

Handeczeem Richtlijn 2019

Colofon

© 2019 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030 2006 800

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Definitieve versie: 21-11-2019

Alle rechten voorbehouden

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

Inhoudsopgave

VERANTWOORDING	3
DOEL EN DOELGROEP	3
SAMENSTELLING WERKGROEP.....	3
WERKGROEPLEDEN – 2019	4
BELANGENVERKLARINGEN.....	4
INBRENG PATIËNTENPERSPECTIEF	5
IMPLEMENTATIE.....	5
WERKWIJZE.....	5
Tabel 1. <i>Indeling van kwaliteit van wetenschappelijk bewijs volgens GRADE.....</i>	6
Tabel 2. <i>Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies volgens EBRO.....</i>	7
Tabel 3. <i>Niveau van conclusies volgens EBRO.....</i>	8
AUTORISATIE	9
AFKORTINGENLIJST	11
SAMENVATTING RICHTLIJN HANDECZEEM	13
INLEIDING	17
Figuur 1. <i>Morfologische subtypen handeczeem [Menné 2011]</i>	17
MEETINSTRUMENTEN	19
OVERZICHT UITGANGSVRAGEN	23
OVERZICHT AANBEVELINGEN.....	24
VOORLICHTING EN BEGELEIDING	27
HANDSCHOENEN.....	38
INDIFFERENTE MIDDELEN	42
LOKALE THERAPIE	48
FOTOTHERAPIE	59
SYSTEMISCHE THERAPIE	68
ACITRETINE	70
Tabel 4. <i>Overzicht bijwerkingen acitretine</i>	72
Tabel 5. <i>Monitoringsschema behandeling met acitretine bij handeczeem.....</i>	74
ALITRETINOÏNE.....	75
Tabel 6. <i>Overzicht bijwerkingen alitretinoïne</i>	78
Tabel 7. <i>Monitoringsschema behandeling met alitretinoïne bij handeczeem.....</i>	80
AZATHIOPRINE	83
Tabel 8. <i>Overzicht bijwerkingen azathioprine</i>	85
Tabel 9. <i>TPMT activiteit en gerelateerde AZA dosis</i>	86
Tabel 10. <i>Monitoringsschema behandeling met AZA bij handeczeem, bij normale TPMT waarden</i>	88
CICLOSPORINE-A.....	90
Tabel 11. <i>Overzicht bijwerkingen ciclosporine.....</i>	92
Tabel 12. <i>Monitoringsschema behandeling met Ciclosporine-A bij handeczeem</i>	94
METHOTREXAAT	96
Tabel 13. <i>Overzicht bijwerkingen MTX</i>	97
Tabel 14. <i>Monitoringsschema behandeling met MTX bij handeczeem.....</i>	101
APPENDIX 1: PHOTOGRAPHIC GUIDE FOR SEVERITY OF HAND ECZEMA	104
OVERZICHT BIJLAGEN	109

Verantwoording

Aanleiding

Handeczeem maakte onderdeel uit van de NVDV Richtlijn Contacteczeem 2013. Echter, met name het beleid van handeczeem werd hierin onderbelicht. Daarop is besloten om de richtlijn Handeczeem separaat uit te brengen.

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

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Algemene gegevens

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

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn over handeczeem 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 handeczeem. Deze richtlijn is als aanvulling op de huidige richtlijnen Contacteczeem en Constitutioneel Eczeem van de NVDV. [NVDV Richtlijn Contacteczeem 2013, NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2019]

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met handeczeem, zoals dermatologen, huisartsen, bedrijfsartsen, huidtherapeuten en verpleegkundigen. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar als folder op de website van de NVDV (www.nvdv.nl).

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met handeczeem en patiëntenvertegenwoordiger(s) (zie voor het overzicht van de werkgroepleden de tabel hieronder). Wetenschappelijke verenigingen zoals de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI), Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB), Nederlands huisartsengenootschap (NHG), Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE), Patiëntenfederatie Nederland en Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN) werden voor knelpuntenanalyse en deelname aan de werkgroep uitgenodigd. Tevens zijn Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) uitgenodigd voor de knelpuntenanalyse en commentaarronde. De Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten (NVH) werd uitgenodigd voor de commentaarronde. NHG, NVH, NVZ en VIG participeerden alleen in de commentaarronde en namen geen deel aan de werkgroep. Er werd geen reactie ontvangen van de NFU en ZN.

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

Werkgroepleden – 2019

Werkgroeplid	Affiliatie en vereniging
Dr. M.L.A. Schuttelaar, dermatoloog (voorzitter)	Universitair Medisch Centrum Groningen, NVDV
B. Arents, patiëntenvertegenwoordiger	Nijkerk, VMCE
J.G. Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige/bedrijfsarts	Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie AMC, NCvB ArbeidsDermatologisch Centrum, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie AMC, NVAB
F.G. Bosma, patiëntenvertegenwoordiger	Nijkerk, VMCE
F. Blok, dermatoloog	Dermatologisch Centrum Utrecht, NVDV
T.M. Bruggink, allergoloog	Spaarne Gasthuis, Haarlem, NVvAKI
Mw. dr. M.S. de Bruin-Weller, dermatoloog Participatie t/m september 2018	Universitair Medisch Centrum Utrecht, NVDV
Dr. W.A. Christoffers, dermatoloog	Universitair Medisch Centrum Groningen, NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen, directeur NVDV, dermatoloog n.p.	Bureau NVDV, Utrecht
Dr. F.H.W. Jungbauer, klinisch arbeidsgeneeskundige/bedrijfsarts	Universitair Medisch Centrum Groningen, NVAB
Drs. A.C.M. Kunkeler, dermatoloog	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NVDV
M.F. Hofhuis, MSc, arts-onderzoeker	Bureau NVDV, Utrecht
I. Laffra, verpleegkundig specialist dermatologie	Rijnstate Arnhem, V&VN
Drs. J.A.F. Oosterhaven, arts-assistent in opleiding tot dermatoloog en promovendus handeczeem	Universitair Medisch Centrum Groningen, NVDV
G.L.E. Romeijn, verpleegkundig consulent eczeem	Universitair Medisch Centrum Groningen, V&VN
Prof. dr. T. Rustemeyer, dermatoloog	Dermato-Allergologie, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie AMC, NVDV
L.S. van der Schoot, MSc, arts-onderzoeker (secretaris), participatie vanaf december 2018	Bureau NVDV, Utrecht
L. Teligui, MSc, arts-onderzoeker (secretaris), participatie t/m december 2018	Bureau NVDV, Utrecht
Ondersteuning werkgroep	Affiliatie en vereniging
Drs. E.J. van Zuuren, dermatoloog, ondersteuning GRADE	Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, NVDV
Drs. Y.Y. Chung, arts-onderzoeker, ondersteuning t/m december 2017	Bureau NVDV, Utrecht
Drs. A.A.J. van der Sande, arts-onderzoeker, ondersteuning t/m december 2017	Bureau NVDV, Utrecht

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste twee 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 1. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVDV.

Inbreng patiëntenperspectief

Er is aandacht besteed aan het patiëntenperspectief doordat er patiëntenvertegenwoordigers zitting hadden in de werkgroep (zie ook samenstelling van de werkgroep). De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan HPN en VMCE.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn(module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden op de richtlijndatabase onder aanverwante producten.

Werkwijze

De werkgroep handeczeem heeft in 2017-2019 de vraag- en doelstellingen van deze richtlijn met elkaar afgestemd en uitgewerkt. Dit is de eerste versie van de richtlijn. Hieronder wordt de werkwijze van de richtlijnontwikkeling toegelicht.

AGREE

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

Knelpuntenanalyse

In de eerste vergadering zijn knelpunten en wensen ten aanzien van de richtlijn geïnventariseerd door de werkgroepleden.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep uitgangsvragen opgesteld (zie '[Overzicht uitgangsvragen](#)'). De werkgroep heeft per uitgangsvraag uitkomstmaten opgesteld. Deze uitkomstmaten werden gewaardeerd volgens hun relatieve klinisch belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen. Specifieke uitkomstmaten per uitkomstvraag worden in de betreffende hoofdstukken vermeld. Het percentage patiënten met self-rated/investigator-rated goede of excellente controle van symptomen werd gebruikt als primaire uitkomstmaat. Secundaire uitkomstmaten waren reductie in ernst van het handeczeem, bijwerkingen en time until relapse.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen een systematische zoekstrategie uitgevoerd in (verschillende) elektronische databases EMBASE, MEDLINE en de Cochrane library. Voor de hoofdstukken lokale therapie, fotherapie en systemische therapie werd de zoekstrategie van de Cochrane review van Christoffers *et al.* gebruikt voor RCT's over handeczeem en therapie. Deze review werd gepubliceerd in april 2019. [Christoffers 2019] Voor de overige hoofdstukken werden losse zoekstrategieën uitgevoerd.

Studies met deelnemers gediagnosticeerd met handeczeem, ongeacht de onderliggende oorzaak, werden geselecteerd. Het handeczeem was in alle gevallen chronisch en varieerde van matig ernstig tot ernstig en betrof verschillende vormen (dyshidrotisch, atopisch, orthoergisch, contactallergisch, beroepsgebonden en mengbeelden). De termen 'eczeem' en 'dermatitis' werden beide geaccepteerd als het om de handen ging. Daarnaast zijn de termen 'pompholyx', 'dyshidrosis' en 'pulpitis' meegenomen. Er is geen leeftijd limitatie aangehouden. Uitgesloten werden studies zonder originele gegevens (reviews) en studies

waarin verschillende dermatologische aandoeningen werden bestudeerd waarin de gegevens van handeczeem niet afzonderlijk waren weergegeven. Studies met minder dan tien deelnemers (N<10) werden niet meegenomen. Er is een restrictie aangehouden voor Nederlandstalige en Engelstalige publicaties.

De aldus gevonden studies werden door de arts-onderzoekers van de NVDV (YY en AS en in een later stadium mede door MH en LT) onafhankelijk van elkaar geselecteerd op basis van titel en abstract en de vooraf opgestelde selectiecriteria. Bij discrepantie werd een derde persoon gevraagd (JvE). De beoordeling en uiteindelijke selectie op basis van volledige tekst werd gedaan door arts-onderzoeker(s) van de NVDV en eventueel werkgroepleden van de hoofdstukken. De geselecteerde studies zijn gebruikt om de uitgangsvragen te beantwoorden. De zoekstrategieën en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in bijlage 2. De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde studies werden overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïncludeerde studies' zie bijlage 3. Alle bijlagen zijn opgenomen in een separaat document.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

De beoordeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs en de onderzoeksgegevens is in de richtlijn voor het grootste deel tot stand gekomen met de EBRO-methode. Het hoofdstuk Systemische therapie is met de GRADE-methode uitgewerkt.

Kwaliteitsbeoordeling wetenschappelijk bewijs middels GRADE

Bij de GRADE-methode (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation) worden individuele studies systematisch beoordeeld, op basis van vooraf 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. 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 Summary of Findings tabellen in bijlage 3.

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*	<ul style="list-style-type: none"> - 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**	<ul style="list-style-type: none"> - Sterk bewijs voor een associatie – significant relatief risico van > 2 (< 0,5) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1) - 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 Richtlijn Ontwikkeling) 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)		
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

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

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

Tabel 3. Niveau van conclusies volgens EBRO

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

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde observationele studies zijn overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïnccludeerde studies' zie bijlage 3. 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 met behulp van Review Manager 5.

Formuleren van conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE- of EBRO-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.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur).

Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

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, is als aanbeveling beschreven (zie bijlage 5).

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Een richtlijn beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een richtlijn in een register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de richtlijn beschreven zorg verzekerde zorg is. Informatie over kosten zoals beschreven in de richtlijn is gebaseerd op beschikbare gegevens ten tijde van schrijven.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn is aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. Ook Glaxo-Smith Kline werd uitgenodigd voor het leveren van commentaar in verband met gegeven toestemming voor gebruik van wetenschappelijke studies. De commentaren zijn verzameld in een commentaartabel 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 in oktober 2019 geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie
- Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde

Literatuur

- Christoffers WA, Coenraads PJ, Svensson Å, et al. Interventions for hand eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 26;4.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Contacteczeem. Utrecht: NVDV, 2013. Online beschikbaar op www.nvdv.nl. Geraadpleegd op 24-09-2018.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Constitutioneel eczeem. Utrecht: NVDV, 2014. Online beschikbaar op www.nvdv.nl. Geraadpleegd op 24-09-2018.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Constitutioneel eczeem. Utrecht: NVDV, 2019. Conceptversie geraadpleegd op 12-08-2019.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP *et al.* AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.

- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.. Online beschikbaar op <http://richtlijnendatabase.nl/>
- Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ *et al.* Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.
- Schünemann H, Brožek 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 <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>

Afkortingenlijst

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AUC	Area under the curve
AZA	Azathioprine
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan
CE	Constitutioneel eczeem
CG	Controlegroep
CsA	Ciclosporine-A
DASI	Dyshyrotic Eczema Area and Severity Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area Severity Index
EBRO	Evidence Based RichtlijnOntwikkeling
GRADE	Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HE	Handeczeem
HEAS	Hand Eczema Area and Severity Score
HECSI	Hand Eczema Severity Index
HEES	Hand Eczema Extent Score
HIV	Humaan immunodeficiëntie virus
HPN	Huidpatiënten Nederland
IG	Interventiegroep
IGA	Investigator Global Assessment
ISGA	Investigator's Static Global Assessment
KIDZ	Kwaliteit, Inzicht en Doelmatigheid in de medisch specialistische Zorg
KIMS	Kennisinstituut van Medisch Specialisten
MCID	Minimal clinical important difference
MD	Mean difference
MDL	Maag-, darm-, leverziekten
MID	Mean important difference
mTLSS	modified Total Lesion Symptom Score
MTX	Methotrexaat
NFU	Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
NHG	Nederlands huisartsengenootschap
NRS	Numerical Rating Scale
NVAB	Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en bedrijfsgeneeskunde
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVH	Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten
NVZ	Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
OHSI	Osnabrueck Hand Eczema Severity Index
PaGA	Patient Global Assessment
PGA	Physician Global Assessment
QOLHEQ	Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire
RCT	Randomized Controlled Trial
RoB	Risk of Bias
RR	Relative risk

SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SGA	Subject's Global Assessment
SKMS	Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
SKPC	Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten
TEWL	Trans-epidermal water loss
TLSS	Total Lesion Symptom Score
TPMT	Thiopurinemethyltransferase
TSH	Thyroid stimulating hormone
UV(A)(B)	Ultra Violet type (A)(B)
PUVA	Psoralenen Ultra Violet type A
VAS	Visual Analog Scale
VIG	Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
VMCE	Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
ZN	Zorgverzekeraars Nederland

Samenvatting richtlijn Handeczeem

Inleiding

Deze samenvatting van de richtlijn Handeczeem 2019 bevat een overzicht van de aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met (chronisch) handeczeem. Die aanbevelingen zijn gebaseerd op de resultaten van de geïncludeerde studies en op consensus binnen de werkgroep. Tevens is gebruik gemaakt van Europese richtlijnen. [Diepgen 2015, Menné 2011, Nast 2016] Voor meer details verwijzen wij u naar de specifieke hoofdstukken in de richtlijn Handeczeem. Verder bevat deze samenvatting de work-up van handeczeem, met aanbevelingen over de anamnese, indeling in subtypen, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek. Deze work-up komt niet aan bod in de hoofdstukken van de richtlijn.

Work-up van handeczeem

De werkgroep is van mening dat er een work-up gewenst is voor elke patiënt met handeczeem. Deze work-up bestaat uit een gedetailleerde anamnese, lichamelijk onderzoek en eventueel aanvullend onderzoek.

In de anamnese dienen de frequentie en duur van blootstelling aan irritatieve factoren goed uitgevraagd worden. Voorbeelden zijn watercontact, nat-werk, frictie, contact met zeep of schoonmaakmiddelen en contact met potentiële contact-allergische factoren zoals nikkel, haarverf of conserveringsmiddelen. Hou er rekening mee dat handschoenen zelf ook irriterend kunnen werken of een contactallergie kunnen veroorzaken. Tevens wordt de mogelijke aanwezigheid van arbeidsgerelateerd handeczeem geëvalueerd. Denk hierbij niet alleen aan ortho-ergische factoren; ieder beroep heeft ook eigen potentiële contactallergenen. Verbetering van het handeczeem tijdens weekenden of vakanties is een aanwijzing voor arbeidsgerelateerd handeczeem, hoewel bij langer bestaand, ernstig handeczeem deze verbetering kan uitblijven. Aandacht voor handeczeem gerelateerd arbeidsverzuim is van belang in de anamnese, evenals aandacht voor atopische constitutie en overige huidziekten. In het geval van arbeidsgerelateerd handeczeem wordt geadviseerd dat de patiënt contact opneemt met de bedrijfsarts.

De werkgroep adviseert om de gehele huid van de patiënt ten minste éénmaal te inspecteren. Hierbij let men onder andere op de aanwezigheid van tekenen van constitutioneel eczeem. Denk differentiaal diagnostisch bovendien aan psoriasis of een dermatomycose met mogelijke ide-reactie (reactieve blaasjes op de handen bij een voetschimmel). Het dermatologisch onderzoek van de handen richt zich op de ernst en uitgebreidheid van het handeczeem en idealiter ook op de mogelijkheid om het handeczeem te subtyperen. De morfologische subtypen die hierbij gebruikt kunnen worden zijn chronisch gefissureerd handeczeem, vesiculeus handeczeem (blaasjeshandeczeem), hyperkeratotisch palmair handeczeem, pulpitis (vingertopeczeem), interdigitaal handeczeem en nummulair handeczeem. Zie figuur 1 in de [Inleiding](#) voor afbeeldingen van de morfologische subtypen. De voorgestelde etiologische subtypen zijn allergisch contacteczeem, irritatief contacteczeem, atopisch handeczeem en proteïne-gerelateerd contacteczeem. In deze richtlijn wordt chronisch handeczeem gedefinieerd als handeczeem dat langer dan drie maanden duurt, of vaker dan twee keer per jaar verergert ondanks adequate behandeling.

Het is van belang de ernst van het handeczeem vast te stellen. Hiervoor kunnen de Photographic guide (een vijf punts ordinale schaal, zie [Appendix 1](#)) en/of de Hand Eczema Severity Index (HECSI, een continu meetinstrument met scores van 0 tot 360) worden gebruikt. Hiervoor verwijzen wij naar het onderdeel '[meetinstrumenten](#)' in de inleiding. Omdat de impact van handeczeem op de kwaliteit van leven vaak aanzienlijk is, dient ook hier aandacht voor te zijn bij de begeleiding van patiënten. Recent is er een ziektespecifieke vragenlijst ontwikkeld voor de kwaliteit van leven van patiënten met handeczeem: de Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). De QOLHEQ bevat 30 vragen over de symptomen, de emoties, de beperkingen in het dagelijks functioneren en de invloed van de

behandeling op het dagelijks leven. Deze vragenlijst is gevalideerd voor de Nederlandse situatie en is in 2019 beschikbaar gekomen voor gebruik. [Oosterhaven 2019]

De werkgroep adviseert, in overeenstemming met verschillende Europese richtlijnen, bij iedere patiënt met chronisch handeczeem epicutaan allergologisch onderzoek te verrichten met de Europese baseline-serie, aangevuld met patiënt-specifieke reeksen op basis van eventuele blootstellingen. Hierbij valt te denken aan een kappersreeks bij kappers of een (meth)acrylaten reeks en dental screening reeks bij tandartsen. Eventueel volgt verwijzing naar een landelijk expertisecentrum met een toprerefente functie (TRF Expertise Centra) voor uitgebreide epicutane allergietesten of wordt in samenspraak met de bedrijfsarts een arbeidsexpertisetraject opgestart voor meer toegespitste allergietesten. Tijdens een arbeidsexpertisetraject wordt de relatie tussen het werk en het handeczeem nauwkeurig onderzocht, waarbij de dermatoloog en bedrijfsarts nauw samenwerken.

Bij de verdenking op een ide-reactie dient onderzoek naar een schimmelinfectie elders verricht te worden. Bij twijfel over de diagnose handeczeem kan een biopsie voor histopathologisch onderzoek worden afgenomen. Hiermee kan het onderscheid met psoriasis worden gemaakt, hoewel de histopathologie bij chronisch hyperkeratotisch handeczeem niet altijd duidelijkheid geeft.

Behandeling van handeczeem – samenvatting richtlijn

Voorlichting en begeleiding

Goede behandeling begint met voorlichting omtrent blootstelling (inclusief arbeidsgerelateerde blootstelling), huidbescherming en –verzorging. Aangezien zelfmanagement bij handeczeem essentieel is, richt de voorlichting en de begeleiding zich op zowel de lichamelijke als psychosociale aspecten van het hebben van handeczeem. Bij arbeidsgerelateerd handeczeem vindt overleg met de bedrijfsarts plaats. Voorlichting en begeleiding kan ook door gespecialiseerde verpleegkundigen worden verzorgd. Tevens dient voorlichting schriftelijk te worden ondersteund, zoals met de folder “Handeczeem” van de NVDV. Na vaststelling van een contactallergie via de epicutane allergietesten, wordt er een allergiepaspoort en losse folders over de desbetreffende allergenen verstrekt.

Handschoenen

Het dragen van verbandhandschoenen wordt aanbevolen ter bescherming van de handen tegen externe agentia van irriterende, allergische of biologische aard. Verbandhandschoenen zorgen voor een betere fixatie van zalf op de huid, het vergroten van compliance met betrekking tot het inzalven van de handen, het verminderen van frictie op de huid van de handen en het beperken van invloed van factoren zoals uitdroging/vochtigheid en krabben/manipuleren. Uit de literatuur komt geen duidelijke voorkeur naar voren voor een bepaald type handschoenen. Er zijn maar heel weinig studies verricht naar de beschermende werking van handschoenen tegen verergering van handeczeem. Los daarvan is men het er over eens dat het vermijden van irritantia een beschermend effect heeft.

Handschoenen zijn in te delen in vloeistofdicht, semi-occlusief en gemaakt van verbandmiddelen. Daarnaast is er onderscheid te maken op basis van de dikte van de handschoenen: hoe dunner de handschoen, des te minder invloed is er op de tastzin van handen en vingers. Al naar gelang het doel, de situatie en de voorkeuren van de patiënt kiest men voor handschoenen die de best mogelijke combinatie geven van bescherming en handfunctie. Wanneer het noodzakelijk is om de handen te beschermen met occlusieve handschoenen tegen externe agentia, beveelt de werkgroep aan verbandhandschoenen te dragen onder de occlusieve handschoenen. Tevens krijgt de patiënt het advies de occlusieve handschoenen zolang te dragen als nodig is, maar zeker niet te lang, en regelmatig de handschoenen te wisselen. Bij de keuze van occlusieve handschoenen houdt men rekening met de stof waaraan de patiënt wordt blootgesteld. Voor acrylaten zijn dat bijvoorbeeld 4H handschoenen; deze zijn echter niet geschikt voor fijne werkzaamheden. Wanneer de

handschoenen slechts kort gedragen worden, kunnen nitril handschoenen uitkomst bieden, maar gebruik hiervan vereist goede voorlichting en arbeidshygiëne. Om na te gaan aan welke stoffen iemand in zijn werk wordt blootgesteld en wat hiervoor de juiste handschoenen zijn, kan de patiënt het advies krijgen contact op te nemen met de bedrijfsarts of arbeidshygiënist.

