpijn, spierkrampen, hematurie, renale tubulusnecrose, urethrastrictuur, impotentie, griepachtige verschijnselen, oedeem in de onderste ledematen, pijn, koortsrillingen, dorst, zwakte, contusie

Bron: SmPC tekst 2015

5 De meest voorkomende bijwerkingen tijdens het gebruik van MMF zijn gastro-intestinale
 10 bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree, buikpijn), hematologische bijwerkingen
 (leukopenie, trombopenie, anemie) en moeheid en hoofdpijn. De gastro-intestinale
 bijwerkingen en hoofdpijn en moeheid zijn niet dosis afhankelijk en lijken de therapietrouw
 niet negatief te beïnvloeden [Sidbury 2014]. Daarnaast is er een verhoogde
 15 infectiegevoeligheid (candidiasis, herpesinfecties van de huid). Vanuit de
 transplantatiegeneeskunde is bekend dat de enteric-coated vorm MPA gepaard gaat met
 duidelijk minder gastro-intestinale bijwerkingen. Bij gastro-intestinale bijwerkingen bij MMF
 kan MPA worden overwogen. De lange termijn studie van van der Schaft toonde dat
 bijwerkingen de reden waren voor het stoppen van de therapie in 20%, 20% en 23% van de
 20 patiënten na respectievelijk 1, 2 en 3 jaar. [van der Schaft 2016]

Dosering

MMF

20 De in de literatuur meest gebruikte onderhoudsdosering is 2 dd. 1000 mg [Neuber 2000,
 Grundmann-Kollmann 1999]. Soms wordt gestart met een lagere dosis (bv 2 dd. 500 tot 750
 mg); indien er geen bijwerkingen optreden wordt na 1 week de dosis verhoogd tot 2 dd. 1000
 mg.

MPA

25 De aanbevolen dosis is 2 dd. 720 mg, zoals gebruikt werd in de studies.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

Overgevoeligheid voor MMF of MPA of één van de hulpstoffen (zie SmPC teksten),
 zwangerschap, een actieve kinderwens (zowel man als vrouw, tot 3 maanden na de

behandeling met MMF/MPA), lactatie en vaccinatie met levend vaccin. [SmPC tekst; Sidbury 2014]

Relatieve contra-indicaties

- 5 Ook gelden de standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J/cm² of 150-200 behandelingen). Leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliemie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Houdt rekening met risico's bij gelijktijdige behandeling met nefro- en/of hepatotoxische geneesmiddelen en/of andere immunosuppressiva (zie geneesmiddeleninteracties).

Interacties

- 15 Gelijktijdige behandeling met fotherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke foto carcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

MMF

- 20 Bij vaccinatie met een levend verzwakt virus is er een risico van mogelijk ernstig (fataal) verlopende algemene systemische ziekte. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van MMF. MMF verhoogt de plasmaconcentratie van aciclovir en vice versa en mogelijk ook van andere geneesmiddelen die renaal tubulair worden uitgescheiden. Gelijktijdige inname met antacida en protonpompremmers vermindert mogelijk de resorptie van MMF. Colestyramine vermindert ook de resorptie van MMF. De plasmaconcentratie van MMF kan toenemen bij het staken van een gelijktijdige behandeling met CsA. De concentratie MMF neemt af bij gelijktijdig gebruik met rifampicine. Het wordt aanbevolen MMF niet gelijktijdig met azathioprine toe te dienen omdat een dergelijke combinatie niet is onderzocht. De baten/risico-verhouding van mycofenolaatmofetil in combinatie met tacrolimus of sirolimus is niet vastgesteld. [SmPC tekst]

MPA

- 35 Chronisch dagelijks gebruik van magnesium- en aluminium-bevattende antacida in combinatie met MPA wordt afgeraden vanwege de mogelijkheid van een verminderde mycofenolzuurblootstelling en verminderde werkzaamheid. Galzuurbindende geneesmiddelen of therapieën kunnen de MPA-blootstelling en werkzaamheid verminderen. Levend vaccin dient niet te worden toegediend aan patiënten met een verminderde immuunrespons. [SmPC tekst]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

- 40 Zie het kopje 'Risico's bij een kindwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE'.

Monitoring

- 45 Bij voorschrijven van MMF/MPA is goede inspectie van de huid (ziekte-ernst en controle voor cutane maligniteit) en intensieve bloedcontroles voor de veiligheid noodzakelijk. De werkgroep is van mening dat monitoring het volgende dient in te houden:

- Bij de start en bij ieder vervolgschouw worden de volgende meetinstrumenten sterk aanbevolen: Investigator Global Assessment, IGA (zes-puntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem) en de Numeric Rating Scale (NRS) jeuk (gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10).
- Aanvullend kunnen de EASI, POEM en DLQI gebruikt worden.
- Veiligheidslab: zie monitorschema tabel 11.

55

Tabel 11. Monitoringsschema behandeling met MMF/MPA bij CE

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhoudsdosering (elke 3 mnd)
		4	8	12	
IGA en NRS*	x	x	x	x	x
Bloedonderzoek**	x	x	x	x	x
Levertesten***	x	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x	x
HIV	x				
HBV/HCV	x				
Zwangerschap en vaderwens****	x				

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

** Erythrocyten, leukocyten en leukocyten differentiatie, trombocyten

*** ALAT, gamma-GT

5 **** Bespreek voorafgaand aan de behandeling de kinderwens bij vrouwelijke en mannelijke patiënten. Bij twijfel over zwangerschap: een zwangerschapstest uitvoeren.

Conclusies

Niveau 3	MMF is effectief en veilig is bij volwassenen met ernstig CE (gedurende 8-10 weken). Ook bij patiënten die niet reageren op CsA kan MMF effectief zijn. Het bijwerkingenprofiel is mild. C Neuber 2000, Grundman-Kollmann 2001
Niveau 3	Op basis van twee kleine studies is MMF effectief bij kinderen >2 jaar met ernstig CE. Op lange termijn (tot 24 maanden) worden geen bijwerkingen gemeld. C Heller 2007, Waxweiler 2011
Niveau 1	Er zijn aanwijzingen dat MPA effectief en veilig is bij volwassenen met ernstig CE (gedurende maximaal 30 weken). Ook bij patiënten die niet reageren op CsA kan MPA effectief zijn. Het bijwerkingenprofiel op is mild. A1 Roekevisch 2014 A2 Haeck 2011 C van Velsen 2009, van der Schaft 2016
Niveau 4	Studies over de effectiviteit en veiligheid van MPA bij kinderen ontbreken vooralsnog. D Mening werkgroep
Niveau 3	Lange termijn studies (>30 weken) naar de effectiviteit en veiligheid van MMF en MPA zijn schaars. Op lange termijn kan MPA effectief zijn. C van der Schaft 2016 D Mening werkgroep

10

Overige overwegingen

5 Er zijn zeer weinig gegevens uit RCT's beschikbaar over het langdurig gebruik (> 30 weken)
van MMF / MPA bij CE. Er zijn de laatste jaren steeds meer studies verschenen met langere
termijn follow-up (>24 weken en > 1 jaar). Dagelijkse praktijk studies laten zien dat MPA
overwogen worden voor lange termijn behandeling (> 1 jaar). Een maximale behandelduur
kan niet aangegeven worden. Voorwaarde voor lange termijn behandeling is het consequent
10 blijven vervolgen (1x/3 maanden) van laboratoriumonderzoek en regelmatige inspectie op
huidmaligniteiten.

(Zie ook de 'Kennislacunes' in bijlage F).

Aanbevelingen

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

15 Mycofenolaat mofetyl / enteric-coated mycofenolzuur kan worden gebruikt voor langdurige therapie, echter literatuur naar lange termijn effecten (>30 weken) is schaars.

Literatuur

- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Leiter U, Krahn G, Kaufmann R, Peter RU, Kerscher M. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetyl. *Br J Dermatol* 1999;141:175-6.
- 20 - Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetyl for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol*. 2007 Jul;157(1):127-32. Epub 2007 May 8.
- Haeck IM, Knol MJ, Ten BO, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(6):1074-84
- 25 - Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetyl. *Br J Dermatol* 2000;143:385-91.
- NVDV Richtlijn Psoriasis 2017: via www.nvdv.nl
- Roekevisch E, Spuls PhI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Systemic Treatments for moderate-to-severe Atopic Dermatitis: a Systematic Review. 2014;133(2):429-438
- 30 - Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327-49.
- Van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;175:199-202.
- 35 - SmPC tekst. www.geneesmiddeleninformatiebank.nl
- van Velsen SG, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. First experience with enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic) in severe recalcitrant adult atopic dermatitis: an open label study. *Br J Dermatol*. 2009 Mar;160(3):687-91.
- 40 - Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetyl. *Pediatr Dermatol*. 2011 Nov-Dec;28(6):689-94.

45

Methotrexaat (MTX) (2018)

Wat is de effectiviteit en veiligheid van MTX bij de behandeling van CE?

5 Inleiding

MTX is een foliumzuur antagonist en is in het verleden al effectief gebleken bij chronische inflammatoire ziektes zoals psoriasis en reumatoïde artritis.

Wetenschappelijke onderbouwing

10 Voor deze paragraaf is, behalve van de resultaten van de search, ook gebruik gemaakt van de systematic review van Roekevisch et al. [Roekevisch 2014] en de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents ' [Sidbury 2014].

15 Effectiviteit

Volwassenen

Over MTX bij volwassenen zijn twee RCTs verschenen. [Schram 2011, Goujon 2017] Eerder verschenen een prospectieve open studie en een retrospectieve studie. [Weatherhead 2007, Lyakhovitsky 2010] Daarnaast is er een drug survival studie verschenen [Politiek 2016] en als vervolg op de RCT van Schram *et al.* zijn twee studies over de 2- en 5 jaar follow up van MTX en AZA verschenen. [Roekevisch 2018, Gerbens 2017]

25 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% t.o.v. baseline. Er was sprake van een verbetering van kwaliteit van leven van 24% (Skindex). Achttien patiënten continueerden de MTX na 12 weken, en na 24 weken was de gemiddelde daling van de SCORAD in deze groep 48% t.o.v. baseline. Drie patiënten in de MTX groep (15%) hadden een exacerbatie tijdens de

30 behandeling.
Roekevisch et al. en Gerbens et al. vergeleken als vervolg op bovenstaande studie van Schram et al. de respectievelijk, 2- en 5-jaar follow up van MTX en AZA. De studies tonen aan dat MTX op de langere termijn geschikte en veilige optie voor de behandeling van volwassenen met ernstige CE is. [Roekevisch 2018, Gerbens 2017] Na 2 jaar werden er nog 10 patiënten met MTX behandeld. Twee jaar na baseline, werd een totale SCORAD-reductie van 67% in de MTX gezien. [Roekevisch 2018] Na 5 jaar hebben 27 van de 35 patiënten de follow up afgerond. Na 5 jaar follow up was de totale SCORAD-reductie voor beide groepen gelijk (52.8% voor MTX en 53.8% voor AZA). Na 5 jaar werd een langere drugsurvival voor MTX gezien, maar survival was voor beide groepen laag: 5 patiënten van de MTX (allen vanaf baseline) en 3 patiënten van de AZA groep behandeld met de behandeling waarvoor zij gerandomiseerd waren. [Gerbens 2017]

45 De meest voorkomende bijwerkingen die Schram et al. beschreven waren infecties (70 %), gastro-intestinale bijwerkingen (55 %) en laboratorium afwijkingen (haemogram; leverfuncties) (30 %; 35 %). Het aantal bijwerkingen per week was 23.5%. Bij slechts één patiënt moest de behandeling gestaakt worden vanwege bijwerkingen, bij twee patiënten werd de dosis aangepast. Er werden geen ernstige bijwerkingen gevonden, ook niet na 24 weken. Het klinisch effect van MTX in deze studie was vergelijkbaar met AZA (dosering 1.5-2.5 mg/kg/dag). [Schram 2011]

50 Goujon *et al.* vergeleken MTX met CsA in patiënten met matig-tot-ernstig CE in hun multi-center studie. [Goujon 2017] Patiënten werden gerandomiseerd en behandeld met MTX (50 patiënten, 15mg/week) of CsA (47 patiënten, 2.5 mg/kg/dag) gedurende 8 weken. Lokale corticosteroiden mochten gedurende de eerste 4 weken gebruikt worden maar werden daarna gestaakt. Het primaire eindpunt in deze studie was het bereiken van een 50% reductie van de SCORAD scores (SCORAD50) in week 8. Wanneer dit niet bereikt werd, dan werd de dosering MTX verhoogd naar 25mg/week en CsA naar 5mg/kg gedurende de

volgende 16 weken. Secundaire uitkomstmaten waren 50% reductie van de EASI score (EASI50) en SCORAD50 op ieder consult.

Na 8 weken had 8% van de patiënten in de MTX groep en 42% van de patiënten in de CsA groep het primaire eindpunt (SCORAD50) gehaald. De EASI50 werd gehaald in week 20 bij 92% van de MTX patiënten en 87% van de CsA patiënten.

Behandeling gerelateerde bijwerkingen werden vaker gezien bij CsA ($p < 0.0001$).

Hypertensie werd gezien bij 3 patiënten in de CsA groep. Zestien neuromusculaire bijwerkingen en 11 dermatologische bijwerkingen werden in de CsA groep gerapporteerd, vergeleken met 7 en 1 in de MTX arm. In de CsA groep werd 1 serious adverse event gezien (ziekenhuisopname door exacerbatie eczeem). In de MTX groep werd geen myelosuppressie gezien, maar moesten wel 2 patiënten de behandeling staken door bijwerkingen (leverenzym afwijkingen en lymfopenie).

De eerste prospectieve open studie met MTX bij volwassen patiënten met matig tot ernstig CE is gepubliceerd in 2007. [Weatherhead 2007] In deze studie werden 12 patiënten 24 weken behandeld met MTX: na een testdosis van 5 mg / week werd een opklimmend 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. Duidelijke klinische verbetering werd gemeten vanaf 12 weken na aanvang van de therapie. Eén patiënt heeft de behandeling gestaakt vanwege bijwerkingen. Een relaps na staken werd gezien bij één patiënt binnen 2 weken, herstart van MTX gaf goed resultaat.

In een retrospectieve studie bij 20 volwassen patiënten met matig tot ernstig CE werd het klinisch effect van 8-12 weken behandeling met MTX (10-25 mg / week) onderzocht. [Lyakhovitsky 2010] Zestien van de 20 patiënten vertoonden een goede klinische respons gemeten met SCORAD, 4 patiënten werden geclassificeerd als non-responders. De tijdsduur van start tot klinische verbetering varieerde van 2 weken tot 3 maanden. Gastro-intestinale bijwerkingen en / of leverfunctiestoornissen werden gevonden bij 5 patiënten, waarvan 3 patiënten de MTX tijdelijk moesten staken. De behandeling was effectiever bij de late onset CE patiënten dan bij patiënten met CE sinds de kindertijd (zie ook bijlage C).

