

Bijlagendocument Constitutioneel eczeem Richtlijn 2018

Colofon

© 2018 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030 2006 800

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Definitieve versie: [datum invoegen definitieve versie]

Alle rechten voorbehouden

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

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE	2
BIJLAGE A: BELANGENVERKLARINGEN.....	3
BIJLAGE B: ZOEKSTRATEGIEËN	4
ZOEKSTRATEGIE ICHTHYOSIS EN UREUM 06-06-2017.....	4
ZOEKSTRATEGIE SYSTEMISCHE THERAPIE (IMMUNOSUPPRESSIVA).....	6
BIJLAGE C: EVIDENCE TABELLEN	7
EBRO TABELLEN SYSTEMISCHE THERAPIE	7
Ciclosporine-A (CsA) bij volwassenen (2018)	7
Ciclosporine (CsA) bij kinderen (2018)	11
Azathioprine (AZA) bij volwassenen (2018).....	13
Azathioprine (AZA) bij kinderen (2018)	15
Mycophenolaat mofetil (MMF) bij volwassenen (2018)	17
Mycophenolaat mofetil (MMF) bij kinderen (2018).....	18
Mycofenolzuur (MPA) bij volwassenen (2018).....	19
Methotrexaat (MTX) bij volwassenen en kinderen (2018).....	20
Orale corticosteroïden bij volwassenen en kinderen (2014).....	22
GRADE TABELLEN BIOLOGICS	23
Dupilumab – Summary of findings	23
Dupilumab – Forest plots meta-analysis	26
Dupilumab – Risk of Bias meta-analyse.....	30
GRADE TABELLEN UREUM	31
Ureum bij Constitutioneel eczeem (2018).....	31
Ureum bij Ichthyosis (2018).....	36
BIJLAGE D: REGISTRATIEFORMULIER BIJ SPECIFIEKE OOGHEELKUNDIGE PROBLEMATIEK BIJ DUPILUMAB	38
BIJLAGE E: BEHANDELALGORITME SYSTEMISCHE THERAPIE	39
BIJLAGE F: KENNISLACUNES	40

Bijlage A: Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Wergroeplid	Firma	Activiteit	Actie ondernomen
Mw. Dr. M.S. de Bruin-Weller	Sanofi/Genzyme	Consultatie/advisering, wetenschappelijk onderzoek	Geen
	Abbvie	Consultatie/advisering, wetenschappelijk onderzoek	Geen
	Roche	Wetenschappelijk onderzoek	Geen
	LEO Pharma	Wetenschappelijk onderzoek	Geen
Dhr. Dr. R. Tupker	Sanofi/Genzyme	Consultatie/advisering	Geen
Mw. Dr. M.L.A. Schuttelaar	Sanofi/Genzyme	Consultatie/advisering (adviesraad omalizumab)	Geen
	Roche	Wetenschappelijk onderzoek	Geen
	Abbvie	Wetenschappelijk onderzoek	Geen
Dhr. Dr. T. Rustemeyer	Geen	Geen	Geen
Mw. Dr. M. Breukels	Geen	Geen	Geen
Dhr. Drs. W.N.M. Kouwenhoven	Geen	Geen	Geen
Dr. J.J.E. van Everdingen	Geen	Geen	Geen
Mw. drs. F.M. Garritsen	Geen	Geen	Geen
Dhr. B. Arends	Geen	Geen	Geen
Mw. Y. Chung	Geen	Geen	Geen
Mw. A.A.J. van der Sande	Geen	Geen	Geen
Mw. M.F. Hofhuis	Geen	Geen	Geen
Mw. L. Teligui	Geen	Geen	Geen

Bijlage B: Zoekstrategieën

Voor alle hoofdstukken geldt dat de zoekstrategieën zijn uitgevoerd in de EMBASE database en Medline database. Enkel de keywords gebruikt in de Medline database zijn weergegeven. Experts op het gebied van constitutioneel eczeem werden geraadpleegd voor eventuele ontbrekende artikelen en / of casereports. De search over Ureum is geüpdatet tot 6 juni 2017 en de search voor systemische immunosuppressiva tot 25 maart 2017.

Zoekstrategie ichthyosis en ureum 06-06-2017

Totaal: 265 artikelen met 27 dubbel

Database(s): Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	exp Ichthyosis, X-Linked/ or exp Ichthyosis/ or exp Ichthyosis Vulgaris/ or ichthyosis.mp. or exp Ichthyosis, Lamellar/ or exp Keratitis/	25243
2	exp Ichthyosis/	4918
3	1 or 2	25243
4	emollient\$.ti,ab. or exp Emollients/	5472
5	moisturiz\$.ti,ab.	152
6	moisturiz\$.ti,ab.	1723
7	lubricant\$.ti,ab. or exp Lubricants/	22773
8	ointment\$.ti,ab. or exp Ointments/	17856
9	cream\$.ti,ab.	16752
10	exp Skin Cream/	582
11	exp Oils/ or oil\$.ti,ab.	154797
12	exp Urea/ or urea.mp.	164474
13	urea.ti,ab.	73066
14	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	210661
15	12 or 13	164474
16	14 and 15	2026
17	randomized controlled trial.pt.	465471
18	controlled clinical trial.pt.	94195
19	randomized.ab.	407777
20	placebo.ab.	190231
21	clinical trials as topic.sh.	186791
22	randomly.ab.	282812

23	trial.ti.	182801
24	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	1144369
25	exp animals/ not humans.sh.	4414733
26	24 not 25	1055612
27	3 and 16 and 26	16

Embase: Session Results

No.	Query Results	Results	Date
#14.	'ichthyosis'/exp OR ichthyosis:ti,ab AND (urea*:ti,ab OR urea:ti,ab) AND (moisturi?e* OR moisturise:ti,ab OR moisturize:ti,ab OR cream*:ti,ab OR 'skin cream*':ti,ab OR lubricant*:ti,ab OR ointment*:ti,ab OR emollient*:ti,ab OR oil*:ti,ab)	43	8 Jun 2017
#13.	urea*:ti,ab OR urea:ti,ab AND (moisturi?e* OR moisturise:ti,ab OR moisturize:ti,ab OR cream*:ti,ab OR 'skin cream*':ti,ab OR lubricant*:ti,ab OR ointment*:ti,ab OR emollient*:ti,ab OR oil*:ti,ab)	1,628	8 Jun 2017
#12.	'ichthyosis'/exp OR ichthyosis:ti,ab	7,649	8 Jun 2017
#11.	moisturi?e* OR moisturise:ti,ab OR moisturize:ti,ab OR cream*:ti,ab OR 'skin cream*':ti,ab OR lubricant*:ti,ab OR ointment*:ti,ab OR emollient*:ti,ab OR oil*:ti,ab	205,880	8 Jun 2017
#10.	urea*:ti,ab OR urea:ti,ab	100,645	8 Jun 2017
#9.	urea:ti,ab	87,388	8 Jun 2017
#8.	urea*:ti,ab	100,645	8 Jun 2017
#7.	lubricant*:ti,ab OR ointment*:ti,ab OR emollient*:ti,ab OR oil*:ti,ab	184,790	8 Jun 2017
#6.	cream*:ti,ab OR 'skin cream*':ti,ab	23,532	8 Jun 2017
#5.	moisturi?e* OR moisturise:ti,ab OR moisturize:ti,ab	1,721	8 Jun 2017
#4.	'emollient agent'/exp OR 'ointment'/exp OR 'lubricating agent'/exp OR 'cream'/exp OR 'skin cream'/exp OR 'oil'/exp	67,275	8 Jun 2017
#3.	'urea'/exp	65,454	8 Jun 2017
#2.	ichthyosis:ti,ab	4,540	8 Jun 2017
#1.	'ichthyosis'/exp	7,045	8 Jun 2017

Search Name:Ureum ichthyosis
Date Run: 08/06/17 12:16:43.24
Description:

ID	SearchHits
#1	MeSH descriptor: [Ichthyosis] explode all trees 57
#2	ichthyosis 99
#3	ichthyos* 103
#4	ichthyos*:ti,ab,kw 95
#5	#1 or #2 or #3 or #4 104
#6	MeSH descriptor: [Skin Cream] explode all trees 127
#7	"skin cream":ti,ab,kw or cream:ti,ab,kw 5257
#8	MeSH descriptor: [Lubricants] explode all trees 227

#9	MeSH descriptor: [Ointments] explode all trees	1816
#10	lubricant*:ti,ab,kw or ointment*:ti,ab,kw	4285
#11	MeSH descriptor: [Oils] explode all trees	4531
#12	oil*:ti,ab,kw	7656
#13	moisteriz*:ti,ab,kw or moisturis*:ti,ab,kw	63
#14	MeSH descriptor: [Emollients] explode all trees	350
#15	emollient*:ti,ab,kw	692
#16	MeSH descriptor: [Urea] explode all trees	4228
#17	urea:ti,ab,kw	5557
#18	{or #6-#15}	17701
#19	#16 or #17	8518
#20	#18 and #19	234

Zoekstrategie systemische therapie (immunosuppressiva)

Search van 1-11-2013 tot 25-3-2017

- Ciclosporine/ciclosporin/cyclosporine/cyclosporin/csa + atopic dermatitis
- Release tacrolimus + atopic dermatitis
- Azathioprine/Imuran/AZA + Atopic dermatitis
- Methotrexate/metotrexate/mtx + atopic dermatitis
- Mycophenolic acid/mycophenolate + atopic dermatitis
- Dupilumab + Atopic dermatitis
- Nemolizumab + Atopic dermatitis

Zoekstrategie 2006-2013:

Wat is de effectiviteit van ciclosporine?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE

Zoektermen: atopic dermatitis, ciclosporine, sirolimus

Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Wat is de effectiviteit van azathioprine?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE

Zoektermen: atopic dermatitis, azathioprine

Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Wat is de effectiviteit van mycofenolaat mofetyl?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE

Zoektermen: atopic dermatitis, mycofenolaatmofetyl

Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Wat is de effectiviteit van tacrolimus?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE

Zoektermen: atopic dermatitis, tacrolimus

Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Wat is de effectiviteit van orale corticosteroiden?