Indifferente middelen

Indifferente middelen vormen de basis van de behandeling van handeczeem en werken ook preventief. De werkgroep adviseert minimaal tweemaal daags gebruik van indifferente middelen en gebruik van indifferente middelen direct na contact met water. Bij het voorschrijven van indifferente middelen is de voorkeur van de patiënt belangrijk om de compliance te vergroten. Denk hierbij aan de snelheid waarmee het middel intrekt, de vettigheid en/of de cosmetische acceptatie. De compliance is te vergroten door de patiënt in de spreekkamer of thuis verschillende opties te laten proberen. Houd bij het voorschrijven van indifferente middelen rekening met de mogelijkheid van eventuele aanwezige, relevante contactallergieën, zoals voor wolvet. Goede voorbeelden van wolvetvrije middelen zijn unguentum leniens (koelzalf FNA), paraffine–vaseline of vaseline album. Tevens is de zalfkiezer op www.huidziekten.nl/bruikbaar. Overleg eventueel met de bedrijfsarts voor een huidverzorgingsprogramma op het werk.

Lokale therapie

Lokale corticosteroiden zijn de eerste keus in de medicamenteuze behandeling van handeczeem. Bij de keuze van het lokale corticosteroid hebben sterk (klasse 3) en zeer sterk (klasse 4) werkzame middelen de voorkeur bij alle vormen van handeczeem. Het is belangrijk lokale corticosteroiden altijd te combineren met een indifferent middel (echter niet gelijktijdig aanbrengen gezien het verdunnende effect).

Bij aanvang wordt aanbevolen om maximaal zes weken eenmaal daags een sterk/zeer sterk corticosteroid (klasse 3-4) te gebruiken. Daarna – of eerder, op geleide van effectiviteit – wordt afgebouwd naar een onderhoudsbehandeling van twee tot drie keer per week. Baseer, indien mogelijk, de onderhoudsfase op een intermitterend schema met de laagst mogelijke klasse die nog effectief is.

Indien lokale corticosteroiden bijwerkingen geven, gecontra-indiceerd zijn of indien de patiënt ondanks goede uitleg lijdt aan corticofobie, overweeg dan tacrolimuszalf 0,1%. Gebruik ook tacrolimuszalf, na een inductieperiode van maximaal zes weken tweemaal daagse applicatie, in een intermitterend schema van eenmaal daags twee keer per week. Voor de effectiviteit van de andere lokale calcineurineremmer pimecrolimuscrème is geen overtuigend bewijs gevonden in de literatuur.

Bij hyperkeratotisch handeczeem kan overwogen worden het corticosteroid te combineren met salicylzuur vanwege het keratolytisch effect, of een salicylzuurhoudend of ureumhoudend indifferent middel te adviseren.

Fototherapie

Op basis van de beperkte huidige literatuur beveelt de werkgroep PUVA (en UVA-1) aan boven UVB voor de behandeling van patiënten met matig ernstig handeczeem. Fototherapie is een behandeloptie voor patiënten met contra-indicaties voor systemische therapie of een tussenstap voordat op systemische therapie wordt overgegaan. Het is echter wel een intensieve therapie die goed voorgelichte en gemotiveerde patiënten vereist. Daarnaast is naar mening van de werkgroep het effect vaak slechts tijdelijk.

Systemische therapie

Alitretinoïne is in Nederland het enige geregistreerde middel voor chronisch handeczeem. Er wordt geadviseerd bij ernstig handeczeem dat onvoldoende reageert op zes weken potente lokale corticosteroiden, te starten met alitretinoïne 30 mg. Evalueer na 12 weken de effectiviteit van de behandeling. Indien de behandeling effectief is, kan de behandeling tot 24

weken verlengd worden. Hierna wordt gewoonlijk gestopt, omdat de effectiviteit en veiligheid van langdurige behandeling met alitretinoïne niet is onderzocht. Indien de patiënt een exacerbatie heeft kan het middel na een pauze opnieuw worden gegeven. Bij onvoldoende effect na 12 weken, overweeg dan een ander systemisch middel. Men moet daarbij beseffen dat de evidence voor de overige systemische middelen beperkt is. Heeft een patiënt veel last van bijwerkingen, kies dan voor een lagere dosis alitretinoïne van 20 mg of 10 mg per dag. Informeer bij start van systemische therapie de huisarts van de patiënt vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Indien er sprake is van vesiculeus handeczeem, kan behandeling met ciclosporine-A 5 mg/kg (off-label) worden overwogen. Alitretinoïne is namelijk in studies minder effectief bij volwassenen met vesiculeus handeczeem dan bij chronisch gefissureerd handeczeem of hyperkeratotisch handeczeem.

Overige systemische middelen waarvoor off-label gekozen kan worden bij de behandeling van chronisch handeczeem zijn methotrexaat, azathioprine of acitretine. Er is op het moment van schrijven geen overtuigend wetenschappelijk bewijs om een van deze middelen boven een andere aan te bevelen. Baseer de keuze op patiëntgebonden factoren zoals contra-indicaties, interacties of een eventuele zwangerschapswens.

De werkgroep raadt continu of chronisch intermitterend gebruik van orale corticosteroïden bij patiënten met chronisch handeczeem af. Orale corticosteroïden kunnen wel overwogen worden als kortdurende (2-3 weken) acute interventie bij de behandeling van exacerbaties of als overbruggende therapie naar een traagwerkend niet-steroïde immuunmodulerend middel (behandeleffect na 8-12 weken), zoals azathioprine en methotrexaat.

Literatuur

- Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraad PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arnau A, Nixon R, Sosseville D, Agent T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema--short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Jan;13(1):77-85.
- Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK; Danish Contact Dermatitis Group. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of handeczema. *Contact Dermatitis.* 2011 Jul;65(1):3-12.
- Nast A, Rosumeck S, Erdmann R, Dressler C, Werner RN. Current guidelines in dermatology : A selection of clinically relevant recommendations. *Hautarzt.* 2016 May;67(5):391-6.
- Oosterhaven JAF, Ofenloch RF, Schuttelaar MLA. Validation of the Dutch Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). *Br J Dermatol.* 2019 Sep 27. [Epub ahead of print]

Inleiding

Handeczeem is een veelvoorkomend probleem met een grote impact op de patiënt. [Mollerup 2013] Klinische kenmerken van handeczeem zijn erytheem, infiltratie, hyperkeratose, oedeem en vesikels. Secundair ontstaan schilfering, hyperkeratotische plaques, fissuren, erosies en bacteriële infecties. Naast de handen kunnen ook de polsen en onderarmen zijn aangedaan. Het klinisch beeld kan variëren over de tijd. [Menné 2011] De puntprevalentie varieert in verschillende studies van 1% tot 5% en de 1-jaarsprevalentie kan oplopen tot 10%, afhankelijk van de ernst van het handeczeem. [Thyssen 2010] Over het algemeen komt handeczeem meer bij vrouwen voor met een geschatte incidentie van vier per 1.000 mannen tegenover negen per 1.000 vrouwen. [Meding 2004; Thyssen 2010; Yngveson 2000] De oorzaak van handeczeem is vaak multifactorieel. Irritantia zoals blootstelling aan water of zeep zijn een veelvoorkomende, bekende externe oorzaak. [Lerbaek 2007] Daarnaast kunnen contact allergenen zoals nikkel, methylisothiazolinone of chromaat betrokken zijn bij het ontwikkelen of persisteren van handeczeem. Proteïnen zoals de eiwitten in latex of bijvoorbeeld bakkersmeel of andere voedingsmiddelen kunnen ook contact urticaria geven en leiden tot eczematizatie aan de handen. Ten slotte is constitutioneel eczeem een bekende risicofactor voor het ontwikkelen van handeczeem. [Meding 1990] Vaak is het lastig om een enkele etiologische oorzaak te benoemen en betreft het een mengbeeld van bovenstaande factoren.

In de literatuur worden veel verschillende indelingen van handeczeem gemaakt op basis van etiologie, morfologie of een mengbeeld van beiden. Ook varieert de definitie van chronisch handeczeem van enkele weken tot enkele maanden. In deze richtlijn wordt chronisch handeczeem gedefinieerd als handeczeem dat langer dan drie maanden duurt, of vaker dan twee keer per jaar verergerd ondanks adequate behandeling. [Diepgen 2015] De Deense Contact Dermatitis Group heeft een indeling ontwikkeld waarbij een morfologische definitie wordt gegeven en waarbij daarnaast één of meer etiologische diagnoses mogelijk zijn. [Menné 2011] De morfologische subtypen die hierbij gebruikt worden zijn chronisch gefissureerd handeczeem, vesiculeus handeczeem, hyperkeratotisch palmair handeczeem, pulpitis (vingertopcezem), interdigitaal handeczeem en nummulair handeczeem. Zie onderstaande afbeeldingen in figuur 1, ontleend aan *Menné et al.* (2011). De voorgestelde etiologische subtypen zijn allergisch contacteczeem, irritatief contacteczeem, atopisch handeczeem en proteïne-gerelateerd contacteczeem.

Figuur 1. Morfologische subtypen handeczeem [Menné 2011]





3. Interdigitaal handeczeem.



4. Pulpitis.



6. Nummulair handeczeem.



5. Vesiculeus handeczeem.

Handeczeem veroorzaakt jeuk, pijn en ongemak. Daarnaast kan het sociaal stigmatiserend werken. [Fowler 2006] De impact van het handeczeem is zowel in het dagelijkse leven (bijvoorbeeld bij het huishouden, het verzorgen van kinderen en persoonlijke verzorging) als in het professionele leven goed merkbaar. De kwaliteit van leven kan ernstig beperkt zijn, onder andere door de jeuk en pijnklachten, maar ook door de behandeling, zoals het continue gebruik van indifferente middelen of het dragen van handschoenen. Regelmatig leidt handeczeem tot uitval op het werk en soms zelfs tot het moeten wisselen van baan, met name in beroepen met veel nat-werk zoals de zorg- of schoonmaaksector. [Meding 1990] Wanneer mensen wel doorwerken met handeczeem, heeft dit vaak een negatieve invloed op het werk maar ook op het handeczeem. [Oosterhaven 2018] De kosten van handeczeem liggen gemiddeld per jaar tussen de € 1.311,- en € 9.792,- per patiënt, waarbij met name de ernstige en werk-gerelateerde handeczemen de kosten omhoog stuwten. [Politiek 2016] Adequate behandeling van handeczeem is derhalve van groot belang, zowel voor het individu als voor de maatschappij.

Meetinstrumenten

Er bestaan verschillende scoringsystemen voor de ernst van handeczeem, echter de overgrote meerderheid is niet gevalideerd. Hieronder volgt een opsomming van de meetinstrumenten welke in de verschillende studies gebruikt zijn.

Een snelle en makkelijke manier om de ernst van handeczeem te scoren is de photographic guide van Coenraads *et al.* [Coenraads 2005] Hierin wordt de ernst van het handeczeem in vier categorieën ingedeeld (mild, matig, ernstig, zeer ernstig) en per categorie zijn er vier foto's als voorbeeld. Hierdoor kan de clinicus snel de ernst van het handeczeem inschatten met de voorbeeldfoto's als referentie, wat de score ook makkelijk hanteerbaar maakt in de dagelijkse praktijk. Zie [appendix 1](#).

Een veelgebruikt en gevalideerd scoresysteem in studies is de HECSI (Hand Eczema Severity Index). [Held 2005] De HECSI meet de ernst van het handeczeem in vijf verschillende gebieden (vingertoppen, vingers, handpalmen, handruggen en polsen). Hierbij wordt de ernst van zes klinische symptomen (roodheid, induratie/papels, vesikels, fissuren, schilfering en oedeem) gescoord op een schaal van 0 (niet) tot 3 (ernstig). Daarnaast wordt de uitgebreidheid gescoord op een schaal van 0 tot 4 (0=0%; 1=1-25%; 2=26-50%; 3=51-75%; 4=76-100%). Door dit te vermenigvuldigen wordt een score tussen de 0 en de 360 bepaald. Een score boven de 28 wordt in de huidige literatuur als ernstig handeczeem beschouwd, [Hald 2009] alhoewel in de dagelijkse praktijk dit volgens de werkgroep hoger ligt. De HECSI is zowel op inter- als intraobserver variabiliteit onderzocht. In wetenschappelijke studies kan de HECSI worden geadviseerd om een kwantitatieve score te verkrijgen, die geschikt is voor statistische analyses. HECSI-scores kunnen als volgt worden geïnterpreteerd: geen handeczeem=0; mild=1-16; matig=17-37; ernstig=38-116; zeer ernstig ≥ 117 . [Oosterhaven 2019a]

De niet-gevalideerde DASI (Dyshydrotic Eczema Area and Severity Index), specifiek voor vesiculeus handeczeem, combineert objectieve klinische symptomen (vesikels, erytheem, desquamatie) met de subjectieve parameter jeuk. Ieder item wordt gescoord op een schaal van 0 tot 3 (0=absent, 1=mild, 2=matig, 3=ernstig), en dit wordt vermenigvuldigd met het aantal aangedane gebieden. De schaal loopt van 0 tot 60 en een score boven de 31 wordt als ernstig beschouwd. [Odia 1996] Doordat het klinische subtype van handeczeem in de loop der tijd kan veranderen, is ook de DASI minder geschikt om in de dagelijkse praktijk toe te passen om de ernst van het handeczeem te vervolgen.

De niet-gevalideerde HEAS (Hand Eczema Area and Severity Score) combineert de ernst met het percentage aangedane huid. [Simons 1997] De score loopt van 0 (geen handeczeem) tot 96 (erg ernstig handeczeem). Deze score is niet gevalideerd en wordt weinig toegepast. De HEAS is vervolgens in de studie van Hanifin *et al.* [Hanifin 2004] gewijzigd in de Hand Eczema Area and Severity Index (HEASI) score, maar nog altijd niet gevalideerd.

De niet-gevalideerde HEES (Hand Eczema Extent Score) is een score die alleen de aanwezigheid van bepaalde klinische symptomen in bepaalde gebieden van de handen scoort. [Meding 1989] De range loopt van 0 (geen eczeem) tot 74 (erg handeczeem). Ook deze score is niet gevalideerd en wordt weinig toegepast. De intensiteit en morfologie van de afwijkingen wordt niet bepaald in deze score.

De TLSS (Total Lesion Symptom Score) is de som van zeven verschillende klinische symptomen (roodheid, oedeem, vesikels, desquamatie, hyperkeratose, fissuren en jeuk/pijn) die elk gescoord worden op een 4-puntsschaal (0=afwezig, 1=mild, 2=matig, 3=ernstig). De TLSS werd aanvankelijk gebruikt door Ruzicka *et al.* [Ruzicka 2004] en vervolgens iets gewijzigd in de mTLSS (modified Total Lesion Symptom Score) [Ruzicka 2008], waarbij de zeven items erytheem, oedeem, vesikels, schilfering, lichenificatie/hyperkeratose, fissuren en jeuk/pijn (subjectief) worden gemeten. Een hoge mTLSS score staat voor ernstig handeczeem.

De Osnabrueck Hand Eczema Severity Index (OHSI) is specifiek ontwikkeld voor werk-gerelateerd handeczeem. [Skudlik 2006] De ernst wordt gebaseerd op de uitgebreidheid en zes morfologische kenmerken: erytheem, schilfering, papels, vesikels, infiltratie en fissuren. De uitgebreidheid wordt gescoord op een schaal van 0 (geen) tot 3 (zeer uitgebreid) voor ieder item, met een maximale totaalscore van 18. Een score boven de zeven wordt als ernstig handeczeem gedefinieerd. [Dulon 2009] De scorelijst is makkelijk in gebruik, ook voor niet-dermatologen. Hij is zowel op inter- als intraobserver variabiliteit onderzocht. Echter, doordat slechts het oppervlakte meegerekend wordt is deze score ongeschikt wanneer de intensiteit van de klinische symptomen verandert, maar de oppervlakte gelijk blijft.

De Manuscore is grotendeels overeenkomstig met de OHSI, maar bevat ook de parameter jeuk. [John 2001] De score loopt van 0-6480. De subjectieve parameter jeuk is ook meegenomen in de score.

Ook wordt regelmatig een variant van de Investigator en/of de Physician Global assessment (IGA en PGA) gebruikt met een 4- of een 5-puntsschaal. Hier zijn ook weer afgeleiden op gecreëerd zoals de Investigator's Static Global Assessment (ISGA), waarbij de observeerder op een schaal van 0 (geen eczeem) tot 4 (ernstig eczeem) scoort op een statisch moment. [Kircik 2013]

Tenslotte worden er in sommige studies scoresystemen gebruikt die eigenlijk ontwikkeld zijn voor eczeem zoals de Eczema Area Severity Index (EASI) en de SCORAD ("SCORing Atopic Dermatitis").

Patient Reported Outcome Measures (PROMs) worden in toenemende mate toegepast in studies naar handeczeem en ook in de dagelijkse praktijk. Een bekend voorbeeld is de Patient Global Assessment (PaGA) of de Subject's Global Assessment (SGA), als variant op de eerder genoemde IGA en PGA. Hierbij scoort de patiënt zelf de ernst van het handeczeem op een schaal van 0 (geen eczeem) tot 4 of 5 (ernstig eczeem).

Kwaliteit van leven kan gemeten worden middels de uitgebreid bestudeerde Dermatology Life Quality Index (DLQI). [Finlay 1994] De DLQI bevat tien vragen over de impact van een willekeurige huidandoening op het leven van de patiënt op een schaal van 0 (totaal niet) tot 3 (zeer veel). Een score hoger dan 21 geeft een zeer grote impact op het leven van de patiënt aan. Daarnaast wordt een afname van ten minste vier punten beschouwd als klinisch relevant verschil. [Basra 2008; Basra 2012; Basra 2015]

Recent is er een ziektespecifieke vragenlijst ontwikkeld voor de kwaliteit van leven van patiënten met handeczeem: de Quality Of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). [Ofenloch 2017] De QOLHEQ bevat 30 vragen over de symptomen, de emoties, de beperkingen in het dagelijks functioneren en de invloed van de behandeling op het dagelijks leven. [Ofenloch 2014] Deze vragenlijst is gevalideerd voor de Nederlandse situatie en is in 2019 beschikbaar gekomen voor gebruik. [Oosterhaven 2019b]

Ook de Skindex-29 kan in verschillende varianten gebruikt worden om de impact van handeczeem op het dagelijks leven te kwantificeren. [Chren 1996]
Ten slotte kunnen bekende schalen zoals de Visual Analog Scale (VAS) of Numerical Rating Scale (NRS) jeuk, pijn en slaap worden toegepast, waarbij de patiënt op een lineaal of een 10-puntsschaal aangeeft hoe veel last hij van de bijvoorbeeld de jeuk of slapeloosheid heeft.

Literatuur

- Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J of Dermatol* 2008;159:997–1035.
- Basra MKA, Chowdhury MMU, Smith EV, Freemantle N, Piguet V. A Review of the Use of the Dermatology Life Quality Index as a Criterion in Clinical Guidelines and Health Technology Assessments in Psoriasis and Chronic Hand Eczema. *Dermatol Clin* 30;2012:237–244.
- Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data. *Dermatology* 2015;230:27–33.
- Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol.* 1996 Nov;107(5):707-13.
- Coenraads PJ, Van Der Walle H, Thestrup-Pedersen K, Ruzicka T, Dreno B, De La Loge C, Viala M, Querner S, Brown T, Zultak M. Construction and validation of a photographic guide for assessing severity of chronic hand dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005 Feb;152(2):296-301.
- Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arnau A, Nixon R, Sasseville D, Agner T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Jan;13(1):e1-22.
- Dulon M, Skudlik C, Nubling M, John SM, Nienhaus A. Validity and responsiveness of the Osnabruck Hand Eczema Severity Index (OHSI): a methodological study. *Br J Dermatol* 2009;160:137–142.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210-6.
- Fowler JF, Ghosh A, Sung J, Emani S, Chang J, Den E *et al.* Impact of chronic hand dermatitis on quality of life, work productivity, activity impairment, and medical costs. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:448-457.
- Hanifin JM, Stevens V, Sheth P, Breneman D. Novel treatment of chronic severe hand dermatitis with bexarotene gel. *Br J Dermatol.* 2004 Mar;150(3):545-53.
- Hald M, Agner T, Blands J, Veien NK *et al.* Clinical severity and prognosis of hand eczema. *British Journal of Dermatology* 2009;160:1229–1236.
- Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol.* 2005 Feb;152(2):302-7
- John SM. Diagnostics in the investigation of occupational skin diseases - I: Operationalisation of the clinical findings (Manuscore). In: *Clinical and Experimental Studies of Diagnostics in Occupational Dermatology.* Osnabrück: Universitaetsverlag Rasch, 2001; p. 133–141
- Kircik LH, Eastman WJ, Gwazdauskas J. A randomized, double-blind phase 4 study of the efficacy and safety of ethanol-free clobetasol propionate foam, 0.05%, vs vehicle foam in the treatment of chronic hand dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2013 Mar;12(3):328-34.
- Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, Menné T, Agner T. Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *Br J Dermatol.* 2007 Sep;157(3):552-7.
- Meding B, Swanbeck G. Epidemiology of different types of hand eczema in an industrial city. *Acta Dermato-Venereologica* 1989;69(3):227-233.
- Meding B, Swanbeck G. Occupational hand eczema in an industrial city. *Contact Dermatitis* 1990;22(1):13-23.
- Meding B, Jarvholm B. Incidence of hand eczema-a population-based retrospective study. *Journal of Investigative Dermatology* 2004;122(4):873-877.
- Mollerup A, Johansen JD, Thing LF. Knowledge, attitudes and behaviour in everyday life with chronic hand eczema: a qualitative study. *British Journal of Dermatology* 2013;169:1056–1065.