De studie van Politiek et al. toont een drug survival analyse van 89 patiënten met CE die in het UMC Utrecht en het UMC Groningen in de periode 1997 tot februari 2015 werden behandeld met methotrexaat. [Politiek 2016] De startdosis was 5-10 mg MTX per week, waarna de dosering werd verhoogd tot maximaal 25 mg / week. Sommige patiënten werden tevens behandeld met prednison in de opstartfase, tijdens een crisisinterventie of tijdens de gehele MTX-behandeling. Een retrospectieve Physician's Global Assessment (PGA) werd bepaald. De mediane behandelduur was 223 dagen. 49% van de patiënten toonde een goede respons op MTX op het moment van stoppen van de behandeling of data lock in februari 2015. Drug survival na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar was respectievelijk 73%, 41% en 34%. Bijwerkingen (25%) en ineffectiviteit (15%) waren de voornaamste redenen om de behandeling met methotrexaat te staken. Een hogere onderhoudsdosis was geassocieerd met een lagere uitval door ineffectiviteit, maar een hogere uitval door bijwerkingen.

Kinderen

In een prospectieve gerandomiseerde studie bij 40 kinderen (8-14 jaar) met ernstig CE werd MTX 7.5 mg / week vergeleken met CsA (2,5 mg / kg / dag). [El-Khalawany 2013] Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling in de MTX groep vergelijkbaar met die in de CsA groep (26.25 vs. 25.02 punten in de SCORAD). In beide groepen werd het maximale effect pas na 12 weken bereikt. De bijwerkingen in beide groepen waren over het algemeen mild en vergelijkbaar. Meest voorkomende bijwerkingen waren moeheid, anemie, leukopenie, hoofdpijn en gastro-intestinale bijwerkingen (laatste wel meer bij MTX). De bijwerkingen resulteerden niet in onderbreken van de behandeling of dosisreductie.

Deo et al. voerden een retrospectieve analyse uit van 31 kinderen en adolescenten (leeftijd <18 jaar) met CE die tussen januari 2005 en april 2010 behandeld waren met MTX in Hamilton, Nieuw Zeeland. [Deo 2014] De startdosis was 5mg/week voor patiënten in de leeftijd 0-5 jaar, 10mg/week voor patiënten in de leeftijd 6-10 jaar en 15mg/week voor de patiënten van 11 en ouder. Een eigen scoringsstelsel werd gebruikt, gebaseerd op subjectief commentaar in het patiëntendossier. De mediane behandelduur was 9.5 maanden. De gemiddelde behandelduur van patiënten die goed reageerde op MTX behandeling was 14 maanden (range 2-38 maanden). Klinische verbetering werd gezien na 8-12 weken na start. MTX was effectief in 75% en zeer effectief in 25% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid (4 patiënten, 14%) en niet significante stijging van de leverenzymen (4 patiënten, 14%). Een normocytaire anemie werd gezien bij 2 patiënten. Bij twee patiënten werd een serieuze infectie geconstateerd (pyelonephritis en viraal geïnduceerde astma-exacerbatie), maar beiden werden niet als gevolg van het MTX gebruik gezien. De auteurs concluderen dat de behandeling met lage doseringen MTX veilig is en goed verdragen wordt.

Bijwerkingen/ veiligheid

De prevalentie en ernst van de bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosis en het doseringsschema. Wanneer bijwerkingen optreden, moet de dosis eventueel worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken. Ook kunnen maatregelen worden genomen, zoals het suppleren van folinezuur bij overdosering. De twee belangrijkste bijwerkingen geassocieerd met MTX behandeling zijn beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit.

Tabel 12. Overzicht bijwerkingen MTX

Zeer frequent	Verlies van eetlust, nausea, braken, buikpijn, inflammatie en ulceratie van de slijmvliezen van mond en keel, stijging van leverenzymen (ALAT, ASAT, alkalisch fosfatase en bilirubine)
Frequent	Leukocytopenie, trombocytopenie, anemie, hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid, paresthesie, pulmonale complicaties te wijten aan interstitiële alveolitis/ pneumonitis en gerelateerde sterfgevallen, diarree, exantheem, erytheem, jeuk
Incidenteel	Na intramusculair gebruik van methotrexaat, kunnen lokale bijwerkingen (brandend gevoel) of beschadigingen (vorming van steriele abscessen, vernietiging van vetweefsel) voorkomen op de injectieplaats, inflammatie en ulceratie van de vagina, foetale malformaties, inflammatie en ulceratie van de blaas (mogelijk met hematurie), dysurie, artralgie, myalgie, osteoporose, urticaria, fotosensibiliteit, toegenomen huidpigmentatie, haaruitval, nodulose, pijnlijke laesies van psoriasis plaques, ernstige toxische reacties: herpetiforme huidruptie, StevensJohnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell), ontwikkeling van steatose, fibrose en cirrose :daling van serumalbumine, gastrointestinale ulcera en bloeding, pancreatitis, longfibrose, pleura-effusie, vasculitis (als ernstig toxisch symptoom), hemiparese, vertigo, verwarring, convulsies, leukoencefalopathie/encefalopathie (bij parenterale toediening), depressie, diabetes mellitus, ernstige allergische reacties tot aan anafylactische shock, pancytopenie, agranulocytose, haematopoëtische stoornissen, individuele gevallen van lymfoom, herpes zoster
Zelden	Sepsis, megaloblastische anemie, stemmings – wisselingen, voorbijgaande stoornissen in perceptie, parese, spraakstoornissen, waaronder dysartria en afasie, ernstige visusstoornissen (wazig of troebel zicht), ernstige dysopia van onbekende oorzaak, hypotensie, tromboembolieën, faryngitis, respiratoir arrest, enteritis, melaena gingivitis, acute hepatitis en hepatotoxiciteit, toegenomen pigment veranderingen van de nagels, onycholyse, acne, petechiën, ecchymosen, erythema multiforme, erythemateuze erupties, stressfractuur, azotemie, abortus, oligospermie,

	menstruatiestoornissen, die terugkeren naar normaal aan het einde van de behandeling,
Zeer zelden	Koorts, verstoorde ovogenese, spermatogenese, verlies van libido, impotentie, vaginale afscheiding, infertiliteit, foetale sterfte, proteïnurie, acute paronychia, furunculose, telangiëctasie, acute levernecrose, hematemesis, pneumocystis carinii-pneumonie, chronisch obstructief longlijden, bronchiale astma, pericarditis, pericardeffusie, pericardtamponade, conjunctivitis, pijn, myasthenia in de extremiteiten, dysgeusie, veranderingen van de smaakzin (metaalsmaak), acute aseptische meningitis met meningisme (paralyse, braken), hypogammaglobulinemie, ernstig verloop van beenmergdepressie, aplastische anemie, herpes simplex, hepatitis

Bron: SmPC tekst 2015

Dosering

5 Op basis van expert-opinie wordt een startdosis van 15 mg MTX / week voor gezonde, jonge patiënten geadviseerd. Bij oudere patiënten of bij patiënten met co-morbiditeiten kan een startdosis van 7.5-10 mg MTX / week worden gegeven. Bij een matig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring 20–50 ml / min) de dosering aanpassen tot 50% van de normale dosis. Na de startdosis wordt na 1-2 weken lab-controle geadviseerd [NVDV Richtlijn Psoriasis 2017].
10 Als na 8 weken geen afwijkingen worden gevonden kan bij onvoldoende effect de dosering opgehoogd worden tot 20mg / week.

15 Foliumzuursupplementatie wordt aanbevolen bij alle CE patiënten met MTX therapie, om de kans op hematologische en gastro-intestinale toxiciteit te verminderen. Geadviseerd wordt 5 mg foliumzuur eenmaal per week, ten minste 24 uur na MTX inname indien dosis MTX <15 mg per week. Bij een dosis ≥ 15 mg MTX per week wordt de dosis foliumzuur verhoogd naar 10 mg per week, ten minste 24 uur na MTX inname [NVDV Richtlijn Psoriasis 2017].

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- 20
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
 - ernstig verminderde leverfunctie, als de bilirubinespiegel > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) bedraagt
 - alcoholmisbruik
 - ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 20 ml/min, of serum creatinine waarden boven 2 mg/dl)

25

 - reeds bestaande bloeddyscrasieën, zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie
 - immunodeficiëntie
 - ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose en HIV

30

 - ulcera in de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale ulceratieve aandoening,
 - zwangerschap, borstvoeding
 - gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins
- [SmPC tekst]

35 Relatieve contra-indicaties

Ook gelden de standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J/cm² of 150-200 behandelingen). Leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliëmie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Houdt
40 rekening met risico's bij gelijktijdige behandeling met nefro- en/of hepatotoxische geneesmiddelen en/of andere immunosuppressiva (zie geneesmiddeleninteracties).

Monitoring

Bij voorschrijven van MTX is goede inspectie van de huid (ziekte-ernst en controle voor cutane maligniteit) en bloedcontroles voor de veiligheid noodzakelijk. De werkgroep is van mening dat monitoring het volgende dient in te houden:

- 5 - Bij de start en bij ieder vervolgconsult worden de volgende meetinstrumenten sterk aanbevolen: Investigator Global Assessment, IGA (zes-puntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem) en de Numeric Rating Scale (NRS) jeuk (gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10).
- 10 - Aanvullend kunnen de EASI, POEM en DLQI gebruikt worden.
- Veiligheidslab: zie monitorschema tabel 13.
- PIIINP monitoring wordt (in consensus met de NVMDL (Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen)) niet meer geadviseerd. Bij significante afwijkingen van ALAT/γGT dient verwezen te worden naar de MDL [NVDV Psoriasis Richtlijn 2017].

15 NB. Onderstaand monitorschema werd opgesteld n.a.v. een initiatief vanuit de NVDV om de monitoring van MTX en CsA in de verschillende richtlijnen te uniformeren. Onderstaand schema werd opgesteld door de werkgroep 'uniformering monitorschema's methotrexaat en ciclosporine' in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR).

20 **Tabel 13.** Monitoringschema behandeling met MTX bij CE

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhoudsdosering (elke 3-6 mnd)
		< 4 wkn	8 wkn	12 wkn	
IGA en NRS*	x	x	x	x	x
Bloedonderzoek:					
Hb, leukocyten, thrombocyten	x	x	x	x	x
leukocyten differentiatie	x	x	x	x	x
ALAT	x	x	x	x	x
gamma-GT	x	x	x	x	x
serum creatinine	x	x	x	x	x
Urinesediment**	x				
HIV***	x				
HBV / HCV	x				
Zwangerschap**	x				
X-Thorax****	x				
<i>Grenswaarden: Leucocyten <3,0 x 10⁹/L; Thrombocyten <100 x 10¹²/L; ALAT en/of gamma-GT >2x de bovengrens van normaalwaarden --> overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine > 130% boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosis aan te passen.</i>					

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

** Standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie.

*** Uitvragen bij intake, testen op indicatie.

- 25 Op indicatie: serum albumine(bijv. bij verdenking op hypoalbuminemie of bij patiënten die andere medicatie gebruiken met sterke binding aan serumalbumine)

**** De werkgroep adviseert dat er een baseline X-thorax beschikbaar moet zijn ter vergelijking bij verdenking op MTX-pneumonitis.

30 Interacties

Onderstaand slechts enkele van de vele bekende interacties van MTX met andere medicijnen. Voorafgaand aan een behandeling dienen de mogelijke interacties met andere medicijnen altijd te worden bekeken in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Na absorptie bindt MTX deels aan serumalbumine. Medicatie zoals salicylaten, sulfonamiden, diphenylhydantoïne en sommige antibiotica (bv. penicilline, tetracyclines, chlooramfenicol, trimetoprim), kunnen deze binding verminderen en vergroten daardoor het risico op MTX toxiciteit. Tubulaire secretie wordt geremd door probenecide en voorzichtigheid is geboden wanneer dit gecombineerd wordt met MTX. De combinatie met medicamenteuze therapieën met bekende nier- of lever toxiciteit, evenals alcohol, zouden moeten worden vermeden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd AZA of retinoïden gebruiken. Sommige non-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) kunnen MTX spiegels verhogen en daardoor ook de MTX toxiciteit, vooral wanneer hoge doses MTX worden gegeven. Daarom wordt geadviseerd om NSAID's in te laten nemen op andere tijdstippen dan de dag van MTX. Gelijktijdige behandeling met fotherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA-schade en mogelijke fotocarcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Zie het kopje 'Risico's bij een kindwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE'.

Het gebruik van MTX is gecontra-indiceerd bij zwangerschap gezien het teratogene effect. Zwangerschap moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling [Farmacotherapeutisch Kompas]. Ook het geven van borstvoeding is gecontra-indiceerd. [Farmacotherapeutisch Kompas]

Conclusies

Niveau 1	MTX is effectief en veilig bij volwassen patiënten met ernstig CE (gedurende 12-24 weken). A1 Roekevisch 2014 A2 Schram 2011 C Politiek 2016, Weatherhead 2007, Lyakhovitsky 2009, Goujon 2017
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat MTX (gedurende 9-14 maanden) in lage dosering effectief en veilig is bij kinderen (>8 jaar) met ernstig CE. B El-Khalawany 2013 C Deo 2014
Niveau 3	Lange termijn studies (>24 weken) zijn schaars. Op lange termijn kan MTX effectief zijn. C Politiek 2016, Deo 2014 D Mening werkgroep

30

Overige overwegingen

Er is tot nu toe weinig literatuur beschikbaar over het langdurig gebruik (> 24 weken) van MTX bij CE. Gerandomiseerde studies met lange follow-up periode ontbreken. Er zijn de laatste jaren steeds meer studies verschenen met langere termijn follow-up (>24 weken en >1 jaar) bij de behandeling van volwassenen met ernstig CE. Tijdens het richtlijnproces, na de vernieuwde search, verschenen in 2018 nog twee publicaties. In deze 2 studies worden de 2-jaars [Roekevisch 2018] en 5-jaars [Gerbens 2018] follow-up data beschreven van de eerder beschreven studie van Schram et al., waarin in een gerandomiseerde trial

35

methotrexaat werd vergeleken met azathioprine. De conclusies van deze studies, hoewel met kleine patiënten aantallen, sluiten aan bij de eerdere conclusies van Schram et al. en andere publicaties, dat zowel azathioprine als methotrexaat effectief kunnen zijn voor de lange termijn behandeling (>1 jaar) van CE (SCORAD reductie na 5 jaar 53% bij MTX en 54% bij AZA.). [Gerbens 2018]

Een maximale behandelduur kan niet aangegeven worden. Voorwaarde voor lange termijn behandeling is het consequent blijven vervolgen van bloedbeeld, en leverwaarden. Voorts is er ruime ervaring met langdurige behandeling met MTX bij psoriasis (zie ook de 'Kennislacunes' in bijlage F).

Aanbevelingen

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

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

Literatuur

- Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol* 2014;53:1037-41.
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013;172(3):351-6.
- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD et al. Methotrexate and azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year follow up study of a randomised controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018; 178(6):1288-1296.
- Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 2: 562-69.e.
- Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, Shpiro D, Trau H. Low-dose Methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(1):43-9.
- NVDV Richtlijn Psoriasis 2017: www.nvdv.nl
- Politek K, van der Schaft J, Coenraads PJ, et al. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;174:201-3.
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438
- Roekevisch E, Schram ME, Leeflang MMG et al. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):825-827.
- Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of Methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2011; 128(2):353-9.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327-49.
- Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of Methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):346-51.

Orale corticosteroïden (2018)

Wat is de effectiviteit van orale corticosteroïden bij CE?