Geraadpleegde databases: Medline, EMBASE

Zoektermen: atopic dermatitis

Selectiecriteria: human, randomized-controlled-trial, meta-analysis, open-study.

Bijlage C: Evidence tabellen

EBRO tabellen systemische therapie

Ciclosporine-A (CsA) bij volwassenen (2018)

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie/ actieve behandeling/ totale duur	Interventie/ actieve behandeling/ totale duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Wahlgren, 1990	B	RCT DBPC, cross over	10	Gemiddeld - Ernstig CE volwassenen	CsA 5mg/kg/dag 10 dagen/ 41 weken	Placebo 10 dagen/ 41 weken	Uitgebreidheid en ernst eczeem; Ernst: roodheid, opp beschadiging en lichenificatie, jeuk	Significante verbetering in alle ziekte parameters	Geen significant effect op nierfunctie
Sowden, 1991	A2	RCT DBPC, cross over	33	Ernstig CE volwassenen	CsA 5mg/kg/dag 8 weken/ 20 weken	Placebo 8 weken/ 20 weken	Ernst eczeem; uitgebreidheid, jeuk, slapeloosheid	Significante verbetering in alle ziekte parameters	Geen significant effect op nierfunctie Uitval in placebo groep
Salek, 1993	A2	RCT DBPC, cross over	33	Ernstig CE volwassenen	CsA 5mg/kg/dag 8 weken/ 16 weken	Placebo 8 weken/ 16 weken	KvL; Ernst eczeem; uitgebreidheid	Significante verbetering KvL	Geen correlatie verbetering KvL en klinische verbetering
Van Joost, 1994	B	RCT DBPC, parallele groepen	46	Ernstig CE volwassenen	CsA 5mg/kg/dag 6 weken/ 6 weken	Placebo 6 weken/ 6 weken	Ernst eczeem; uitgebreidheid	Significante verbetering in alle parameters	Sandimmun Veel uitval (17% CsA groep, 61% placebo); 2 patiënten hypertensie sign stijging kreatinine
Munro, 1994	B	RCT DBPC, cross over	24	Ernstig CE volwassenen	CsA 5mg/kg/dag 8 weken/ 26 weken	Placebo 8 weken/ 26 weken	Ernst eczeem; Uitgebreidheid; Jeuk, gebruik dermatocorticoste roïden	Significante verbetering in alle parameters	Grote uitval patiënten
Zonneveld, 1996	A2	RCT Open label, parallele groepen	78	Ernstig CE, volwassenen	CsA start 5mg/kg, daarna afbouwend naar 3mg/kg 12 maanden	CsA start 3mg/kg, daarna opbouwend naar 5mg/kg 12 maanden	Ernst eczeem; uitgebreidheid; jeuk, slapeloosheid	Groep A significant beter in week 1 en 2 en daarna geen verschil; 59,8% versus 51,7% verbetering	Aantal patiënten eerder gestopt; Weinig bijwerkingen

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie/ actieve behandeling/ totale duur	Interventie/ actieve behandeling/ totale duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Zurgbriggen, 1999	A2	RCT DB, cross over	14	Ernstig CE, volwassenen	Sandimmun 4-4,5 mg/kg 2dd. 16 weken/16 weken	CsA 4-4,5 mg/kg 2dd. 16 weken/16 weken	Ernst eczeem; uitgebreidheid; jeuk, slapeloosheid	Significante verbetering in ziekte activiteit in de CsA groep na 2 weken, Significante verbetering van ziekte activiteit in beide groepen na 8 weken	Beide behandelingen zijn effectief en goed verdraagbaar, CsA heeft een snellere en hogere werkzaamheid waardoor het een geschikte vervanger voor Sandimmun is
Czech, 2000	A2	RCT DB, parallele groepen	106	Ernstig CE, volwassenen	CsA150 mg / dag. Na 2 weken stapsgewijze aanpassing na minimale effectieve dosis 8 weken/12 weken	CsA300 mg / dag. Na 2 weken stapsgewijze aanpassing na minimale effectieve dosis 8 weken/12 weken	Ernst eczeem; Uitgebreidheid Jeuk, slapeloosheid KvL	Significant beter respons in de 300 mg groep voor alle parameters , behalve voor slapeloosheid op week 2. Tot week 8 hield dit respons aan ondanks een dosis reductie van 50 %	Bijwerkingen waren overeenkomstig in beide behandelgroepen
Grandlund, 2001	A2	RCT Open label, parallele groepen	72	Ernst niet gerapporteerd (7-9 Raijka& Langeland) Volwassenen	CsA 4 mg/kg/dag 8 weken/ 12 maanden	UVAB fotherapie tot maximael dosis van 15 J/cm2 UVA en 0.26 J/cm2 UVB, op of afbouwend; 2 ± 3 maal per week 8 weken/ 12 maanden	SCORAD KvL	In alle cycli, behalve de laatste, de ziekteactiviteit gemeten door veranderingen in SCORAD daalde significant sneller in de CsA groep UVAB vergeleken met de groep	4 patiënten in de ciclosporine-groep en 20 in de UVAB groep staakten de behandeling voortijdig. Patiënten in de CsA groep hadden meer bijwerkingen
Pacor, 2004	A2	RCT DB, parallele groepen	30	Gemiddeld tot ernstig CE, kinderen en volwassenen	CsA 3 mg/kg/dag + Placebo 2dd. 6 weken/9 weken	Tacrolimus 0,1% 2dd. + Placebo 1dd. 6 weken/9 weken	SCORAD Roodheid Jeuk, slapeloosheid	Vergelijkbare effectiviteit in beide behandelingsgroepen. ciclosporine groep: 88% afname in gemiddelde SCORAD	Bijwerkingen waren overeenkomstig in beide behandelgroepen Geen klinisch sign verschillen in bloeddruk

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie/ actieve behandeling/ totale duur	Interventie/ actieve behandeling/ totale duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Schmitt 2010	B	RCT DB, parallele groepen	38	Ernstig CE, volwassenen	CsA 2.7-4 mg/kg/dag 6 weken/18 weken	Prednisolon 0.5 tot 0.8 mg/kg/dag (2 weken) gevolg door placebo (4 weken). Totaal 18 weken.	SCORAD IGA KvL	Stabiele remissie gedurende de follow-up werd bereikt in 6/17 patiënten behandeld met CsA en in 1/21 patiënten behandeld met prednisolon.	Zeer hoge uitval vanwege exacerbatie van CE tijdens de studie (10/21 in de prednisolon groep en 5/17 in de CsA groep). De studie werd vroegtijdig beëindigd ivm sterke rebound van CE na staken actieve behandeling ondanks intensieve lokale therapie. Deze studie onderzoekt met name exacerbatie behandeling (crisis interventie) en dus niet lange termijn behandeling van ernstig CE.
Haecck, 2011	A2	RCT EB, parallele groepen	55	Ernstig CE, volwassenen	CsA 5 mg/kg/dag, na 6 weken onderhoudsbehandeling met CsA 3 mg/kg/dag 30 weken/ 48 weken	CsA 5 mg/kg/dag, na 6 weken onderhoudsbehandeling met MPA 720 mg 2dd. 30 weken/ 48 weken	SCORAD, serum TARC	Eerste 10 weken SCORAD en serum TARC hoger in MPA groep. Na circa 18 weken was de ziekteactiviteit vergelijkbaar in beide groepen.	7/24 patiënten in de MPA groep rescue hadden medicatie nodig in de vorm van een korte kuur prednisolon.
Vd Schaft, 2015	C	Drug survival analyse	365	Volwassenen met matig tot ernstig CE en onvoldoende reactie op lokale therapie of UV therapie.	Ciclosporine A, mediane behandelduur 356 dagen (range 3-2190). Start dosering >3.5-5.0 mg/kg bij 195 patiënten.	N.v.t.	Drug survival na 1,2,3 en 6 jaar, redenen van stoppen	Drug survival: na 1,2,3 en 6 jaar was 34%, 18%, 12% en 4%. Redenen voor staken behandeling: remissie van eczeem (26.4%), bijwerkingen (22.2%), ineffectiviteit (16.3%), bijwerkingen + ineffectiviteit (6.2%) of overige redenen (11%).	Oudere leeftijd geassocieerd met afgenomen drug survival gerelateerd aan remissie van eczeem en bijwerkingen. Een gemiddelde-tot-hoge start dosering geassocieerd met toegenomen drug survival gerelateerd aan ineffectiviteit.
Koppelhus, 2014	B	RCT, cross-over studie	20	Volwassenen met ernstig CE (SCORAD	Ciclosporine 3mg/kg/dag	Extracorporele photoferese (ECP) 2 dagen achter	SCORAD, VAS jeuk, overall global	Beide behandelopties significante daling van SCORAD en VAS jeuk score. Verschillen tussen	Hogere patiënten compliance in ECP groep

				41-89), niet reagerend op andere therapie.		elkaar, tweemaal per maand	assessment en serum biomarkers	beide behandelingen niet significant (SCORAD p=0.3632, jeuk p=0.5503).	
Jin, 2015	A2	RCT	43	Patienten ≥ 7jaar met ernstig CE (SCORAD >30), niet reagerend op topicale therapie	Ciclosporine 2mg/kg en glucosamine 25mg/kg	Ciclosporine 2mg/kg en placebo	Na 8 weken: SCORAD, serum chemokines	Glucosamine groep: SCORAD van 59.9 naar 40.1. Placebo groep: SCORAD van 56.1 naar 47.9. SCORAD daling groter in glucosamine groep (p<0.05).	In beide groepen geen creatinine stijging of hypertensie gezien.
Daguzé, 2017	C	Drug survival analyse	88	Volwassene n en kinderen met ernstig CE (SCORAD bij start gemiddeld 54.9)	Ciclosporine A, gemiddelde behandelduur 8.23 maanden, gemiddelde startdosis 3.6 mg/kg/dag	N.v.t.	Drug survival na 6 en 12 maanden, redenen van stoppen	Drug survival na 6 en 12 maanden was 67.0% en 34.1% respectievelijk. Bij data lock 87.5% gestopt met CsA door remissie (45.5%), bijwerkingen (22.7%) en onvoldoende effectiviteit (22.7%)	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).