- Odia S, Vocks E, Rakoski J, Ring J. Successful treatment of dyshidrotic hand eczema using tap water iontophoresis with pulsed direct current. *Acta Derm Venereol.* 1996 Nov;76:472-474.
- Ofenloch, RF *et al.* How can the quality of life in hand eczema questionnaire (QOLHEQ) be interpreted? A banding study. *Value in Health* 2014;17(7): A612.
- Ofenloch, RF *et al.* Cross-Cultural Validation of the Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). *Journal of Investigative Dermatology* 2017;137(7): 1454-1460.
- Oosterhaven JAF, Flach PA, Bültmann U, Schuttelaar MLA. Presenteeism in a Dutch hand eczema population - a cross-sectional survey. *Contact Dermatitis* 2018;1–10.
- Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Responsiveness and interpretability of the Hand Eczema Severity Index (HECSI). *Br J Dermatol.* 2019 Jul 1. doi: 10.1111/bjd.18295. [Epub ahead of print] (a)
- Oosterhaven JAF, Ofenloch RF, Schuttelaar MLA. Validation of the Dutch Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). *Br J Dermatol.* 2019 Sep 27. [Epub ahead of print] (b)
- Politiek K, Oosterhaven JA, Vermeulen KM, Schuttelaar ML. Systematic review of cost-of-illness studies in hand eczema. *Contact Dermatitis.* 2016 Aug;75(2):67-76.
- Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, Ortonne JP, Zouboulis CC, Harsch M, Brown TC, Zultak M. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol.* 2004 Dec;140(12):1453-9.
- Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holló P, Cambazard F, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *British Journal of Dermatology* 2008;158:808–817.
- Simons JR, Bohnen IJ, van der Valk PG. A left-right comparison of UVB phototherapy and topical photochemotherapy in bilateral chronic hand dermatitis after 6 weeks' treatment. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 7–10.
- Skudlik C, Dulon M, Pohrt U, Appl KC, John SM, Nienhaus A. Osnabrueck hand eczema severity index--a study of the interobserver reliability of a scoring system assessing skin diseases of the hands. *Contact Dermatitis.* 2006 Jul;55(1):42-47.
- Thyssen, JP *et al.* The epidemiology of hand eczema in the general population - Prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 2010;62(2):75-87.
- Yngveson M, Svensson A, Johannisson A, Isacsson A. Hand dermatosis in upper secondary school pupils: 2-year comparison and follow-up. *Br J Dermatol* 2000;142:485-489.

Overzicht uitgangsvragen

In de richtlijn Handeczeem 2019 worden de volgende uitgangsvragen beantwoord:

Voorlichting en begeleiding

- Wat is de effectiviteit van voorlichting en begeleiding bij patiënten met handeczeem?

Handschoenen

- Wat is de effectiviteit van handschoenen als secundaire preventie bij patiënten met handeczeem?

Indifferente middelen

- Wat is het effect van indifferente middelen bij patiënten met handeczeem?

Lokale therapie

- Wat is de effectiviteit van lokale therapie bij de behandeling van patiënten met handeczeem?

Fototherapie

- Wat is de effectiviteit van foto(chemo)therapie bij de behandeling van handeczeem?

Systemische therapie

- Wat is de effectiviteit van systemische middelen bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?
 - Wat is de effectiviteit van acitretine bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?
 - Wat is de effectiviteit van alitretinoïne bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?
 - Wat is de effectiviteit van azathioprine bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?
 - Wat is de effectiviteit van ciclosporine-A bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?
 - Wat is de effectiviteit van methotrexaat bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?

Overzicht aanbevelingen

Voorlichting en begeleiding 2019

Patiënten met handeczeem moeten goed worden voorgelicht omtrent blootstelling, huidbescherming en -verzorging en moeten in het geval van chronische klachten daarin voortdurend worden begeleid.

Voorlichting en begeleiding moeten een onderdeel van de behandeling van patiënten met handeczeem zijn om zelfmanagement te bevorderen.

Individuele voorlichting en begeleiding kan door de behandelaar zelf gegeven worden. De werkgroep beveelt aan hiervoor gespecialiseerde verpleegkundigen in te zetten, indien hiertoe voldoende mogelijkheden zijn.

Het is aangewezen om bij voorlichting en begeleiding aan patiënten met handeczeem aandacht te hebben voor arbeidsgerelateerde factoren. Arbeidsgerelateerd handeczeem dient multidisciplinair behandeld te worden, waarbij de betrokkenheid van een bedrijfsarts essentieel is.

Handschoenen 2019

Om de handen van patiënten met handeczeem te beschermen tegen externe agentia van irriterende, allergische of biologische aard, adviseert de werkgroep deze patiënten handschoenen te dragen.

Het dragen van verbandhandschoenen wordt door de werkgroep aanbevolen vanwege:

- een verbeterde werking van de zalf door het fixeren van de zalf op de huid en door het voorkomen van het snel verdwijnen van zalf van de huid door afstrijken aan oppervlakten;
- het vergroten van de compliance met betrekking tot het inzalven van de handen;
- het verminderen van externe frictie op de huid van de handen;
- beperken van invloed van weersomstandigheden (o.a. uitdroging en vochtigheid) en het tegengaan van krabben/manipuleren.

Bij de keuze voor het type handschoen dient rekening gehouden te worden met het doel, de situatie en de voorkeuren van de patiënt. Bij gebruik van vloeistofdichte handschoenen wordt gebruik van onderhandschoenen dringend geadviseerd.

Indifferente middelen 2019

Voor patiënten met handeczeem wordt minimaal tweemaal daags gebruik van indifferente middelen aanbevolen als een essentieel, onmisbaar en integraal onderdeel van de behandeling. Ook na iedere keer handen wassen wordt het gebruik van indifferente middelen aanbevolen.

Bij de keuze van de voor te schrijven indifferente middelen zijn twee zaken leidend: de mogelijk aanwezige contactallergieën en de voorkeuren van de patiënt.

In het geval van hyperkeratotisch handeczeem kan een indifferent middel met salicylzuur of ureum overwogen worden vanwege het benodigde keratolytisch effect.

Lokale therapie 2019

Lokale corticosteroïden worden sterk aanbevolen als eerste keus in de medicamenteuze behandeling van handeczeem.

Bij de keuze van het lokale corticosteroïd hebben sterk werkzame (klasse 3) en zeer sterk werkzame (klasse 4) middelen de voorkeur.

Behandeling met lokale corticosteroïden moet altijd gecombineerd worden met het gebruik van indifferente middelen (zie hoofdstuk 'Indifferente middelen').

Bij aanvang wordt aanbevolen om maximaal zes weken eenmaal daags een sterk/zeer sterk corticosteroïd (klasse 3-4) te gebruiken. Daarna – of eerder, op geleide van effectiviteit – wordt afgebouwd naar een onderhoudsbehandeling van twee tot drie keer per week. Indien mogelijk kan de onderhoudsfase gebaseerd worden op een intermitterend schema met de laagst mogelijke klasse die nog effectief is.

Bij hyperkeratotisch handeczeem kan overwogen worden het corticosteroïd te combineren met salicylzuur vanwege het keratolytisch effect, of kan een indifferent middel met salicylzuur of ureum overwogen worden.

Indien lokale corticosteroïden bijwerkingen geven, gecontra-indiceerd zijn of indien de patiënt ondanks goede uitleg lijdt aan corticofobie, kan in de onderhoudsfase overwogen worden om in plaats van een (erg) sterk werkzaam corticosteroïd over te gaan op tacrolimuszalf 0,1%, in een intermitterend schema van tweemaal per week eenmaal daags.

Fototherapie 2019

Op basis van de beperkte huidige literatuur beveelt de werkgroep PUVA (en UVA-1) aan boven UVB voor de behandeling van patiënten met handeczeem.

Systemische therapie 2019

Acitretine

Acitretine kan worden overwogen als off-label behandeling voor ernstig chronisch hyperkeratotisch handeczeem.

Alitretinoïne heeft de voorkeur boven acitretine bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd indien een behandeling met een retinoïd voor ernstig chronisch handeczeem wordt overwogen.

Alitretinoïne

Alitretinoïne 30 mg is de eerste keuze systemische therapie bij volwassenen met ernstig chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroïden.

Alitretinoïne 30 mg is minder effectief bij volwassenen met vesiculeus handeczeem; bij deze groep kan behandeling met ciclosporine een alternatief zijn.

Indien na 12 weken behandeling met alitretinoïne verbetering van het handeczeem optreedt wordt aanbevolen patiënten tot 24 weken te behandelen en daarna behandeling te staken.

Alitretinoïne lijkt effectief bij herbehandeling van volwassen patiënten met chronisch handeczeem en kan eveneens leiden tot remissie wanneer tijdens eerdere behandeling met alitretinoïne remissie niet werd bereikt. Indien recidief optreedt na staken wordt een herbehandeling van 24 weken aanbevolen.

Azathioprine

Azathioprine kan worden overwogen als off-label behandeling voor ernstig chronisch handeczeem.

Ciclosporine-A

Ciclosporine-A kan worden overwogen als off-label behandeling voor ernstig chronisch handeczeem.

De werkgroep adviseert ciclosporine-A met name te overwegen bij vesiculeus handeczeem.

Methotrexaat

Methotrexaat kan worden overwogen als off-label behandeling voor ernstig chronisch handeczeem.

Bij gastro-intestinale klachten kan toediening van methotrexaat via injecties worden overwogen.

Voorlichting en begeleiding

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van voorlichting en begeleiding bij patiënten met handeczeem?

Inleiding

Voorlichting en begeleiding aan patiënten met handeczeem is gericht op het beperken van blootstelling aan contactfactoren, het nemen van huidbeschermende maatregelen en het bevorderen van zelfmanagement van de behandeling. Zowel de lichamelijke als psychosociale aspecten van het hebben van handeczeem, vormen een wezenlijk onderdeel van de begeleiding. De redenen hiervoor zijn dat de leefregels en de therapie bij handeczeem ingrijpend kunnen zijn, waar veel motivatie voor nodig is.

Voorlichting en begeleiding aan patiënten met handeczeem omvat verschillende elementen. Ten eerste omvat het educatie over mogelijke oorzaken, uitlokkende en verergerende factoren en de behandeling. Ten tweede omvat dit het geven van praktische instructies aan de patiënt ten aanzien van de te nemen huidbeschermende maatregelen zoals het dragen van handschoenen en het gebruik van indifferente middelen. Tevens omvat het counseling om vereiste gedragsveranderingen teweeg te kunnen brengen.

Voorlichting en begeleiding aan patiënten met handeczeem kan plaatsvinden als aanvulling op de gebruikelijke zorg van een dermatoloog, ofwel als onderdeel van een omvangrijker zorgprogramma. Omdat handeczeem veelal arbeidsgerelateerd is, worden voorlichting aan en begeleiding van patiënten in specifieke hoog risico beroepen in de wetenschappelijke onderbouwing van deze uitgangsvraag meegenomen.

Methoden (zoeken en selecteren)

Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag werd een search verricht naar alle vormen van vergelijkend onderzoek in de databases EMBASE, MEDLINE en Cochrane. Daarbij werd gezocht naar onder andere studies over secundaire of tertiaire preventie, zorgprogramma's, zelfzorg, counseling en ziekte management bij patiënten met handeczeem. Primaire preventie is in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten. Er is geen aparte zoekterm voor eHealth gebruikt. De zoekopdracht is verricht op 25 augustus 2017 (zie bijlage 2 voor de zoekstrategie).

De selectie en data-extractie werden uitgevoerd door twee beoordelaars onafhankelijk van elkaar (YY en AS). Eventuele verschillen werden opgelost met een derde beoordelaar (JvE). Studies werden geïncludeerd als het om patiënten ging met handeczeem en waarbij er een vorm van voorlichting of begeleiding werd gegeven. Uitgesloten werden studies zonder originele gegevens (reviews) en studies waarin verschillende dermatologische aandoeningen werden bestudeerd waarin de gegevens van handeczeem niet afzonderlijk waren weergegeven. Er zijn alleen studies in het Engels en Nederlands meegenomen. Voor de beoordeling van de kwaliteit van de studies is gebruik gemaakt van de EBRO-methode. In de verantwoording van deze richtlijn is meer informatie en uitleg over deze methode te vinden.

Resultaten

Er werden in totaal 516 studies gevonden na ontdebellen in Endnote op basis van de zoekstrategie. Dertien studies werden geïncludeerd op basis van bovenstaande inclusie en exclusie criteria. Daarnaast zijn er twee studies extra aangeleverd door de richtlijnauteurs. Een overzicht van de geïncludeerde studies betreffende de effectiviteit van voorlichting en begeleiding wordt gegeven in bijlage 4.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Voorlichting en begeleiding bij patiënten met handeczeem

Corti *et al.* onderzochten in een retrospectieve studie het effect van een educatieprogramma bij patiënten met handeczeem (n=36). [Corti 2014] Patiënten die de kliniek bezochten voor diagnostiek en behandeling ontvingen aansluitend aan het consult bij de dermatoloog educatie en instructies over de behandeling door een gespecialiseerd verpleegkundige (15-30 minuten). Bij alle 36 patiënten (24 mannen, 12 vrouwen, gemiddelde leeftijd 40,6 jaar) werd het handeczeem veroorzaakt door irritatieve factoren. Bij 28 patiënten was tevens sprake van atopisch handeczeem en/of allergisch contacteczeem. Bij 31 patiënten speelden mogelijk ook arbeidsgerelateerde factoren een rol. Voorlichting en begeleiding bestond uit overdracht van kennis over de huidbarrière, optimale reiniging en verzorging van de huid met praktijkdemonstraties, inclusief instructie over adequaat gebruik van handschoenen en het vermijden van irriterende stoffen en allergenen. Uitkomstmaten waren ernst van het handeczeem gemeten met de PGA/mTLSS score (severe (4), moderate (3), mild (2), almost clear (1), clear (0) (gecorrigeerd op basis van de te verwachten effectiviteit van het type behandeling)) en gedragsverandering door de patiënt ten aanzien van het toepassen van huidverzorging, huidbescherming (o.a. handschoenen) en huidreiniging. De gemiddelde PGA/mTLSS score daalde van 3 voorafgaand aan het educatieprogramma, naar 2,2 na follow-up van 11 (± 8) weken. Tevens werden positieve gedragsveranderingen gezien. Gezien het retrospectieve karakter en het ontbreken van een controlegroep kan aan de uitkomsten van dit onderzoek niet veel waarde worden toegekend.

Van Gils *et al.* verrichten een goed opgezette RCT naar het effect van geïntegreerde multidisciplinaire zorg, vergeleken met gebruikelijke zorg bij patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem (>3 maanden). [Van Gils 2012] De interventiegroep (n=101) ontving voor de duur van 3 maanden zorg door een multidisciplinair team, bestaande uit behandeling door de dermatoloog en consulten bij een gespecialiseerd verpleegkundige gericht op het bevorderen van therapietrouw, huidbescherming en huidverzorging. Indien geïndiceerd, was er betrokkenheid van een klinisch arbeidsgeneeskundige. Patiënten in de controlegroep (n=95) ontvingen zorg als gebruikelijk van de eigen dermatoloog. Primaire uitkomstmaat was de klinische ernst van het handeczeem (HECSI). Secundaire uitkomstmaten waren kwaliteit van leven (Skindex), Patient Global Assessment (VAS-jeuk, pijn en vermoeidheid), en het cumulatief aantal ziektedagen (dagboek). Na 26 weken was de gemiddelde HECSI-score (0-96, lager is beter) in de interventiegroep met 10,8 punten meer verbeterd dan in de controlegroep (gemiddelde daling van resp. 22,5 en 11,7 punten; SE 5,3, 95% BI 0,3 – 21,1, p=0,044). Er werden geen verschillen in verbetering van de secundaire uitkomstmaten gevonden.

Van Gils *et al.* onderzochten de kosteneffectiviteit van de eerder beschreven interventie [Van Gils 2012] 52 weken na baseline en beschreven in dit onderzoek ook nogmaals bovenstaande uitkomstmaten na een jaar. [Van Gils 2013] Na 52 weken was de gemiddelde HECSI-score in de interventiegroep met 24,6 punten verbeterd, ten opzichte van 15,9 punten in de controlegroep. Dit verschil in verbetering (8,7) was niet significant (SE 5,3, 95% BI -1,8 – 18,9, p=0,105). De gemiddelde totale kosten per patiënt per jaar in de interventiegroep waren € 3613,- (SD 798), vergeleken met € 1577,- (SD 430) in de controlegroep. Indirecte kosten (productieverlies) droegen voor het grootste deel bij aan de totale kosten in beide groepen. Indirecte kosten waren daarbij hoger in de interventiegroep dan in de controlegroep, voornamelijk bepaald doordat patiënten in de interventiegroep geadviseerd werden zich ziek te melden bij verergering van handeczeem. De incrementele kosteneffectiviteitsratio voor verbetering in HECSI was -247; elke verbetering van 1 punt, leidt tot € 247,- extra kosten in de interventiegroep. Geconcludeerd werd dat geïntegreerde zorg niet effectief en niet kosteneffectief was vergeleken met gebruikelijke zorg na 52 weken. Uit de twee studies van Van Gils kan worden afgeleid dat voorlichting en begeleiding als onderdeel van geïntegreerde multidisciplinaire zorg bij patiënten met handeczeem na 26 weken een significant beter effect heeft op de ernst van het handeczeem in vergelijking met gebruikelijke zorg door een dermatoloog. Na 52 weken blijkt er geen significant verschil in de ernst van het handeczeem meer aanwezig te zijn en ook blijkt de geleverde zorg na 52 weken niet kosteneffectief.

Voorlichting en begeleiding bij patiënten met handeczeem ondersteund door een digitaal zelfmanagement programma

Mollerup *et al.* onderzochten in een RCT het effect van 'the Healthy Skin Clinic': een begeleidingsprogramma voor patiënten met handeczeem geleid door verpleegkundigen, naast behandeling door de dermatoloog. [Mollerup 2014]

De interventiegroep (n=153) ontving individuele face-to-face counseling door een verpleegkundige aan de hand van een persoonlijk profiel, opgesteld door middel van bij aanvang afgenomen vragenlijsten en contact allergologisch onderzoek. Tevens werd aan patiënten in de interventiegroep een online zelfmanagement programma aangeboden op een beveiligde website: dit betrof informatie, educatieve video's, handvatten voor zelfmonitoring en een forum voor patiënten met de mogelijkheid tot ad hoc consultatie met de verpleegkundige. Patiënten zonder internet ontvingen een folder. De controlegroep (n=153) ontving gebruikelijke zorg, bestaande uit mondelinge en schriftelijke informatie van de dermatoloog, inclusief een dvd met een korte informatieve video. Primaire uitkomstmaat was de ernst van het handeczeem (HECSI). Secundaire uitkomstmaten waren kwaliteit van leven (DLQI), jeuk, krabben en vermoeidheid (VAS 0-10), ervaren ziektelast (VAS 0-10), zelfgerapporteerde therapietrouw (Deense vragenlijst DMARS-4) en het toepassen van huidbeschermende maatregelen (gemeten aan de frequentie van dagelijks handen wassen thuis en op het werk, en dagelijks gebruik van indifferente middelen). Zesentwintig weken na baseline liet de HECSI-score een significante verbetering zien in beide groepen, met een sterkere afname van de gemiddelde HECSI-score in de interventiegroep (-16,0 ten opzichte van -8,5, $p=0,08$). Ook kwaliteit van leven en ervaren ziektelast verbeterden in zowel de interventiegroep als controlegroep, zonder aantoonbaar verschil tussen beide groepen. Wel werd een significant verschil in verbetering gezien in het toepassen van huidbeschermende maatregelen in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep ($p<0,001$ voor handen wassen in vrije tijd en $p=0,022$ voor dagelijks gebruik van indifferente middelen). Zelfgerapporteerde therapietrouw liet geen verandering zien ten opzichte van baseline, evenmin waren verschillen tussen beide groepen zichtbaar. Een kanttekening bij deze studie is dat patiënten werden geïnccludeerd uit verschillende settings (privékliniek en ziekenhuis). Verschillen in de voorgeschreven behandeling tussen deze settings kan daardoor mogelijk de onderzoeksresultaten hebben beïnvloed. Bovendien zijn de metingen van de ernst van het handeczeem in deze studie niet geblindeerd, waardoor er mogelijk sprake is van 'observer bias'.

Mollerup *et al.* voerden een evaluatieonderzoek uit naar het hierboven beschreven begeleidingsprogramma 'the Healthy Skin Clinic' van Mollerup *et al.* (2014). [Mollerup 2016] Er werd gekeken naar verschillen tussen patiënten uit de interventiegroep die wel gebruikt maakten van de website en de patiënten die dat niet deden. 140 patiënten zijn gedurende de trial geregistreerd voor gebruik van de website met het zelfmanagement programma, waarvan 88 patiënten (63%) minimaal 1 keer hebben ingelogd. De gemiddelde inlogfrequentie bedroeg 5,1 (range 1-20). Bij aanvang hadden websitegebruikers ernstiger handeczeem op basis van zowel de HECSI-score als zelf gerapporteerde ernst (VAS 0-10). Ook kregen websitegebruikers vaker intensieve therapie en meer medische consulten. Na follow-up waren kwaliteit van leven ($p=0,014$), ervaren ziektelast ($p=0,053$) en jeuk ($p=0,042$) sterker afgenomen onder de websitegebruikers en rapporteerden zij meer positieve gedragsveranderingen ten aanzien van het handeczeem ($p=0,024$). Een verschil in ernst van het handeczeem kon echter niet worden aangetoond. De uitkomstmaten in het onderzoek naar de gebruikers van de website zijn echter niet in alle gevallen duidelijk beschreven. Ervaringen van patiënten uit de interventiegroep werden onderzocht door middel van semigestructureerde interviews. De geïnterviewde patiënten (n=40) waren over het algemeen tevreden met zowel de face-to-face counseling als de website met het online zelfmanagementprogramma. Aan dit onderzoek kleven dezelfde bezwaren als hierboven, waarbij vooral de blindering voor de interventie niet kon worden gewaarborgd. Ook nam de eerste auteur de interviews af.

Uit bovengenoemde studies van Mollerup kan worden afgeleid dat voorlichting en begeleiding bij patiënten met handeczeem, ondersteund door een digitaal

zelfmanagementprogramma, na 26 weken een groter effect heeft op het toepassen van huidbeschermende en -verzorgende maatregelen in vergelijking met gebruikelijke zorg door een dermatoloog. Hierbij kan een digitaal zelfmanagementprogramma mogelijk een additief effect hebben op de kwaliteit van leven, jeuk en positieve gedragsveranderingen.