5 Inleiding

Orale corticosteroïden hebben een breed anti-inflammatoir effect en worden op grote schaal gebruikt bij de behandeling van verschillende atopische aandoeningen, waaronder CE. In de dagelijkse praktijk worden orale corticosteroïden vaak gebruikt voor (kortdurende) behandeling van CE exacerbaties vanwege het snelle en krachtige effect. In de literatuur is echter nauwelijks wetenschappelijk bewijs te vinden voor dit veel gebruikte middel.

Wetenschappelijke onderbouwing

15 In de update van het hoofdstuk 'systemische immunosuppressieve therapie' in 2018 is er geen nieuwe literatuur geïncorporeerd. De conclusies en aanbevelingen in deze paragraaf zijn daarmee gelijk aan de herziening uit 2014. Deze paragraaf is in deze herziening van 2018 alleen uitgebreid met informatie uit de SmPC teksten (2017) en de publicatie van Drucker et al. van het International Eczema Council (IEC). [Drucker 2018]

20 Voor deze paragraaf is, behalve van de resultaten van de search, ook gebruik gemaakt van de systematische review van Roekevisch et al. [Roekevisch 2014] en de 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents' [Sidbury 2014].

25 Er zijn drie RCT's gepubliceerd die de behandeling met orale corticosteroïden bij patiënten met CE evalueren, twee bij kinderen [Heddle 1984, La Rosa 1995] en één bij volwassenen [Schmitt 2010]. Er werden geen aanvullende observationele studies geïdentificeerd.

Effectiviteit

Volwassenen

30 In de dubbelblind gerandomiseerde multicenter studie van Schmitt et al. werden 2 verschillende kortdurende behandelstrategieën vergeleken bij volwassen patiënten met ernstig CE en een exacerbatie van CE: een 2-weekse behandeling met prednisolon in een afbouwschema (start 0.5 tot 0.8 mg / kg gevolgd door 4 weken placebo) werd vergeleken met een 6-weeks continu schema met CsA (2.7-4 mg / kg). [Schmitt 2010] De follow-up was 35 12 weken. Zoals reeds genoemd bleek er sprake van een zeer hoge uitval ten gevolge van exacerbatie van het CE tijdens de studie (10 / 21 in de prednisolon groep en 5 / 17 in de CsA groep) leidend tot vroegtijdige beëindiging van de studie. De interimanalyse toonde aan dat stabiele remissie ($\geq 50\%$ SCORAD-reductie tijdens actieve behandeling en geen exacerbatie ($\geq 70\%$ % van baseline SCORAD) gedurende follow-up) werd bereikt in 6 / 17 40 patiënten behandeld met CsA en in 1 / 21 patiënten behandeld met prednisolon. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat CsA significant effectiever is dan prednisolon bij de behandeling van ernstig CE. Het is echter niet verwonderlijk dat de resultaten in de prednisolon-groep negatiever waren gezien de verschillen in behandelduur (2 vs. 6 weken) en therapieschema (afbouwschema vs constante dosis) (zie ook bijlage C).

45 Kinderen

De kleine studies van Heddle et al. en La Rosa et al. onderzochten de korte-termijn effectiviteit van de orale glucocorticosteroïden beclomethason dipropionaat bij 26 kinderen [Heddle 1984] en flunisolide bij 20 kinderen [La Rosa 1995].

50 De studie van Heddle et al. betreft een dubbelblinde, placebo gecontroleerde, cross-over trial bij 26 kinderen van 3-14 jaar [Heddle 1984]. De actieve behandeling bestond uit oraal beclomethason dipropionaat (200 microgram opgelost in 20 ml water), 4x daags, gecombineerd met 50 microgram aerosol in ieder neusgat, eveneens 4x daags. De totale behandelingsduur was 4 weken. De actieve behandeling resulteerde in een significante 55 verbetering van het CE, vergeleken met de placebobehandeling.

Er werden geen bijwerkingen gerapporteerd, de 24-uurs urine cortisolexcretie was iets gereduceerd. Een nadeel van deze studie is dat een zeer ongebruikelijk therapieschema wordt gebruikt. De studie geeft geen informatie over gebruik van orale steroïden als monotherapie.

5

De studie van La Rosa et al. is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde cross-over studie. [La Rosa 1995] De studie duurde 5 weken. Tien van de twintig kinderen (14 jongens en 6 meisjes, gemiddelde leeftijd 3.6 jaar) ontving een behandeling met systemische flunisolide gedurende 2 weken, gevolgd door 2 weken placebo. De overige tien kinderen ontvingen 2 weken placebo, gevolgd door 2 weken systemische flunisolide. De totale dagdosis flunisolide was 640 microgram voor kinderen onder de 3 jaar en 1200 microgram voor de oudere kinderen, verdeeld over 2 giften. Tussen de twee behandelingen werd een wash-out periode van 1 week gebruikt. Er werden niet-gevalideerde uitkomstmaten gebruikt. De totale uitkomstscore van de klinische ernst (samengesteld uit scores voor erytheem / oedeem, papels / erosies / squamae, excoriaties en lichenificatie) liet een significante verbetering zien na de behandeling met flunisolide vergeleken met de placebobehandeling. De daling van de pruritus-score was ook significant beter in de flunisolide-groep, maar wel minder groot dan de andere klinische scores. De behandeling met flunisolide liet slechts een kleine relaps zien na het staken van de therapie. Aan het einde van de studie werden er geen verschillen gezien tussen de twee patiëntengroepen. Er werden in deze studie geen bijwerkingen geobserveerd (zie ook bijlage C).

10

15

20

Bijwerkingen/ veiligheid

25 **Tabel 14.** Overzicht bijwerkingen orale corticosteroiden

Orgaansysteem	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Niet bekend	Weerstandsverlaging, waardoor verhoogde kans op het krijgen van (opportunistische) infecties, op een ongunstig verloop van infecties (sepsis!) en op reactivering van latente tuberculose en van parasitaire infecties, zoals amoebiasis en strongyloidiasis; maskering van waarschuwingssymptomen voor sepsis en perforaties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Erythrocytose en granulocytose; lymfo- en eosinopenie.
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid of anafylactische reacties.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend	Spierzwakte en spieratrofie (steroïdmyopathie); osteoporose met kans op compressiefracturen van de wervels; aseptische botnecrose, vooral van de femurkop.
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend	Ulcus pepticum met verhoogde kans op bloeding en (gemaskeerde!) perforatie; oesophagitis; pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Huidatrofie met grote kans op onderhuidse bloedingen ("easy bruising"); erytheem van het gelaat, acne, hirsutisme, striae; gestoorde wondgenezing; onderdrukte huidreactie bij huidtesten; allergische reacties, bijvoorbeeld urticaria
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Verhoogde intracraniale druk met papiloedeem (pseudotumor cerebri), vooral bij kinderen tijdens of vlak na snelle onttrekking.
Psychische stoornissen	Niet bekend	Stemmingsveranderingen: euforie, angst, depressie; slapeloosheid; psychosen.

Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Groeiremming bij kinderen; verstoord menstratiepatroon; remming van het hypothalamus-hypofysebijnierschorsstelsel (als gevolg van een negatieve terugkoppeling door het exogene steroïd), met kans op bijnierschorsinsufficiëntie wanneer de patiënt wordt blootgesteld aan stress (trauma, operatie, infectie); verminderde koolhydraattolerantie, waardoor een latente diabetes manifest kan worden en bij bekende diabetes een verhoogde behoefte kan ontstaan aan orale bloedsuikerverlagende middelen of insuline; ontwikkeling van het syndroom van Cushing
Oogaandoeningen	Niet bekend	Cataracta posterior subcapsularis; glaucoom; centrale sereuze chorioretinopathie.
Hartaandoeningen	Niet bekend	Decompensatio cordis bij gepredisponeerde patiënten
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Hypertensie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Negatieve stikstofbalans door eiwitafbraak; centripetale vetzucht (gelaat, romp), versterkt door toename van de eetlust (te beperken door dieetmaatregelen); natrium- en vochtretentie; kaliumdepletie met hypokaliëmie en alkalose.

Bron: SmPC tekst 2017

5 Bij kinderen en adolescenten kan verminderde lengtegroei optreden. Alle overige bijwerkingen van systemische corticosteroiden kunnen ook bij kinderen gezien worden [Sidbury 2014].

10 In de studies varieerde het aantal bijwerkingen per week van geen [Hedde 1984, La Rosa 1995] tot 20,4% [Schmitt 2010]. In de studie van Hedde et al. was de 24-uurs urine excretie van cortisol iets gereduceerd [Hedde 1984]. De vergelijkende studie van Schmitt et al. werd voortijdig gestopt vanwege sterke rebound van het CE en bijwerkingen na het staken van prednisolon behandeling, ondanks intensieve lokale therapie [Schmitt 2010].

Dosering

15 De werkgroep is van mening dat orale glucocorticosteroiden bij een exacerbatie van CE gebruikt kunnen worden in een dosering van circa 0.5mg / kg / dag gedurende een korte periode (circa 2-3 weken. Er kan gekozen worden voor een continu schema of een afbouwschema. Bij langdurig gebruik wordt een afbouwschema aangeraden om het risico op bijnierschorssuppressie te verminderen. Ongeacht het afbouwschema is een opvlamming van het eczeem te verwachten (acuut zonder afbouwschema, geleidelijk tijdens afbouwschema). [Sidbury 2014]

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen (zie SmPC tekst)
- Ulcus ventriculi en ulcus duodeni.
- 25 - Acute infectieuze processen, met name virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties).
- Tropische worminfecties
- Toediening na vaccinatie met levend verzwakt virus
- Herpes simplex oculi.

Relatieve contra-indicaties

- ulcuslijden in de anamnese
- latente tuberculose (recente Mantoux-omslag)
- psychische stoornissen in de anamnese

- osteoporose
- hypertensie
- diabetes mellitus

5 **Interacties**

Zowel bij beginnen als bij staken van enzyminductoren zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine moet de glucocorticoïddosering zo nodig worden aangepast i.v.m. verlaagde bloedconcentraties en een verminderde fysiologische / farmacologische werking van prednison. Gelijktijdig gebruik van matige tot sterke CYP3A4-remmers kan het
10 metabolisme van corticosteroïden remmen. Corticosteroïden remmen het effect van vitamine K-antagonisten. Wanneer corticosteroïden tezamen met kalium uitdrijvende diuretica worden toegediend, moet nauwlettend op het ontstaan van hypokaliaemie worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik met prostaglandinesynthetaseremmers leidt tot een additief ulcerogeen effect. Corticosteroïden kunnen de werking van orale bloedglucose verlagende middelen
15 verminderen. [SmPC tekst]

Gelijktijdige behandeling met fotherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke foto carcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

20

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Zie het kopje 'Risico's bij een kindwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE'.

25 **Monitoring**

Bij een kortdurende behandeling met orale glucocorticosteroïden is monitoring niet zinvol. Bij patiënten die langdurig systemische corticosteroïden gebruiken kunnen controle van bloeddruk, oogonderzoek, hypothalamus-hypofyse-bijnier as suppressietesten, botdichtheid metingen en groeimetingen (kinderen) nodig zijn. [Sidbury 2014]

30

Conclusie

Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat behandeling met orale glucocorticosteroïden effectief is bij volwassenen met matig tot ernstig CE en bij kinderen (>2 jaar) met ernstig CE.</p> <p>A1 Roekevisch 2014 A2 Schmitt 2010, la Rosa 1995 B Heddle 1984</p>
-----------------	--

Overige overwegingen

De werkgroep raadt continue of chronisch intermitterend gebruik van orale corticosteroïden bij zowel volwassenen als kinderen af. [Drucker 2018]

35

Orale corticosteroïden kunnen wel overwogen worden als kortdurende (2-3 weken) acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties van CE of als overbruggende therapie naar een traag werkend niet-steroïde immunomodulerend middel (behandeleffect na 8-12 weken), zoals AZA, MMF/MPA, MTX bij ernstig, snel progressief of invaliderend CE bij
40 ouderen of kinderen. Hoewel met orale corticosteroïden direct verbetering kan optreden, dient men, om chronische behandeling met orale corticosteroïden te vermijden, naar andere systemische medicatie met een beter bijwerkingsprofiel over te gaan.

45

Bij kinderen kunnen systemische corticosteroïden ook overwogen worden, als deze ook gewenst / geïndiceerd zijn voor het behandelen van co-morbiditeit (bijv. astma exacerbaties). Kinderen die langdurig systemische corticosteroïden gebruiken, kunnen 'booster' vaccinatieprotocollen nodig hebben [Sidbury 2014]; medebehandeling door de kinderarts is hierbij gewenst.

50

Aanbevelingen

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

Orale corticosteroïden kunnen kortdurend gegeven worden als acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties of als tijdelijke comedica tie bij het opstarten van een traag werkend immunomodulerend middel, zoals Azathioprine, Mycofenolaat mofetyl / enteric-coated mycofenolzuur of Methotrexaat.

5 Literatuur

- Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatology* 2018; 178(3):768-775.
- Hedde RJ, Soothill JF, Bulpitt CJ, Atherton DJ. Combined oral and nasal beclomethasone dipropionate in children with atopic eczema: a randomized controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6446):651-4.
- La Rosa M, Musarra I, Ranno C, et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled cross-over trial of systemic flunisolide in the treatment of children with severe atopic dermatitis. *Current Therapeuti Research* 1995;56:720-6.
- Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2):429-438
- Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010; 162(3):661-8.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Aug;71(2):327-49.
- SmPC tekst Prednison: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl

Studies naar het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE in de dagelijkse praktijk (2018)

5 Van de verschillende systemische immunosuppressiva zijn een groot aantal gerandomiseerde studies uitgevoerd (zie bovenstaande hoofdstukken). Patiënten die meedoen aan een klinische trial zijn echter vaak niet goed te vergelijken met de patiënten in de dagelijkse praktijk: patiënten in trials zijn vaak jonger, gezonder en zijn gemotiveerd om hun deelname aan de studie te voltooien. De afgelopen jaren is er daarom in toenemende
10 mate interesse ontstaan voor de zogenaamde 'daily practice' studies, waarbij retrospectief grotere groepen patiënten die met een systemisch immunosuppressivum behandeld werden of zijn, worden geëvalueerd. De focus in deze studies ligt veelal op effectiviteit, bijwerkingen, redenen van stoppen en op de volgorde van het gebruik; met andere woorden: welk middel wordt vaak als eerste keuze gebruikt, welk middel liever als tweede keuze.

15 Na 2014 zijn een vijftal van dit soort studies gevonden, die retrospectief gekeken hebben naar het voorschrijfgedrag van orale immunosuppressiva in de afgelopen jaren.

20 Garritsen et al. publiceerden een retrospectieve evaluatie van het voorschrijfgedrag van orale immunosuppressiva in het UMC Utrecht en het AMC Amsterdam tussen januari 2001 en 2011. [Garritsen 2015] 31% van deze patiënten had in (een deel van) de evaluatieperiode meegedaan met een van de trials die in de betreffende centra zijn uitgevoerd: CsA versus EC-MPS in Utrecht en MTX versus AZA in Amsterdam. In de evaluatieperiode werden 334
25 patiënten behandeld. De gemiddelde leeftijd bij start van de therapie was 36.9 jaar. CsA werd het meest voorgeschreven (80%), gevolgd door MMF/EC-MPS (31%), AZA (14%), MTX (11%), systemische corticosteroiden (7%) en systemische tacrolimus (5%). CsA was de eerste keuze therapie in 252 patiënten. Redenen voor staken van de behandeling waren remissie van CE (29% bij CsA, 13% bij MMF/EC-MPS, 19% bij AZA, 6% bij MTX, 20% bij systemische corticosteroiden en 8% bij tacrolimus), bijwerkingen (24% CsA, 22% MMF/EC-MPS, 38% AZA, 41% MTX, 5% systemische corticosteroiden en 56% tacrolimus) en/of
30 ineffectiviteit (15% CsA, 44% MMF/EC-MPS, 15% AZA, 66% MTX, 20% systemische corticosteroiden en 44% tacrolimus).