DBPC = dubbel blind, placebo gecontroleerd; RCT = randomized controlled trial; CsA = Cyclosporine; EC-MPS = Enteric-coated mycophenolate sodium; KvL=kwaliteit van leven; IGA = Investigator Global Assessment; VAS = Visual analogue score; EASI: Eczema area and intensity index; SCORAD: Severity scoring of atopic dermatitis; SASSAD = Six area six sign atopic dermatitis

Ciclosporine (CsA) bij kinderen (2018)

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Berth Jones, 1996	C	Open studie	27	Ernstig CE 2-16 jaar	CsA 5 mg/kg/dag 6 weken	geen	Ernst eczeem; Uitgebreidheid, jeuk, slapeloosheid, irritatie, lokale steroïden, KvL	Significante verbetering in alle ziekte parameters	Geen significant effect op nierfunctie en bloeddruk
Harper, 2000	B	RCT Open label, Parallele groepen	40	Ernstig CE, Leeftijd 2-16 jaar	CsA 5mg/kg/dag 12 maanden/12 maanden	CsA 5 mg/kg/dag, na 4 weken stapgewijze dosisreductie tot minimale effectieve dosis. Korte kuren van 12 weken 12 maanden/12 maanden	Ernst eczeem; Uitgebreidheid; Jeuk, slapeloosheid, irritatie, gebruik lokale steroïden, KvL	Significante verbetering in alle parameters, geen significant verschil tussen groepen	Geen significant effect op nierfunctie en bloeddruk; Uitval 5 respectievelijk 6 patiënten in beide groepen; Aantal en duur korte kuren wisselend
Bemianian, 2005	B	RCT Open label, Parallele groepen	14	Ernstig CE Kinderen	CsA 4mg/kg/dag 12 weken/12 weken	IVIG 2gram/kg Enkele dosis 12 weken/ 12 weken	SCORAD	Daling van SCORAD in beide groepen op dag 15. Na dag 15 steeg SCORAD bij IVIG tot 50 op dag 90. Bij CsA daling SCORAD tot 25 op dag 90.	Kleine studie
Ei-Khalawany, 2013	B	RCT Open label, Parallele groepen	40	Ernstig CE, kinderen, 8-14 jaar	CsA 2.5mg/kg/dag 12 weken/24 weken	MTX 7.5mg/week 12 weken/24 weken	SCORAD	Geen significant verschil in daling SCORAD tussen 2 groepen.	Zowel voor MTX als voor CsA maximale effect pas bereikt na 12 weken. Mogelijk het effect van lagere startdosis
Garrido Colmenero 2015	C	Prospectieve studie	5	Kinderen met ernstig CE	Ciclosporine 5 mg/kg/dag gedurende een jaar, gevolgd door ciclosporine alleen op zaterdag en zondag	N.v.t.	SCORAD na 12 en 20 weken, bijwerkingen	Respons die eerder op de dagelijkse therapie werd gezien bleef bestaan bij weekendtherapie (SCORAD <30). Bloeddruk en creatinine levels toonden geen afwijkingen.	In één patiënt (20%) was het toch weer nodig om dagelijks te gaan behandelen.
Sibbald 2015	C	Retrospectieve studie	15	Kinderen met CE	Ciclosporine, mediane	N.v.t.	Klinisch effect, bijwerkingen	Twaalf patiënten (80%) goed effect.	

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
					behandelduur 10.9 maanden, mediane start dosis 2.8 mg/kg/dag			Zes patiënten (40%) vertoonden bijwerkingen van CsA (infecties, renale disfunctie, hoofdpijn, maagklachten).	
Hernandez-Martin 2016	C	Retrospectieve studie	62	Kinderen met CE	CsA, mediane behandelduur 4.6 maanden, mediane start dosis 4.3 mg/kg/dag	N.v.t.	Effect van de therapie na 4 weken, bijwerkingen	Effect 'excellent' bij 35%, 'goed' bij 29% en 'slecht' bij 36%. Bijwerkingen bij 70%: hypertrichose (52%) en tandvlees hypertrofie (22%) werden het meest gezien.	De respons was beter bij patiënten zonder eosinofilie (p<0.05).

DBPC=dubbel blind, placebo gecontroleerd; RCT = randomized controlled trial; CsA=ciclosporine; MTX = methotrexaat; KvL=kwaliteit van leven; KvL = kwaliteit van leven; IVIG = intraveneuze immunoglobulinen

Azathioprine (AZA) bij volwassenen (2018)

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Berth-Jones, 2002	B	RCT DBPC crossover	37	Volwassenen met CE, kwaliteit van leven ernstig belemmerd	AZA 2,5 mg/kg/dag 12 weken/ 24 weken	Placebo 1 dd. 12 weken/ 24 weken	SASSAD, jeuk, slaapstoornissen, beïnvloeding werk	- grotere daling SASSAD bij AZA - jeuk alleen n.s. beter bij AZA - werk alleen beter bij AZA - bij 14 patiënten. GI-bijwerkingen	- 17 uitval (12 tijdens AZA) - uitval bij 4 t.g.v. ernstige bijwerkingen (GI) alleen bij AZA - ITT-analyse mogelijk op 33 AZA-perioden en 28 placebo-perioden - geen wash-out tussen de perioden
Meggitt, 2006	A2	RCT DBPC Parallele groepen	61	Gemiddeld tot ernstig CE Kinderen** en Volwassenen	AZA 0,5 mg/kg/dag of 1,0 mg/kg eerste 4 weken start dosis daarna 1,0 mg/kg/dag of 2,5 mg/kg/dag 12 weken/ 36 weken	Placebo 1dd. 12 weken/ 36 weken	SASSAD IGA Slaapstoornissen KvL	Significante verbetering in SASSAD, Jeuk, aangedane oppervlakte, KvL IgA, PgA	Tevens verbetering in slaap maar niet significant Misselijkheid meest gerapporteerde bijwerking waarvoor dosisreductie nodig was
Schram, 2011	A2	RCT EB Parallele groepen	42	Ernstig CE, volwassenen	MTX 10-22.5 mg/wk, 2.5- 5 mg per visite/Foliumzuur 5 mg/week 12 weken/ 24 weken	AZA 1.5-2.5 mg/kg, 0.5 mg/kg/d tot 2.5 mg/kg/d was bereikt 12 weken/ 24 weken	SCORAD Jeuk en slapeloosheid KvL	Significante afname in SCORAD in beide groepen	Infecties, gastro-intestinale bijwerkingen, en verhoogde leverenzymen kwamen even vaak voor in beide groepen
Lee, 2015	C	Retrospectieve studie	20	Patiënten met CE	Azathioprine startdosis 100mg/dag, gemiddelde behandelduur 22.2 weken bij 9 patiënten (45%). Er werden geen bijwerkingen gezien.	N.v.t.	EASI, VAS jeuk en VAS slaapproblemen, IGA	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).	Acht patiënten hadden een rescue behandeling met orale prednison nodig gedurende de AZA therapie.

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Thomsen, 2015	C	Retrospectieve studie	60	Volwassenen met moeilijk te behandelen CE	Azathioprine 25-200mg/dag	N.v.t.	Redenen van stoppen	Na 1 jaar werd 52% nog behandeld óf waren zij gestopt i.v.m. significante verbetering. 9 patiënten (15%) gestopt i.v.m. ineffectiviteit; 12 (20%) door bijwerkingen.	In tweede jaar stopten nog 10 patiënten: verbetering eczeem (n-3), ineffectiviteit (2), bijwerkingen (1), zorgen over veiligheid (4). Overgebleven tien patiënten werden >2 jaar behandeld.
Van der Schaft, 2016	C	Drug survival analyse	94	Patiënten met CE	Azathioprine 150-200mg/dag, mediane behandelduur 180 dagen	N.v.t.	Drug survival analyse, redenen van stoppen	Drug survival na 1,2,3 jaar: 44%, 26% en 14%. Bijwerkingen (36%) en ineffectiviteit (19%) voornaamste redenen van stoppen.	Algemene drug survival van AZA en de bijwerkingen drug survival gaven een slechter beeld in AZA dan in EC-MPS, waarmee AZA nog werd vergeleken (respectievelijk p=0.04 en p=0.01).
Védie 2016	C	Retrospectieve studie	54	Volwassenen met matig tot ernstig CE	Vershillende orale immunosuppressiva	N.v.t.	Effectiviteit en veiligheid	28 patiënten behandeld met MTX (gemiddelde behandelduur 20.4 maanden, 55.6% responders), 17 AZA (gemiddelde behandelduur 11.3 maanden, 37.5% responders), 43 CsA (gemiddelde behandelduur 13.2 maanden, 65.7% responders) en 7 een combinatie therapie van AZA en MTX (gemiddelde behandelduur 27.9 maanden, 57.1% responders).	De meest geziene bijwerkingen waren lymfopenie (1 MTX, 4 AZA, 1 CsA, 1 combinatie AZA en MTX) en milde infecties zoals folliculitis, conjunctivitis en wratten (3 MTX, 2 AZA, 3 CsA). Vier patiënten ontwikkelden een eczema herpeticum en twee een ernstige folliculitis.