Voorlichting en begeleiding bij patiënten met arbeidsgerelateerd handeczeem

Schürer *et al.* voerden een prospectieve gecontroleerde studie uit naar secundaire individuele preventie van arbeidsgerelateerd handeczeem bij geriatrisch verpleegkundigen. [Schürer 2005] De geriatrisch verpleegkundigen hadden een voorgeschiedenis van handeczeem (10% van de verpleegkundigen had geen handeczeem bij baseline), gediagnostiseerd door een dermatoloog. De geriatrisch verpleegkundigen (n=209, 93% vrouw, gemiddeld 39 jaar) werden at random verdeeld. De interventiegroep (IG, n=102) ontving een interventieprogramma gedurende zes maanden, bestaande uit drie tot vier bezoeken: 1) individuele consultatie bij de dermatoloog over de behandeling met teer- of zinkzalven (corticosteroiden werden vermeden), met aansluitend een training over juist gebruik van beschermende (onder)handschoenen en indifferente middelen; 2) een eendaagse groeps cursus (8-10 personen) over de anatomie en fysiologie van de huid, oorzaken van handeczeem en adequate huidbescherming en -verzorging; 3) consultatie bij de dermatoloog na 3 maanden (optioneel) en indien gewenst vond een werkplekbezoek plaats; 4) afsluitende seminar over huidbescherming en verzorging na 6 maanden waarin aandacht was voor mogelijke problemen bij de implementatie van vereiste gedragsveranderingen. De dermatoloog was verantwoordelijk voor de beoordeling van de ernst van het handeczeem terwijl een technicus gedurende deze zes maanden vier keer TEWL (trans epidermaal waterverlies) metingen uitvoerde. De ernst van het handeczeem werd elk bezoek beoordeeld. De controlegroep (CG, n=107) ontving alleen dermatologische zorg zo nodig en er werd bij deze groep geen TEWL-metingen verricht. Bij beide groepen werden vragenlijsten afgenomen over aanwezigheid van handeczeem en baanbehoud bij aanvang van het programma (T0) en 3 maanden na afloop van het programma (T1). Op T1 hadden 82 geriatrisch verpleegkundigen uit de IG en 78 geriatrisch verpleegkundigen uit de CG de laatste vragenlijsten ingevuld. Daarvan waren 79 verpleegkundigen (96%) uit de IG nog steeds in dienst op T1, versus 67 (86%) uit de CG. Hiervan rapporteerde 53% van de verpleegkundige uit de IG, versus 82% van de verpleegkundigen uit de CG op T1 nog aanwezigheid van handeczeem versus 89% en 90% bij baseline ($p < 0,01$). Beoordeling van de ernst van het handeczeem door de dermatoloog liet na 6 maanden in de IG een daling in het percentage verpleegkundigen met matig en/of ernstig handeczeem zien ten opzichte van baseline (8% vs. 61%). Ook het percentage verpleegkundigen in de IG dat geen handeczeem (meer) had, was toegenomen na zes maanden (10% versus 59%). TEWL-waarden zijn in de IG gedurende het programma significant verbeterd ten opzichte van T0 ($p < 0,001$).

Wilke *et al.* voerden een prospectief vergelijkend onderzoek uit naar het effect en de lange termijneffecten van het hierboven beschreven preventieprogramma van Schurer *et al.* (2005). [Wilke 2012b] Zes jaar na het preventieprogramma (T2) werden gegevens verzameld over baanbehoud, aanwezigheid van handeczeem en gedrag ten aanzien van huidbescherming. 81 verpleegkundigen uit de interventiegroep en 63 verpleegkundigen uit de controlegroep hebben de vragenlijsten na 6 jaar ingevuld. Data van verpleegkundigen die tussentijds een (intramuraal) preventieprogramma hadden gevolgd, werden niet meegenomen voor verdere analyse. Bij T2 werkte 65,3% van de interventiegroep en 56,8% van de controlegroep nog als geriatrisch verpleegkundige; 6,9% (n=5) van de interventiegroep en 13,6% (n=6) van de controlegroep was gestopt vanwege arbeidsgerelateerd handeczeem, versus respectievelijk 0% en 7,7% (n=6) bij T1. Bij T2 rapporteerde 61,7% van de interventiegroep (werkzaam in dezelfde functie als bij baseline) versus 72% van de controlegroep nog aanwezigheid van handeczeem ($p = 0,382$). Ook werden geen significante verschillen gezien in gedrag ten aanzien van huidbescherming. Een kritische kanttekening bij dit onderzoek: de onderzoekers zijn uitgegaan van de zelfbeoordeling door de deelnemers.

Wulfhorst *et al.* voerden een gecontroleerde interventiestudie uit bij 300 kappers met arbeidsgerelateerd handeczeem. [Wulfhorst 2010] De interventiegroep (IG, n=215) deed mee aan een gecombineerd dermatologisch en educatief preventieprogramma van zes maanden met educatie en begeleiding. De interventie bestond uit een combinatie van individuele en groepsvoorlichting bestaande uit: 1) een dermatologisch consult, 2) seminar over huidbescherming, 3) consultatie op de werkplek en 4) een afsluitende 'seminar' met een individuele projectduur van zes maanden. De controlegroep (CG, n=85) kreeg uitsluitend dermatologische behandeling. Van de kappers had in de IG 13% atopisch eczeem versus 38,6 % in de CG ($p < 0,001$) en 57,3% versus 37,3% allergisch contacteczeem ($p < 0,001$). Na 9 maanden (T1) en 5 jaar (T2) werd het effect geobjectiveerd door middel van een gestandaardiseerde vragenlijst. De vragenlijst bevatte vragen over de continuïteit van het werk, implementatie van de preventieve maatregelen aanbevolen tijdens het programma, huidbeschermingsmaatregelen waarin is voorzien door de werkgever, motivatie om dit te gebruiken etc. Bij een subcohort van IG (n=62) werd ook na 10 jaar (T3) een vragenlijst afgenomen. Responspercentage op T1: IG (n=163, 75,8%), CG (n=80, 94,1%). Hiervan was bij 71,8% (n=117) van de IG sprake van baanbehoud in tegenstelling tot 60,0% (n=48) in de CG. In de IG gaf 14,7% het werk op vanwege arbeidsgerelateerd handeczeem, versus 22,5% in de CG (geen statistisch significant verschil). Bij T2 (responspercentage: IG (n=172, 80%); CG (n= 55, 64,7%)) bleef 58,7% (n=101) van de IG aan het werk versus 29,1% (n=16) van de CG. In de IG was 12,8% gestopt met werken vanwege arbeidsgerelateerd handeczeem, versus 27,3% in de CG ($p < 0,001$, Cramer's $V = 0,26$). Follow-up na tien jaar toonde een stabilisatie van de resultaten van T2 aan. Punt van kritiek op deze studie is wel dat de beide groepen niet geheel vergelijkbaar waren, in de CG zaten drie keer zo veel patiënten met atopisch eczeem en een kwart minder patiënten met allergisch contacteczeem. Als men dit bezwaar niet heel zwaar laat wegen, zou de conclusie kunnen zijn dat een adequaat interventieprogramma het risico op het verliezen van de werkplek door handeczeem aanzienlijk vermindert.

Honderdvierendertig patiënten met arbeidsgerelateerd handeczeem hebben deelgenomen aan een huidbeschermingsseminar met dermatologische en educatieve interventies, beschreven door Wilke *et al.* [Wilke 2012a] De patiënten waren allen werkzaam in 'natte beroepen'. De gegevens werden verkregen bij aanvang (T0) na negen maanden (T1) en na vijf jaar (T2). Een groep van 84 patiënten was beschikbaar voor de uitkomsten van baanbehoud, conditie van de huid, huidbeschermingsgedrag en omgang met de ziekte (gemeten door middel van semi-gestandaardiseerde interviews en gestandaardiseerde vragenlijsten). Het preventieprogramma omvatte twee ambulante seminars van elk twee dagen. Het eerste seminar bestond uit een dermatologisch consult met aansluitend een huidbeschermingscursus door een gezondheid adviseur en individuele aanbevelingen betreffende gebruik van handschoenen en huidverzorgingsproducten. Drie maanden later volgde een 'opfris' seminar bestaande uit opnieuw een dermatologisch consult, waarna ervaringen werden uitgewisseld en waarin zo nodig extra training plaats vond over het nemen van huidbeschermende maatregelen. Bij T2 was 71% nog aan het werk. De prevalentie en de ernst van het zelfgerapporteerde arbeidsgerelateerd handeczeem waren bij T2 significant afgenomen in vergelijking met T0. 13,1% van de deelnemers was gestopt met werk ten gevolge van arbeidsgerelateerd handeczeem na vijf jaar. De resultaten laten een significante daling van de frequentie in handenwassen zien, maar geen aantoonbaar verschil in het gebruik van huidverzorgingsproducten. De interventie was het meest succesvol bij patiënten met een milde vorm van arbeidsgerelateerd handeczeem en in mindere mate bij patiënten met ernstig arbeidsgerelateerd handeczeem. De interventie toonde duurzame langetermijneffecten. Geconcludeerd werd dat vroege opsporing en rapportage van arbeidsgerelateerd handeczeem van groot belang is voor de effectiviteit van secundaire preventie. Wegens het ontbreken van een controlegroep is de uitkomst van deze studie mogelijk minder betrouwbaar.

Ibler *et al.* voerden een RCT uit onder zorgverleners in de gezondheidszorg met zelf gerapporteerd handeczeem in de afgelopen 12 maanden (n=255). [Ibler 2012] De interventiegroep (IG) (n=123) kreeg een preventieprogramma aangeboden naast standaardzorg. De controlegroep (CG) (n=132) ontving geen interventie en alleen

standaardzorg zo nodig. Het preventieprogramma bestond uit educatie in huidverzorging, individuele begeleiding op basis van de resultaten van epicutane en intracutane allergietesten en een assessment van blootstellingen op het werk en in privésetting. De voorlichting en begeleiding werd gegeven door een arts (20-30 minuten). Primaire uitkomstmaat was ernst van het handeczeem (HECSI). Secundaire uitkomstmaten waren kwaliteit van leven (DLQI), zelfevaluatie van de ernst van het handeczeem (Photographic guide Coenraads), huidbeschermende maatregelen (gemeten aan de frequentie van handen wassen en handdesinfectie, gebruik van beschermende handschoenen en het gebruik van indifferente middelen) en opgedane kennis van handeczeem (eigen vragenlijst). Metingen vonden plaats bij aanvang van het preventieprogramma en na 5 maanden. Na follow-up van vijf maanden was de gemiddelde HECSI-score significant sterker afgenomen in de interventiegroep dan in de controlegroep (HECSI score IG 4,97 versus CG 8,53 (MD -3,56, 95% BI -4,92 – -2,14, $p < 0,001$). De DLQI score liet een significant grotere verbetering zien in de interventiegroep (na vijf maanden DLQI score IG 1,22 versus CG 2,00 (MD -0,78, $p = 0,003$), echter de MCID van DLQI (2 tot 2,5) werd niet gehaald. [Basra 2008, Basra 2012] Ook zelfevaluatie van de ernst liet een significant grotere verbetering zien in de interventiegroep ten opzichte van de controle groep ($p = 0,001$). Verder werden significante verschillen gezien in het voordeel van de interventiegroep wat betreft vermindering in de frequentie van handen wassen op het werk ($p = 0,0047$) en toename in gebruik van beschermende handschoenen bij verschillende activiteiten ($p < 0,05$), maar niet voor handdesinfectie en gebruik van indifferente middelen. Evenmin kon een verschil worden aangetoond voor kennis van handeczeem. De studie is qua opzet goed uitgevoerd, hoewel het aantal te includeren personen op basis van de power analyse niet is gehaald. Doordat blinding niet geheel mogelijk is geweest wegens inclusie van interventie- en controlegroep uit hetzelfde ziekenhuis, kan onderlinge beïnvloeding niet worden uitgesloten. De baselinewaarden voor kwaliteit van leven waren laag en het verschil ten opzichte van baseline was ook laag. Ofschoon er een significant verschil werd aangetoond in verbetering van kwaliteit van leven kan dit niet als klinisch relevant beschouwd worden omdat de MCID van DQLI (tussen 2 en 2,5) niet is gehaald. [Basra 2008, Basra 2012]

Mauro *et al.* onderzochten in een vergelijkend, niet gerandomiseerd onderzoek de effectiviteit van een preventieprogramma bij arbeidsgerelateerd handeczeem. [Mauro 2017] De interventiegroep ($n = 65$) bestond uit werknemers met arbeidsgerelateerd handeczeem (31% 'nat werk'; 19% gezondheidszorg). De diagnose in de interventiegroep bestond uit 46,1% allergisch contacteczeem, 43,4% irritatief contacteczeem en in 10,5% van de arbeidskrachten kon geen diagnose worden gesteld. De interventiegroep kreeg een programma aangeboden dat bestond uit een training over preventie van eczeem, bestaande uit een video over huidbescherming en een seminar van een dermatoloog met adviezen over huidbescherming. Uitkomstmaten waren barrièrefunctie van de huid (TEWL) en aanwezigheid van symptomen van handeczeem (niet gespecificeerd). TEWL-metingen werden afgenomen aan handen en onderarmen voorafgaand aan de training en na follow-up van drie maanden. TEWL-waarden van de interventiegroep werden vergeleken met de eenmalig bij baseline gemeten TEWL-waarden van een controlegroep: arbeidskrachten met een kantoorbaan, zonder handeczeem en leeftijd en geslacht overeenkomend met de interventiegroep ($n = 65$). Atopisch eczeem kwam significant meer voor in de interventiegroep dan in deze controlegroep. Na drie maanden was aanwezigheid van symptomen van handeczeem in de interventiegroep afgenomen van 60% bij baseline naar 42,3%. TEWL-waarden waren na drie maanden significant gedaald aan zowel hand als onderarm ($p = 0,001$). De gemiddelde TEWL-waarden waren bij baseline echter significant lager in de controlegroep dan in de interventiegroep. Na follow-up waren de TEWL-waarden van de controlegroep nog steeds lager dan die van de interventiegroep: volledig herstel van de barrièrefunctie werd volgens de auteurs niet bereikt, ondanks afwezigheid van symptomen van handeczeem. Omdat de interventiegroep bij baseline en na follow-up werd vergeleken met een niet vergelijkbare controlegroep en het daarnaast ontbreekt aan een onderbouwing hoe het handeczeem gemeten is, kunnen aan de resultaten van deze studie weinig conclusies worden verbonden.

Skudlik *et al.* onderzochten in een multicenter prospectief cohortonderzoek het effect van geïntegreerde interdisciplinaire individuele preventie bij patiënten met een ernstig en therapieresistent arbeidsgerelateerde huidaandoening. [Skudlik 2012] Voorlichting werd daarbij gegeven in de vorm van educatie en consultatie in een drie weken durende opname inclusief interdisciplinaire behandeling (fase 1). Daarna volgde er een periode van drie weken zonder blootstellingen (fase 2) en daarna terugkeer naar werk inclusief beschermende maatregelen voor de huid (fase 3). Tevens ontvingen de patiënten continue poliklinische begeleiding. Er werden 1788 patiënten geïncludeerd in de studie, waarvan 93% met de diagnose handeczeem. Bij 81,3% van de patiënten was er sprake van een irritatieve component van het eczeem, bij 55% van een atopische component en bij 39,6% een contact allergische component. De meeste patiënten waren werkzaam in de gezondheidszorg (29,4%) en in de metaalindustrie (27,4%). De uitkomstmaten waren: terugkeer naar het werk, ernst van de arbeid gerelateerde huidaandoening (OHSI: Osnabrueck Hand Eczema Severity Index), kwaliteit van leven (DLQI) en gebruik van lokale corticosteroiden. Metingen vonden plaats bij aanvang (T1) en na afloop (T2) van fase 1, na afloop van fase 2 (T3) en vier weken nadat de patiënt was teruggekeerd naar het werk (T4). Tevens vonden metingen plaats na follow-up van één jaar (T5) en na drie jaar (T6). In het onderhavige publicatie worden de resultaten tot T4 beschreven. 69 patiënten zijn gestopt gedurende het onderzoek tot aan T4. Terugkeer naar het werk was voor 88% van de patiënten mogelijk bij T3. Bij T1 gebruikte 10,6% van de patiënten geen lokale corticosteroiden. Bij T4 was dit percentage gestegen tot 81,3%. Tussen T1 en T4 was er zowel een verbetering te zien in de ernst van het handeczeem (daling van 6,3 naar 3,7 op de OHSI-score) als in de kwaliteit van leven (daling van 10,4 naar 6,9 punten op de DLQI). Echter waren deze resultaten niet significant. Een controlegroep was in deze studie niet mogelijk. Tevens kunnen de interventies binnen dit preventieprogramma op punten verschillend zijn geweest voor patiënten waardoor mogelijk sprake is van vertekening van de onderzoeksresultaten.

Weisshaar *et al.* rapporteerden uit bovengenoemde studie van Skudlik *et al.* (2012) de effecten van het geïntegreerde interdisciplinaire preventieprogramma na 12 maanden (T5). [Weisshaar 2013] 1617 personen waren beschikbaar voor follow-up. Na 12 maanden werd een significante verbetering gezien in ernst van het handeczeem en kwaliteit van leven en een significante afname van het gebruik van topicale corticosteroiden. Het aantal dagen arbeidsverzuim gedurende deze 12 maanden was significant lager dan de 12 maanden vóór baseline. Terugkeer naar het werk was mogelijk voor 87,4%. Frequentie van handen wassen lag bij T5 significant lager in vergelijking met baseline. Het gebruik van indifferente middelen bleek significant toegenomen na 12 maanden.

De effecten van het hierboven beschreven geïntegreerde interdisciplinaire preventieprogramma van Skudlik *et al.* (2012) na drie jaar (T6) zijn beschreven door Brans *et al.* [Brans 2016] 1410 personen waren beschikbaar voor de follow-up. Ernst van het handeczeem, gebruik van lokale corticosteroiden en het aantal dagen arbeidsverzuim waren significant verminderd na drie jaar. 82,7% was bij T6 nog steeds aan het werk, waarvan 75% in hetzelfde beroepsveld als bij aanvang van het programma. Binnen deze groep werd tevens aangetoond dat bij T6 de frequentie van handen wassen significant was afgenomen en dat de frequentie van het gebruik van indifferente middelen significant was gestegen in vergelijking met baseline. De frequentie van het gebruik van beschermende handschoenen was hierbij gelijk gebleven, echter dit percentage lag bij baseline al hoog (95,5%) door eerder gegeven adviezen in het kader van primaire dan wel secundaire preventie. Kwaliteit van leven was significant verbeterd na drie jaar.

Breuer *et al.* onderzochten vanuit het hierboven beschreven multicenter onderzoek van Skudlik *et al.* (2012), het effect van geïntegreerde interdisciplinaire individuele preventie op de mentale gezondheid van patiënten met ernstig arbeidsgerelateerd handeczeem. [Breuer 2015] Ook werd de relatie onderzocht tussen verbetering van de ernst van het handeczeem (OHSI) en verbetering van de mentale gezondheid (gemeten door middel van de HADS-D en TICS) en kwaliteit van leven (DLQI en SF-36). In totaal namen 122 patiënten met therapieresistent handeczeem na zes maanden poliklinische behandeling, deel aan het onderzoek. Bij 31% van deze patiënten was op dat moment sprake van ernstig handeczeem

(OHSI>7). De eerste meting vond plaats bij aanvang van de drie weken durende opname die naast dermatologische behandeling en instructies, bestond uit psychologische behandeling (T1). De tweede meting was drie weken na afloop van de opname, vóór terugkeer na het werk (T2). Alle parameters waren bij T2 significant verbeterd in vergelijking met T1. Bij 40,7% van de patiënten was minder dan 50% verbetering in OHSI-score opgetreden bij T2 (non-responders). Deze groep had significant meer cumulatieve ziekteverlof dagen bij T1, dan de 59,3% bij wie een verbetering van 50% of meer in OHSI-score was opgetreden (responders). Er werd een verband gezien tussen de verbetering van kwaliteit van leven en herstel van het handeczeem. Bij responders was deze verbetering in kwaliteit van leven groter dan bij non-responders. Dit verband werd niet aangetoond tussen de verbetering van mentale gezondheid en verbetering van handeczeem. Het ontbreekt in deze studie aan een adequate controlegroep en er werd uitgegaan van psychologische behandeling als onderdeel van de geïntegreerde interdisciplinaire individuele preventie. Ook heeft er geen follow-up plaatsgevonden na daadwerkelijke terugkeer naar het werk. Hierdoor kan aan de resultaten van dit onderzoek weinig zeggingskracht worden toegekend.

Uit de studies van Schurer, Wilke en Wulfhorst kan afgeleid worden dat voorlichting en begeleiding bij patiënten met arbeidsgerelateerd handeczeem als onderdeel van een preventieprogramma een positief effect heeft op baanbehoud op zowel korte als lange termijn, ondanks soms aanhoudende klachten van handeczeem. Echter weinig resultaten op dit punt zijn statistisch significant. Ook de prevalentie en ernst van arbeidsgerelateerd handeczeem lijken door voorlichting en begeleiding op zowel korte als langere termijn te verminderen, zo blijkt uit de studies van Ibler en Wilke. Tevens laten deze studies zien dat de handenwasfrequentie afneemt en het gebruik van handschoenen toeneemt. De studies van Skudlik, Weisshaar en Brans tonen aan dat voorlichting en begeleiding als onderdeel van geïntegreerde interdisciplinaire individuele preventie bij patiënten met een ernstig arbeidsgerelateerd handeczeem, op de lange termijn een positief effect heeft op voornamelijk de ernst van het handeczeem, kwaliteit van leven en ziekteverzuim. Ook hierin wordt aangetoond dat de handenwasfrequentie op de lange termijn significant afneemt en daarbij het gebruik van indifferente middelen toeneemt.

Conclusies - EBRO

Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat voorlichting en begeleiding bij patiënten met handeczeem, al dan niet ondersteund door een digitaal zelfmanagement programma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De ernst van handeczeem verminderen op korte termijn, maar niet na 12 maanden. - Leiden tot afname van de handenwasfrequentie en meer gebruik van indifferente middelen. - Niet kosteneffectief zijn in vergelijking met gebruikelijke zorg na 12 maanden. <p><i>A2 Van Gils 2012 en 2013 B Mollerup 2014</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat een digitaal zelfmanagementprogramma als aanvulling op begeleiding/voorlichting mogelijk een additief effectief heeft ten aanzien van:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vermindering van jeuk. - Verbetering kwaliteit van leven. - Positieve gedragsverandering ten aanzien van huidverzorging en -bescherming. <p><i>C Mollerup 2016</i></p>

Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat voorlichting en begeleiding bij patiënten met arbeidsgerelateerd handeczeem in specifieke hoogrisico beroepen op de korte termijn (<12 maanden):</p> <ul style="list-style-type: none"> - De ernst van handeczeem verminderen. - Het gebruik van lokale corticosteroïden doen afnemen. - Een positieve invloed hebben op baanbehoud. - Leiden tot vaker gebruik van handschoenen en afname in handenwasfrequentie. - De barrièrefunctie van de huid verbeteren. <p><i>A2 Ibler 2012</i> <i>B Schurer 2005, Skudlik 2012</i></p>
-----------------	---

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat voorlichting en begeleiding bij patiënten met arbeidsgerelateerd handeczeem in specifieke hoogrisico beroepen op de lange termijn (>12 maanden):</p> <ul style="list-style-type: none"> - De ernst van handeczeem verminderen. - Leiden tot een verbetering van kwaliteit van leven. - Het gebruik van lokale corticosteroïden doen afnemen. - Leiden tot afname van de handenwasfrequentie en meer gebruik van indifferente middelen. - Leiden tot vermindering van arbeidsverzuim en meer baanbehoud. <p><i>B Brans 2016, Weisshaar 2013, Wilke 2012b</i> <i>C Wilke 2012a, Wulforth 2010</i></p>
-----------------	---

Overige overwegingen

In de wetenschappelijke onderbouwing van deze uitgangsvraag zijn verschillende studies meegenomen, waarin voorlichting en begeleiding vaak onderdeel zijn van een omvangrijker programma. Studies zijn daardoor moeilijk met elkaar te vergelijken en bovendien is de kwaliteit van bewijs van veel studies laag. Dit brengt met zich mee dat het moeilijk is om op basis van deze studies harde conclusies te trekken. Desalniettemin lijken veel resultaten te wijzen op positieve effecten van voorlichting en begeleiding bij patiënten met handeczeem.