35 Hegazy et al. evalueerden het gebruik van orale immunosuppressiva bij patiënten met ernstig CE tussen 2011 en 2016. Complete respons werd gedefinieerd als de verdwijning van alle laesies; partiële respons was een reductie van 50% of meer van de SCORAD. [Hegazy 2017] Een totaal van 241 patiënten met CE werden geëvalueerd (gemiddelde leeftijd 35 jaar), van wie er 139 waren behandeld met orale immunosuppressiva (cumulatieve
40 duur van therapie was 6 maanden). De therapie van eerste keuze werd geëvalueerd. CsA werd als eerste keuze gebruikt bij 59 patiënten. Bij deze behandeling bereikte 44% van de patiënten complete remissie, 47% partiële remissie en 12 patiënten moesten stoppen vanwege bijwerkingen (meestal hypertensie en stijging van serum creatinine). MTX werd gegeven als eerste keuze bij 19 patiënten: 5% bereikte complete remissie, 90% een partiële remissie en 3 patiënten stopten vanwege bijwerkingen. Mycophenolaat mofetil werd bij drie
45 patiënten gegeven; in alle gevallen betrof het een derde keuze therapie optie.

Védie et al. voerden een retrospectieve mono center studie uit waarbij ze 54 patiënten beschreven die tussen 2000 en 2014 werden behandeld met orale immunosuppressiva en waarbij effectiviteit en veiligheid werden geëvalueerd. [Védie 2016] Achtentwintig patiënten
50 werden behandeld met MTX (gemiddelde behandelduur 20.4 maanden, 55.6% responders), 17 patiënten AZA (gemiddelde behandelduur 11.3 maanden, 37.5% responders), 43 CsA (gemiddelde behandelduur 13.2 maanden, 65.9% responders) en 7 een combinatietherapie van AZA en MTX (gemiddelde behandelduur 27.9 maanden, 57.1% responders). De behandelingen werden over het algemeen goed verdragen. De meest geziene bijwerkingen
55 waren lymfopenie (1 MTX, 4 AZA, 1 CsA, 1 combinatie AZA en MTX) en milde infecties zoals folliculitis, conjunctivitis en wratten (3 MTX, 2 AZA, 3 CsA). Vier patiënten ontwikkelden een eczema herpeticum en twee een ernstige folliculitis.

Totri et al. evalueerden het voorschrijfgedrag van orale immunosuppressiva bij kinderen met CE in de Verenigde Staten en Canada door middel van een online vragenlijst onder kinderdermatologen. [Totri 2017] De vragenlijst werd door 133 dermatologen ingevuld. Orale immunosuppressiva werden door 115 dermatologen (86.5%) voorgeschreven. De eerste keuze behandeling was CsA bij 45.2%, MTX bij 29.6% en MMF bij 13.0%. De tweede keuze behandeling was MTX bij 31.3% en MMF bij 30.4%. AZA was de meest voorgeschreven derde keuze behandeling (33.0%) gevolgd door MMF (24.3%). De belangrijkste reden waardoor het gebruik van orale immunosuppressiva bij dermatologen ontmoedigd werd waren mogelijke bijwerkingen en het risico op lange-termijn toxiciteit.

Schmitt et al. evalueerde prospectief volwassen patiënten met matig tot ernstig eczeem gedurende een periode van 24 maanden. [Schmitt 2017] In vijf verschillende centra in Duitsland werden 78 patiënten geïnccludeerd (gemiddelde leeftijd 39 jaar). CsA was de meest voorgeschreven behandeling en was tevens het meest effectief: na 12 weken was de EASI50 respons 51% en EASI75 34%). AZA, MTX, oraal prednison, MMF, alitretinoïne en leflunomide werden ook in enkele patiënten voorgeschreven.

Daarnaast zijn er de afgelopen jaren enkele studies verschenen over 'drug survival'. Drug survival geeft de tijdsduur aan dat een patiënt behandeld is met een bepaald medicijn. Verschillende sub-analyses kunnen hierbij gemaakt worden, waarbij gekeken wordt naar het stoppen van de behandeling door bijwerkingen, door ineffectiviteit of door remissie. In de afgelopen drie jaar zijn deze zogenoemde drug survival studies verschenen voor CsA, AZA, EC-MPS (MPA) en MTX. [Van der Schaft 2015, Politiek 2016, Van der Schaft 2016] Deze studies zijn uitgebreid besproken in de voorafgaande hoofdstukken. Onderstaande tabel toont een samenvatting van de resultaten uit deze studies (tabel 15).

Tabel 15. Reden van staken behandeling

	n	Gestopt n, (%)	Leeftijd, gemiddelde (SD)	Eerste keus middel, n (%)	Gestopt door		
					CE onder controle n, (%)	Ineffectiviteit n, (%)	Bijwerkingen n, (%)
CsA	356	312 (87.6%)	37.6 (14.2)	287 (80.6%)	94 (26.4%)	58 (16.3%)	79 (22.2%)
AZA	91	70 (74,5%)	42.9 (13.9)	11 (11.7%)	10 (10.6%)	18 (19.1%)	34 (36.2%)
EC-MPS	84	59 (70.2%)	43.7 (13.3)	6 (7.1%)	9 (10.7%)	32 (38.1%)	12 (14.3%)
MTX	89	46 (51.7%)	50.7 (17.3)	27 (30.3%)	5 (5.6%)	13 (14.6%)	22 (24.7%)

Samenvatting: orale immunosuppressiva in de dagelijkse praktijk

Uit de verschillende studies uit de dagelijkse praktijk blijkt dat alle immunosuppressiva voorgeschreven worden voor CE, ook voor lange behandelperiodes (> 1 jaar). CsA is verreweg het meest voorgeschreven middel. De hoogste remissie percentages worden genoemd bij CsA, de meeste bijwerkingen bij MTX en AZA, en de meeste ineffectiviteit bij MMF/MPA.

Literatuur

- Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, et al. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1905-12.
- Hegazy S, Tauber M, Livideany CB, et al. Systemic treatment of severe adult atopic dermatitis in clinical practice: analysis of prescribing pattern in a cohort of 241 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(9):e423-e424.
- Védie AL, Ezzedine K, Amazan E, et al. Long term use of systemic treatments for moderate to severe atopic dermatitis in adults: a monocentric retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2016;96:802-6.

- 5
- 10
- 15
- Totri CR, Eigenfield LF, Logan K, et al. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: the PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:281-285.
 - Schmitt J, Abraham S, Tratumann F, et al. Usage and effectiveness of systemic treatments in adults with severe atopic eczema: first results of the German atopic eczema registry TREATgermany: *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:49-59.
 - Politiek K, van der Schaft J, Coenraads PJ, et al. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;174:201-3.
 - Van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016;175:199-202.
 - Van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JM, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2015;172:1621-7.

CONCEPT

Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE

5 Bij het gebruik van systemische immunosuppressiva moet men bedacht zijn op mogelijke
risico's, zoals het ontwikkelen van een infectie of een maligniteit of de gevaren bij een
zwangerschapswens. In de literatuur is hier regelmatig over geschreven, maar het probleem
is dat deze studies vaak alleen gericht zijn op transplantatiepatiënten en andere auto-
immuunziekten. Patiënten in die studies hebben vaak veel co-morbiditeit en co-medicatie en
gebruiken regelmatig meerdere immunosuppressiva tegelijkertijd. Het risico van een
10 individueel immunosuppressief medicijn is vaak niet goed af te leiden. Er zijn tot nu toe
weinig specifieke data over de risico's van systemische immunosuppressiva bij CE patiënten,
maar de laatste jaren neemt de aandacht hiervoor toe.

De werkgroep is op basis van de bestaande literatuur tot de volgende conclusies gekomen:

15 Risico's op ernstige infecties en maligniteiten

Er is zeer weinig literatuur over het risico op het ontwikkelen van ernstige infecties of
maligniteiten bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij patiënten met CE.

20 In een studie van Garritsen et al. werd onderzocht wat het risico was op non-melanoma
huidkanker bij 557 patiënten met CE uit het UMC Utrecht en UMC Groningen, die behandeld
waren met orale immunosuppressiva. [Garritsen 2017] Data werden verzameld door te kijken
in het nationale pathologie register (PALGA). In 18 patiënten werd een basaalcelcarcinoom
of een plaveiselcelcarcinoom gevonden. Het aantal gevonden plaveiselcelcarcinomen in
25 deze studie werd vergeleken met de incidentie in de algehele Nederlandse populatie in
hetzelfde tijdframe: de standardized incidence ratio (SIR) voor het plaveiselcelcarcinoom was
13.1 (95% CI 6.5 - 19.7). Het is echter niet geheel duidelijk of dit verhoogde risico geheel
toegeschreven kan worden aan het gebruik van de orale immunosuppressiva. Er zat soms
zeer lange tijd tussen het stoppen van de medicatie en het ontwikkelen van de tumor en er
werd geen relatie gezien met de (lange) duur van de behandeling.

30 De overige beschikbare data uit de literatuur hebben allen betrekking op het gebruik van
systemische immunosuppressiva in andere patiëntenpopulaties, met meer co-morbiditeit en
co-medicatie. Bij andere patiënten populaties is er een iets-verhoogd risico op ontwikkeling
van lymfomen en andere maligniteiten, waarbij er een verband bestaat tussen de dosis en
35 duur van de behandeling. De exacte grootte van dit risico bij de behandeling van CE is niet
bekend. Ook de data uit de psoriasispopulatie zijn waarschijnlijk niet geheel te extrapoleren
naar de CE-patiënten, gezien het veelvuldig gebruik van lichttherapie (PUVA), co-medicatie
en co-morbiditeit bij psoriasispatiënten. De risico's zijn zeer waarschijnlijk kleiner dan bij de
transplantatiegeneeskunde en inflammatoire darmziekten. [Siegel 2005; Sidbury 2014]

40 Het betreft dus een theoretisch risico, waarbij de kans op het ontwikkelen van een infectie of
een maligniteit waarschijnlijk toeneemt bij hogere dosis en langere duur van de behandeling
met systemische immunosuppressiva. Om een inschatting van het risico te geven bij
patiënten met CE is er behoefte aan verder onderzoek met een goede follow-up in de
45 dagelijkse praktijk.

Ondanks het ontbreken van goede literatuurstudies adviseert de werkgroep wel om bij CE
patiënten altijd de gehele huid goed te inspecteren om zo eventuele huidmaligniteiten te
50 kunnen ontdekken, te letten op palpabele lymfeklieren en vooraf anamnestic aanwijzingen
voor maligniteiten uit te vragen. Ook wordt aangeraden om een combinatie met lichttherapie
te vermijden en om aan de patiënt adviezen inzake zonprotectie te geven.

Risico's op interacties met andere medicatie

55 Bij het gebruik van systemische medicatie dient de voorschrijver alert te zijn op eventuele
interacties met andere medicatie. De werkgroep adviseert dan ook om altijd de SmPC
teksten [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl] of het Farmacotherapeutisch Kompas te
raadplegen alvorens te starten met systemische immunosuppressiva [Farmacotherapeutisch
Kompas].

Risico's bij een kinderwens en zwangerschap

De werkgroep adviseert in principe alle orale immunosuppressiva voor de behandeling van CE te staken bij zwangerschapswens van de vrouw. Bij exacerbatie in zwangerschap
5 ondanks adequate lokale therapie, kan behandeling met orale corticosteroïden overwogen worden in overleg met de gynaecoloog. Ook ciclosporine kan tijdens de zwangerschap als
10 behandeling ter overweging meegenomen worden. Er zijn geen detecteerbare lange termijn effecten op neurologisch, nefrotoxisch of immunologisch gebied in vroege kinderjaren gevonden [Murase 2014]. Bij mannen dient voor start van orale immunosuppressiva een
15 eventuele kinderwens besproken te worden. Besproken dient te worden dat er weinig grote studies zijn gedaan naar de effecten van paternaal gebruik van AZA, MTX en MPA/MMF op zwangerschapsuitkomsten. In de studies die zijn verschenen lijken de risico's mee te vallen, maar de kwaliteit van de studies laat vaak te wensen over. [Garritsen 2017] Dit dient
besproken te worden met mannelijke patiënten met een kinderwens. De voorkeur gaat er bij
deze patiënten naar uit om terughoudend te zijn in het voorschrijven van AZA, MTX en MPA/MMF en om de voorkeur te geven aan behandeling met CsA.

Risico's bij kinderen <6 jaar

De werkgroep adviseert het gebruik van orale immunosuppressiva bij kinderen < 6 jaar
20 zoveel mogelijk te vermijden vanwege de verhoogde gastro-intestinale permeabiliteit in deze jonge groep en vanwege interacties met het Rijksvaccinatieprogramma. Wanneer het
eczeem dusdanig ernstig is dat orale immunosuppressiva bij deze groep noodzakelijk lijkt, is CsA de eerste keuze. De behandeling dient zoveel mogelijk multidisciplinair in overleg met
25 de kinderarts te gebeuren.

Risico op nierschade bij het gebruik van CsA

In de literatuur is niet beschreven dat het gebruik van CsA bij CE-patiënten leidt tot een
30 verhoogd risico op het ontwikkelen van irreversibele nierschade. Er bestaan data over dit risico bij psoriasis, maar deze informatie is waarschijnlijk niet geheel extrapoleerbaar naar patiënten met CE, omdat het hebben van psoriasis op zichzelf al een risicofactor is voor het
ontwikkelen van nierschade. [Wan 2013]

In een studie van van der Schaft werden 150 patiënten behandeld met CsA (mediane
35 behandelduur 280 dagen, IQR 203-528 dagen). [van der Schaft 2015] Er werd een significant, maar niet klinisch relevante toename van serum creatinine gezien in week drie
vergeleken met de baseline. Bij 22 patiënten (14.7%) werd een toename van meer dan 30% gezien. Deze patiënten waren significant ouder dan de patiënten zonder deze 30% creatinine
40 stijging. Bij follow up verbeterden deze waarden en waren er geen patiënten meer met creatinine stijging van boven de 30%.

Risico op leverfunctiestoornissen bij het gebruik van AZA en MTX

In de literatuur is niet beschreven dat het gebruik van AZA en MTX bij CE-patiënten leidt tot
45 een verhoogd risico op het ontwikkelen van irreversibele leverschade. Er bestaan data over dit risico bij psoriasis, maar deze informatie is waarschijnlijk niet geheel extrapoleerbaar naar patiënten met CE, omdat het hebben van psoriasis op zichzelf een risicofactor is voor het
ontwikkelen van leversteatose (metabool syndroom).

Aanbevelingen

50 Risico's op ernstige infecties en maligniteiten

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

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

Risico's op interacties met andere medicatie

De werkgroep adviseert om altijd het Farmacotherapeutisch Kompas of het Kinderformularium te raadplegen alvorens te starten met systemische immunosuppressiva.