TPMT = thiopurine methyltransferase; ** van 16-65 jaar; MTX = methotrexaat; CsA = ciclosporine; AZA=azathioprine; EC-MPS = Enteric-coated mycophenolate sodium; GI = gastro-intestinaal; ITT = intention-to-treat; DBPC = dubbel blind, placebo gecontroleerd; DB Dubbel blind; EB = Enkel geblindeerd; KvL = kwaliteit van Leven

Azathioprine (AZA) bij kinderen (2018)

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Murphy, 2002	C	Open retrospectief	48	Ernstig CE Normaal TPMT* kinderen	AzZA initieel 2mg/kg later zo nodig 3 mg/kg/d. In begin systemische steroïden en PUVA toegestaan duur: 2 jaar	indruk ouder: uitstekend, goed of onvoldoende	na 3 maanden: 28 uitstekend, 13 goed, 7 onvoldoende effecten bleven bijv: 1 milde GI, 1 hypersensitiviteitreactie, 5 milde leverstoorn.	-belang van tevoren TPMT-bepalingen zodat geen beenmergsuppressie - in begin tevens andere systemische therapie	
Hon, 2009	C	Open studie, niet vergelijkend	17	Kinderen (gemiddelde leeftijd 16.1 jaar)	De onderhoudsdosis werd bereikt na 4-8 weken en varieerde van 1,2-3,5 mg/kg/dag (mediaan 2,4 mg/kg/dag). AZA tot 6 maanden	Geen	SCORAD, VAS jeuk en slaapstoornissen, lever en nierfunctie	Na 3 maanden significante daling van SCORAD, percentage aangedane huid en jeuk-score. Verdere verbetering na 6 maanden. Significante daling van serum totaal IgE en <i>S.Aureus</i> dragerschap na 3 en 6 maanden.	In 1 patiënt behandeling gestaakt i.v.m. onvoldoende effect. Milde laboratorium afwijkingen. Alle waarden waren reversibel na het staken van de AZA.
Waxweiler, 2011	C	Retrospectief, open.	28	kinderen met ernstig CE (3-17 jaar)	AZA. Dosis aangepast ahv TPMT activiteit. Gemiddeld 13 maanden	MMF 20-40mg/kg/dag	Erytheem, pruritus, schilfering, gebruik van corticosteroïden en kwaliteit van leven	een significante verbetering (bij 17/28 kinderen, 61%), enige verbetering (6/28 kinderen, 21%) en geen verbetering (5/28 kinderen, 18%). De eerste klinische verbetering na een gemiddelde behandelduur van 5.3 weken.	Bij 25% van de kinderen traden laboratoriumafwijkingen op (leverfunctie stoornissen en afwijkingen in bloedbeeld), waarvoor de dosis aangepast moest worden.
Caufield, 2013	C	Open prospectief	12	Ernstig CE, kinderen	AZA Dosis op basis van TPMT activiteit. 12 weken, totale duur variërend tot	Geen	SCORAD, TPMT activiteit	Er werd een duidelijke klinische verbetering gemeten (SCORAD) in 11/12 kinderen.	Milde bijwerkingen. Kleine studie.

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
					maximaal 26 maanden				
Fuggle 2015	C	Retrospectieve studie	186	Kinderen met CE	Azathioprine, gemiddelde behandelduur 2.14 jaar	N.v.t.	Monitoring van bijwerkingen en labafwijkingen	Bloed afwijkingen werden gezien bij (40%), vooral bloedbeeld en leverfunctie afwijkingen. Klinische bijwerkingen bij 20% (meestal huid virale infecties).	Gemiddelde tijd tot het ontwikkelden van bijwerkingen was 0.46 jaar na starten van de AZA

AZA = azathioprine; MMF= mycophenolaat mofetil; VAS = Visual analogue score; EASI: Eczema area and intensity index; SCORAD: Severity scoring of atopic dermatitis; TPMT = Thiopurine S-methyltransferase; PUVA = Psoralenen met ultraviolet licht type A; GI = gastro-intestinale (klachten);

Mycophenolaat mofetil (MMF) bij volwassenen (2018)

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Neuber, 2000	C	cohort	10	Ernstig CE, Geen respons op ciclosporine volwassenen	MMF 2g/dag 12 weken	geen	SCORAD Serum immuunoglobulines	Significante daling SCORAD tov vooraf; Significante daling IgE	Kleine groep, maar wel therapie resistente groep; Daling serum IgE interessant
Grundmann-Kollmann, 1999	C	cohort	10	Matig tot ernstig CE; Therapie resistent; volwassenen	MMF 2g/dag week 1-4; 1g/dag week 5-8 8 weken/ 28 weken	geen	SCORAD Week 4, 8	Significante daling SCORAD na 4 weken en 8 weken tov vooraf	1 patiënt uitgevallen; Herpes retinitis; 6 patiënten op week 20 nog in complete remissie

MMF= mycophenolaat mofetil; SCORAD = SCORAD = Severity scoring of atopic dermatitis

Mycophenolaat mofetil (MMF) bij kinderen (2018)

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Heller, 2007	C	Retrospectief cohort	14	Ernstig of therapie resistent CE, kinderen 2-16 jaar	40-50mg/kg/dag (jongere kinderen) of 30-40mg/kg/dag (oudere kinderen).	Geen	Aangedane oppervlakte, roodheid, induratie/papels/oedeem, excoriaties, lichenificatie, jeuk, slaapstoornissen, kwaliteit van leven	Bij 4/14 kinderen (29%) complete remissie, bij 4/14 kinderen (29%) > 90% verbetering, bij 5/14 (35%) kinderen 60-90% verbetering en bij 1 kind (7%) geen effect. Maximale effect bereikt na 8-12 weken (gemiddeld 9 weken).	Nauwelijks subjectieve bijwerkingen. Geen laboratorium afwijkingen. Ook op lange termijn (tot 24 maanden) werden geen bijwerkingen gemeld.
Waxweiler, 2011	C	cohort	28	kinderen met ernstig CE (3-17 jaar)	MMF 20-40mg/kg/dag na behandeling met AZA.	Gemiddeld 13 maanden AZA. Dosis aangepast ahv TPMT activiteit.	Erytheem, pruritus, schilfering, gebruik van corticosteroïden en kwaliteit van leven	Significante verbetering bij 8/12 kinderen (66%); de andere 4 kinderen toonden geen verbetering.	Bij 1 patiënt moest de dosis aangepast worden i.v.m. laboratorium afwijkingen. Aangezien er geen interval was tussen de behandeling met AZA en MMF, kan een laat effect van azathioprine in deze groep niet uitgesloten worden.

AZA = Azathioprine; MMF= mycophenolaat mofetil; TPMT = Thiopurine S-methyltransferase; SCORAD = Severity scoring of atopic dermatitis

Mycofenolzuur (MPA) bij volwassenen (2018)

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Van Velsen, 2009	B	Open prospectief	10	Ernstig eczeem, volwassenen	MPA gedurende 6 maanden	Geen	SCORAD, LSS, Serum TARC	Significante daling van alle parameters gemeten na 2,4,6 maanden.	Bijwerkingen mild. Geen lab afwijkingen. Kleine studie.
Haeck, 2011	A2	RCT EB, parallele groepen	55	Ernstig CE, volwassenen	CsA 5 mg/kg/dag, na 6 weken onderhoudsbehandeling met CsA 3 mg/kg/dag 30 weken/ 48 weken	CsA 5 mg/kg/dag, na 6 weken onderhoudsbehandeling met MPA 720 mg 2dd. 30 weken/ 48 weken	SCORAD, serum TARC	Eerste 10 weken SCORAD en serum TARC hoger in MPA groep. Na circa 18 weken was de ziekteactiviteit vergelijkbaar in beide groepen.	7/24 patiënten in de MPA groep rescue hadden medicatie nodig in de vorm van een korte kuur prednison.
Van der Schaft, 2016	C	Drug survival analyse	84	Patiënten met CE	EC-MPS 1440mg/dag, mediane behandelduur 324 dagen	N.v.t.	Drug survival analyse, redenen van stoppen	Drug survival na 1,2,3 jaar: 45%, 36% en 27%. Bijwerkingen (14%) en ineffectiviteit (38%) voornaamste redenen van stoppen.	Algemene drug survival van EC-MPS en de bijwerkingen drug survival gaven een beter beeld in vergelijking met AZA waarmee EC-MPS nog werd vergeleken (respectievelijk p=0.04 en p=0.01).

MPA = mycophenolic acid; EC-MPS = Enteric-coated mycophenolate sodium; CsA = ciclosporine; RCT = randomized controlled trial; EB = enkel geblindeerd; opp = oppervlakte; SCORAD = Severity scoring of atopic dermatitis; LSS = Leicester Sign Score; TARC = thymus and activation-regulated chemokine

Methotrexaat (MTX) bij volwassenen en kinderen (2018)