De werkgroep is van mening dat voorlichting en begeleiding bij patiënten met handeczeem een belangrijk en onmisbaar onderdeel van de behandeling vormen. Uitleg over blootstelling aan allergenen en irriterende factoren, het adequaat gebruik van handschoenen en indifferente middelen en frequentie van handen wassen horen standaard met iedere patiënt met handeczeem besproken te worden. Aandacht dient besteed te worden aan blootstelling op het werk, in het bijzonder in hoog risico beroepen voor handeczeem. In de praktijk kunnen verpleegkundigen gespecialiseerd in handeczeem hier een belangrijke rol in spelen. Omdat de impact van handeczeem op de kwaliteit van leven vaak aanzienlijk is, dient ook hier aandacht voor te zijn in de begeleiding van patiënten. Arbeidsgerelateerd handeczeem dient multidisciplinair behandeld te worden. Hierbij is de betrokkenheid van de bedrijfsarts essentieel, ook qua voorlichting en begeleiding.

De patiënt kan worden geadviseerd zelf een afspraak bij de bedrijfsarts te maken. De werknemer kan de werkgever vragen wie de bedrijfsarts is. Echter de werknemer heeft vrije toegang tot de bedrijfsarts en kan ook zonder medeweten van de werkgever contact opnemen met de bedrijfsarts. De dermatoloog of andere zorgverlener kan de patiënt wel een verwijsbrief meegeven ter informatie voor de bedrijfsarts.

Uit de studie van Van Gils *et al.* (2013) blijkt dat een kort zorgprogramma van drie maanden, na 12 maanden geen verschil in effectiviteit en kosteneffectiviteit laat zien in vergelijking met gebruikelijke zorg. [van Gils 2013] Het is de mening van de werkgroep dat langdurige begeleiding van patiënten met handeczeem gericht op het vasthouden van

gedragsverandering en het blijvend ondersteunen van zelfmanagement daarom van groot belang is.

Ook in de internationale richtlijn over de diagnostiek, preventie en behandeling van handeczeem wordt voorlichting en begeleiding als onderdeel van secundaire preventie sterk aanbevolen. [Diepgen 2015]

Aanbevelingen

Patiënten met handeczeem moeten goed worden voorgelicht omtrent blootstelling, huidbescherming en -verzorging en moeten in het geval van chronische klachten daarin voortdurend worden begeleid.

Voorlichting en begeleiding moeten een onderdeel van de behandeling van patiënten met handeczeem zijn om zelfmanagement te bevorderen.

Individuele voorlichting en begeleiding kan door de behandelaar zelf gegeven worden. De werkgroep beveelt aan hiervoor gespecialiseerde verpleegkundigen in te zetten, indien hiertoe voldoende mogelijkheden zijn.

Het is aangewezen om bij voorlichting en begeleiding aan patiënten met handeczeem aandacht te hebben voor arbeidsgerelateerde factoren. Arbeidsgerelateerd handeczeem dient multidisciplinair behandeld te worden, waarbij de betrokkenheid van een bedrijfsarts essentieel is.

Literatuur

- Basra MK, Fenech R, Gatt RM et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159:997-1035.
- Basra MK, Salek MS, Camilleri L et al. Determining the minimal important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Br J Dermatol* 2015; 230:27-33.
- Brans R, Skudlik C, Weisshaar E, Scheidt R, Ofenloch R, Elsner P, et al. Multicentre cohort study 'Rehabilitation of Occupational Skin Diseases - Optimization and Quality Assurance of Inpatient Management (ROQ)': results from a 3-year follow-up. *Contact Dermatitis*. 2016;75(4):205-12.
- Breuer K, John SM, Finkeldey F, Boehm D, Skudlik C, Wulfhorst B, Dwinger C, Werfel T, Diepgen TL, Schmid-Ott G. Tertiary individual prevention improves mental health in patients with severe occupational hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Sep;29(9):1724-31.
- Corti MA, Stirnimann R, Borradori L, Simon D. Effects of systematic patient education in skin care and protection in a hand eczema clinic. *Dermatology*. 2014;228(3):220-4.
- Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema--short version. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(1):77-85.
- Ibler KS, Jemec GB, Diepgen TL, Gluud C, Lindschou Hansen J, Winkel P, et al. Skin care education and individual counselling versus treatment as usual in healthcare workers with hand eczema: randomised clinical trial. *BMJ*. 2012;345:e7822.
- Mauro M, De Giusti V, Bovenzi M, Larese Filon F. Effectiveness of a secondary prevention protocol for occupational contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):656-63.
- Mollerup A, Harboe G, Johansen JD. User evaluation of patient counselling, combining nurse consultation and eHealth in hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2016;74(4):205-16.
- Mollerup A, Veien NK, Johansen JD. Effectiveness of the Healthy Skin Clinic--a randomized clinical trial of nurse-led patient counselling in hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2014;71(4):202-14.
- Schurer NY, Klippel U, Schwanz HJ. Secondary individual prevention of hand dermatitis in geriatric nurses. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78(2):149-57.
- Skudlik C, Weisshaar E, Scheidt R, Elsner P, Wulfhorst B, Schonfeld M, et al. First results from the multicentre study rehabilitation of occupational skin diseases--optimization and quality assurance of inpatient management (ROQ). *Contact Dermatitis*. 2012;66(3):140-7.

- van Gils RF, Boot CR, Knol DL, Rustemeyer T, van Mechelen W, van der Valk PG, *et al.* The effectiveness of integrated care for patients with hand eczema: results of a randomized, controlled trial. *Contact Dermatitis*. 2012;66(4):197-204.
- van Gils RF, Bosmans JE, Boot CR, Rustemeyer T, van Mechelen W, van der Valk PG, *et al.* Economic evaluation of an integrated care programme for patients with hand dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2013;69(3):144-52.
- Weisshaar E, Skudlik C, Scheidt R, Mattered U, Wulfhorst B, Schonfeld M, *et al.* Multicentre study 'rehabilitation of occupational skin diseases -optimization and quality assurance of inpatient management (ROQ)'-results from 12-month follow-up. *Contact Dermatitis*. 2013;68(3):169-74.
- Wilke A, Gediga G, Schlesinger T, John SM, Wulfhorst B. Sustainability of interdisciplinary secondary prevention in patients with occupational hand eczema: a 5-year follow-up survey. *Contact Dermatitis*. 2012;67(4):208-16. (a)
- Wilke A, Gediga K, Weinhoppel U, John SM, Wulfhorst B. Long-term effectiveness of secondary prevention in geriatric nurses with occupational hand eczema: the challenge of a controlled study design. *Contact Dermatitis*. 2012;66(2):79-86. (b)
- Wulfhorst B, Bock M, Gediga G, Skudlik C, Allmers H, John SM. Sustainability of an interdisciplinary secondary prevention program for hairdressers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83(2):165-71.

Handschoenen

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van handschoenen als secundaire preventie bij patiënten met handeczeem?

Inleiding

De behandeling maar ook de bescherming van handeczeem is vaak een uitdaging voor zowel de dermatoloog als de patiënt. Bescherming tegen de dagelijkse, exogene invloeden kan worden verkregen door herhaaldelijk aanbrengen van indifferente middelen en het gebruik van handschoenen.

Uitgaande van het beschermende effect van handschoenen tegen toxische/irriterende en allergene stoffen of biologische agentia uit de omgeving, is de vraag die wij in dit hoofdstuk stellen of handschoenen daarnaast nog een extra beschermend effect hebben voor mensen die reeds handeczeem hebben ontwikkeld. In die gevallen speelt het averechtse effect door occlusie dan een grote rol. Voor patiënten met handeczeem is het belangrijk om een afweging te maken in hoeverre handschoengebruik een voordelig secundair effect op het handeczeem heeft. Primaire preventie van handeczeem valt buiten het bestek van deze richtlijn. Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn Contacteczeem van de NVDV uit 2013 en van de NVAB uit 2006 (herziening verwacht 2020). [NVDV Richtlijn Contacteczeem 2013; NVAB Richtlijn contacteczeem: Preventie, Behandeling en begeleiding door de bedrijfsarts 2006]

Methoden (zoeken en selecteren)

Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), observationele, niet-gerandomiseerde studies en retrospectieve evaluatiestudies werden geselecteerd op toepasbaarheid na een uitvoerige zoekopdracht in EMBASE, MEDLINE en Cochrane op 19 september 2017 (zie bijlage 2). Er is gezocht naar studies over patiënten met handeczeem en (occlusief)handschoen gebruik. In de zoekstrategie zijn zoektermen hiervoor te vinden. Reden voor exclusie waren een steekproefomvang van minder dan tien deelnemers, het gebruik van handschoenen als primaire preventie, handeczeem door occlusie van handschoengebruik en onderzoek bij gezonde personen.

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde studies werden overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïncludeerde studies' zie bijlage 3. Voor de beoordeling van de studies is gebruik gemaakt van de EBRO-methode. In de verantwoording van deze richtlijn is meer informatie en uitleg over deze methode te vinden.

Resultaten

Op basis van een literatuursearch (t/m september 2017) zijn na ontdebellen 533 publicaties gevonden. Deze zijn handmatig gescreend op titel en waar mogelijk op abstract gescreend, waarna er 31 studies overbleven. Bij een nauwkeuriger screening van de volledige tekst door twee verschillende beoordelaars (MH en JvE) werden op basis de inclusiecriteria van deze 31 publicaties drie studies als geschikt bevonden. Echter, hiervan zijn alleen abstracts beschikbaar: van één studie kon geen volledige tekst worden achterhaald en twee van de abstracts betroffen posterpresentaties. De kwaliteit van het bewijs is dan ook erg laag.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Baack *et al.* vergeleken bij 46 patiënten met handeczeem een nieuwe semipermeabele handschoen met een standaard katoenen handschoen gedurende een maand. [Baack 1996] Elke patiënt werd daarnaast behandeld met dermatocorticosteroïden en/of indifferente zalven/crèmes. De huid werd voor en na de behandeling gescoord. Dertig patiënten voltooiden het onderzoeksprotocol. In beide groepen verbeterde het eczeem. Patiënten gaven de voorkeur aan de nieuwe semipermeabele handschoenen. Deze pilotstudie lijkt hiermee aan te tonen dat het gebruik van handschoenen in combinatie met

dermatocorticosteroïden en/of indifferente middelen een voordeel (patiënttevredenheid) kan geven. Al is de kwaliteit van het bewijs laag vanwege het ontbreken van informatie over randomisatie en de manier waarop de mate van handeczeem beoordeeld werd. Onduidelijk is verder uit welk materiaal de “semipermeabele schoenen” bestonden. Tevens is de uitval van 16 patiënten op een inclusie van 46 deelnemers erg groot.

Kinaciyani *et al.* onderzochten de werkzaamheid van nieuwe water- en allergeenbestendige, niet-allergische barrièrehandschoenen bij de behandeling van mild tot matig chronisch handeczeem. [Kinaciyani 2010 (a)] De patiënten werden eerst behandeld met lokale middelen totdat het eczeem was verdwenen of slechts minimale verschijnselen resteerden. Daarna droegen zij na randomisatie de handschoen aan één hand (links of rechts). De patiënten mochten naar behoefte op beide handen verzachtende crème gebruiken. De handen werden gedurende 6 weken elke twee weken beoordeeld aan de hand van de HECSI-score (handeczeem severity index) of eerder als verslechtering optrad. Drieënveertig patiënten voltooiden de studie. Bij vier patiënten verergerde het eczeem aan beide handen. Bij die patiënten bij wie het eczeem slechts aan één hand verergerde, gebeurde dat tweemaal zo vaak aan de niet beschermde hand ten opzichte van de hand waar de handschoenen werden gedragen. De onderzoekers concluderen dat hun bevindingen wijzen op een preventief effect van de onderzochte barrièrehandschoen bij chronisch handeczeem. De voorlopige resultaten gepresenteerd op deze poster lijken te impliceren dat deze nieuwe barrière handschoen een preventief effect bij chronisch handeczeem geeft. De kwaliteit van dit bewijs is echter laag door het ontbreken van de totale inclusie aantallen, en de randomisatie methode. Daarnaast wordt niet genoemd bij hoeveel patiënten het eczeem aan één hand verslechterde en is onduidelijk uit welk materiaal de “allergeenbestendige, niet-allergische barrièrehandschoenen” bestonden.

Kinaciyani *et al.* onderzochten de werkzaamheid van een nieuwe barrièrehandschoen in vergelijking met de standaardbehandeling met dermatocorticosteroïden bij patiënten met licht tot matig ernstig handeczeem. [Kinaciyani 2010 (b)] Daarnaast onderzochten zij in de handschoengroep ook het aanvullend effect van een tweede antibacteriële zijden handschoen onder de barrièrehandschoen. De patiënten mochten naar behoefte op beide handen verzachtende crème gebruiken. De handen werden gedurende 3 weken beoordeeld aan de hand van de SCORAD-score (score van constitutioneel eczeem) en de HECSI-score (handeczeem severity index). Het gemiddelde relatieve verschil in SCORAD tussen begin- en eindscore was voor de barrièrehandschoen 43% en dermatocorticosteroïden 34%. De barrièrehandschoen was effectief bij alle drie de soorten handeczeem. De handschoenen werden door 80% van de patiënten goed geaccepteerd. Problemen met de handschoenen namen af met de studieduur. Het extra dragen van antibacteriële zijden handschoenen gaf bij sommige patiënten nog extra verbetering. De onderzoekers concluderen dat hun bevindingen er op wijzen dat de onderzochte barrièrehandschoen minstens even effectief is als standaardbehandeling met dermatocorticosteroïden bij patiënten met licht tot matig ernstig handeczeem bij chronisch handeczeem. Gezien het ontbreken van methodologische informatie zoals de verdeling van de interventie en controle groepen, de randomisatie en blinding zijn de conclusies gesteld door de onderzoekers van lage kwaliteit.

Conclusies - EBRO

Niveau 3	Er is erg laag bewijs dat handschoengebruik preventieve bescherming geeft tegen verergering van de klachten bij patiënten met reeds bestaand handeczeem. <i>C Baack 1996, Kinaciyani 2010 (a) en (b)</i>
Niveau 3	Uit de literatuur komt niet duidelijk naar voren of een bepaald type handschoen de voorkeur heeft bij patiënten met handeczeem ter voorkoming van verergering van reeds bestaand handeczeem. <i>C Baack 1996, Kinaciyani 2010 (a) en (b)</i>

Overige overwegingen

Hoewel de wetenschappelijke literatuur weinig handvatten biedt betreffende de effectiviteit van handschoenen bij de secundaire preventie van bestaand handeczeem, heeft de richtlijnwerkgroep hier wel opvattingen over, welke geworteld zijn in ervaring en expertise op het gebied van handeczeem. Het dragen van handschoenen kan a) bijdragen aan het beschermen van de huid door vermindering van de blootstelling van de huid aan irriterende omstandigheden, (zwak)toxische stoffen en allergenen (beschermende rol), en b) de zalftherapie optimaliseren (therapeutische rol).

Sommige beroepen vereisen het dragen van vloeistofdichte handschoenen (o.a. gezondheidszorg, voedselbereiding) of het dragen van handschoenen is noodzakelijk in verband met het handeczeem zelf (o.a. 'natte' beroepen). Echter, vloeistofdichte handschoenen kunnen averechts werken: door occlusie kan transpiratievocht zich ophopen, waardoor de huidbarrière (extra) wordt aangetast, het transepidermale vochtverlies toeneemt en zo het eczeem verergert. [Ramsing 1996-I; Ramsing 1996-II] Desinfectantia kunnen licht irriterend zijn indien men het niet laat opdrogen en nat onder een vloeistofdichte handschoen gebruikt. Hoe frequenter dit plaatsvindt des te irriterender het effect, mogelijk resulterend in irriterend contacteczeem. Indien de werkzaamheden dat toelaten kunnen semi-occlusieve handschoenen mogelijk een optie zijn in plaats van occlusieve handschoenen. [Bock 2009] Om de negatieve effecten van occlusie door handschoenen te verminderen kunnen verbandhandschoenen gebruikt worden onder vloeistofdichte handschoenen. Wel moet rekening gehouden worden met de haalbaarheid van het dragen van onderhandschoenen in de praktijk en de barrières die patiënten kunnen ondervinden om handschoenen in professionele sfeer te dragen. [Hübner 2016] Bij de keuze van occlusieve handschoenen houdt men rekening met de stof waaraan de patiënt wordt blootgesteld. Voor acrylaten worden bijvoorbeeld 4H handschoenen geadviseerd, deze zijn echter niet geschikt voor fijne werkzaamheden. Wanneer de handschoenen slechts kort gedragen worden kunnen nitril handschoenen uitkomst bieden, maar gebruik hiervan vereist goede voorlichting en arbeidshygiëne. Om na te gaan aan welke stoffen iemand in zijn werk wordt blootgesteld en wat hiervoor de juiste handschoenen zijn, kan de patiënt worden geadviseerd contact op te nemen met de bedrijfsarts of arbeidshygiënist. Tevens moet de patiënt geadviseerd worden de occlusieve handschoenen zolang te dragen als nodig is, maar zeker niet te lang, en regelmatig de handschoenen te wisselen. Er werd geen tabel van beschikbare handschoenen opgenomen in de richtlijn in verband met het risico incompleet en niet actueel te zijn.

Bestanddelen van (semi-)occlusieve handschoenen kunnen ook contactallergisch handeczeem uitlokken, respectievelijk onderhouden. Latexeiwitten en rubberversnellers in nitril-handschoenen zijn hiervan de bekendste allergenen. [NVDV Richtlijn Contacteczeem 2013]

De patiënt kan worden geadviseerd zelf een afspraak bij de bedrijfsarts te maken. De werknemer kan de werkgever vragen wie de bedrijfsarts is. Echter de werknemer heeft vrije toegang tot de bedrijfsarts en kan ook zonder medeweten van de werkgever contact opnemen met de bedrijfsarts. De dermatoloog of andere zorgverlener kan de patiënt wel een verwijsbrief meegeven ter informatie voor de bedrijfsarts.

Verbandhandschoenen worden in de dagelijkse praktijk gebruikt als onderdeel van de behandeling van handeczeem omdat gebruik ervan, naast het voorkomen van blootstelling aan irritantia en allergenen, de compliance bij zalfgebruik vergroot. Door het dragen van verbandhandschoenen na het zalven blijft de zalf beter op de huid zitten (fixatie) waardoor de werking verbetert, terwijl de patiënt door kan gaan met de dagelijkse bezigheden. Andere redenen om verbandhandschoenen voor te schrijven zijn om de huid te beschermen tegen andere invloeden van buiten af, zoals frictie door werkzaamheden, weersomstandigheden (o.a. uitdroging en vochtigheid) en het tegengaan van krabben/manipuleren.

Handschoenen kunnen aldus ingedeeld worden in vloeistofdicht, semi-occlusief en gemaakt van verbandmiddelen. Daarnaast is er onderscheid te maken op basis van de dikte van de handschoen: hoe dunner de handschoen, hoe minder invloed op de tactiliteit van de handen

en vingers. Daarom is het van belang om al naar gelang het doel, de situatie en de voorkeuren van de patiënt te kiezen voor de best mogelijk bescherming/therapie middels handschoenen.

Aanbevelingen

Om de handen van patiënten met handeczeem te beschermen tegen externe agentia van irriterende, allergische of biologische aard, adviseert de werkgroep deze patiënten handschoenen te dragen.

Het dragen van verbandhandschoenen wordt door de werkgroep aanbevolen vanwege:

- een verbeterde werking van de zalf door het fixeren van de zalf op de huid en door het voorkomen van het snel verdwijnen van zalf van de huid door afstrijken aan oppervlakten;
- het vergroten van de compliance met betrekking tot het inzalven van de handen;
- het verminderen van externe frictie op de huid van de handen;
- beperken van invloed van weersomstandigheden (o.a. uitdroging en vochtigheid) en het tegengaan van krabben/manipuleren.

Bij de keuze voor het type handschoen dient rekening gehouden te worden met het doel, de situatie en de voorkeuren van de patiënt. Bij gebruik van vloeistofdichte handschoenen wordt gebruik van onderhandschoenen dringend geadviseerd.

Literatuur

- Baack BR et al. Use of a semipermeable glove during treatment of hand dermatitis. *Cutis* 1996;58(6):423-424.
- Bock M, Damer K, Wulfhorst B, John SM. Semipermeable glove membranes--effects on skin barrier repair following SLS irritation. *Contact Dermatitis* 2009; 5:276-80.
- Hübner NO, Rubbert K, Pohrt U, Heidecke CD, Partecke LI, Kramer A. Use of Reusable Textile Undergloves for Medical Procedures: A Feasibility Study. *Zentralbl Chir.* 2016 Feb;141(1):62-7. [artikel in het Duits]
- Kinaciyan T et al. A new barrier glove worn eight hours a day prevents relapses in hand eczema. *Contact Dermatitis* 2010 (a);63:53.
- Kinaciyan T et al. A new barrier glove shows comparable efficacy to a potent steroid ointment in the treatment of mild to moderate severe chronic hand eczema. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010 (b);65:293.
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde. Richtlijn Contacteczeem: preventie, behandeling en begeleiding door de bedrijfsarts. Utrecht: NVAB, 2006. Online beschikbaar op www.nvab-online.nl. Laatst geraadpleegd op 30-11-2018.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. Richtlijn Contacteczeem. Utrecht: NVDV, 2013. Online beschikbaar op www.nvdv.nl. Laatst geraadpleegd op 30-11-2018.
- Ramsing DW, Agner T. Effect of glove occlusion on human skin. (I). Short-term experimental exposure. *Contact Dermatitis* 1996;34(1):1-5.
- Ramsing DW, Agner T. Effect of glove occlusion on human skin. (II). Long-term experimental exposure. *Contact Dermatitis* 1996;34(4):258-62.

Indifferente middelen

Uitgangsvraag

Wat is het effect van indifferente middelen bij patiënten met handeczeem?