Risico's bij een kinderwens en zwangerschap

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

5

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

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

Literatuur

- 10
- Garritsen FM, van der Schaft J, van den Reek JM, et al. Risk of non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with oral immunosuppressive drugs. *Acta Derm Venerol* 2017; 97(6):724-730.
 - Garritsen FM, van den Broek MPH, van Zuilen AD, et al. Pregnancy and fetal outcomes after paternal exposure to azathioprine, methotrexate or mycophenolic acid: a critically appraised topic.
 - 15
 - *Br J Dermatol* 2017;176:866-877.
 - Farmacotherapeutisch Kompas: www.farmacotherapeutischkompas.nl
 - Murase JE., Heller MM., Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014 Mar;70(3):401.e1-14
 - van der Schaft J, van Zuilen AD, Deinum J, Buijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Serum creatinine levels during and after long-term treatment with cyclosporine A in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2015;96:3-7.
 - 20
 - Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5961

25

Overwegingen bij het maken van een keuze

Bij patiënten met matige tot ernstig, moeilijk behandelbaar CE kan systemische behandeling noodzakelijk zijn om een adequate controle te bereiken. Het betreft patiënten die
30 onvoldoende respons vertonen op intensieve lokale therapie al dan niet in combinatie met antihistaminica of UV-behandeling of patiënten die niet zonder langdurig hoog potente dermatocorticosteroïden kunnen om hun CE te onderdrukken. Uitgebreide instructie en begeleiding m.b.t. lokale therapie d.m.v. verpleegkundig spreekuur en/of educatie
35 programma's moeten vooraf gaan aan start van systemische therapie. Ook de impact van het eczeem op de kwaliteit van leven speelt een rol bij de indicatie voor systemische therapie

Controleer zorgvuldig diagnose en eventuele uitlokkende triggers, zoals infecties en contact allergische factoren, voor eventuele start van systemische therapie (zie hoofdstuk Allergologische diagnostiek en hoofdstuk Arbeid; richtlijn contacteczeem). [Simpson 2017]

5 Van alle systemische immunosuppressieve / immuun modulerende middelen is CsA verreweg het best onderzocht, zowel bij kinderen als volwassenen. CsA werkt snel (< 2 weken) en is in tegenstelling tot de andere middelen ook onderzocht voor lange termijn behandeling (tot 1 jaar). Bovendien is CsA als enige van de orale immunosuppressiva in Nederlands geregistreerd voor de behandeling van ernstig CE.

10 Wanneer CsA onvoldoende werkt, er contra-indicaties zijn voor CsA of er bijwerkingen optreden tijdens de behandeling met CsA kan er gekozen worden voor een alternatief middel. Er is voldoende bewijs vanuit de literatuur en praktijkervaring voor de werkzaamheid van AZA, MTX en MMF / MPA bij de behandeling van ernstig CE. Het betreft echter wel een
15 off-label indicatie. Deze middelen zijn allen tweede keuze. Welk middel dan de voorkeur heeft is onder andere afhankelijk van patiënt-factoren (co-morbiditeit, co-medicatie / interacties, gevoeligheid bijwerkingen etc.) en ervaring van de voorschrijvende arts met het betreffende middel.

20 Het belangrijkste kenmerk van AZA, MTX en MMF / MPA is dat het klinisch effect pas na 8-12 weken optreedt. Het is van belang dit goed met de patiënt te bespreken en de behandeling niet te vroeg (< 3 maanden) af te breken in verband met onvoldoende effect. Ook is het te overwegen om in de eerste weken een snel werkend middel, zoals prednison, toe te voegen. [Wollenberg 2016]

25 De dosis van de prednison kan dan geleidelijk afgebouwd worden wanneer de klinische effectiviteit van de traag werkende middelen merkbaar is.

Tijdens het gebruik van systemische immunosuppressieve / immunomodulerende middelen moet ook de lokale therapie voldoende aandacht krijgen. Het doel van de gecombineerde
30 behandeling is een goed evenwicht te vinden tussen aanvaardbare hoeveelheden dermatocorticosteroiden en de laagst mogelijke effectieve dosis van het systemische middel. Dit houdt in dat de patiënt intensief vervolgd en begeleid moet worden door dermatoloog, liefst gecombineerd met dermatologisch verpleegkundige.

35 Het is tot nu toe niet goed mogelijk om een maximale behandelduur aan te geven voor het veilig gebruik van systemische immunosuppressieve / immuun modulerende middelen bij ernstig CE (zie ook Kennislacunes in bijlage F). Gezien het chronische karakter van CE lijkt langdurige behandeling in de ernstige groep vaak onvermijdelijk en moet met name gezocht worden naar de laagst effectieve dosis. Goede follow-up van bijwerkingen en
40 laboratoriumonderzoek is daarbij essentieel.

Systemische immunosuppressieve therapie bij kinderen is niet goed onderzocht. Meer onderzoek is nodig om betere adviezen te kunnen geven over het gebruik van immunosuppressiva bij kinderen.

45

Aanbevelingen

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

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

50

Literatuur

- Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct;77(4):623-633.
- 5 - Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 May;30(5):729-47.

CONCEPT

Biologics (2018)

Dupilumab

5 Wat is de effectiviteit en veiligheid van dupilumab bij constitutioneel eczeem?

Inleiding

10 Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam wat specifiek bindt aan de interleukin-4 receptor alpha, resulterend in een remming van IL-4 en IL-13. Deze Th2 cytokines spelen een belangrijke rol bij diverse allergische aandoeningen, zoals astma en CE. Dupilumab is het eerste biological voor patiënten met CE.

15 Label: behandeling van matig-ernstige tot ernstige constitutioneel eczeem bij volwassenen die in aanmerking komen voor een systemische behandeling.

Indicatiestelling: behandeling van ernstig, moeilijk behandelbaar constitutioneel eczeem bij volwassen patiënten, waarbij eerdere systemische immunosuppressieve behandeling heeft gefaald.

20 Registratie: FDA goedkeuring in maart 2017 in de Verenigde Staten en EU marktautorisatie in september 2017. De Add-on is toegekend per januari 2018 (tabel 16).

Tabel 16. registratie/dosering Dupilumabent

Registratiedatum voor CE	September 2017 EMA, add-on januari 2018
Aanbevolen startdosering	Oplaaddosis: 600 mg s.c.
Aanbevolen onderhoudsdosering	300 mg om de week s.c.
Tijd waarin respons verwacht wordt	16 weken

25

Monitoring

30 Hoewel het niet vermeld wordt in de bijsluiter en de SmPC-tekst van dupilumab adviseert de werkgroep laboratorium onderzoek te verrichten voorafgaand en tijdens de behandeling met dupilumab. Dit wordt sterk aanbevolen bij patiënten met co-morbiditeit.

Het nut van laboratoriummonitoring zal over 3 jaar geëvalueerd worden. De werkgroep is van mening dat monitoring het volgende dient in te houden:

Voorafgaand aan de behandeling:

- 35 - Bij de start en bij ieder vervolgsconsult worden de volgende meetinstrumenten sterk aanbevolen: Investigator Global Assessment, IGA (zespuntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4 = ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem) en de Numeric Rating Scale, NRS jeuk (gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10).
- 40 - Aanvullend kunnen de EASI, POEM en DLQI gebruikt worden.
- Laboratoriumonderzoek (zie tabel 17)

Check contra-indicaties

- 45 - Bespreek voorafgaand aan de behandeling de kinderwens bij vrouwelijke patiënten. Zwangerschap (anamnestisch) uitsluiten.

Tabel 17. Monitoringsschema behandeling met Dupilumab bij CE

Parameter	Bij intake	Vervolg consult	Na 4 weken	Tijdens onderhoudsdosering (elke 3 maanden gedurende eerste jaar daarna elke 6 maanden)
IGA en NRS*	x	x		x
Bloedonderzoek				
Hb, Leukocyten	x		x	x
Leukocyten differentiatie	x		x	x
Totaal eosinofielen**	x		x	x**
Levertesten: ALAT, γ-GT***	x		x	x
Serum creatinine****	x		x	x
HIV	x			
HBV/HCV	x			
Faeces- of serumonderzoek op Parasieten*****	x			

* Aanvullend kunnen de EASI, POEM of DLQI gebruikt worden.

** Eosinofielen: 1x per 3 maanden herhalen zolang het afwijkend blijft.

*** ALAT en γ -GT bij follow up alleen op indicatie (bijv. bij co-morbiditeit)

5 **** Serum creatinine bij follow-up alleen op indicatie (bijv. bij co-morbiditeit)

***** op indicatie bij patiënten met darmklachten, eosinofilie of die in het afgelopen jaar in de tropen zijn geweest.

Contra-indicaties

- 10
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de hulpstoffen (L-argininehydrochloride, L-histidine, Polysorbaat 80, Natriumacetaat, Azijnzuur, Sucrose)
 - Intestinale worminfecties (eerst behandelen)

15 Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 18. Overzicht bijwerkingen dupilumab

Zeer frequent	Reacties op injectieplaats
Frequent	(Allergische) conjunctivitis, orale herpes, eosinofilie, hoofdpijn, oculaire pruritus, blefaritis
Zeer zelden	Serumziekte/ serumziekte-achtige reacties

Bron: SmPC tekst Dupixent® 2017

Overdosering

20 Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met dupilumab. In het geval van een overdosering moet de patiënt gecontroleerd worden op eventuele klachten en symptomen van bijwerkingen en moet er onmiddellijk een gepaste symptomatische behandeling gestart worden.

25 Interacties

De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdig gebruik van dupilumab en levende vaccins zijn niet onderzocht. Immunreacties op vaccinatie werden beoordeeld in een onderzoek waarbij patiënten met constitutioneel eczeem werden behandeld met 300 mg dupilumab, eenmaal per week toegediend gedurende 16 weken. Na 12 weken behandeling met dupilumab kregen patiënten een Tdap-vaccin (T-celafhankelijk) en een meningokokken-polysaccharidevaccin (T-celonafhankelijk) toegediend, waarna na 4 weken de immunreacties werden beoordeeld. Reacties van antilichamen op zowel het Tdap-vaccin als het meningokokken-polysaccharidevaccin waren vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld

30

met dupilumab en met placebo. Tijdens het onderzoek werden geen negatieve interacties waargenomen tussen de niet-levende vaccins en dupilumab. Patiënten die met dupilumab worden behandeld, mogen daarom gelijktijdig vaccinatie met inactieve of niet-levende vaccins ondergaan.

5 In een klinisch onderzoek bij patiënten met constitutioneel eczeem zijn de effecten beoordeeld van dupilumab op de farmacokinetiek (FK) van CYP-substraten. De gegevens die in dit onderzoek werden verzameld, duiden niet op klinisch relevante effecten van dupilumab op de activiteit van CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 of CYP2C9.

10 **Kinderwens, zwangerschap en lactatie**

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van dupilumab tijdens de zwangerschap. Dierstudies geven geen aanwijzingen voor schadelijke effecten wat betreft voortplantingstoxiciteit. Dupilumab dient tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt. Het is niet bekend op dupilumab wordt uitgescheiden in de moedermelk of systemisch wordt opgenomen na inname. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met dupilumab moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding van het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moet worden genomen. Dieronderzoek toonde geen verminderde vruchtbaarheid. [SmPC 2017]

20 Door de werkgroep wordt het gebruik van Dupilumab tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding voorlopig afgeraden.

Methode

25 De search naar de effectiviteit en veiligheid van dupilumab leverde 6 publicaties met 7 RCT's op, zie bijlage B voor de zoekstrategie. Deze uitgangsvraag werd middels de GRADE-methode uitgewerkt. Volgens deze methode werden relevante uitkomstmaten bepaald: verandering in EASI score t.o.v. baseline, proportie patiënten die IGA response (0=clear; 1=almost clear) behaalt, verandering in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) t.o.v. baseline, verandering van peak pruritus numeric rating scale (NRS) scores t.o.v. baseline, proportie patiënten die 75% verbetering van EASI t.o.v. baseline behaalt (EASI75), verandering in DLQI score t.o.v. baseline en proportie patiënten met tenminste één bijwerking. Afhankelijk van de gerapporteerde uitkomstmaten konden 4 of 5 (van de 6) studies worden gepoold voor een kwantitatieve meta-analyse.

35

Wetenschappelijke onderbouwing

Beck et al. publiceerden de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde trial bij volwassenen met matig-tot-ernstig CE. [Beck 2014] Dupilumab werd geëvalueerd als monotherapie met wekelijkse subcutane injecties in 2 vier-weken-durende trials en een 12-40 weken-durende trial en daarnaast in een andere trial van 4 weken waarbij lokale corticosteroïden gebruikt mochten worden. In de vier-weken-durende monotherapie studies resulteerde dupilumab in een snelle en dosis afhankelijke verbetering van klinische scores, biomarker levels en het transcriptoom. De resultaten van de 12-weken durende studie toonde tevens een 50% SCORAD reductie in 85% van de patiënten in de dupilumab groep en 35% in de placebogroep ($p < 0.001$). Ook jeukcores en de investigator's global 45 assessment score verbeterde meer in de dupilumab groep (beide $p < 0.001$). In de studie waarbij topicale corticosteroïden gebruikt mochten worden werd bij 100% van de deelnemers een 50% SCORAD daling gezien. Bijwerkingen zoals huidinfecties werden in de placebo groep beschreven; nasofaringitis en hoofdpijn waren de meest genoemde bijwerkingen in de 50 dupilumab groep.

Thaçi et al. gingen op zoek naar de effectiviteit en veiligheid van verschillende doseringen Dupilumab. [Thaçi 2016] In hun gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie werden 379 volwassen patiënten met CE (EASI bij baseline ≥ 16) gedurende 16 55 weken behandeld met Dupilumab 300mg 1x/week, 300mg 1x/2 weken, 200mg 1x/2 weken, 300 mg 1x/4 weken, 100mg 1x/4 weken of placebo elke week. EASI scores verbeterden in elke groep significant meer dan in de placebo groep ($p < 0.001$). Na 16 weken was er een reductie van de EASI van respectievelijk 74%, 68%, 65%, 64%, 45% en 18%. Een 50%

daling van de EASI (EASI50) werd bereikt bij respectievelijk 83%, 78%, 62%, 71%, 45% en 30% van de deelnemers. Er was geen significant verschil tussen de laagste dosis groep (100 mg/4 weken) en placebo. Alle andere klinische uitkomstmaten (EASI75, EASI90, IGA 0-1, SCORAD, aangedaan oppervlak) verbeterde significant in alle dupilumab groepen
5 vergeleken met de placebo groep. Ook was er een snelle en sterke reductie van de jeukscore in alle behandel groepen zichtbaar. De scores voor kwaliteit van leven lieten een significante dosis afhankelijke verbetering zien in de behandelgroepen versus placebo, m.u.v. de laagste dosis groep. De bijwerking waren over het algemeen mild en vergelijkbaar tussen de dupilumab groepen en de placebo groepen: de meest voorkomende bijwerking was nasofaryngitis.
10

Simpson et al. voerden twee gerandomiseerde, placebo gecontroleerde fase 3 studies uit van identieke opzet met 671 en 708 patiënten met CE. [Simpson 2016] Patiënten kregen gedurende 16 weken dupilumab 300mg subcutaan elke week, placebo elke week of
15 dupilumab 300mg om de week, afgewisseld met placebo. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een IGA score van 0 of 1 (geen eczeem of bijna geen eczeem) en een reductie van 2 of meer punten in de IGA score op week 16. Dit werd bereikt bij 36-38% van de patiënten met dupilumab 300 mg 1x/2 weken en 36-37% van de patiënten met dupilumab 300 mg 1x/week (placebogroep 8-10%; $p < 0.001$). EASI50 werd bereikt bij 61-69
20 % patiënten in de dupilumab groepen (placebo groepen 22-25%); EASI75 werd bereikt in 44-52% in de dupilumab-groepen vergeleken met 12-15% in de placebo groepen. Er was geen significant verschil tussen de beide doseringen. Bijwerkingen waren over het algemeen mild en vergelijkbaar in dupilumab en placebo groepen. Alleen conjunctivitis en lokale reacties op injecties werden frequenter gezien in de dupilumab groepen vergeleken met de placebo
25 groepen.