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Weaterhead, 2007	C	Prospectief open	12	Volwassenen met matig-ernstig CE	MTX, mediane dosis 15mg/week	Geen	SASSAD	SASSAD 52% verbeterd. Significante verbetering van kwaliteit van leven, aangedaan lichaamsoppervlak en VAS voor slapeloosheid en jeuk vanaf 12 weken na starten.	Een patiënt heeft behandeling gestaakt vanwege bijwerkingen. Relapse na staken gezien bij 1 patiënt binnen 2 weken.
Lvakhoitsky, 2009	C	Retrospectief	20	Volwassenen met matig-ernstig CE	MTX 10-25mg/week, 8-12 weken	Geen	SCORAD	4 non responders, rest goede klinische respons in SCORAD na 2 weken-3 maanden. Behandeling effectiever bij late onset CE dan bij patiënten met CE sinds geboorte.	5 patiënten met gastrointestinale bijwerkingen, van wie 3 MTX gestaakt zijn.
Schram, 2011	A2	RCT EB Parallele groepen	42	Ernstig CE, volwassenen	MTX 10-22.5 mg/wk, 2.5- 5 mg per visite/Foliumzuur 5 mg/week 12 weken/ 24 weken	AZA 1.5-2.5 mg/kg, 0.5 mg/kg/d tot 2.5 mg/kg/d was bereikt 12 weken/ 24 weken	SCORAD Jeuk en slapeloosheid KvL	Significante afname in SCORAD in beide groepen	Infecties, gastro-intestinale bijwerkingen, en verhoogde leverenzymen kwamen even vaak voor in beide groepen
Politiek, 2016	C	Drug survival analyse	89	Volwassenen met CE	Methotrexaat, start dosis 5-10mg, daarna ophoging tot 25mg/week, mediane behandelduur 223 dagen	N.v.t.	Drug survival analyse, redenen van stoppen	Drug survival na 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar: 73%, 41% en 34%. Bijwerkingen (25%) en ineffectiviteit (15%) voornaamste redenen van stoppen.	Hogere onderhoudsdosis geassocieerd met lagere uitval door ineffectiviteit, maar hogere uitval door bijwerkingen.
Goujon 2017	A2	A Phase III Randomized Noninferiority Trial	97	Volwassenen met CE	n = 50 kreeg MTX (15 mg/wk) gedurende 8 weken. Daarna zo nodig ophoging tot 25mg/wk gedurende de volgende 16 weken.	N = 47 kreeg CsA (2.5 mg/kg/d) gedurende 8 weken. Daarna zo nodig ophoging tot 5mg/kg/d	Primaire uitkomstmaat: SCORAD verbetering 50% bij 8 weken. Secundair: 50% afname in EASI50	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 EASI 50 werd gehaald in week 20 bij 92%	Binnen de eerste 8 weken van de behandeling, 2 patiënten in the CsA arm waren lost to follow-up en 2 geëxcludeerd voor protocol afwijkingen. De primaire uitkomstmaat werd geanalyseerd bij n = 50 van de

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
						gedurende de volgende 16 weken.	en SCORAD 50 bij elke controle.	van de MTX patiënten en 87% van de CsA patiënten. Behandeling gerelateerde bijwerkingen kwamen vaker voor bij CsA (P < .0001).	MTX arm en n = 43 patiënten in de CsA arm.
Deo 2014	C	Retrospectieve studie	31	Kinderen <18 jaar met CE	Methotrexaat, mediane behandelduur 9.5 maanden.	N.v.t.	Eigen scoringssysteem voor klinisch effect, bijwerkingen	MTX was effectief in 75% en zeer effectief in 25% van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid (14%) en niet significante stijging van leverenzymen (14%).	

AZA = azathioprine; MTX = methotrexaat; CsA = ciclosporine; RCT = randomized controlled trial; EB = enkel geblindeerd; opp = oppervlakte; VAS = Visual analogue score; EASI: Eczema area and intensity index; SCORAD: Severity scoring of atopic dermatitis; SASSAD = Six area six sign atopic dermatitis; KvL = Kwaliteit van leven

Orale corticosteroïden bij volwassenen en kinderen (2014)

Auteur, jaartal	Mate van bewijs	Type studie	N (aantal patiënten)	Patiënten populatie	Interventie en follow-up duur	Controle interventie en follow-up duur	Uitkomstmaat	Resultaten	Opmerkingen
Heddle, 1984	B	DBPC crossover	26	Matig tot ernstig CE; kinderen	Oraal en nasaal beclomethasone dipropionate 0,8 mg v 0,4 mg mg/dag 2dd. 4 weken/8 weken	Rota capps en nasaal aerosolen 4dd. 4 weken/8 weken	Uitgebreidheid en ernst eczeem; Ernst: roodheid, opp beschadiging en lichenificatie, VAS, jeuk en slapeloosheid	Significante verbetering ernst eczeem	Combinatie behandeling: Geen informatie over orale corticosteroïden alleen; Gevalideerd scoringssysteem; Ongebruikelijke dosis
La Rosa, 1995	A2	DBPC Crossover	83	Ernstig CE, Kinderen	Flunisolide 0.64 mg/dag (age 2 years) 1.2 mg/dag (age 3–6 years) 2 maal per dag 2 weken/ 5 weken	Placebo 2dd. 2 weken/ 5 weken	Uitgebreidheid en ernst eczeem; Ernst: roodheid, opp beschadiging en, jeuk	Significante verbetering ernst eczeem	Geen bijwerkingen geobserveerd
Schmitt, 2010	B	RCT DB, parallele groepen	38	Ernstig CE, volwassenen	CsA 2.7-4 mg/kg/dag 6 weken/18 weken	Prednison 0.5 tot 0.8 mg/kg/dag (2 weken) gevolg door placebo (4 weken). Totaal18 weken.	SCORAD IGA KvL	Stabiele remissie gedurende de follow-up werd bereikt in 6/17 patiënten behandeld met CsA en in 1/21 patiënten behandeld met prednison.	Zeer hoge uitval vanwege exacerbatie van CE tijdens de studie (10/21 in de prednison groep en 5/17 in de CsA groep). De studie werd vroegtijdig beëindigd ivm sterke rebound van CE na staken actieve behandeling ondanks intensieve lokale therapie. Deze studie onderzoekt met name exacerbatie behandeling (crisis interventie) en dus niet lange termijn behandeling van ernstig CE.

DBPC=dubbel blind, placebo gecontroleerd; RCT = randomized controled trial; CsA = ciclosporine VAS = visual analogue score; SCORAD: Severity scoring of atopic dermatitis; KvL = kwaliteit van leven; opp = oppervlakte;

GRADE tabellen Biologics

Dupilumab – Summary of findings

Dupilumab 300 mg om de week versus placebo

Dupilumab 300mg q2w compared to placebo^a for people with moderate-to-severe atopic dermatitis

Patient or population: people with moderate-to-severe atopic dermatitis

Setting: Multi-center, international phase-3 trials in dermatology clinics

Intervention: Dupilumab 300mg q2w

Comparison: placebo^a

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Dupilumab 300mg q2w				
Mean percentage change in EASI score from baseline assessed with: EASI Scale from: 0 to 72 follow up: range 16 weeks to 52 weeks	The mean mean percentage change in EASI score from baseline was 0	MD 35,54 lower (39,37 lower to 31,72 lower)	-	1678 (5 RCTs) ^b	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^c	Dupilumab 300mg q2w results in large reduction in mean percentage change in EASI score from baseline.
Number of patients achieving IGA response 0/1 assessed with: IGA (0-5, higher being worse) follow up: range 16 weeks to 52 weeks	10 per 100	39 per 100 (31 to 48)	RR 3.73 (2.99 to 4.65)	1678 (5 RCTs) ^b	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^c	Dupilumab 300mg q2w results in large reduction in number of patients achieving IGA response 0/1.
(Mean) Percentage reduction in affected body surface area assessed with: SCORAD follow up: range 16 weeks to 52 weeks	The mean (Mean) Percentage reduction in affected body surface area was 0	MD 28,08 lower (30,95 lower to 25,21 lower)	-	1678 (5 RCTs) ^b	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^c	Dupilumab 300mg q2w results in large reduction in (Mean) Percentage reduction in affected body surface area.

Dupilumab 300mg q2w compared to placebo^a for people with moderate-to-severe atopic dermatitis

Patient or population: people with moderate-to-severe atopic dermatitis

Setting: Multi-center, international phase-3 trials in dermatology clinics

Intervention: Dupilumab 300mg q2w

Comparison: placebo^a

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Dupilumab 300mg q2w				
Mean change from baseline in peak pruritus NRS scores assessed with: NRS Scale from: 0 to 10 follow up: range 16 weeks to 52 weeks	-	SMD 0.74 SD lower (0.84 lower to 0.63 lower)	-	1553 (4 RCTs) ^d	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^c	Dupilumab 300mg q2w results in large reduction in mean change from baseline in peak pruritus NRS scores.
Proportion of patients achieving 75% reduction from baseline in EASI score assessed with: EASI follow up: range 16 weeks to 52 weeks	19 per 100	57 per 100 (49 to 67)	RR 3.05 (2.60 to 3.58)	1553 (4 RCTs) ^d	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^c	Dupilumab 300mg q2w results in large reduction in proportion of patients achieving 75% reduction from baseline in EASI score.
Percentage/mean change from baseline in DLQI score assessed with: DLQI follow up: range 16 weeks to 52 weeks	-	SMD 0.79 SD lower (0.89 to 0.68 lower)	-	1678 (5 RCTs) ^b	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^c	Dupilumab 300mg q2w results in large reduction in percentage/mean change from baseline in DLQI score.
Proportion of patients with at least one adverse event follow up: range 16 to 52 weeks	74 per 100	77 per 100 (73 to 82)	RR 1.04 (0.98 to 1.10)	1678 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{ce}	Dupilumab 300mg q2w likely results in little to no difference in proportion of patients with at least one adverse event.