Inleiding

Het is van belang om de definitie van de term 'indifferente middelen' af te bakenen. Daarvoor hebben wij de definities volgens het Cochrane review 'Emollients and moisturisers in eczema' van Van Zuuren *et al.* uit 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 indifferente middelen (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 aangehouden: een 'placebo' is een indifferent middel met een andere samenstelling dan het middel van de interventie en met een 'vehiculum' wordt bedoeld een indifferent middel met dezelfde samenstelling als het te vergelijken middel echter zonder het te onderzoeken ingrediënt. [van Zuuren 2017]

Bij handeczeem, ongeacht de onderliggende oorzaak, is de huidbarrière beschadigd. Kenmerkend voor deze beschadiging is een deficiëntie in het stratum corneum van de zogenoemde Natural Moisturising Factor (NMF) en een verstoorde intercellulaire lipidenmatrix (met name ceramiden, vetzuren en cholesterol). [Fowler 2012; Janssens 2012; Rawlings 2004] Dit leidt tot een droge huid en een snellere verdamping van water door de huid (transepidermaal waterverlies, TEWL). Vandaar dat het logisch lijkt om deze verstoorde huidbarrière te herstellen met zalven, crèmes of lotions die oliën, vetten en/of andere (hulp)stoffen bevatten, overkoepelend wel indifferente middelen genoemd. In de beschrijving van de wetenschappelijke studies wordt aangesloten bij hoe de preparaten in de studie zelf worden genoemd.

Methoden (zoeken en selecteren)

Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), observationele, niet-gerandomiseerde studies en retrospectieve evaluatiestudies werden geselecteerd op toepasbaarheid na een uitvoerige zoekopdracht in EMBASE, MEDLINE en Cochrane op 12 oktober 2017 (zie bijlage 2). Er is gezocht naar studies over patiënten met handeczeem die daarvoor behandeld worden met indifferente middelen. In de zoekstrategie zijn de zoektermen hiervoor te vinden. De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde studies werden overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïncludeerde studies' zie bijlage 3. Voor de beoordeling van de kwaliteit van de studies is gebruik gemaakt van de EBRO-methode. In de verantwoording van deze richtlijn is meer informatie en uitleg over deze methode te vinden.

Resultaten

Op basis van de zoekopdracht zijn na ontdebelling 550 publicaties gevonden. Deze zijn handmatig op titel en waar mogelijk op abstract gescreend, waardoor er 20 overbleven. Bij een screening van de volledige tekst van deze 20 vielen er acht studies af. Daarnaast zijn er acht publicaties geselecteerd op basis van titel uit de referentielijst van de Cochrane review 'Emollients and moisturisers in eczema'. [Van Zuuren 2017] Handmatig zijn er nog vijf systematische reviews en vier richtlijnen geselecteerd, waarvan de vijf systematische

reviews afvielen omdat ze toch niet voldeden aan de criteria; de vier richtlijnen worden besproken in de overige overwegingen.

Van de 20 overgebleven publicaties is data-extractie gedaan en het bewijs beoordeeld. Dertien studies zijn in deze fase alsnog geëxcludeerd. Het betrof studies inzake indifferente middelen ter preventie van handeczeem, niet op de handen uitgevoerd, onderzoek bij gezonde personen of een vergelijking van indifferente middelen met actieve behandeling. Een tabel met de geëxcludeerde studies met de reden van exclusie is opgenomen als bijlage 4. Uiteindelijk bleven er zeven publicaties over, waaronder een systematische review. De kwaliteit van het bewijs was overwegend laag, vanwege kleine studiepopulaties, wijze van (niet-) randomisatie/blinding, inadequaat gerapporteerde data en/of onvolledige statistische analyses. Zie voor een overzicht van kwaliteit van bewijs en resultaten volgens de EBRO-methode in bijlage 3.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

De enige studie die een indifferent middel onderzocht versus geen behandeling is de studie van Lodén *et al.* [Lodén 2010] In deze niet-geblindeerde studie werden 19 mannen en 34 vrouwen (gemiddeld 46 jaar; 22-76) geïncludeerd, 48 via huisartsen en vijf via dermatologen. Allen hadden langdurig handeczeem (gemiddeld 10 jaar), gebruikten dagelijks indifferente middelen en het handeczeem was onder controle door succesvol gebruik van lokale corticosteroiden of lichttherapie. Zij werden gerandomiseerd naar een behandeling met alleen een indifferent middel (Canoderm, met 5% ureum; n=26) of geen enkele behandeling (n=27). De primaire uitkomstmaat was de tijd tot opvlamming en de studieduur was zes maanden. De ernst van het eczeem werd door de deelnemers beoordeeld op een visueel-analoge schaal (VAS 0-100; hoger is slechter). De mediane tijd tot opvlamming was 20 dagen in de indifferente middelen groep en twee dagen in de groep die geen enkele behandeling kreeg (resp. 95% BI 8-19 dagen; 95% BI 1-11 dagen; p=0,04). Het handeczeem vlamde binnen zes maanden op bij uiteindelijk 90% van de deelnemers. Bij opvlamming was er tussen de groepen geen verschil in de ernst van het handeczeem (gemiddelde VAS-stijging van 56 punten, op een schaal van 0-100). Deze studie lijkt aan te tonen dat gebruik van alleen indifferente middelen de tijd tot opvlamming kan verlengen in vergelijking met geen behandeling, al is de studie klein van opzet en niet geblindeerd.

Berndt *et al.* onderzochten dubbelblind en gerandomiseerd de effectiviteit van een barrièrecreme met aluminiumchlorohydraat versus het vehikel bij 50 ziekenhuisverpleegkundigen (gemiddeld 37 jaar; range 19-59) met handeczeemklachten als roodheid en ruwheid, waarvan 24 atopisch van aard. [Berndt 2000] Uitkomstmaten waren vermindering van de ernst gerapporteerd door de onderzoekers (schaal 0-6, hoger is slechter) en de deelnemers (schaal 0-5, hoger is slechter), verandering in objectieve roodheid (Chroma-Meter CR-200), huidhydratatie (Corneometer CM 825) en transepidermaal waterverlies (TEWL) (Tewameter TM 210). Na vier weken waren de door de onderzoekers en deelnemers gerapporteerde ernst significant verminderd, echter zonder een verschil tussen beide groepen (25 deelnemers per groep). Terwijl TEWL en roodheid niet significant verbeterd waren, gold dat wel voor de hydratatie van het stratum corneum. Overige data waren niet bruikbaar, omdat deze alleen grafisch waren weergegeven.

Draelos *et al.* onderzochten gedurende vier weken in een links/rechts-vergelijking dubbelblind de effectiviteit van een vette crème op basis van vaseline in vergelijking met een barrièrecreme gebaseerd op hydrogel bij de behandeling van handeczeem. [Draelos 2000] De tachtig deelnemers (mannen/vrouwen, 0-80 jaar) hadden de volgende klachten: huishoudelijk handeczeem (n=21), werk-gerelateerd handeczeem (n=18), latex-handschoen geïnduceerd irritatief eczeem (n=9), luiereczeem (n=5), wonden aan de handen (n=17) en allergisch handeczeem (n=10). Na vier weken was de hand behandeld met de hydrogel-barrièrecreme significant verbeterd volgens de deelnemers, wat door de onderzoeker werd bevestigd. De verbetering vanaf baseline wordt echter voor geen van beide groepen cijfermatig gerapporteerd en een statistische onderbouwing ontbreekt. Dit aspect en het feit het om een zeer heterogene groep patiënten ging, maakt dat aan dit onderzoek niet veel waarde kan worden toegekend.

Kucharekova *et al.* onderzochten dubbelblind bij 32 personen met mild tot matig handeczeem de effectiviteit van Locobase Repair (n=17) versus vaselinlanettecrème (n=15) gedurende twee maanden. [Kucharekova 2003] Uitkomstmaten waren Investigator Global Assessment (IGA; 0-5, hoger is slechter) en de Hand Eczema Area Severity Score (HEAS). Indien nodig was gebruik van triamcinolonacetonide 0,1% zalf toegestaan gedurende maximaal een week. Na twee maanden was er een significante daling van zowel de IGA-score ($p=0,005$ voor Locobase Repair en $p=0,007$ voor vaselinlanettecrème) als de HEAS-score (resp. $p=0,002$ en $p=0,02$). Dit wordt echter grafisch weergegeven zonder de absolute daling vanaf baseline te vermelden (geschatte gemiddelde IGA-daling van ongeveer 1,1; van 2,4 naar ongeveer 1,3). In beide groepen rapporteerden ongeveer tweederde van de deelnemers een verbetering van het handeczeem en vermindering of verdwijning van de jeuk. Tussen de groepen zelf werd geen significant verschil gevonden voor IGA, HEAS, hoeveelheid corticosteroïdgebruik of patiënttevredenheid met het product.

De effectiviteit van twee indifferente middelen bij 54 zorgverleners (gemiddeld 42 jaar; 27-64) met irritatief handeczeem (met kloven) is onderzocht door McCormick *et al.* [McCormick 2000] In deze dubbelblinde, gerandomiseerde studie van vier weken gebruikte de ene groep een barrièrecrème en de andere groep een op olie gebaseerde lotion. Tijdens de studie werd wassen/desinfecteren van de handen bijgehouden, evenals het gebruik van de indifferente middelen. De ernst werd gescoord door de onderzoekers door middel van een lijst met objectieve en subjectieve symptomen (schaal 0-18, hoger is erger). Na vier weken was de score in beide groepen significant gedaald ($p=0,02$): gemiddeld van 6,5 tot 2,7 in de oliegroep en van 6,8 tot 4,7 in de barrièrecrème-groep, wat significant beter was in de oliegroep ($p=0,006$). Deze studie lijkt te impliceren dat bij irritatief handeczeem veroorzaakt door handen wassen/desinfecteren en het dragen van handschoenen in het kader van zorgwerkzaamheden, het gebruik van indifferente middelen de ernst van de klachten kan doen afnemen.

Een ander onderzoek onder zorgverleners betreft de studie van Visscher *et al.* [Visscher 2009] Tachtig zorgverleners op de intensieve care van een ziekenhuis werden geïncludeerd op basis van droogheid en roodheid van de handen, die gedurende twee weken werd geëvalueerd voor aanvang van de interventie, en die diende als de controlegroep (groep C). De deelnemers werden vervolgens gerandomiseerd naar twee groepen: groep A gebruikte de te onderzoeken crème en groep B paste *usual care* toe, dat wil zeggen de producten die ze zelf thuis gebruikten en die het ziekenhuis beschikbaar stelde. Uitkomstmaten waren droogheid en roodheid zoals visueel beoordeeld door de onderzoekers, de objectieve roodheid op basis van gekalibreerde fotografie en objectieve droogheid door middel van meting met de NOVA Dermal Phase Meter 9003. Zowel in groep A als B daalde de droogheid significant vanaf baseline (linkerhand $p<0,02$; rechterhand $p<0,001$). Voor roodheid was de daling wel significant voor groep A (testcrème: links $p<0,02$; rechts $p\leq 0,03$) maar niet voor groep B (*usual care*). Gezien de inclusiecriteria, de opzet met een controlegroep voorafgaand aan de interventie, en de complexe uitkomstmaten en analyse, is het lastig deze studie goed te interpreteren. Hoogstens kan gesteld worden dat met dezelfde producten betere resultaten werden bereikt in de interventieperiode (groep B) dan in de twee weken voorafgaand aan de interventie (groep C), waarschijnlijk door verhoogde compliance.

De systematische review van Lindh *et al.* uit 2015 behandelt indifferente middelen bij constitutioneel eczeem, handeczeem en ichtyosis vulgaris. [Lindh 2015] Echter, gezien de beschikbare literatuur komt ook deze review niet tot goed gefundeerde conclusies over het gebruik van indifferente middelen bij handeczeem. Wat er wordt uitgelicht is de studie van Lodén uit 2010 inzake ureum ter voorkoming van een exacerbatie, zoals hierboven al is besproken.

Conclusies - EBRO

Niveau 2	Behandeling met uitsluitend indifferente middelen bij patiënten met handeczeem lijkt de tijd tot opvlamming te verlengen vergeleken met geen behandeling. <i>B Lodén 2010</i>
Niveau 2	Behandeling met uitsluitend indifferente middelen bij patiënten met handeczeem kan de ernst en de jeuk van het handeczeem verminderen. <i>B Berndt 2000, B Kucharekova 2003</i>
Niveau 2	Behandeling met uitsluitend indifferente middelen bij patiënten met irritatief handeczeem door handen wassen c.q. desinfecteren, lijkt de ernst van de klachten te doen afnemen. <i>B McCormick 2000</i>

Overige overwegingen

Er is onvoldoende robuuste wetenschappelijke literatuur beschikbaar met betrekking tot de effectiviteit van indifferente middelen bij de behandeling van handeczeem. Het is de ervaring en mening van dermatologen, bedrijfsartsen en patiënten in deze richtlijnwerkgroep, dat deze een essentieel, onmisbaar en integraal onderdeel zijn van de behandeling van handeczeem. Naast deze stellige mening van deskundigen in de werkgroep, wordt hieronder ingegaan op overwegingen die de mening van de werkgroep nader onderbouwt.

Er zijn vier bestaande richtlijnen geraadpleegd voor wat betreft de aanbevelingen van gebruik van indifferente middelen in de behandeling van handeczeem, namelijk de Britse (Johnston *et al.*), Canadese (Lynde *et al.*), Deense (Menné *et al.*) en de Duitse (Diepgen *et al.*) richtlijnen, al dan niet als onderdeel van een richtlijn voor contacteczeem. [Diepgen 2015, Johnston 2017, Lynde 2010, Menné 2011] Alle constateren dat er weinig overtuigend wetenschappelijk bewijs is voor gebruik van indifferente middelen bij de behandeling van handeczeem. Echter, in alle vier de richtlijnen wordt gebruik van indifferente middelen sterk aanbevolen om de beschadigde huidbarrière te herstellen en te beschermen tegen allergenen en irritantia. De Canadese richtlijn voegt daar nog aan toe dat in het geval van hyperkeratotisch handeczeem, toevoeging van keratolytica (salicylzuur of ureum) aangewezen kan zijn. [Frosch 2002, Bohnsack 2004, Schoelermann 2005] Ten tijde van schrijven wordt ureum niet vergoed door de zorgverzekeraars.

De Deense richtlijn baseert haar aanbeveling inzake indifferente middelen mede op twee onderzoeken bij gezonde vrijwilligers. [Held 1999, Ramsing 1997] In deze studies werden de handen en onderarmen van de gezonde vrijwilligers opzettelijk geïrriteerd met een oplossing van natriumlaurylsulfaat (SLS). Daarna werd de ene kant wel behandeld met indifferent middel, de andere kant niet. Uitkomstmaten waren objectieve metingen van de hydratatie van het stratum corneum, de bloeddoorstroming en TEWL. Beide studies laten zien dat na vijf dagen (Ramsing *et al.*) en 12 dagen (Held *et al.*) de huidbarrière van de behandelde hand/arm significant verbeterd was.

Een andere overweging voor de toepassing van indifferente middelen bij handeczeem kan gebaseerd worden op gebruik ervan bij constitutioneel eczeem. In een systematische Cochrane review is de effectiviteit en veiligheid van indifferente middelen bij constitutioneel eczeem beoordeeld. [Van Zuuren 2017] Op basis van 77 studies (6603 deelnemers) met redelijk tot (zeer) laag bewijs conform GRADE (zie voor informatie en uitleg over deze methode de [verantwoording](#) van deze richtlijn op blz. 6), komen de auteurs tot de conclusie dat indifferente middelen de tijdsduur tot exacerbatie verlengt, het aantal exacerbaties vermindert, lokale therapie met corticosteroïden effectiever maakt en corticosteroïdsparend werkt. Tevens blijkt uit deze review dat de middelen veilig zijn en over het algemeen geen of weinig bijwerkingen geven.

Ook in de richtlijn Constitutioneel Eczeem wordt tweemaal daags gebruik van indifferente middelen aanbevolen als onderhoudsbehandeling, al wordt daar ook genoemd dat dit onvoldoende is onderzocht. [NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2019]

Omdat er zowel uit het wetenschappelijk bewijs als uit de praktijk niet afdoende blijkt dat er een indifferent middel is dat altijd overtuigend beter werkt dan een ander, kan er a priori geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifiek middel. Zoals ook beschreven in de NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem dient de voorkeur van de patiënt hierin leidend te zijn. [NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2019] Deze kan het best beoordelen of het middel effectief is en of het ook gebruikersvriendelijk is. Wel moet bij de keuze voor een middel rekening worden gehouden met eventueel aanwezige contactallergieën, zoals wolvet en wolalcoholen. Overleg eventueel met de bedrijfsarts voor een huidverzorgingsprogramma op het werk.

Aanbevelingen

Voor patiënten met handeczeem wordt minimaal tweemaal daags gebruik van indifferente middelen aanbevolen als een essentieel, onmisbaar en integraal onderdeel van de behandeling. Ook na iedere keer handen wassen wordt het gebruik van indifferente middelen aanbevolen.

Bij de keuze van de voor te schrijven indifferente middelen zijn twee zaken leidend: de mogelijk aanwezige contactallergieën en de voorkeuren van de patiënt.

In het geval van hyperkeratotisch handeczeem kan een indifferent middel met salicylzuur of ureum overwogen worden vanwege het benodigde keratolytisch effect.

Literatuur

- Berndt U, Wigger-Alberti W, Gabard B, Elsner P. Efficacy of a barrier cream and its vehicle as protective measures against occupational irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000;42:77-80.
- Bohnsack K, Scredin U, Filbry Y, *et al.* Beneficial effects of a medical hand care system in different skin conditions and in hand eczema [abstract]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:221.
- Draelos ZD. Hydrogel Barrier/Repair Creams and Contact Dermatitis. *Am J Contact Dermat* 2000;4:222-5.
- Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arnau A, Nixon R, Sasseville D, Agner T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema--short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;1:77-85.
- 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.
- Fowler J. Understanding the role of natural moisturizing factor in skin hydration. *Pract Dermatol* 2012;9:36-40.
- Frosch PJ, Peiler D, Grunert V, Grunenber B. [Efficacy of barrier creams in comparison to skin care products in dental laboratory technicians—a controlled trial.] *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1:547–57.
- Held E, Agner T. Comparison between 2 test models in evaluating the effect of a moisturizer on irritated human skin. *Contact Dermatitis* 1999;5:261-8.
- 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.
- Johnston GA, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Slack JA, Coulson IH, English JS, Bourke JF. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis 2017. *Br J Dermatol* 2017;2:317-329.
- Kucharekova M, Van De Kerkhof PC, Van Der Valk PG. A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003;6: 293-9.

- Lindh DJ, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:341–359.
- Lodén M, Wirén K, Smerud K, *et al.* Treatment with a barrier-strengthening moisturizer prevents relapse of hand-eczema. An open, randomized, prospective, parallel group study. *Acta Derm Venereol* 2010;6:602-6.
- Lynde C, Guenther L, Diepgen TL, Sasseville D, Poulin Y, Gulliver W, Agner T, Barber K, Bissonnette R, Ho V, Shear NH, Toole J. Canadian hand dermatitis management guidelines. *J Cutan Med Surg* 2010;6:267-84.
- Meding B, Swanbeck G. Consequences of having hand eczema. *Contact Dermatitis* 1990;1:6-14.
- McCormick RD, Buchman TL, Maki DG. Double-blind, randomized trial of scheduled use of a novel barrier cream and an oil-containing lotion for protecting the hands of health care workers. *Am J Infect Control* 2000;4:302-10.
- Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK; Danish Contact Dermatitis Group. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis* 2011;1:3-12.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. Richtlijn Constitutioneel Eczeem Utrecht: NVDV, 2019. Conceptversie geraadpleegd op 12-08-2019.
- Ramsing DW1, Agner T. Preventive and therapeutic effects of a moisturizer. An experimental study of human skin. *Acta Derm Venereol* 1997;5:335-7.
- Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 2004;17 Suppl 1:43-8.
- Schoelermann A, Bohnsack K, Filbry Y. Tolerance and efficacy of a hand cream containing urea and sodium lactate in patients with dry skin and associated dermatoses [abstract]. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 2005;52:P80.
- Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers in eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012119.
- Visscher M, Davis J, Wickett R. Effect of topical treatments on irritant hand dermatitis in health care workers. *Am J Infect Control* 2009;10:842.e1-842.e11.

Lokale therapie

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van lokale therapie bij de behandeling van patiënten met handeczeem?

Inleiding

Lokale corticosteroïden

Lokale corticosteroïden worden veelvuldig voorgeschreven bij de behandeling van handeczeem. [Christoffers 2019] Het werkingsmechanisme van lokale corticosteroïden berust op een aantal biologische effecten: anti-inflammatoir (remming van de ontstekingsreactie), antiproliferatief (remming van de celdeling) en vasoconstrictie. Op basis van deze effecten geven lokale corticosteroïden een symptomatische verbetering van handeczeem.

Bijwerkingen ontstaan bij langdurig en continu gebruik van (sterke) lokale corticosteroïden. De meest voorkomende lokale bijwerkingen zijn atrofie, teleangiëctasieën en striae. Systemische bijwerkingen ontstaan als gevolg van percutane absorptie van lokale corticosteroïden wat kan leiden tot verstoring van de hypothalamus-hypofyse as. Zie voor gebruik van dermatocorticosteroïden ook de leidraad Dermatocorticosteroïden, beschikbaar via www.nvdv.nl. [NVDV leidraad Dermatocorticosteroïden 2019]

Lokale calcineurineremmers

Ook lokale calcineurineremmers hebben een plaats bij de behandeling van handeczeem. Het werkingsmechanisme van lokale calcineurineremmers berust op remming van de fosfatase calcineurine in T-cellen. Hierdoor daalt de productie en afgifte van interleukine 2 en wordt de T-cel activatie geremd met als effect een onderdrukking van inflammatoire reacties in de huid. Lokale bijwerkingen zijn onder andere een (meestal tijdelijk) brandend gevoel van de huid, irritatie, jeuk, roodheid, folliculitis, en gevoeligheid voor UV licht. Systemische bijwerkingen zijn onder andere allergische huidreacties, alcoholintolerantie en kans op maligniteiten.

Teerzalven

Teerzalven hebben een beperkte rol bij de behandeling van handeczeem. Het werkingsmechanisme van koolteer berust op een afname in aantal en grootte van epidermale cellen en daarmee op een afname van de dikte van de epidermis. Koolteer heeft een anti-inflammatoire, vasoconstrictieve, jeukstillende en zwak antiseptische werking. Bijwerkingen zijn verkleuring van huid en haren, huidirritatie, folliculitis en fotosensibilisatie. Er werden geen studies over gebruik van teerzalven bij handeczeem geïncludeerd.