In een 1 jaar durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde fase 3 studie van Blauvelt et al. werden volwassenen met matig tot ernstig CE en een onvoldoende klinische respons op lokale corticosteroïden geïnccludeerd in 161 ziekenhuizen in 14 landen
30 in Europa, Azië/Pasific en Noord Amerika. [Blauvelt 2017] Patiënten werden gerandomiseerd (3:1:3) voor subcutaan dupilumab 300 mg eens per week (qw), dupilumab 300mg elke 2 weken (q2w) of placebo. Lokale corticosteroïden en calcineurine remmers waren toegestaan op geleide van de ziekte activiteit. Eindpunten waren onder andere het percentage patiënten dat een IGA van 0 of 1 bereikte en een 2 punten IGA daling had vanaf baseline, en het
35 percentage patiënten dat een EASI-75 bereikte in week 16. In totaal werden 740 patiënten geïnccludeerd: 319 voor dupilumab qw, 106 voor dupilumab q2w en 315 voor placebo. De resultaten in week 52 waren beschikbaar voor 623 patiënten. In week 16 werd een IGA score van 0 of 1 significant vaker gehaald ($p < 0.0001$) door patiënten die behandeld werden met dupilumab in vergelijking met placebo: 39% (125 patiënten) bij dupilumab qw, 39% (41
40 patiënten) bij dupilumab q2w en 12% (39 patiënten) bij placebo. Ook EASI-75 werd significant vaker behaald in de dupilumab groep ($p < 0.001$): 64% (204 patiënten) in dupilumab qw, 69% (73 patiënten) bij dupilumab q2w en 23% (73 patiënten) bij placebo. De resultaten in week 52 waren hetzelfde. Ernstige bijwerkingen werden gezien bij 9 patiënten bij dupilumab qw (3%), bij 4 patiënten (4%) bij dupilumab q2w en bij 16 patiënten (5%) in de
45 placebo groep. In de dupilumab groep werden vaker lokale reacties op de injectieplaats en vaker conjunctivitis gezien. De incidentie van herpesinfecties was niet verschillend tussen de dupilumab en de placebo groep.

In een 16-weekse fase 3 studie, verricht in 10 Europese landen, werd de effectiviteit van dupilumab in combinatie met lokale corticosteroïden onderzocht bij CE patiënten die eerder
50 gefaald hadden op ciclosporine (CsA) of bij wie een contra-indicatie hiervoor bestond. [de Bruin-Weller 2017] 325 personen van 18 jaar en ouder werden gerandomiseerd (1:1:1) naar lokale corticosteroïdtherapie + dupilumab qw, lokale corticosteroïdtherapie + dupilumab q2w of lokale corticosteroïdtherapie + placebo. Inclusiecriteria waren onvoldoende effect van lokale therapie én onvoldoende respons op ciclosporine en/of ernstige bijwerkingen door
55 ciclosporine en/of een contra-indicatie voor ciclosporine. Van de 318 deelnemers die de studie afmaakten, bereikten de patiënten die dupilumab hadden gebruikt (q2w en qw) significant vaker de primaire uitkomstmaat van 75% reductie van de klachten gemeten met

de Eczema Area and Severity Index (EASI75) dan patiënten in de placebo (resp. 59.1%/62.6% vs 29.6%; $p < 0.0001$). Gemeten met Investigator Global Assessment (IGA) behaalde in de placebogroep 13,9% een IGA van 0 of 1 én een reductie van minimaal 2 punten, terwijl dat in de dupilumab-groepen 40,2% (qw) en 39,1% (q2w) was ($p < 0.0001$).

5 Ook andere uitkomstenmaten zoals jeuk, pijn, slaapstoornissen, angst en depressie, en kwaliteit van leven verbeterden significant meer in de dupilumab-groepen dan in de placebogroep. Vergeleken met de placebogroep werden er in de dupilumab-groepen 30% (q2w) tot 40% (qw) minder lokale corticosteroïden gebruikt met een veel beter resultaat. Het percentage van de deelnemers dat 1 of meer bijwerkingen kreeg was in alle groepen gelijk.
10 Daarbij werd conjunctivitis vaker gezien in de dupilumab-groepen dan bij placebo, terwijl in de placebogroep vaker huidinfecties voorkwamen.

Meta-analyse

15 Voor de kwantitatieve meta-analyse is gekozen voor de studies waarbij de dosering volgens het label is, namelijk 300 mg s.c. q2w. Hierdoor viel de studie van Beck *et al.* af. De studies zijn beoordeeld op Risk of Bias volgens het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Higgins 2011] en de zekerheid van het bewijs middels de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation methodiek. [Schünemann 2013] Minimaal 4 en maximaal 5 studies konden op basis van de uitkomstmaten worden
20 gepooled voor een meta-analyse met ReviewManager (RevMan versie 5.3), op de volgende uitkomstmaten:

1. Verandering in EASI score t.o.v. baseline (cruciaal)
2. Proportie patiënten die IGA response (0=clear; 1=almost clear) behaalt (cruciaal)
3. Verandering in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) score t.o.v. baseline (belangrijk)
- 25 4. Verandering van peak pruritus numeric rating scale (NRS) scores t.o.v. baseline (belangrijk)
5. Proportie patiënten die 75% verbetering van EASI t.o.v. baseline behaalt (EASI75) (belangrijk)
- 30 6. Verandering in DLQI score t.o.v. baseline (belangrijk)
7. Proportie patiënten met tenminste één bijwerking (cruciaal)

Voor continue uitkomstmaten is gekozen voor het gemiddelde verschil (mean difference) tussen de dupilumab-groep en de placebogroep; voor dichotome uitkomstmaten de risk ratio.
35 In het geval van uitkomstmaten met verschillende meetmethoden is gekozen voor de standardized mean difference (SMD). In het geval van verhoogde heterogeniteit ($I^2 > 50\%$) is een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd om te bezien welke studie dit mogelijk veroorzaakt. Daarbij is tevens getest op het verschil tussen de uitkomsten met een fixed-effects en random-effects model. Gezien de richting van het effect van de interventie, is de kwaliteit van het bewijs niet verlaagd op basis van een verhoogde heterogeniteit ($>50\%$), hetgeen voor
40 twee uitkomstmaten het geval was, ook omdat I^2 kleiner was dan 60%. Zie bijlage C voor de Summary of Findings-tabel en de meta-analyse (forest plots).

Percentuele verandering in EASI score t.o.v. baseline

45 De uitkomsten van 5 RCT's (1678 deelnemers) laat een gemiddeld verschil in percentuele reductie van EASI-scores zien van -35.54% (95%CI -39.37 tot -31.72) tussen dupilumab 300mg q2w en placebo (resp. 734 en 944 deelnemers). [Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

Proportie patiënten die IGA response (0=clear; 1=almost clear) behaalt

50 Op basis van 5 RCT's (1678 deelnemers) behaalde in de placebogroep 98/944 (10,4%) van de deelnemers een IGA score van 0 of 1, terwijl dat in de dupilumab-groep 272/734 (37,1%) was. Dat komt neer op een risk ratio van 3.73 (95%CI 2.99 - 4.65) ten voordele van dupilumab. [Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

Verandering in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) score t.o.v. baseline

55 Het verschil tussen de dupilumab-groep (734) en de placebogroep (994) bedroeg op basis van vijf studies -28.08% (95%CI -30.95 tot -25.21) op de uitkomstmaat 'Verandering in

aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) score t.o.v. baseline' (1678 deelnemers), in het voordeel van dupilumab. [Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

5 Verandering van peak pruritus numeric rating scale (NRS) scores t.o.v. baseline

Gezien de gerapporteerde uitkomstmaten konden hier vier studies worden gepooled, met in totaal 1553 deelnemers. Op de uitkomstmaat peak pruritus (hoogste mate van jeuk in de afgelopen week, 0 is geen, 10 is maximale jeuk) was het verschil tussen de dupilumab-groep en de placebogroep een SMD van -0.74 (95%CI -0.84 tot -.63), wat geïnterpreteerd kan worden als een groot effect ten faveure van dupilumab. [Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

15 Proportie patiënten die 75% verbetering van EASI t.o.v. baseline behaalt (EASI75)

De uitkomstmaat EASI75, een 75% reductie in EASI- score t.o.v. baseline), kon gepooled worden in 4 studies (1553 deelnemers). 358/670 (53,4%) in de dupilumab-groep en 166/883 (18,8%) deelnemers in de placebogroep behaalde dit eindpunt. Dit betekent een risk ratio van 3.05 (95%CI 2.60 tot 3.58) in het voordeel van dupilumab. [Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

20 Verandering in DLQI score t.o.v. baseline

Voor de verandering in DLQI konden vijf studies worden gepooled, met in totaal 1678 deelnemers. Gezien de verschillen in de gerapporteerde mate van effect is gekozen voor een standardized mean difference. Het verschil tussen de dupilumab-groep en de placebogroep was een SMD van -0.78 (95%CI -0.89 tot -0.68) hetgeen een groot effect is in het voordeel van dupilumab. [Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

30 Proportie patiënten met tenminste één bijwerking

In vijf studies, met in totaal 1678 deelnemers, rapporteerde in placebogroep 703/944 (74,5%) van de deelnemers in de placebogroep minstens één bijwerking, in de dupilumab-groep was dat 545/734 (73,4%%). De risk ratio voor bijwerkingen tussen de groepen is 1.04 (95%CI 0.98 tot 1.10). [Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017]

35 Conclusies

Dupilumab 300 mg om de week versus placebo

Effectiviteit

Hoog	<p>Uitkomstmaat 1: verandering van EASI score t.o.v. baseline (cruciaal)</p> <p>Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote reductie van EASI score t.o.v. baseline vergeleken met placebo.</p> <p>Thaçi 2016; Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017</p>
Hoog	<p>Uitkomstmaat 2: proportie patiënten die IGA response (0= clear; 1= almost clear) behaalt (cruciaal)</p> <p>Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote proportie patiënten die een IGA 0/1 response behaalt in vergelijking met placebo.</p> <p>Thaçi 2016; Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017</p>
Hoog	<p>Uitkomstmaat 3: verandering in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) t.o.v. baseline (belangrijk)</p> <p>Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote reductie in aangedane oppervlakte (gemeten met SCORAD) t.o.v. baseline in vergelijking met placebo.</p> <p>Thaçi 2016; Simpson, 2016; Blauvelt, 2017, de Bruin-Weller 2017</p>

Hoog	Uitkomstmaat 4: verandering in peak pruritus NRS score t.o.v. baseline (belangrijk)
	Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote reductie in peak pruritus NRS score t.o.v. baseline in vergelijking met placebo.
	Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017

Hoog	Uitkomstmaat 5: proportie patiënten die 75% verbetering van EASI score t.o.v. baseline behaalt (belangrijk)
	Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote proportie patiënten die EASI-75 behaalt in vergelijking met placebo.
	Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017

Hoog	Uitkomstmaat 6: verandering in DLQI score t.o.v. baseline (belangrijk)
	Dupilumab 300 mg om de week geeft een grote reductie in DLQI score t.o.v. baseline in vergelijking met placebo.
	Thaçi, 2016 Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017

Veiligheid

Hoog	Uitkomstmaat 7: Proportie patiënten met tenminste één bijwerking (cruciaal)
	Er is geen verschil in de proportie patiënten met tenminste één bijwerking tussen dupilumab 300 mg om de week en placebo.
	Thaçi 2016; Simpson 2016; Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017

5

Overige overwegingen

De algehele zekerheid van bewijs omtrent het gebruik van dupilumab bij constitutioneel eczeem is hoog. De financiering van de studies werd verzorgd door de fabrikant van dupilumab. De werkgroep heeft besloten niet voor af te waarderen, omdat de studies goed waren opgezet met een duidelijk omschreven methodologie en een laag risico op bias (zie bijlage C).

Dupilumab wordt tijdens de onderhoudsfase één keer per 2 weken subcutaan toegediend, waarmee de injectiefrequentie niet hoog en niet laag is. Patiënten kunnen bezwaren hebben tegen injecties (prikangst). Dupilumab moet gekoeld bewaard worden en is na opwarming op kamertemperatuur maximaal 14 dagen houdbaar, wat praktische bezwaren kan opleveren (oa. bij reizen).

De toediening van 1 subcutane injectie van 300 mg dupilumab kost € 611,57 per injectie van 300 mg [Prestatie- en tariefbeschikking Add-ongeneesmiddelen, januari 2018]. In totaal zullen de kosten van behandeling met dupilumab €15.100 jaar bedragen.

Ofschoon er geen verschil is in het aantal bijwerkingen tussen de Dupilumab en placebo groep, is er wel één bijwerking die bij het gebruik van Dupilumab in het oog springt. De meest voorkomende bijwerking is conjunctivitis. Het is belangrijk hier alert op te zijn en bij bestaande oogklachten oogheelkundig te vervolgen. Patiënten met conjunctivitis die niet goed reageren op behandeling met indifferente oogdruppels moeten verwezen worden naar de oogarts. [Wollenberg 2018] Geadviseerd worden om een specifiek registratieformulier met betrekking tot specifieke oogheelkundige problematiek (met name Limbus) mee te geven aan patient (zie bijlage D).

30

Het is op dit moment nog onduidelijk of er risico's verbonden zijn aan langdurige behandeling met dupilumab: er lopen momenteel open-label extensiestudies in grote patiëntengroepen.

5 Gezien het soms snelle en sterke behandel­effect van dupilumab kan het voorkomen dat
patiënten het gebruik van lokale corticosteroïden snel afhouden of direct stoppen. Hierdoor
kan een acute bijnierschorsinsufficiëntie ontstaan, zeker als patiënt van tevoren grote
hoeveelheden lokale corticosteroïden gebruikt heeft. Dit probleem kan voorkomen worden
10 door goede voorlichting m.b.t. afbouwen van lokale corticosteroïden, ondanks dat de huid
rustig is, en meten van basaal cortisol ter controle. Als het basaal cortisol niet herstelt tijdens
het afbouwen van de lokale corticosteroïden is verwijzing een endocrinoloog geïndiceerd.
[Ariëns 2018]

15 Aanbevelingen

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

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

Plaatsbepaling Dupilumab

20 Om dupilumab doelmatig in te zetten bij de behandeling van ernstig, moeilijk behandelbaar
CE, moet een goede afweging worden gemaakt welke patiënten met dupilumab behandeld
zouden moeten worden. Het label schrijft voor dat dupilumab mag worden ingezet na het
falen van lokale therapie. In tegenstelling tot de VS worden er in Europa veel vaker orale
25 immunosuppressiva gebruikt voor de behandeling van ernstig CE. Daarom wordt in de
meeste Europese richtlijnen geadviseerd eerst een oraal immunosuppressivum te gebruiken
en bij falen hierop behandeling met dupilumab te overwegen.