Dupilumab 300mg q2w compared to placebo^a for people with moderate-to-severe atopic dermatitis

Patient or population: people with moderate-to-severe atopic dermatitis

Setting: Multi-center, international phase-3 trials in dermatology clinics

Intervention: Dupilumab 300mg q2w

Comparison: placebo^a

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Dupilumab 300mg q2w				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio; **SMD:** Standardised mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

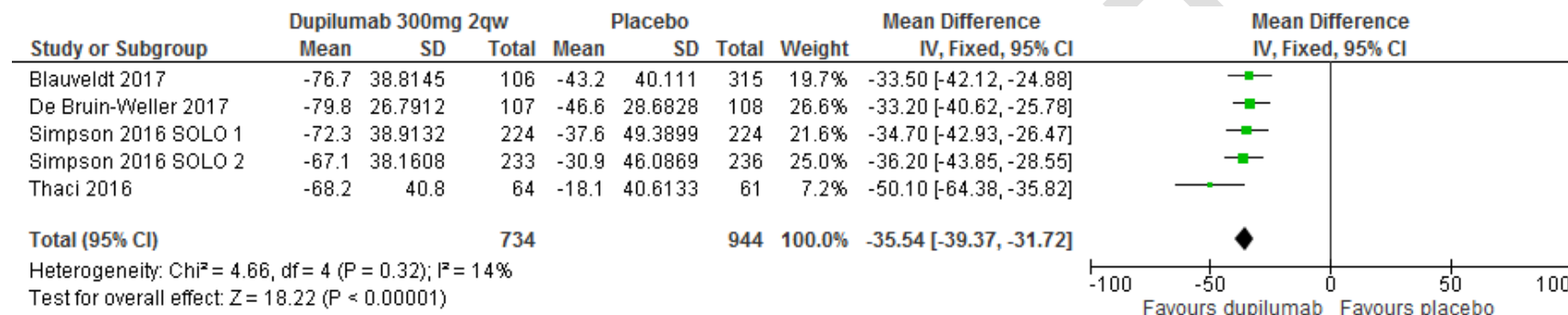
Explanations

- The placebo-arm can either be with concomitant use of emollients only (Thaçi 2016, Simpson SOLO 1/2 2016) or emollients + topical active treatment (Blauveldt 2017, De Bruin-Weller 2017)
- Thaçi 2016, Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017
- All studies were funded by Sanofi/Regeneron, but we decided not to downgrade for this.
- Simpson 2016 SOLO1/2, Blauvelt 2017, de Bruin-Weller 2017
- Not downgraded for imprecision, because although the confidence interval includes both no effect and a positive effect, it is very narrow.

Dupilumab – Forest plots meta-analysis

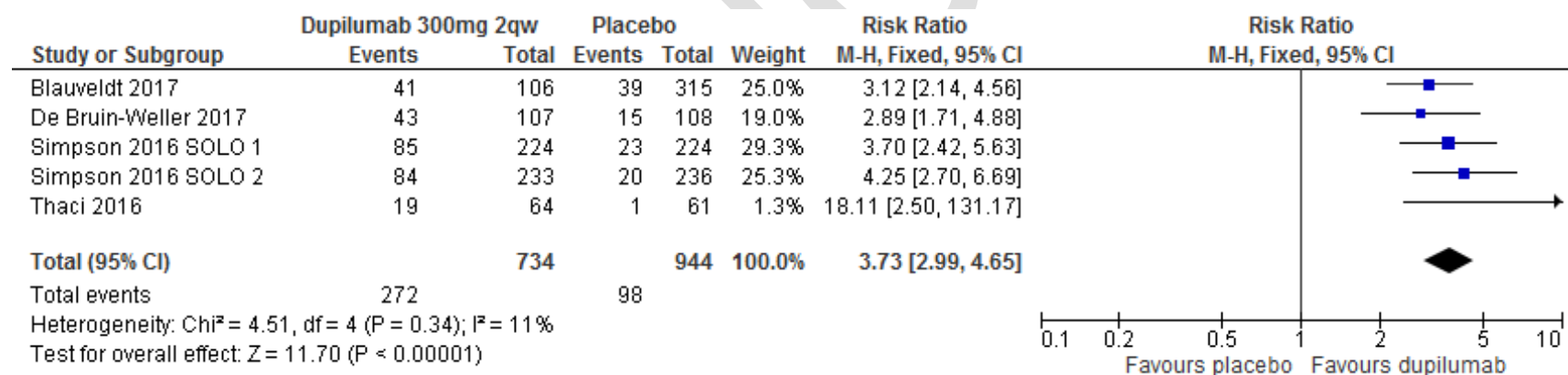
Dupilumab 300mg q2w-vs-placebo, outcome:

2.1 Mean percentage change in EASI score from baseline.

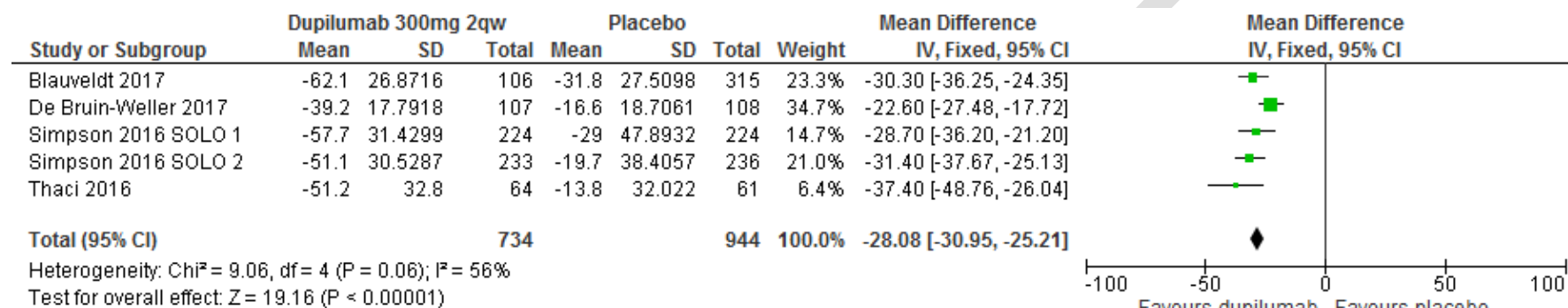


Dupilumab 300mg q2w-vs-placebo, outcome:

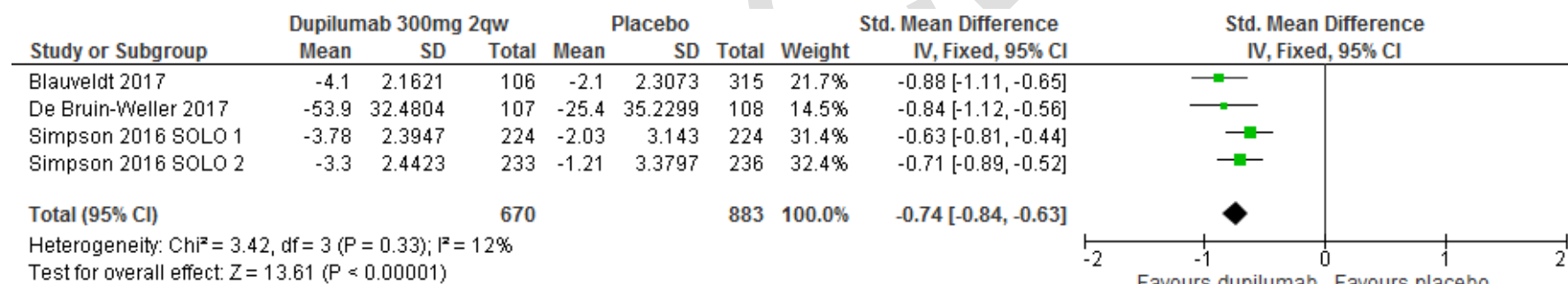
2.2 Number of patients achieving IGA response 0/1.



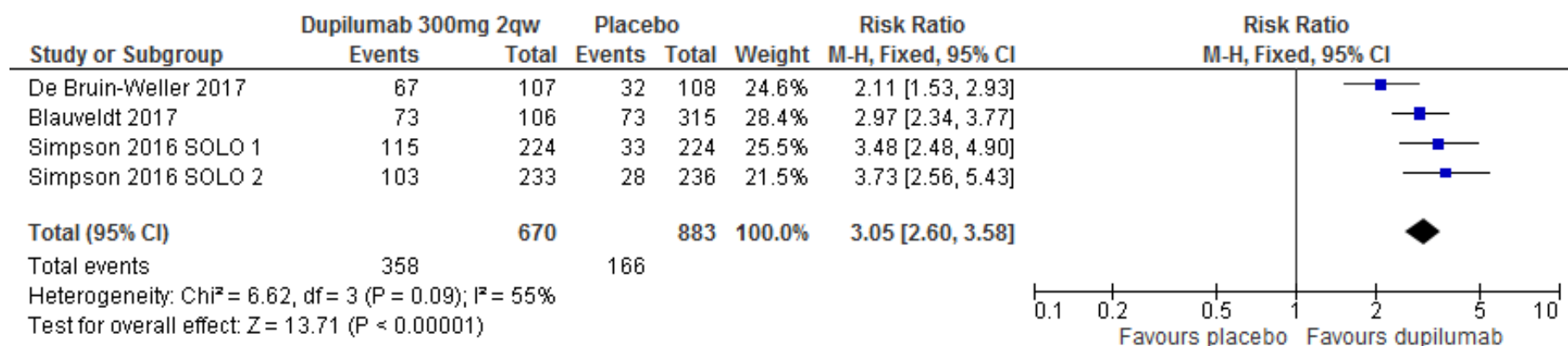
**Dupilumab 300mg q2w-vs-placebo, outcome:
2.3 (Mean) Percentage reduction in affected body surface area.**



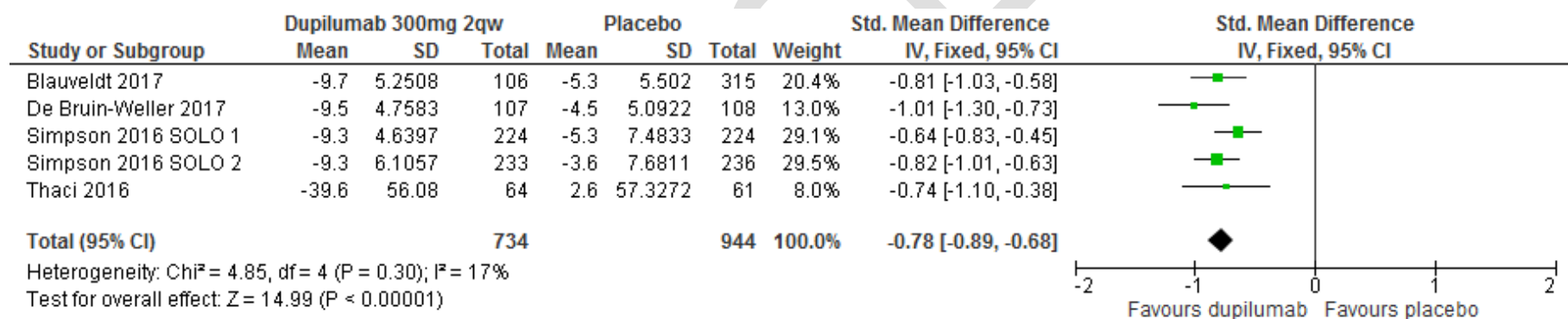
**Dupilumab 300mg q2w-vs-placebo, outcome:
2.4 Mean change from baseline in peak pruritus NRS scores.**