Methoden (zoeken en selecteren)

Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), observationele, niet-gerandomiseerde studies en retrospectieve evaluatiestudies werden geselecteerd op toepasbaarheid na een uitvoerige zoekopdracht in EMBASE, MEDLINE en de Cochrane library. Daarbij werd de zoekstrategie van de Cochrane review van Christoffers *et al.* gebruikt voor RCT's over handeczeem en therapie. [Christoffers 2019] De zoekstrategie is verricht op 07-06-2017. De zoekopdracht naar observationele studies is verricht op 9 oktober 2017 met een zoekdatum van 2007 t/m 2017. Voor deze uitgangsvraag werden studies over lokale therapie geselecteerd. Beide zoekstrategieën zijn toegevoegd als bijlage 2.

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde studies werden overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïncludeerde studies' zie bijlage 3. Voor de beoordeling van de kwaliteit werd in dit hoofdstuk gebruik gemaakt van de EBRO-methode. In de verantwoording van deze richtlijn is meer informatie en uitleg over deze methode te vinden.

Resultaten

Er werden in totaal 893 studies gevonden op basis van de zoekstrategie naar RCT's voor handeczeem en 1222 studies binnen de zoekstrategie naar observationele studies. Na selectie werden er in eerste instantie 32 studies beoordeeld. Tijdens het schrijven werden er uiteindelijk nog negen studies geëxcludeerd vanwege ongeschikte uitkomstmaten, pseudo-randomisatie of beperkte en onbruikbare data (zie de exclusietabel in bijlage 4).

Er werden in totaal 23 RCT's geïnccludeerd. Twee RCT's vergeleken een corticosteroid tegenover een placebo/vehicle. [Kircik 2013; Veien 1999] Er werden zes RCT's geïnccludeerd die lokale corticosteroiden onderling vergeleken. [Lodén 2012; Fowler 2005; Möller 1983; Gupta 1993; Bleeker 1989; Uggeldahl 1986] Twee RCT's vergeleken combinatiepreparaten. [Faghihi 2008; Hill 1998] Zes RCT's vergeleken een calcineurine-remmer met een placebo/vehicle. [Belsito 2004; Hordinsky 2010; Baskan 2005; Cherill 2000; Krejci-Manwaring 2008; Pacor 2006] Tenslotte werden er drie RCT's geïnccludeerd die een calcineurine-remmer met een corticosteroid vergeleken. [Bauer 2012; Schnopp 2002; Katsarou 2012] Een overzicht van de resultaten wordt gegeven in bijlage 3.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Vergelijking van lokale corticosteroiden versus placebo/vehikel

In twee studies werden de resultaten van het gebruik van een lokaal corticosteroid vergeleken met het gebruik van een placebo/vehikel.

Kircik *et al.* includeerden in hun dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie 125 deelnemers (≥ 12 jaar, 44% man, 56% vrouw, gemiddeld 49,4 jaar) met matig tot ernstig handeczeem dat minstens 6 maanden aanwezig was. [Kircik 2013] Na randomisatie gebruikte de interventie groep (62 deelnemers) tweemaal daags clobetasolpropionaat-schuim en 63 deelnemers gebruikten het schuim-vehikel, gedurende twee weken. De onderzoekers maten de ernst van het handeczeem met een ISGA-score (0=geen eczeem, 4=ernstig). Behandelsucces werd gedefinieerd als een daling van de ISGA-score met minimaal twee punten. De primaire uitkomstmaat was het verschil in behandelsucces tussen de clobetasol- en de vehikel-groep. De secundaire uitkomstmaat was een daling van minimaal één punt op de ISGA-score. Na twee weken was het primaire eindpunt (significant verschil in behandelsucces) niet gehaald: 41,9% in de clobetasol-groep versus 28,6% in de vehikel-groep ($p=0,151$), waardoor voor de andere uitkomsten geen statistische analyse is gedaan. Het uitblijven van behandelsucces kwam volgens de onderzoekers door het vehikel. In beide groepen werden aan het product gerelateerde bijwerkingen (jeuk) door twee deelnemers (1%) gerapporteerd.

Veien *et al.* vergeleken de effectiviteit en veiligheid van twee verschillende onderhoudsschema's van mometason bij chronisch handeczeem. [Veien 1999] In dit open, gerandomiseerde onderzoek werden 120 personen (≥ 17 jaar) geïnccludeerd met chronisch handeczeem (>6 maanden). Alle deelnemers gebruikten dagelijks mometasoncrème totdat het handeczeem was verdwenen (3-9 weken). De overgebleven 106 deelnemers werden 1:1:1 gerandomiseerd naar drie keer per week mometason, twee keer per week mometason of geen mometason, gedurende maximaal 36 weken. Gebruik van indifferente middelen was toegestaan en bij een opvlamming mocht eenmaal maximaal drie weken dagelijks mometason worden gebruikt. Primaire uitkomstmaten waren het aantal en het percentage patiënten met een opvlamming van het handeczeem (een zelfde of hogere score zoals aan het begin van de studie); tevens werden bijwerkingen geïnventariseerd. In de onderhoudsfase bleef het handeczeem onder controle bij 29 van de 35 patiënten (83%) die drie keer per week smeerden (A), bij 25 van de 37 patiënten (68%) die twee keer per week smeerden (B) en 9 van de 34 patiënten (26%) die geen mometason smeerden (C), waarbij A significant beter was dan B, en B significant beter dan C ($p=0,001$, χ^2 -test). Tien deelnemers melden bijwerkingen, vooral milde atrofie. De studie was echter niet geblindeerd.

Vergelijking van lokale corticosteroiden onderling

Lodén *et al.* vergeleken in een dubbelblinde RCT bij twee groepen van 22 volwassen patiënten met handeczeem gedurende twee weken het effect van betamethasonvaleraat

0,1% crème tweemaal daags ten opzichte van eenmaal daags. [Lodén 2012] De tweede groep smeerde 's ochtends in plaats van betamethason een crème met 5% ureum. Deelnemers hielden dagelijks een VAS score bij (0-100). De onderzoekers maakten gebruik van de HEES score. Bij beide groepen verbeterde het eczeem significant; bij groep 2 (VAS MD -54,0) meer dan bij groep 1 (VAS MD -36,3), vooral bij de patiënten met een matig eczeem. Voor kwaliteit van leven gemeten met de DLQI, was de mean difference in groep 1 (tweemaal daags) -4,1 en in groep 2 was dat -5,0. De minimal important difference (MID) van DLQI wordt geschat tussen 2,5 en 5, en is dus in beide groepen gehaald. [Basra 2008, Basra 2015]

Fowler *et al.* verrichtten een multicentre RCT gedurende twee weken bij 89 patiënten met chronisch handeczeem, van wie 86 met chronisch handeczeem en drie met chronisch constitutioneel eczeem. [Fowler 2005] Zij deden links-rechts vergelijkingen met vier verschillende corticosteroïdcrèmes, te weten hydrocortisonbutyraat versus fluticasonpropionaat, hydrocortisonbutyraat versus prednicarbaat en hydrocortisonbutyraat versus mometasonfuroaat. De effectiviteit werd door de onderzoekers en patiënten beoordeeld. De uitkomst was dat de ernst van het handeczeem vastgesteld door de onderzoekers significant afnam in alle groepen (reductie van erytheem bij 23-46% van deelnemers, reductie fissuren bij 21-62% en schilfering bij 43-65%), wat door de beoordeling van de patiënten werd bevestigd. Er waren geen significante verschillen tussen deze dermatocorticosteroïden qua effectiviteit en bijwerkingen.

Möller *et al.* deden een dubbelblind rechts-links-vergelijkend onderzoek bij 55 patiënten met chronisch handeczeem. [Möller 1983] De patiënten waren eerst gedurende 1-3 weken (gemiddeld 11 dagen) voorbehandeld met clobetasolpropionaat, waarmee het handeczeem bij vrijwel iedereen grotendeels was verdwenen. Daarna volgde de links-rechts-vergelijking met twee dermatocorticosteroïden, zijnde clobetasolpropionaat (klasse IV) en fluprednideen-acetaat (klasse III), volgens een intermitterend schema van tweemaal per week. Tijdens de observatieperiode van 138 dagen bij 46 patiënten deed clobetasolpropionaat het beter (70% zonder recidief) dan fluprednideen-acetaat (30% zonder recidief). Onder clobetasolpropionaat trad het eerste recidief op na gemiddeld 66 dagen, onder fluprednidenacetaat na gemiddeld 36 dagen. De bijwerkingen waren met beide regimes vergelijkbaar. Deze resultaten lijken er op te wijzen dat intermitterende gebruik van een sterk corticosteroïd (clobetasolpropionaat) in de onderhoudsbehandeling betere effecten sorteert dan matig sterk werkend corticosteroïd (fluprednideen-acetaat).

Gupta *et al.* verrichtten een dubbelblind uitgevoerde RCT bij 58 patiënten. [Gupta 1993] 54 patiënten voltooiden de studie. Van hen kregen 28 betamethasondipropionaat in een vehikel met een beschermende coating en 26 patiënten zonder deze coating. De studie was opgezet om na te gaan wat het beste vehikel was en duurde een week. Op dag zeven werd de ernst vastgesteld door de onderzoekers: remissie werden gevonden bij respectievelijk 18% en 0% van de deelnemers, verbetering bij 82% en 65% en geen verandering of verslechtering bij 0% en 31%. De eerste groep deed het dus beter dan de tweede groep, wat mogelijk toe te schrijven is aan het occlusieve effect (te vergelijken met handschoenen) van het vehikel in groep 1.

Bleeker *et al.* verrichtten een dubbelblinde RCT met twee verschillende dermatocorticosteroïden bij 76 volwassen patiënten met chronisch handeczeem (contactallergisch, irritatief, dan wel atopisch). [Bleeker 1989] Fluprednideen crème werd eenmaal daags gedurende drie weken gegeven aan 37 patiënten, betamethasonvaleraat crème werd eenmaal daags gedurende 3 weken gegeven aan 38 patiënten. Indifferentie middelen waren toegestaan in beide groepen. Na drie weken was, volgens de onderzoekers, in de betamethasonvaleraat-groep 36,8% in remissie en was 42,1% verbeterd. In de fluprednideen-groep was dat respectievelijk 21,6% en 62,2%. De verschillen waren niet significant.

Uggeldahl *et al.* vergeleken bij 46 patiënten met matig ernstig handeczeem twee concentraties van desonide-crème: desonide 0,1% tweemaal daags op de ene hand versus

desonide 0,05% tweemaal daags op andere hand. [Uggeldahl 1986] De ernst werd gescoord op zeven symptomen, elk van 0-4 punten (hoger is erger), met een mogelijk score van 0 tot 28. In de 0,1% groep daalde de score na 14 dagen van 11,37 ($\pm 3,53$) bij aanvang naar 2,32 ($\pm 3,00$), bij de 0,05% groep was dat respectievelijk 11,28 ($\pm 3,74$) en 2,55 ($\pm 3,2$). Het verschil vanaf aanvang was groot en significant, maar was tussen de groepen niet significant.

Combinatiepreparaten

Faghihi *et al.* verrichtten een dubbelblind rechts-links-vergelijkend onderzoek bij 47 patiënten met chronisch dubbelzijdig handeczeem dat langer dan vier weken aanwezig was. [Faghihi 2008] Clobetasol 0,05% met 2,5% zinksulfaat tweemaal daags werd vergeleken met clobetasol 0,05% alleen tweemaal daags gedurende twee weken. De patiënten hadden voor de start van de studie gedurende twee weken geen lokale behandeling gekregen en gedurende 30 dagen geen systemische therapie. Er werd gescoord op roodheid, schilfering, lichenificatie en jeuk. In beide groepen verbeterden de symptomen significant, maar de zink-groep liet betere resultaten zien.

Hill *et al.* verrichtten een open (geen blinding) RCT met twee verschillende middelen bij 120 volwassen patiënten met een geïnfecteerd handeczeem. [Hill 1998] De helft (62) van de patiënten smeerde tweemaal daags betamethasonvaleraat 0,1% met clioquinol 3% crème, de andere helft (58) betamethasonvaleraat 0,1% met fusidinezuur 2% crème tweemaal daags. In beide groepen trad significante verbetering op (respectievelijk 54,5% en 53,4% bereikten het resultaat goed of uitstekend), zonder statistisch significante verschillen tussen beide groepen. Er waren iets meer bijwerkingen in clioquinol groep.

Lokale calcineurineremmers versus vehikel/placebo

Belsito *et al.* vergeleken dubbelblind de effectiviteit van pimecrolimus 1% crème tweemaal daags met zes uur handschoenocclusie in de avond versus vehikel. [Besito 2004] 294 patiënten met minimaal zes weken mild tot matig handeczeem (≥ 18 jaar, 40,1% man en 59,1% vrouw, gemiddeld 44,6 jaar) werden geïncludeerd en gerandomiseerd (151 pimecrolimus, 143 vehikel). De ernst van het handeczeem van de 'target' hand (meest aangedaan) werd door onderzoekers beoordeeld met een 5-punts IGA-score (0=geen eczeem, 4=ernstig) en 'behandelsucces' werd beoordeeld als een bereikte IGA-score van 0 of 1. Na drie weken behandeling was er geen statistisch verschil in het behandelsucces tussen de twee groepen: 42/151 (27,8%) in de pimecrolimus-groep en 26/143 (18,2%) in de vehikel-groep ($p=0,052$). Ook was er tussen de groepen geen significant verschil in het aantal uitgevallen deelnemers (7,3% versus 7,7%) en aantal deelnemers dat een bijwerking meldde (2,0% versus 2,1%), voor respectievelijk pimecrolimus en vehikel.

Hordinsky *et al.* verrichtten in een RCT een zelfde onderzoek, namelijk twee maal daags pimecrolimus 1% crème met occlusie met vinyl handschoenen voor minstens zes uur na avondapplicatie versus het vehikel bij 652 patiënten met chronisch handeczeem. [Hordinsky 2010]. De patiënten (mild tot matig handeczeem) werden gerandomiseerd naar 325 in de pimecrolimus-groep en 327 in de vehikel-groep. De eerste fase van de studie was dubbelblind, duurde zes weken en wordt hier besproken (tweede fase van zes weken was open-label). Ernst van het handeczeem op de 'target' hand (meest aangedaan) werd door de onderzoekers vastgesteld met een IGA-score (0=geen eczeem, 4=ernstig) en 'behandelsucces' werd gedefinieerd als het bereiken van een IGA-score van 0 of 1. Jeuk werd door de deelnemers gerapporteerd op een schaal van 0-3 (0=geen, 3=ernstig) en succesvolle jeukbehandeling was het bereiken van score 0 of 1. Na zes weken behaalde 97/325 (29,7%) behandelsucces in de pimecrolimus-groep versus 76/327 (23,2%) in de vehikel-groep ($p=0,0573$). Er was wel een significant verschil in gerapporteerde jeuk: 272/325 (83,7%) in de pimecrolimus-groep haalde een jeukscore van 0 of 1, versus 238/327 (72,8%) in de vehikelgroep ($p=0,0004$). Bijwerking als gevolg van de behandeling werden door 128 van de 325 patiënten (39,4%) in de pimecrolimus-groep gemeld en door 123 van de 327 patiënten (37,6%) in de vehikelgroep.

Baskan *et al.* onderzochten middels een dubbelblinde links-rechts RCT de effectiviteit van pimecrolimuscrème bij 24 patiënten met chronisch handeczeem. [Baskan 2005] Gedurende acht weken smeerden de deelnemers tweemaal daags pimecrolimus op een hand, en tweemaal daags placebo op de andere hand. Volgens de auteurs was pimecrolimus significant effectiever dan placebo, echter het betreft een conferentieabstract met beperkte data.

Cherill *et al.* vergeleken in een dubbelblinde RCT pimecrolimuscrème 1% versus placebo, en met of zonder occlusie gedurende zes weken. [Cherill 2000] De 48 deelnemers werden 1:1 gerandomiseerd naar pimecrolimus of placebo, en binnen elke groep werden de deelnemers 1:1 gerandomiseerd naar met of zonder occlusie. Na acht dagen was er een significante daling van de ernst van het eczeem in de pimecrolimus-groep versus placebo. Aan het eind van de studie was naast een significant verschil tussen pimecrolimus en placebo, ook een significant verschil tussen pimecrolimus met occlusie versus zonder occlusie, ten voordele van occlusie.

Krejci-Manwaring *et al.* onderzochten de effectiviteit van tacrolimuszalf 1% in de onderhoudsfase, terwijl – en nadat – het handeczeem met een afbouwende dosis prednison (1 week 30 mg, 1 week 20 mg, 1 week 10 mg) onder controle werd gebracht. [Krejci-Manwaring 2008] Drieëndertig patiënten (≥ 18 jaar, gemiddeld 46 jaar; 25% man/75% vrouw) met matig tot ernstig handeczeem werden 2:1 gerandomiseerd naar een inductiefase van twee maal daags tacrolimuszalf 0,1% en prednison (22) of tweemaal daags vehikel en prednison (11) gedurende drie weken. Vervolgens startte de onderzoeksfase zonder prednison. De primaire uitkomstmaat was tijd tot opvlamming met een duur van negen weken. Tweeëntwintig van de overgebleven 32 deelnemers (69%) had na negen weken een opvlamming (gehad). De gemiddelde tijd tot opvlamming was 48 dagen in de tacrolimus-groep en 29 dagen in de vehikelgroep ($p=0,78$).

Pacor *et al.* onderzochten de effectiviteit van tacrolimuszalf 0,1% met een dubbelblinde placebo-gecontroleerde RCT bij 28 patiënten met een chronisch door nikkelallergie geïnduceerd handeczeem, voorheen niet goed reagerend op dermatocorticosteroiden. [Pacor 2006] De helft van de patiënten kregen tacrolimuszalf 0,1% tweemaal daags gedurende twee weken, de andere helft allen het vehikel. Van de 14 dagen behandeling rapporteerden de gebruikers van tacrolimuszalf ongeveer 65% symptoomvrije dagen, versus 0 dagen in de controlegroep.

Vergelijking van lokale calcineurineremmers versus lokale corticosteroiden

Bauer *et al.* onderzochten de effectiviteit van pimecrolimus 1% crème als onderhoudsbehandeling van handeczeem in vergelijking met mometasonfuroaat [Bauer 2012]. Van de 40 geïnccludeerde patiënten werden 36 patiënten (≥ 18 jaar, gemiddeld 33,1 jaar; 38,9% man/61,1% vrouw) gerandomiseerd naar tweemaal daags pimecrolimuscrème (20) en tweemaal daags vehikel (16). De primaire uitkomstmaat was tijd tot opvlamming, gedefinieerd als IGA-score ≥ 2 (0=geen eczeem, 5=zeer ernstig), met een studieduur van acht weken. Er was geen significant verschil tussen de groepen: tijd tot opvlamming was 39,35 dagen in de pimecrolimus-groep en 33,19 in de vehikel-groep. In de pimecrolimus-groep kreeg 53,8% geen opvlamming gedurende die acht weken, versus 43,8% in de vehikel-groep (geen statistisch significant verschil). Ook op andere uitkomstmaten (ernst vastgesteld door patiënt, kwaliteit van leven en transepidermaal waterverlies) waren er geen significante verschillen. Bijwerkingen werden gezien bij vijf patiënten (25%) in de pimecrolimus-groep en bij zes patiënten (37,5%) in de vehikel-groep. De limitatie van deze studie is het kleine aantal geïnccludeerde patiënten.

Schnopp *et al.* vergeleken de effectiviteit van tacrolimuszalf 0,1% zalf ten opzichte van mometasonzalf bij 16 volwassen patiënten (15 vrouwen, 1 man; gemiddeld 43 jaar) met matig tot ernstig chronisch dishydrotisch handeczeem. [Schnopp 2002] De studie werd intra-patiënt (gerandomiseerd links/rechts) en onderzoeker-geblindeerd uitgevoerd, met een wash-out van twee weken (alleen indifferente middelen). De primaire uitkomstmaat was de ernst

gemeten met DASI (Dyshidrotic eczema Area and Severity index; 0-60, 60 is ergst) op dag 0, week 2 en week 4. De gemiddelde DASI-score op week 2 was gedaald van 18 punten ($\pm 12,68$) tot 6,6 ($\pm 6,18$) ($p=0,008$) in de tacrolimus-zijde en 18,5 ($\pm 14,09$) tot 6,9 ($\pm 7,7$) ($p=0,010$) in de mometason-zijde. Tussen de zijden was er geen statistisch verschil. De data van week vier zijn niet weergegeven, evenals data over bijwerkingen. Meldingen van een prikkend gevoel na applicatie aan de tacrolimus-zijde, verminderend bij de verbetering van de eczeemklachten, werden beschreven.

Katsarou *et al.* vergeleken bij 30 niet-atopische patiënten met chronisch handeczeem en een positieve plakproefreactie de effectiviteit van tacrolimuszalf 0,1% versus mometasonzalf 0,1%. [Katsarou 2012] Voorafgaand aan de studie was er een wash-out van twee weken gevolgd door een voorbehandeling met clobetasolpropionaat 0,05% gedurende drie dagen. De tacrolimus-groep (7 mannen en 8 vrouwen) gebruikte gedurende 30 dagen tweemaal daags tacrolimuszalf, daarna 60 dagen eenmaal daags. De mometason-groep (6 mannen en 9 vrouwen) gebruikte gedurende de eerste week mometasonzalf tweemaal daags, gedurende week twee en drie eenmaal daags, en de rest van de studietijd drie keer per week eenmaal daags (totaal 90 dagen). De primaire uitkomstmaat was de door de onderzoekers gescoorde ernst voor erytheem, infiltratie, vesikels, vervelling, raghaden en jeuk met een 5-puntsscore (0 tot 3 punten; 0=geen symptoom). Er was op geen enkel meetmoment (0, 30, 60 en 90 dagen) een statistisch significant verschil in scores tussen beide groepen. Wel werden er in beide groepen significante verschillen gevonden in alle onderzochte symptomen tussen dag 0 en dag 90 (tacrolimus $p=0,001-0,013$; mometason $p=<0,001-0,013$). Geen van de deelnemers rapporteerde bijwerkingen.

Overige lokale middelen

Bexaroteengel

Hanifin *et al.* verrichtten een open-label studie bij 55 patiënten met chronisch handeczeem om het effect van bexaroteengel, een vitamine A-derivaat, te bestuderen in drie verschillende schema's: alleen bexaroteengel, in combinatie met mometason of in combinatie met hydrocortisonacetaat. [Hanifin 2004] Bexaroteengel gaf bij de meerderheid van de patiënten een duidelijke verbetering en bij een minderheid een aanzienlijke verbetering. Een kwart van de patiënten haakte af wegens bijwerkingen en onvoldoende respons.

Fumaarzuurcrème

Jowkar *et al.* vergeleken bij 92 patiënten met handeczeem het effect van fumaarzuur 5% crème tweemaal daags bij 30 patiënten ten opzichte van triamcinolon 0,1% crème tweemaal daags bij 28 patiënten (uitval 34 patiënten, niet gespecificeerd). [Jowkar 2014] Triamcinolon bleek superieur boven fumaarzuur op alle symptomen, behalve op erytheem.