Aangezien ciclosporine geregistreerd is voor ernstig CE, lijkt dit middel een logische eerste
keuze bij indicatie systemische therapie. In de praktijk blijkt dat er in Nederland ook veel
30 gebruik gemaakt wordt van de off-label orale immunosuppressiva. Om die reden stelt de
richtlijn commissie voor de keuze van het immunosuppressivum voorafgaande aan eventuele
behandeling met dupilumab aan de behandelaar over te laten. Wel is het van belang het
middel voldoende lang en in adequate dosis voor te schrijven volgens het behandelalgoritme
(zie bijlage E). Na het falen van de behandeling met een oraal immunosuppressivum kan
35 overwogen worden een ander oraal immunosuppressivum te starten of over te gaan op
dupilumab.

Ter monitoring van het behandelresultaat van zowel orale immunosuppressiva als dupilumab
dient gebruik te worden gemaakt van de Investigator Global Assessment (IGA) (zes-
40 puntschaal: 0 = geen eczeem, 1 = bijna geen eczeem, 2 = mild eczeem, 3 = matig eczeem 4
= ernstig eczeem 5 = zeer ernstig eczeem)) en Numeric Rating Scale (NRS) jeuk (de
gemiddelde jeuk in de afgelopen zeven dagen op een schaal van 0-10) welke in het medisch
dossier worden vastgelegd

45 Literatuur

- Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med 2014;371:130-9.
- Schönemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. Available at
50 <http://www.gradeworkinggroup.org/>.

- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://training.cochrane.org/handbook>
- 5 - Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387:40-52.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two phase 3 trials of Dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-2348.
- SmPc teksten: www.geneesmiddeleninformatiebank.nl
- 10 - Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10086):2287-2303.
- de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018 May;178(5):1083-1101.
- 15 - Ariëns LFM, van der Schaft J, Stades AME et al. Successful Treatment with Dupilumab in a Patient with Severe, Difficult to Treat Atopic Dermatitis: Beware of Symptomatic Adrenal Insufficiency due to Abrupt Discontinuation of Potent Topical Corticosteroids. *Acta Derm Venereol.* 2018 Jun 8;98(6):601-602.
- 20 - Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5):1778-1780.e1.

25

CONCERF

Addendum Ureum (2018)

Uitgangsvragen:

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

Inleiding

De multidisciplinaire richtlijnwerkgroep Constitutioneel Eczeem (CE) 2018 heeft op verzoek van de professionals, georganiseerd binnen de beroepsvereniging NVDV, en de mensen met eczeem, georganiseerd binnen de patiëntenvereniging VMCE, een module toegevoegd aan de richtlijn CE over de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij CE en ichthyosis. Ureum wordt toegevoegd aan een indifferent middel [Wollenberg 2018] of een geneesmiddel en kan door zijn waterbindend vermogen leiden tot een farmacologisch effect. In een later stadium zal deze module worden uitgebreid met indifferente middelen gebaseerd op andere toevoegingen.

Dit hoofdstuk zal zich richten op de volgende 2 uitgangsvragen: 'Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van CE' en 'Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van ichthyosis?'

Allereerst de uitgangsvraag 'Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van CE'. Het is daarbij van belang om de definitie van de term 'indifferente middelen' af te bakenen. Daarvoor hebben wij de definities volgens het Cochrane review van 'van Zuuren et al. 2017' aangehouden. [van Zuuren 2017] Daarin wordt gesproken over 'emollients' en 'moisturizers', oftewel 'verzachtende middelen' en 'vocht inbrengende crèmes'. In dit hoofdstuk zullen wij zoveel mogelijk de term 'indifferente middelen' gebruiken als omschrijving van de onderzochte interventies. 'Indifferente middelen' is een term die in Nederland vaak gebruikt wordt om zalven en crèmes mee aan te duiden die bedoeld zijn om de droge huid te verbeteren. Het dekt hiermee dezelfde lading als de Engelse term 'moisturizer'. Dit soort middelen zijn opgebouwd uit emolliëntia (die gelijken op lipiden die voorkomen in het stratum corneum, zoals ceramiden of lanoline), bevochtigingsmiddelen ofwel 'humectants' (die een waterbindend vermogen bezitten, zoals ureum en glycerine) en occlusieven (die een afdekkend effect hebben, zoals vaseline). [Eichenfield 2014] Voor de controlegroepen worden de volgende definities (conform van Zuuren *et al* 2017) aangehouden: een 'placebo' is een indifferent middel met een andere samenstelling dan het middel van de interventie en zonder het actieve ingrediënt (ureum), en met een 'vehiculum' wordt bedoeld een indifferent middel met dezelfde samenstelling als het te vergelijken middel, eveneens zonder het actieve ingrediënt (ureum).

Eén van de kenmerken van CE is de droge huid en verminderde barrièrefunctie van de huid, veroorzaakt door een abnormale opbouw en samenstelling van het stratum corneum. Hierbij spelen filaggrinemutatie, afwijkende ceramideproductie en inflammatie een belangrijke rol. [Janssens 2012, Riethmuller 2015] Een loss-of-function mutatie van het filaggrine-gen is vastgesteld bij 25-50% van de patiënten met CE. Filaggrine wordt afgebroken tot aminozuren, die meerdere functies vervullen, waaronder 'natural moisturizing factor' (NMF). [Janssens 2012, Riethmuller 2015, Rawlings 2004] NMF zorgt voor het op peil houden van het vochtgehalte in de corneocyten en daarmee voor plasticiteit van het stratum corneum. Behalve aminozuren maken ook andere stoffen deel uit van de NMF, zoals zouten, lactaat, glycerine en ureum. [Rawlings 2004] Laatstgenoemde stoffen worden aan indifferente middelen toegevoegd met als doel om zodoende als humectant (bevochtigingsmiddel) een extra effect mee te geven. [Rawlings 2004] Een recente studie toont aan dat een verlaagd NMF-gehalte in het stratum corneum geassocieerd is met een ernstiger CE. [Nouwen 2018]

55

De tweede uitgangsvraag is: 'Wat is de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van ichthyosis?') Een deel van de mensen met CE heeft ook ichthyosis vulgaris, en omgekeerd geldt hetzelfde. [McAleer 2018] Deze overlap wordt onder meer veroorzaakt door dezelfde filaggrine mutatie. [Riethmuller 2015, McAleer 2018] Ook werd bij beide aandoeningen dezelfde structurele veranderingen gezien aan corneocytmembranen. [Riethmuller 2015] Deze veranderingen verdwenen na behandeling met indifferente middelen, maar niet na corticosteroïden. [Harding 2003]

10 Ureum bij constitutioneel eczeem

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

Methode

15 De Cochrane review van Van Zuuren et al. uit 2017 is de belangrijkste publicatie voor het beantwoorden van de uitgangsvragen betreffende het effect van ureum bij CE. [van Zuuren 2017] Deze review is verricht conform de standaarden voor systematische reviews van Cochrane [Higgins 2011], waarin o.a. de kwaliteit van bewijs is beoordeeld met behulp van de GRADE-methode. [Schünemann 2013]

Geïnccludeerde literatuur

20 In de studies van Lodén (2002), Wilhelm (1998), Bohnsack (1997) en Wirén (2009) werd een indifferent middel op basis van ureum vergeleken met een vehiculum, placebo of zonder gebruik van indifferent middel. Op basis van deze kenmerken zijn ze gepoold. De kwaliteit van bewijs van de vooraf gespecificeerde uitkomsten is beoordeeld volgens de GRADE-methodiek (zie Summary of Findings tabel, bijlage C). Gezien de grote verschillen in gerapporteerde uitkomsten en uitkomstmaten, konden de data van deze vier studies niet gepoold worden voor een kwantitatieve meta-analyse.

25 In de studie van Åkerström 2015 werd het effect van een ureum-bevattend middel (Canoderm®, bevat 5% ureum) onderzocht versus een middel zonder ureum. Echter, voor het middel in de controlegroep werd niet de term 'placebo' of 'vehiculum' gehanteerd, maar 'reference cream'. Hiermee werd een placebo van een ander indifferent middel bedoeld (placebo van Miniderm® zonder glycerol). Om die reden is deze studie niet gepoold met de andere vier studies. De beoordeling van de kwaliteit van bewijs van de uitkomstmaten van deze studie is gedaan volgens de GRADE-methode (zie Summary of Findings tabel, bijlage C).

Uitkomstmaten

40 In navolging van bovengenoemde Cochrane review zijn de volgende uitkomstmaten geformuleerd en geprioriteerd:

Primair:

1. Verandering van ziekte-ernst ten opzichte van baseline gerapporteerd door de patiënt (cruciaal)
2. Tevredenheid van de patiënt (cruciaal)
3. Het aantal patiënten met een bijwerking (cruciaal)

Secundair:

4. Verandering van ziekte-ernst ten opzichte van baseline gemeten door de onderzoeker (o.a. SCORAD) (belangrijk)
5. Het aantal patiënten met een opvlamming (belangrijk)
6. Verandering in kwaliteit van leven (belangrijk)
7. Verandering in gebruik van actieve lokale behandeling (belangrijk)

Samenvatting van de literatuur

55 Lodén *et al.* includeerden 117 patiënten met CE die vervolgens gerandomiseerd werden in drie groepen: een glycerine-groep (n=68), een ureum-groep (4% ureum; n=63) en een placebogroep (n=66). [Lodén 2002] De patiënten werden verzocht gedurende 30 dagen minimaal eenmaal per dag te smeren. Er gold geen beperking in de frequentie van het

smeren. Daarnaast was het gebruik van lokale corticosteroïden toegestaan. De Dry Skin Area and Severity Index (DASI) werd gebruikt om de ziekte-ernst te meten. De DASI wordt berekend aan de hand van de ziekte-ernst scores in de 4 meest aangedane gebieden. Hierbij wordt gekeken naar schilfering, ruwheid, roodheid en fissuren met een score van 0-4. De som van deze ziekte-ernst scores worden dan vervolgens vermenigvuldigd met de 4 meest aangedane percentuele huidgebieden. Hoe hoger de DASI-score hoe ernstiger het eczeem. Een maximum DASI-score is 1600. Bijwerkingen en veranderingen in droogte van de huid werden door zowel patiënt als onderzoeker beoordeeld. In de ureum-groep rapporteerden 56/63 patiënten een verbetering van de droge huid ten opzichte van 46/66 in de placebogroep (RR 1.28; 95%CI 1.06-1.53; p = 0.009; NNTB = 5, 95% CI 3-18). Een prikkend/branderig gevoel werd gerapporteerd door 41/63 in de ureum-groep ten opzichte van 26/66 in de placebogroep (RR 1.65; 95% CI 1.16-2.34; P = 0.005; NNTH = 4, 95% CI 2-11). In de ureum-groep werd bij 56/63 patiënten een verbetering van DASI-score gezien na 4 weken ten opzichte van 42/66 in de placebogroep (RR 1.40; 95% CI 1.14-1.71; p = 0.001; NNTB = 4; 95% CI 3-9). Het aantal dagen corticosteroïdgebruik was lager in de ureumgroep (7 dagen) dan in de placebogroep (14 dagen) (niet significant).

In de intra-patiënt gerandomiseerde studie van Wilhelm *et al.* werden 80 patiënten geïncludeerd met subacut CE en een droge huid. [Wilhelm 1998] Gedurende 4 weken werd een deel van de onderarmen tweemaal daags behandeld met 10% ureum, waarbij de contralaterale zijde behandeld werd met het vehiculum als controle. Lokale corticosteroïden waren niet toegestaan ter plaatse van de behandelde huiddelen. In 61% van de 77 patiënten werd een matige tot zeer goede verbetering gerapporteerd aan de zijde behandeld met ureum. Voor de vehiculum-zijde was dit bij 48,1% van de patiënten het geval (p<0,001). Wilhelm *et al.* gebruikten ook een totaalscore om de veranderingen in ziekte-ernst te scoren. Hierbij werden factoren zoals de aanwezigheid van erytheem, droogheid, induratie en papels aan de hand van een vierpunts-schaal gescoord (hoger is meer ziekte-ernst). Het verschil in totaalscore ten opzichte van baseline na 4 weken was -1.90 (SD 3.5) in de ureum-groep en -1.33 (SD 2.11) in de vehiculumgroep, met een gemiddeld verschil van -0.57 (95% CI -1.14 tot 0.0).

In de dubbelblinde intra-patiënt vehiculum-gecontroleerde studie van Bohnsack *et al.* werden 41 patiënten met CE geïncludeerd, waarbij 38 patiënten twee vergelijkbare huidgebieden 4 weken lang tweemaal daags insmeerden met 10% ureum of een vehiculum. [Bohnsack 1997] Voor het bepalen van patiënt-tevredenheid werd gekeken naar factoren zoals geur, smeerbaarheid, opneembaarheid en het gevoel van de huid. Er werd een gecombineerde totaalscore van alle 38 patiënten per interventiegroep berekend. Een vierpunts-schaal werd hierbij gehanteerd (score 1=ontevreden; 2=tevreden; 3=goed; 4=zeer goed). Een score van 2 of hoger werd door de meerderheid patiënten gegeven aan genoemde factoren, waarbij er geen significant verschil aanwezig was tussen de groepen. De mate van droogheid van de huid werd door de onderzoeker vastgesteld aan de hand van een 4-punts schaal (0=normale glanzende huid; 1=iets-droge matte huid; 2=geringe fijne schilfering; 3=duidelijke schilfering). De totaalscore aan de kant behandeld met 10% ureum nam af van 91 naar 63. Aan de vehiculum-kant was de totaalscore afgenomen van 88 tot 70 punten. Dit was niet statistisch significant. Het hydratationiveau van de huid werd gemeten met behulp van een corneometer. Zowel aan de ureum-zijde als de vehiculum-zijde trad verbetering op, waarbij een iets grotere toename in hydratatie van de huid werd gezien in de ureumgroep (van 40,0 tot 55,2) ten opzichte van de vehiculumgroep (van 40,4 tot 52,4) (p=0,0218).

In een RCT van Wirén *et al.* werden 55 patiënten met CE geïncludeerd die 3 weken werden behandeld met een corticosteroïdcrème. [Wirén 2009] 44 patiënten waren na die behandeling eczeemvrij en werden gerandomiseerd naar behandeling met een 5% ureumcrème of 'geen behandeling/ geen crème'. De primaire uitkomstmaten waren het aantal opvlammingen en de tijd tot aan de eerste opvlamming. 'Opvlamming' werd gedefinieerd als een episode die behandeling noodzakelijk maakte in de ogen van de patiënt. In de ureum-groep kreeg 32% een opvlamming ten opzichte van 68% in de groep zonder crème. Het aantal opvlammingen in de 'geen-crème'- groep was 3,2 keer zo groot als

die in ureum-groep (HR 3.2, 95% CI 1.3-7.8; p = 0.01). De tijd tot de eerste opvlamming was gemiddeld > 180 dagen voor de ureumgroep, en 30 dagen in de 'geen-crème'-groep (p < 0,01). Trans-epidermaal waterverlies (TEWL) werd bepaald, maar er werd geen statistisch significant verschil tussen beide groepen gevonden.