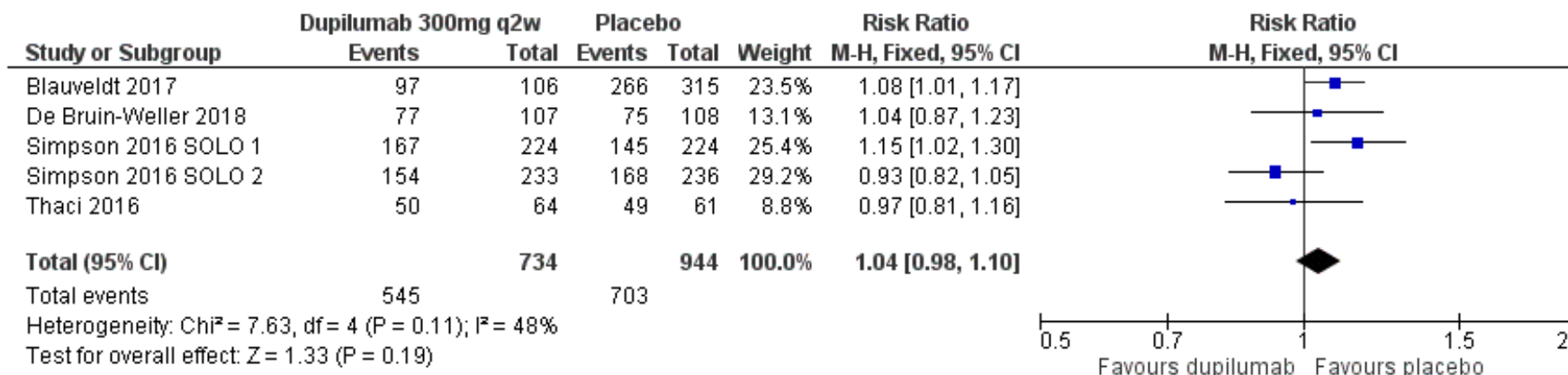
**Dupilumab 300mg q2w-vs- placebo, outcome:
2.5 Proportion of patients achieving 75% reduction from baseline in EASI score.**



**Dupilumab 300mg q2w-vs-placebo, outcome:
 2.6 Percentage/mean change from baseline in DLQI score.**



**Dupilumab 300mg q2w-vs-placebo, outcome:
2.7 Proportion of patients with at least one adverse event.**



CONC

Dupilumab – Risk of Bias meta-analyse

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blauveldt 2017	+	+	+	+	+	+	+
De Bruin-Weller 2017	+	+	+	+	+	+	+
Simpson 2016 SOLO 1	+	+	+	+	+	+	+
Simpson 2016 SOLO 2	+	+	+	+	+	+	+
Thaci 2016	+	+	+	+	+	+	+

GRADE tabellen ureum

Ureum bij Constitutioneel eczeem (2018)

Summary of Findings

Urea containing moisturiser compared to placebo, vehicle or 'no moisturiser' for patients with atopic eczema

Patient or population: patients with atopic eczema

Setting:

Intervention: urea containing moisturiser

Comparison: placebo, vehicle or 'no moisturiser'

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo, vehicle or 'no moisturiser'	Risk with urea containing moisturiser				
Change from baseline in disease severity according to the participants (number of participants that considered their skin improved) assessed with: Likert scale follow up: mean 4 weeks	56/63 participants in the group treated with urea-containing cream rated the dryness of their skin as improved versus 46/66 in the group treated with placebo (RR 1.28, 95% CI 1.06 to 1.53)(Lodén 2002). In Wilhelm 1998 (within-participant) 61% considered that the side treated with urea cream showed moderate to very good improvement, and 48.1% felt the vehicle-treated side showed moderate to very good improvement.			206 (2 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	Urea containing moisturiser improves disease severity slightly according to the participants
Participant satisfaction assessed with: 4 point Likert scale (0 = unsatisfactory, 1 = satisfactory, 2 = good, 3 = very good) follow up: mean 4 weeks	Smell, spreadability, penetration into the skin, and skin feel were assessed. None of these features were assessed as being better on the urea-treated side than on the vehicle-treated side.			38 (1 RCT) ^{c,d}	⊕⊕○○ LOW ^e	Urea containing moisturiser appears to result in little to no difference in improvement of participant satisfaction
Number of participants reporting an adverse event follow up: mean 4 weeks	39 per 100	65 per 100 (46 to 92)	RR 1.65 (1.16 to 2.34)	129 (1 RCT) ^f	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	Urea containing moisturiser probably increases the number of participants reporting an adverse events. The adverse event most frequently reported was smarting, a well known side effect of urea

Urea containing moisturiser compared to placebo, vehicle or 'no moisturiser' for patients with atopic eczema

Patient or population: patients with atopic eczema

Setting:

Intervention: urea containing moisturiser

Comparison: placebo, vehicle or 'no moisturiser'

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo, vehicle or 'no moisturiser'	Risk with urea containing moisturiser				
Change from baseline in disease severity according to the investigators (number of participants that improved according to the investigators) assessed with: Dry skin and a severity index (DASI) (Serup 1995) follow up: mean 4 weeks	56/63 in the urea cream-treated group had improved, and 42/66 in the placebo cream group (RR 1.40, 95% CI 1.14 to 1.71)(Lodén 2002). The within-participant study of Wilhelm 1998 demonstrated a mean of the paired differences of -0.57 (95% CI -1.14 to 0.0) in favour of urea moisturiser (lower score being better)			206 (2 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	Urea containing moisturiser improves disease severity slightly according to the investigators
Number of participants that experienced a flare follow up: mean 6 months	68 per 100	32 per 100 (16 to 63)	RR 0.47 (0.24 to 0.92)	44 (1 RCT) ^g	⊕⊕○○ LOW ^{b,h}	Urea containing moisturiser appears to reduce flares. The rate of flare in the group that did not use a moisturiser was 3.2 times the rate in the group treated with urea cream (HR 3.2, 95% CI 1.3 to 7.8; P < 0.01)
Change in use of topical active treatment - not measured	Not assessed in any study			-	-	We are uncertain about the effect of urea containing moisturiser on change of use of topical active treatment
Change from baseline in health-related quality of life - not measured	Not assessed in any study			-	-	We are uncertain about the effect of urea containing moisturiser on quality of life

Urea containing moisturiser compared to placebo, vehicle or 'no moisturiser' for patients with atopic eczema

Patient or population: patients with atopic eczema

Setting:

Intervention: urea containing moisturiser

Comparison: placebo, vehicle or 'no moisturiser'

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo, vehicle or 'no moisturiser'	Risk with urea containing moisturiser				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

- Lodén 2002, Wilhelm 1998
- Downgraded one level for serious imprecision, low sample size
- Bohnsack 1997
- Within-participant design
- Downgraded two levels for very serious imprecision, very small sample size
- Lodén 2002
- Wirén 2009
- Downgraded one level for risk of bias as Wirén 2009 was assessed as at high risk of bias as the study was not blinded

Moisturiser with 5% urea compared to reference moisturiser for patients with atopic eczema

Patient or population: patients with atopic eczema

Setting: 15 dermatological clinics in Finland, Norway and Sweden.

Intervention: moisturiser with 5% urea

Comparison: reference moisturiser

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with reference moisturiser	Risk with moisturiser with 5% urea				
Change from baseline in disease severity according to the participants - not measured	Not assessed			-	-	We are uncertain about the effect of urea containing cream on disease severity according to the participants.
Participant satisfaction - not measured	Not assessed			-	-	We are uncertain about the effect of urea containing cream on participant satisfaction
Number of participants reporting an adverse event	52 per 100	55 per 100 (42 to 73)	RR 1.07 (0.81 to 1.41)	172 (1 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^b	Moisturiser with 5% urea probably results in little to no difference in participants reporting an adverse events
Change from baseline in disease severity according to the investigators assessed with: SCORAD follow up: mean 6 months	The mean change from baseline in disease severity according to the investigators was 0.44	The mean change from baseline in disease severity according to the investigators in the intervention group was 3,82 lower (7,17 lower to 0,47 lower)	-	172 (1 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c	Moisturiser with 5% urea probably results in a small reduction in SCORAD. This effect may not be important. Both groups started this maintenance phase, after treatment phase, with a SCORAD around 6.
Number of participants that experienced a flare follow up: mean 6 months	91 per 100	76 per 100 (66 to 87)	RR 0.84 (0.73 to 0.96)	172 (1 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^d	Moisturiser with 5% urea probably reduces the number of participants experienced a flare.
Change in use of topical active treatment - not measured	Not assessed			-	-	We are uncertain about the effect of urea containing cream on change of topical active treatment

Moisturiser with 5% urea compared to reference moisturiser for patients with atopic eczema

Patient or population: patients with atopic eczema

Setting: 15 dermatological clinics in Finland, Norway and Sweden.

Intervention: moisturiser with 5% urea

Comparison: reference moisturiser

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with reference moisturiser	Risk with moisturiser with 5% urea				
Change from baseline in health - related quality of life assessed with: EQ-5D	The mean change from baseline in health - related quality of life was 0.953	The mean change from baseline in health - related quality of life in the intervention group was 0,016 higher (0 to 0)	-	172 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^d	Moisturiser with 5% urea probably does not have an effect on the quality of life.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Akerström 2015

b. Downgraded one level for serious imprecision, the lower boundary of the CI crosses the line of no difference, whilst the upper boundary of the CI indicates appreciable harm

c. Downgraded one level for serious imprecision, wide confidence interval

d. Downgraded one level for serious imprecision, low sample size

Ureum bij Ichthyosis (2018)

Karakteristieken van de geïncludeerde studies:

Author (year of publication)	Level of evidence	Study design	Patients (N)	Inclusion criteria	Follow-up	Outcome measures	Results	Lost to follow-up	Comments
Tadini (2011)	C	RCT (single-blind inpatient) Glycerol-based cream (DC)- vs- Urea (URx) 10% based lotion	30	Men or women 0–65 years of age with a confirmed clinical diagnosis of mild/moderate ichthyosis vulgaris (IV) according to a consensus conference on ichthyosis ² with a SRRC (see below) score of 46 and having at least 30% of the body area affected.	4 weeks	Primary outcome was a 5-point SRRC Index score (evaluating scaling roughness, redness and cracks) evaluated at baseline and after 2 and 4 weeks of treatment. As secondary endpoints patients evaluated also the global efficacy (GE) and global tolerability (GT) scores with the help of a 10 cm visual analogue scale (0: no efficacy at all/very bad tolerability; 10: excellent efficacy/excellent tolerability).	SRRC was significantly lower in URx treated regions in comparison with DC both after 2 and 4 weeks of treatment (p=0.0005). Mean GE score in areas treated with URx was significantly (p=0.0001) higher than in the areas treated with the DC (8.9 vs.7.3). Both treatments were in general well tolerated. GT score was 8.1 (range 10 to 3) with URx and 8.4 (range 10 to 3) with DC application (p=ns).	3 (27 patients completed the study) Three patients were prematurely withdrawn from the study due to itching sensation to topical treatment (two at the site treated with urea-based lotion and one at the site of	Single blind study Small sample size, short period of follow-up

								glycerol cream application).	
Kuster (1988)	C	Multicentre double-blind RCT Laceran® (urea 10%) lotion-vs-placebo	60 patients (children between 1-16 years)	Patients with mild to moderate types of ichthyosis were included	8 weeks	The investigators evaluated the global severity of ichthyotic symptoms with the help of a visual analogue scale.	Symptoms of ichthyosis in the body areas treated with Laceran® improved more (from 4.8 to 2.0 points) than the areas treated with urea-free placebo (4.8 to 2.5 points).	1	Small sample size, short period of follow-up

SRCC-score= scoring system to evaluate scaling roughness, redness and cracks; GE= Global efficacy; GT= Global tolerability

Bijlage D: Registratieformulier bij specifieke oogheelkundige problematiek bij Dupilumab

Patiënt(e) gebruikt voor zijn/haar constitutioneel eczeem Dupilumab, een monoklonaal antilichaam dat de werking blokkeert van IL-4 en IL-13. Conjunctivitis, met hyperaemia van de limbus, kan gezien worden bij het gebruik van dit middel. Voor de registratie van oogheelkundige klachten bij het gebruik van Dupilumab, vragen wij u vriendelijk onderstaand formulier in te vullen.

Registratieformulier bij oogklachten tijdens dupilumab behandeling

Klachten

roodheid	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
tranenvloed	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
jeuk	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
pijn	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
fotofobie	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog

Oogheelkundig onderzoek

Conjunctivitis	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> nee <input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> rechteroog <input type="radio"/> ernstig	<input type="radio"/> linkeroog
Palpebral conjunctivitis	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> nee <input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> rechteroog <input type="radio"/> ernstig	<input type="radio"/> linkeroog

Overige relevante informatie omtrent conjunctivitis: _____

Ooglid; blepharitis	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> nee <input type="radio"/> matig	<input type="radio"/> rechteroog <input type="radio"/> ernstig	<input type="radio"/> linkeroog
---------------------	--	--	---	---------------------------------

Overige relevante informatie omtrent blepharitis: _____

Ooglid; meiboomklierdysfunctie	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> mild	<input type="radio"/> nee <input type="radio"/> moderate	<input type="radio"/> rechteroog <input type="radio"/> ernstig	<input type="radio"/> linkeroog
--------------------------------	--	---	---	---------------------------------

Overig relevante informatie omtrent meiboomklierdysfunctie: _____

Limbus; Limbale oedeem	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
Limbitis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
Limbale stamceldeficiëntie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
Hurricane flu patroon	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog

Overige relevante informatie omtrent limbus: _____

Cornea; cornea punctata	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
superficiële vascularisatie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog
stromale (diepe) vascularisatie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nee	<input type="radio"/> rechteroog	<input type="radio"/> linkeroog

Overig relevante informatie omtrent cornea: _____

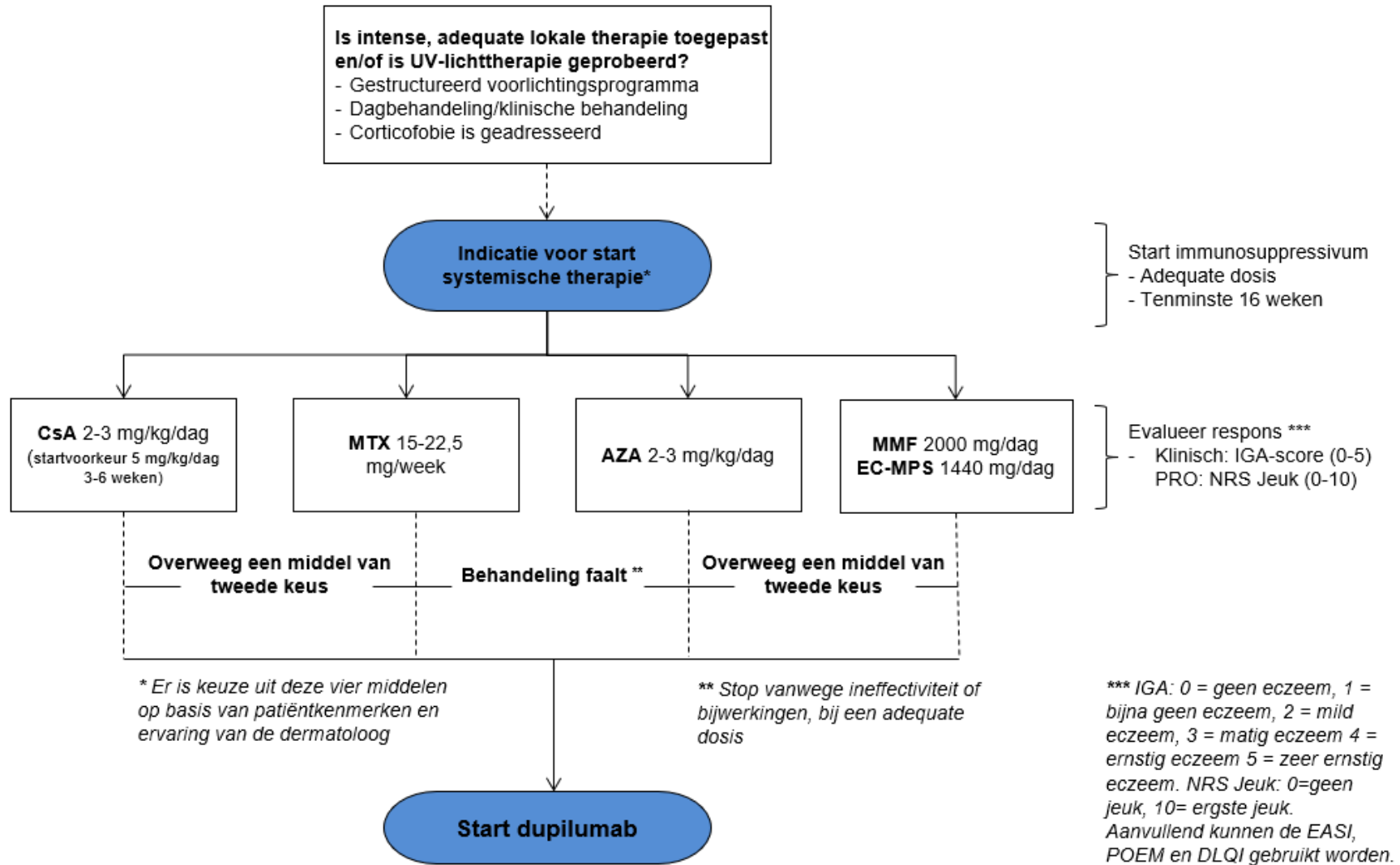
Overig relevante klinische informatie: _____

Verwijzen naar cornea specialist bij onduidelijkheid over bedreigde limbus.

Ingevuld door _____oogarts

Datum _____

Bijlage E: Behandelalgoritme systemische therapie



Bijlage F: Kennislacunes

Het huidige beschikbare wetenschappelijke bewijs beoordelend, erkent de werkgroep dat er kennislacunes zijn over systemische medicatie in de behandeling van CE. Wat met name mist, zijn vergelijkende studies over immuun modulerende medicatie, optimale dosering en duur van deze middelen en eventuele combinaties.

Ook zijn er nog weinig, met name lange termijn, gegevens bekend over gebruik van alle immuno-modulerende middelen. Er is grote behoefte aan onderzoek naar voorspellende factoren voor therapie succes.

Kan bij patiënten met stabiele ziekten en lage ziekte activiteit de dosering biologics en small molecules worden verlaagd of het interval worden verlengd?

Wat is de effectiviteit van ureum bevattende emollientia bij patiënten met constitutioneel eczeem en/of ichthyosis?

Wat is de effectiviteit van verschillende behandelingen bij patiënten met constitutioneel eczeem?