5

De studie van Åkerström *et al.* is een eenjarige, internationale multicenter studie uitgevoerd in 15 dermatologische centra in Finland, Noorwegen en Zweden. [Åkerström 2015] De deelnemers (N=172) begonnen de studie met optimale, medicinale zalftherapie totdat ze (bijna) eczeem-vrij waren. Voor de daaropvolgende onderhoudsfase van zes maanden werden de deelnemers gerandomiseerd naar de groep die een indifferente middel met 5% ureum gebruikte of de groep die een ander indifferente middel gebruikte, zonder ureum. De patiënten werden voor een periode van 180 dagen gevolgd of tot een opvlamming optrad. 'Opvlamming' werd gedefinieerd als een episode die actieve lokale behandeling noodzakelijk maakte in de ogen van de patiënt. De ernst van het eczeem werd door de onderzoeker gemeten middels SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). Na zes maanden hadden 21/87 deelnemers in de ureum-groep geen opvlamming gekregen versus 8/85 in de niet-ureum-groep (RR 2.56; 95% CI 1.20 tot 5.47; p = 0.01; NNTB = 7; 95% CI 3 tot 26). Het mediane aantal dagen tot een opvlamming was 22 dagen in de ureum-groep en 15 dagen in de groep zonder ureum (p=0,0129, geen 95% CI opgenomen). Na zes maanden had 75,8% in de ureum-groep een opvlamming gehad versus 90,1% in de niet-ureum-groep. De gemiddelde SCORAD in de ureum-groep was 27.45 (SD 10.32) en 30.46 (SD 12.67) in de niet-ureum-groep. De gemiddelde verandering in SCORAD was -3,38 (SD 4.24) in de ureumgroep en 0.44 (SD 4.07) in de niet-ureum-groep (MD -3.82; 95% CI -7.17 tot -0.47; p = 0.03). De kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van de EQ-5D en een VAS-score (0-100, waarbij 100=best voorstelbare gezondheid). De EQ-5D score was 0.945 (SD 0.137) bij aanvang van de onderhoudsfase in de ureum-groep, 0.951 (SD 0.093) aan het einde en 0.881 (SD 0.154) bij patiënten met een opvlamming. In de groep zonder ureum was dat 0.931 (SD 0.135) bij aanvang van de onderhoudsfase, 0.935 (SD 0.136) aan het einde en 0.851 (SD 0.152) bij patiënten met een opvlamming. Bijwerkingen (erytheem, jeuk, brandend gevoel) werden gerapporteerd door 48/87 patiënten in de ureum-groep en 44/85 in de groep zonder ureum (RR 1.07; 95% CI 0.81 tot 1.41; p = 0.65). Deze bijwerkingen waren mild tot matig van ernst en leken niet gerelateerd aan de gegeven behandeling. In de ureum-groep was de VAS-score 90 bij aanvang van de onderhoudsfase en aan het einde van de studie. Voor patiënten met een opvlamming in deze groep was de VAS-score 82.5. In de niet-ureum-groep was de VAS-score 89 bij aanvang van de onderhoudsfase en 95 aan het einde van de studie. Patiënten met opvlammingen hadden een VAS-score van 74.

35

Conclusies

Effectiviteit

Redelijk	Uitkomstmaat 1: verandering van ziekte-ernst ten opzichte van baseline gerapporteerd door de patiënt (cruciaal)
	Indifferente middelen op basis van ureum verminderen waarschijnlijk de ziekte-ernst ten opzichte van baseline in vergelijking met indifferente middelen zonder ureum. Lodén 2002, Wilhelm 1998

40

Laag	Uitkomstmaat 2: tevredenheid van de patiënt (cruciaal)
	Indifferente middelen op basis van ureum lijken niet te leiden tot meer patiënttevredenheid in vergelijking met gebruik van indifferente middelen zonder ureum. Bohnsack 1997

Redelijk	<p>Uitkomstmaat 4: verandering van ziekte-ernst ten opzichte van baseline gemeten door de onderzoeker (belangrijk)</p> <p>Indifferente middelen op basis van ureum verminderen waarschijnlijk de ziekte-ernst ten opzichte van baseline in vergelijking met indifferente middelen zonder ureum.</p> <p>Wilhelm 1998, Lodén 2002</p>
Redelijk	<p>Uitkomstmaat 5: aantal patiënten met een opvlamming (belangrijk)</p> <p>Indifferente middelen op basis van ureum verminderen waarschijnlijk het aantal opvlammingen in vergelijking met indifferente middelen zonder ureum.</p> <p>Åkerström 2015</p>
Redelijk	<p>Uitkomstmaat 6: verandering in kwaliteit van leven ten opzichte van baseline (belangrijk)</p> <p>Indifferente middelen op basis van ureum geven waarschijnlijk geen toename in kwaliteit van leven ten opzichte van indifferente middelen zonder ureum.</p> <p>Åkerström 2015</p>
-	<p>Uitkomstmaat 7: verandering in gebruik van actieve lokale behandeling (belangrijk)</p> <p>Er zijn geen data bekend over het verschil in gebruik van actieve lokale behandeling bij gelijktijdig gebruik van indifferente middelen op basis van ureum in vergelijking met gelijktijdig gebruik van indifferente middelen zonder ureum.</p>

5 Veiligheid

Redelijk	<p>Uitkomstmaat 3: aantal patiënten met een bijwerking (cruciaal)</p> <p>Indifferente middelen op basis van ureum geven waarschijnlijk enigszins meer bijwerkingen in vergelijking met indifferente middelen zonder ureum. Overigens zijn dit bijwerkingen van milde aard (prikkend/branderig gevoel) en leiden niet vaak tot stoppen.</p> <p>Lodén 2002, Åkerström 2015</p>
-----------------	--

Overige overwegingen

- De kwaliteit van bewijs in wetenschappelijke studies naar de effectiviteit van indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van CE is beoordeeld als redelijk tot laag.
- 10 De reden voor het ontbreken van bewijs van hoge kwaliteit is met name gelegen in het geringe aantal studies, methodologische tekortkomingen en het kleine aantal deelnemers, en is niet noodzakelijkerwijs gelegen in het mogelijke effect van indifferente middelen op basis van ureum. Een belangrijke bevinding is dat in alle studies de patiënten in de ureum-arm beter presteerden dan in de controle-armen, ook als dat verschil niet statistisch significant was.
- 15 In dit geval kan gesteld worden dat 'afwezigheid van een hoge graad van bewijs van effectiviteit' niet hetzelfde is als 'bewijs van afwezigheid van effectiviteit'.

- De bevindingen uit de studies dat ureum de ziekte-ernst en het aantal opvlammingen bij CE kan verminderen, sluit aan bij de ervaring van dermatologen en patiënten. Indifferente middelen op basis van ureum horen in het behandelarsenaal van de dermatoloog, met name bij CE patiënten die tevens kenmerken van ichthyosis vertonen.
- 20

Voor de praktijk betekent dit dat het voor alle patiënten met CE van belang is dat de behandelaar het juiste indifferente middel voorschrijft, dat wil zeggen een crème of zalf met een dusdanige consistentie dat deze past bij het type droge huid van de patiënt. Daarbij dient de arts zich te laten leiden door de voorkeur van de patiënt, die kan variëren afhankelijk van locatie op het lichaam en seizoen. Bij de ichthyosiforme droge huid kan bewust gekozen worden voor indifferente middelen op basis van ureum, alsmede in andere gevallen waarbij indifferente middelen zonder ureum onvoldoende werkzaam blijken te zijn. Bij de keuze van de basis zal men zich laten leiden door de voorkeur van de patiënt. Ervaring uit de praktijk leert dat het smeren van ureum op huid met wondjes pijnlijk kan zijn. Van ureum is bekend dat het irritatie kan geven bij patiënten met CE, vooral in concentraties boven 5%.

Aanbevelingen

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

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

15

Ureum bij ichthyosis

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

Methode

20 Er werden twee RCT's betreffende ichthyosis gevonden. Zie bijlage B voor de zoekstrategie van 08 juni 2017. De beoordeling van deze studies is verricht volgens de EBRO-methode.

Samenvatting van de literatuur

25 Tadini *et al.* vergeleken in een intra-patiënt (links versus rechts) RCT de effectiviteit van een indifferent middel op basis van 10% ureum met een middel op glycerol-basis bij 30 patiënten met ichthyosis vulgaris.[Tadini 2011] De primaire uitkomstmaat was de SRRC-score (scaling, roughness, redness, cracks) gemeten in week 0, 2 en 4. Secundaire uitkomstmaten waren de global efficacy (GE) en global tolerability (GT) geëvalueerd door de patiënt in week 4 aan de hand van een VAS-schaal (0= geen effect/ slecht getolereerd; 10= uitstekend effect/ uitstekende tolerantie). De baseline SRRC-scores waren gelijk in beide groepen. In week 4 was de SSRC significant lager in de ureum-groep t.o.v. de glycerol-groep ($p=0.0001$). GE was ook significant hoger in de ureum-groep ($p=0.0001$). GT was vergelijkbaar in beide groepen. De twee beperkingen van deze studie zijn de kleine studiegroep en de relatieve korte follow-up duur.

35

Küster *et al.* onderzochten de eigenschappen van ureum in een dubbelblinde intra-patiënt RCT, waarbij 61 kinderen van 1-16 jaar met milde tot matige ichthyosis werden geïncludeerd en zich aan 1 kant (arm of been) insmeerden met indifferent middel op basis van ureum en aan de andere kant met een placebo. [Küster 1998] Aan beide kanten werd ook een huidoppervlakte niet ingesmeerd ter controle. Na 8 weken werden de resultaten geëvalueerd. De primaire uitkomstmaat was de mate van ernst van de ichthyosis gemeten met een VAS-score (0= niet aanwezig; 10= ernstige symptomen). De ernst van ichthyosis symptomen nam significant af aan de zijde behandeld met ureum ($p=0.042$).

45 Conclusies

Niveau 4

Indifferente middelen op basis van ureum geven bij patiënten met ichthyosis een verbetering in ziekte-ernst ten opzichte van indifferente middelen zonder ureum, gebaseerd op de ervaringen van dermatologen en patiënten.

	D Mening van de werkgroep
Niveau 3	Indifferente middelen op basis van ureum geven bij patiënten met ichthyosis een verbetering in de ziekte-ernst (gemeten aan de hand van SRRC-score en VAS-score) bij zowel volwassenen als kinderen. C Tadini 2011; Küster 1998

Overige overwegingen

5 Er zijn twee studies verricht naar het effect van indifferente middelen op basis van ureum ten opzichte van indifferente middelen niet op basis van ureum bij patiënten met ichthyosis. Deze studies zijn van lage kwaliteit door methodologische tekortkomingen. De twee beoordeelde studies laten een verbetering zien van ziekte-ernst bij indifferente middelen op basis van ureum in deze patiëntengroep. Ondanks de beperkte literatuur over indifferente middelen op basis van ureum bij de behandeling van ichthyosis worden deze middelen geadviseerd in de dermatologische tekstboeken. [Richard 2018] Het is ook de ervaring van dermatologen en patiënten, en tevens van experts op het gebied van ichthyosis, dat deze middelen effectief zijn bij de behandeling van ichthyosis. Dit alles is tevens in lijn met een recent uitgebrachte Europese richtlijn voor de behandeling van congenitale ichthyoses, waarin ureum genoemd wordt als meest gebruikte toevoeging aan indifferente middelen. [Mazereeuw-Hautier 2018]

20 Voor de praktijk betekent het dat, net als voor patiënten met CE, het van belang is dat de behandelaar het juiste indifferente middel voorschrijft, dat wil zeggen een crème of zalf met een dusdanige consistentie dat deze past bij het type droge huid van de patiënt. Daarbij dient de arts zich te laten leiden door de voorkeur van de patiënt, die kan variëren afhankelijk van locatie op het lichaam en seizoen. Bij de ichthyosiforme droge huid kan bewust gekozen worden voor indifferente middelen op basis van ureum, alsmede in andere gevallen waarbij indifferente middelen zonder ureum onvoldoende werkzaam blijken te zijn. Bij de keuze van de basis zal men zich laten leiden door de voorkeur van de patiënt. Ervaring uit de praktijk leert dat het smeren van ureum op huid met wondjes pijnlijk kan zijn. Van ureum is bekend dat het irritatie kan geven bij patiënten met ichthyosis, vooral in concentraties boven 5%.

Aanbevelingen

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

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

Literatuur

- Åkerström U, Reitamo S, Langeland T et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta Derm Venereol* 2015; 95:587-92.
- 35 - Bohnsack K, Tausch I, Gassmuller J, Rippke F. Efficacy on the symptom "dry skin" and long-term dermal tolerance of Laceran Lotion 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Z Hautkr* 1997; 72:34-9.
- Cheung PK, Klop C. Farmacotherapeutisch rapport dermatologische preparaten met ureum. 2016. www.zorginstituutnederland.nl

- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Ac Dermatology* 2014;71(1):116–32
- 5 - Harding CR, Long S, Richardson J, et.al. The cornified cell envelope: an important marker of stratum corneum maturation in healthy and dry skin. *Int J Cosmet Sci* 2003;25:157-67.
- Küster W, Bohnsack K, Rippke F, Upmeyer HJ, Groll S, Traupe H. Efficacy of urea therapy in children with ichthyosis. A multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind, semilateral study. *Dermatology* 1998;196:217-22.
- 10 - Lodén M, Andersson AC, Anderson C et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:45-7.
- Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). <https://training.cochrane.org/handbook>.
- 15 - Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, Bras W, Portale G, Caspers PJ, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res* 2012;53:2755–66.
- Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, Bygum A, Amaro C, Aldwin M, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol* 2018 Sep 14. [Epub ahead of print]
- 20 - McAleer MA, O'Regan GM, Irvine AD. Atopic dermatitis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. Vierde druk; 2018:208-227.
- Nouwen AEM, Karadavut D, Pasmans SGMA, et.al. Allergy: geaccepteerd voor publicatie
- Richard G, Ringpfeil. Ichthyoses, erythrokeratodermas, and related disorders. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. Vierde druk; 2018:888-923.
- 25 - Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol Ther* 2004;17:49-56.
- Riethmüller C, McAleer MA, Koppes SA, Abdayem R, Franz J, Haftek M, et al. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patient with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1573–80.
- 30 - Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. Available at <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
- Tadini G, Giustini S, Milani M. Efficacy of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream. *Curr Med Res Opin* 2011;12:2279-84.
- 35 - Wilhelm KP, Schölermann A, Bohnsack K et al. Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. *Aktuelle Derm* 1998; 24:26-30.
- 40 - Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1267-72.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et. al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-82.
- 45 - Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012119.

Overzicht bijlagendocument

De bijlagen bij deze richtlijn zijn in een apart document opgenomen en in te zien via de website www.nvdv.nl.

5

Bijlage A: Belangenverklaringen

Bijlage B: Zoekstrategieën

10

Bijlage C: Evidence tabellen

Bijlage D: Registratieformulier bij specifieke oogheeskundige problematiek bij dupilumab

Bijlage E: Behandelalgoritme systemische therapie

15

Bijlage F: Kennislacunes

CONCEPT