Furpalmitaat

Lauriola *et al.* verrichtten een open RCT met furpalmitaatcrème tweemaal daags ($n=20$) versus hydrocortison 0,5% crème tweemaal daags ($n=20$) bij volwassen patiënten met mild tot matig atopisch handeczeem. [Lauriola 2011] Beide groepen toonden verbetering maar er waren geen statistisch significante verschillen.

Zwarte komijnolie (Nigella)

Yousefi *et al.* deden een dubbelblinde RCT met drie verschillende lokale middelen bij 60 volwassen patiënten met chronisch handeczeem ontstaan door hun beroep, door atopie of door irritatieve factoren. [Yousefi 2013] Er waren drie groepen: zwarte komijnolie met eucerinezalf (19 patiënten), betamethasonzalf 0,1% tweemaal daags (15 patiënten) en alleen eucerinezalf (18 patiënten). Zwarte komijnolie en betamethason gaven duidelijk verbetering ten opzichte van eucerine, maar tussen de eerste twee groepen waren de verschillen statistisch niet significant.

Conclusies - EBRO

Lokale corticosteroiden

Niveau 2	Sterk en zeer sterk werkende lokale corticosteroiden zijn effectief in de behandeling van handeczeem, ongeacht de etiologie. <i>B Veien 1999, Fowler 2005, Möller 1983 C Gupta 1993, Bleeker 1989, Lodén 2012, Uggeldahl 1986</i>
Niveau 2	In de onderhoudsbehandeling van handeczeem is een intermitterend applicatieschema (2-3 keer per week) met een sterk werkend corticosteroid zoals mometason 0,1% effectief in het voorkomen van een exacerbatie, waarbij drie keer per week effectiever is dan twee keer per week. <i>B Veien 1999</i>
Niveau 3	Bij het bereiken van remissie van handeczeem, lijkt een zeer sterk werkend corticosteroid als clobetasolpropionaat twee keer per week effectiever in het voorkomen van een recidief dan een minder sterk werkend preparaat als fluprednideen-acetaat. <i>C Möller 1983</i>
Niveau 3	Eenmaal daags toepassen van een sterk werkend corticosteroid zoals betamethasonvaleraat in combinatie met eenmaal daags een indifferent middel, lijkt effectiever dan tweemaal daags een sterk corticosteroid. <i>C Lodén 2012</i>

Lokale calcineurineremmers

Niveau 1	Pimecrolimuscrème 1% is niet effectief voor de behandeling van handeczeem. <i>A2 Belsito 2004, Hordinsky 2010 B Bauer 2012</i>
-----------------	---

Lokale corticosteroiden versus lokale calcineurineremmers

Niveau 3	Tacrolimuszalf 0,1% lijkt mogelijk even effectief als mometason 0,1% bij de behandeling van handeczeem. <i>C Schnopp 2002, Katsarou 2012</i>
-----------------	---

Bijwerkingen

Niveau 2	Er is geen verschil tussen het aantal deelnemers dat bijwerkingen rapporteert bij gebruik van placebo/vehikel, lokale corticosteroiden of lokale calcineurineremmers. <i>A2 Hordinsky 2010, Belsito 2004 B Veien 1999, Bauer 2012, Krejci-Manwaring 2008, Katsarou 2012, Fowler 2005, Möller 1983 C Schnopp 2002, Gupta 1993, Bleeker 1989, Lodén 2012, Uggeldahl 1986</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Er zijn weinig goede studies beschikbaar die specifiek voor handeczeem lokale corticosteroiden met elkaar of met placebo vergelijken. In deze richtlijn konden acht studies geïncludeerd worden: twee vergeleken een corticosteroid met placebo, zes vergeleken

corticosteroïden onderling. Echter, de werkzaamheid van lokale corticosteroïden staat niet ter discussie, omdat deze ook voor constitutioneel eczeem en andere inflammatoire dermatosen is aangetoond. In de geïnccludeerde studies waren de meest voorkomende bijwerkingen van lokale middelen met betrekking tot corticosteroïden jeuk en milde atrofie. De meeste geïnccludeerde studies beschrijven patiënten met matig-ernstig en/of chronisch handeczeem. Echter deze richtlijn geldt voor alle vormen van handeczeem. De mening van de werkgroep is dat de eerste keus medicamenteuze behandeling van alle vormen van handeczeem bestaat uit eenmaal daagse applicatie van (zeer) sterke lokale corticosteroïden (klasse III of IV), gedurende maximaal zes weken, waarna moet worden afgebouwd naar een onderhoudsschema van twee tot drie keer per week. Zie voor gebruik van dermatocorticosteroïden ook de leidraad Dermatocorticosteroiden. [NVDV leidraad Dermatocorticosteroïden 2019] Gebruik van corticosteroïden dient altijd gepaard te gaan met gebruik van indifferente middelen.

Deze mening is tevens in lijn met vier bestaande richtlijnen die zijn geraadpleegd voor de aanbevelingen van gebruik van corticosteroïden in de behandeling van handeczeem, namelijk de Britse [Johnston 2017], Canadese [Lynde 2010], Deense [Menné 2011] en de Duitse [Diepgen 2015] richtlijnen, al dan niet als onderdeel van een richtlijn voor contactdermatitis. Alle bevelen lokale corticosteroïden aan als eerste medicamenteuze behandeling naast behandeling met indifferente middelen.

Bij hyperkeratotisch handeczeem kunnen vanwege het keratolytische effect en het bevorderen van de penetratie van het corticosteroïd in het stratum corneum, combinatiepreparaten met bijvoorbeeld salicylzuur of een salicylzuurhoudend of ureumhoudend indifferent middel worden voorgeschreven (mening werkgroep). Ten tijde van schrijven wordt ureum niet vergoed door de zorgverzekeraars.

Indien met deze aanpak na 6 weken geen of onvoldoende verbetering in het handeczeem is opgetreden of als afbouwen naar een minder sterk middel of naar twee tot drie keer per week niet lukt, dan is overstappen op een systemisch middel de volgende stap in de behandeling.

Uit de twee studies blijkt dat van de calcineurineremmers tacrolimuszalf 0,1% mogelijk voldoende werkzaam kan zijn bij handeczeem. Indien corticosteroïden bijwerkingen geven, gecontra-indiceerd zijn of er sprake is van corticofobie, kan derhalve tacrolimuszalf volgens de werkgroep overwogen worden, wat tevens in lijn is met de aanbevelingen in de vier hiervoor genoemde buitenlandse richtlijnen. Ook tacrolimuszalf dient na een inductieperiode van maximaal zes weken tweemaal daagse applicatie, intermitterend te worden gebruikt, namelijk twee keer per week eenmaal daags. [SmPC] Tacrolimus is niet geregistreerd voor gebruik gedurende langer dan zes weken tweemaal daags. [SmPC] Het verdient dan de voorkeur om middels lokale corticosteroïden het handeczeem gedurende zes weken eenmaal daags te behandelen om vervolgens voor de onderhoudsfase over te gaan naar tacrolimuszalf twee keer per week eenmaal daags. Voor het gecombineerd gebruik van lokale corticosteroïden en tacrolimuszalf is onvoldoende literatuur beschikbaar, en naar de mening van de werkgroep wordt deze combinatie niet aanbevolen. In de geïnccludeerde studies waren de meest voorkomende bijwerkingen van tacrolimuszalf jeuk en een prikkend of brandend gevoel.

Voor de overige lokale middelen die in de literatuur kort worden besproken (bexaroteen, fumaaruur, furpalmitaat en zwarte komijnolie) is geen plaats in de behandeling van handeczeem.

Bij het selecteren van de literatuur zijn er geen studies over het gebruik van teerzalfen bij handeczeem geïnccludeerd. Aanvullend wordt een kleine, Nederlandse studie beschreven. [Kemper 1998] In deze links-rechts studie bij 12 patiënten werd door middel van loting bepaald welke hand eenmaal per week werd ingesmeerd met koolteerpasta (5% pix lithantracis; 12 personen) en van welke de andere hand óf met 0,1% betamethasonvaleraat (6 personen) óf met zinkoxidepasta (6 personen). Deelnemers droegen de gehele studie

verbandhandschoenen. Na vier weken, dus vier keer insmeren plus continu handschoengebruik, was het handeczeem aan de koolteer-zijde significant met 61,5% afgenomen, tevens significant met 53,1% aan de betamethasonvaleraat-zijde, en niet-significant met 44,2% aan de zinkoxidepasta-zijde. De studie kent methodologische beperkingen en beschrijft een kleine populatie waardoor de studie niet werd geïncorporeerd. Evenwel concluderen de auteurs dat de effectiviteit van 5% pix lithatracis niet onder lijkt te doen voor 0,1% betamethasonvaleraat. Aan het gebruik van teerzalven kleven de nodige nadelen, waardoor er slechts beperkt plaats is voor het gebruik ervan. Zie voor een uitgebreide bespreking van teerzalven bij eczeem de NVDV richtlijn Constitutioneel Eczeem. [Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2019]

Aanbevelingen

Lokale corticosteroiden worden sterk aanbevolen als eerste keus in de medicamenteuze behandeling van handeczeem.

Bij de keuze van het lokale corticosteroid hebben sterk werkzame (klasse 3) en zeer sterk werkzame (klasse 4) middelen de voorkeur.

Behandeling met lokale corticosteroiden moet altijd gecombineerd worden met het gebruik van indifferente middelen (zie hoofdstuk 'Indifferente middelen').

Bij aanvang wordt aanbevolen om maximaal zes weken eenmaal daags een sterk/zeer sterk corticosteroid (klasse 3-4) te gebruiken. Daarna – of eerder, op geleide van effectiviteit – wordt afgebouwd naar een onderhoudsbehandeling van twee tot drie keer per week. Indien mogelijk kan de onderhoudsfase gebaseerd worden op een intermitterend schema met de laagst mogelijke klasse die nog effectief is.

Bij hyperkeratotisch handeczeem kan overwogen worden het corticosteroid te combineren met salicylzuur vanwege het keratolytisch effect, of kan een indifferent middel met salicylzuur of ureum overwogen worden.

Indien lokale corticosteroiden bijwerkingen geven, gecontra-indiceerd zijn of indien de patiënt ondanks goede uitleg lijdt aan corticofobie, kan in de onderhoudsfase overwogen worden om in plaats van een (erg) sterk werkzaam corticosteroid over te gaan op tacrolimuszalf 0,1%, in een intermitterend schema van tweemaal per week eenmaal daags.

Literatuur

- Baskan EB, Kacar SD, Tunali S. The efficacy of topical pimecrolimus cream 1% in hand dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2005;19(2):1-412.
- Bauer, A., et al. Efficacy of pimecrolimus 1 % cream in the long term management of atopic hand dermatitis. A double-blind RCT. [German, English]. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology* 2012;10:426-432.
- Belsito DV, Fowler JF, Marks JG, Pariser DM, Hanifin J, Gomes Duarte IA, Pires MC, Cruz PD, Langley RGB, Patel P, Bush C, Thurston M, Graeber M, Cherill R. Pimecrolimus cream 1%: a potential new treatment for chronic hand dermatitis. *Cutis* 2004;73:31-38.
- Bleeker J, Anagrus C, Iversen N, Stenberg B, Cullberg Valentin K. Double-blind comparative study of Corticoderm cream + Unguentum Merck and Betnovate cream + Unguentum Merck in hand dermatitis. *Journal of Dermatological Treatment* 1989;1:87-90.
- Cherill R, Tofte S, MacNaul R, Maher T, Graeber M, Meyer K, Hanifin J. SDZ ASM 981 1% cream is effective in the treatment of chronic irritant hand dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2000;14:128.
- Christoffers WA, Coenraads PJ, Svensson Å, et al. Interventions for hand eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 26;4.
- Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arnau A, Nixon R, Sasseville D, Agner T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema--short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;1:77-85.

- Faghihi G, Iraj F, Shahingohar A, Salidat AH. The efficacy of 0.05% Clobetasol + 2.5% zinc sulphate cream vs. 0.05% Clobetasol alone cream in the treatment of the chronic hand eczema: a double-blind study. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2008;22(5): 531-536.
- Fowler JF, Fransqay AF, Jackson JM, Rohowsky N. Hydrocortisone butyrate 0.1% cream in the treatment of chronic hand dermatitis. *Cutis* 2005;75:125-131.
- Gupta AK, Shear NH, Lester RS, Baster ML, Sauder DN. Betamethasone dipropionate polyacrylic film-forming lotion in the treatment of hand dermatitis. *International Journal of Dermatology* 1993;32(11): 828-829.
- Hanifin JM, Stevens V, Sheth P, Breneman D. Novel treatment of chronic severe hand dermatitis with bexarotene gel. *British Journal of Dermatology* 2004;150(3): 545-553.
- Hill VA, Wong E, Corbett MF, Menday AP. Comparative efficacy of betamethasone/cloiquinol (Betnovate-C) cream and betamethasone/fusidic acid (Fucibet) cream in the treatment of infected hand eczema. *Journal of Dermatological Treatment* 1998;9:15-19.
- Hordinsky M, Fleischer A, Rivers JK, Poulin Y, Belsito D, Hultsch T. Efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in mild-to-moderate chronic hand dermatitis: a randomized, double-blind trial. *Dermatology* 2010;221(1): 71-77.
- Johnston GA, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Slack JA, Coulson IH, English JS, Bourke JF. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of contact dermatitis 2017. *Br J Dermatol* 2017;2:317-329.
- Jowkar F, Saki N, Mokhtarpour A, Saki MR. Comparison of fumaric acid 5% cream versus triamcinolone 0.1% cream in the treatment of hand eczema. *Acta Medica Iranica* 2014;52(7): 528-531.
- Katsarou A, Makris M, Papagiannaki K, Lagogianni E, Tagka A, Kalogeromitros D. Tacrolimus 0.1% vs mometasone furoate topical treatment in allergic contact hand eczema: a prospective randomized clinical study. *European Journal of Dermatology* 2012;22(2): 192-196.
- Kemper MPF, van der Valk PGM, Arnold WP. Effectiviteit van koolteerpasta versus betamethasonvaleraat 0,1% bij handeczeem. *NTvDV* 1998;8:289-91.
- Kircik LH, Eastman WJ, Gwazdauskas J. A randomized, double-blind phase 4 study of the efficacy and safety of ethanol-free clobetasol propionate foam, 0.05%, vs vehicle foam in the treatment of chronic hand dermatitis. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 2013;12(3): 328-334.
- Krejci-Manwaring J, McCarty MA, Camacho F, Manuel J, Hartle J, Fleischer A, Feldman SR. Topical tacrolimus 0.1% improves symptoms of hand dermatitis in patients treated with a prednisone taper. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 2008;7(7): 643-646.
- Lauriola M, Pigatto PD, Pedrelli V. A single-centre, randomized, perspective, investigator blinded, controlled trial to examine efficacy and safety of a Furpalmate-containing cream in comparison to topical corticosteroid in atopic dermatitis of hands of 40 adult patients. *EADV 2011 [abstract]*.
- Lodén M, Wirén K, Smerud KT, Meland N, Honnas H, Mork G, Lützw-Holm C, Funk J, Meding B. The effect of a corticosteroid cream and a barrier-strengthening moisturizer in hand eczema. A double-blind, randomized, prospective, parallel group clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2012;26:597-601.
- Lynde C, Guenther L, Diepgen TL, Sasseville D, Poulin Y, Gulliver W, Agner T, Barber K, Bissonnette R, Ho V, Shear NH, Toole J. Canadian hand dermatitis management guidelines. *J Cutan Med Surg* 2010;6:267-84.
- Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK; Danish Contact Dermatitis Group. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis* 2011;1:3-12.
- Moller H, Svartholm H, Dahl G. Intermittent maintenance therapy in chronic hand eczema with clobetasol propionate and flupredniden acetate. *Current Medical Research & Opinion* 1983;8(9): 640-644.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. Leidraad Dermatocorticosteroiden. Utrecht: NVDV, 2019. Online beschikbaar op www.nvdv.nl. Laatst geraadpleegd op 01-07-2019.
- Pacor ML, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Friso S, Pellitteri ME, Di Fede G, Rini GM, Corrocher R. Tacrolimus ointment in nickel sulphate-induced steroid-resistant allergic contact dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:527-531.
- Schnopp C, Remling R, Möhrenschrager M, Weigl L, Ring J, Abeck D. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002;46(1): 73-77.
- Uggeldahl PE, Kero M, Ulshagen K, Solberg VM. Comparative effect of desonide cream 0.1% and 0.05% in patients with hand eczema. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*

1986;40(5): 969-973.

- Veien NK, Olholm Larsen P, Thestrup-Pedersen K, Schou G. Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *British Journal of Dermatology* 1999;140(5): 882-886.
- Yousefi M, Barikbin B, Kamalinejad M, Abolhasani E, Ebadi A, Younespour S, manouchehrian M, Hejazi S. Comparison of therapeutic effect of topical Nigella with Betamethasone and Eucerin in hand eczema. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2013;27(12): 1498-1504.

Fototherapie

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van foto(chemo)therapie bij de behandeling van handeczeem?

Inleiding

Foto(chemo)therapie of lichttherapie is een bekende behandeling van constitutioneel eczeem en wordt ook toegepast voor handeczeem, al dan niet in deelbelichting. UV straling heeft verschillende effecten op de huid. Die effecten samen geven het resultaat van fotherapie. Ten eerste werkt fotherapie immuunsuppressief door suppressie van de antigeen-presenterende functie van de langerhanscellen en de inductie van apoptose van infiltrerende T-cellen. [Majoie 2009] Daarnaast leidt fotherapie tot een toename van de dikte van het stratum corneum, waardoor eczeemklachten mogelijk milder worden. [Jekler 1990] Ten slotte reduceert UVB en in mindere mate ook UVA de hoeveelheid van verscheidene microben op de huid, waaronder de *Staphylococcus aureus*. [Faergemann 1987]

Er zijn verschillende typen van foto(chemo)therapie. Het bekendste onderscheid bestaat uit UVA versus UVB. De golflengte van UVA is hoger dan de golflengte van UVB. UVA dringt dus dieper in de huid door. Naast deze basale indeling zijn er verschillende golflengtes van UVA en UVB beschreven, met verschillende behandelregimes. Bij de behandeling met UVA kan er met psoraleen worden gewerkt om de huid lichtgevoeliger te maken, in dit geval wordt er gesproken over PUVA. Psoraleen kan lokaal worden toegepast met trioxsaleen zoals bij bad PUVA, maar ook oraal door bijvoorbeeld het slikken van psoraleentabletten (8-Methoxypsoralen capsules).

In deze richtlijn zijn studies opgenomen met de volgende vormen van foto(chemo)therapie: breedspectrum UVB (280-315 nm), smalspectrum UVB (311-313 nm, ook bekend als TL-01 of narrowband-UVB), UVA-1 (340-400 nm), topicale en orale psoraleen plus UVA (PUVA, 315-400 nm). UVA-1 fotherapie kan worden toegepast in hoge doseringen (High Dose (HD), 130J/cm²), matige doseringen (Medium Dose (MD), 50 J/cm²) en lage doseringen (Low Dose (LD), 10J/cm²).

Behandeling van handeczeem met oppervlakkige röntgenstraling is ook beschreven in met name oudere studies, maar dit wordt inmiddels als obsoleet beschouwd en wordt niet meegenomen in deze richtlijn. Ioniserende straling is uit de gratie geraakt nadat het geassocieerd is met een hogere incidentie van non-melanoma huidkanker. [Frentz 1989] Gebruik van ioniserende straling in de behandeling van handeczeem wordt daarom afgeraden.

Methoden (zoeken en selecteren)

Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), observationele, niet-gerandomiseerde studies en retrospectieve evaluatie studies, werden geselecteerd op toepasbaarheid na een uitvoerige zoekopdracht in EMBASE, MEDLINE en Cochrane. Daarbij werd de zoekstrategie van de Cochrane review van Christoffers *et al.* gebruikt voor RCT's over handeczeem en therapie (zoekstrategie t/m 2016). [Christoffers 2019] Deze zoekstrategie is opnieuw verricht op 07-06-2017. De zoekopdracht naar observationele studies is verricht op 9 oktober 2017 met een zoekdatum van 2007 t/m 2017. Voor deze uitgangsvraag werd geselecteerd op studies over foto(chemo)therapie en lichttherapie. Beide zoekstrategieën zijn toegevoegd als bijlage 2. De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde studies werden overzichtelijk weergegeven als 'karakteristieken en resultaten van geïnccludeerde studies' zie bijlage 3.

Voor de beoordeling van de kwaliteit werd in dit hoofdstuk gebruik gemaakt van de EBRO-methode. In de verantwoording van deze richtlijn is meer informatie en uitleg over deze methode te vinden. Voor de aanbevelingen werden, in verband met het kleine aantal beschikbare publicaties, ook alle open, niet-gerandomiseerde studies naar het effect van lichttherapie bij handeczeem bestudeerd. Deze open studies werden, in tegenstelling tot de RCT's, niet allemaal systematisch beoordeeld op kwaliteit.

Resultaten

Er werden in totaal 893 studies gevonden op basis van de zoekstrategie naar RCT's voor handeczeem en 1222 studies binnen de zoekstrategie naar observationele studies. Er zijn uiteindelijk 14 studies geïnccludeerd op basis van bovenstaande inclusie en exclusie criteria. Er werden zeven studies geëxcludeerd. Een overzicht van de resultaten wordt gegeven in de bijlage 3. In totaal zijn er 11 gerandomiseerde studies met 468 patiënten met handeczeem geselecteerd. Ondanks dat fototherapie wijdverbreid wordt toegepast voor de behandeling van handeczeem, is de hoeveelheid RCT's beperkt en van wisselende kwaliteit. De oudere studies bevatten vaak een links-rechts vergelijking, zijn relatief klein en hebben verschillende tekortkomingen als gekeken wordt naar de kwaliteit van de studies (blinding, randomisatie, etc). Er is echter de laatste jaren weer hernieuwde aandacht voor fototherapie als behandeloptie voor handeczeem.

De meeste studies vergelijken UVB en UVA onderling of met een placebobehandeling. Slechts één studie vergeleek het effect van fototherapie met een andere behandeloptie, namelijk topicale corticosteroiden. Daarnaast zijn er drie retrospectieve, observationele studies geïdentificeerd. Deze studies includeerden in totaal 189 patiënten die behandeld werden met fototherapie voor een willekeurige dermatose. De retrospectieve studies includeerden in totaal 89 patiënten met een vorm van handeczeem, maar hiervoor waren niet altijd separate data beschikbaar.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

UVB versus placebo

In drie studies werd de effectiviteit van UVB therapie onderzocht in vergelijking met placebo. [Bayerl 1999; Rosén 1987; Sjövall 1987] Deze studies verschillen erg in design, waardoor het niet mogelijk is de resultaten te poolen.

Bayerl *et al.* vergeleken een draagbare UVB unit thuis met niet gespecificeerde behandeling (waarschijnlijk topicale corticosteroiden) in 48 patiënten met arbeidsgerelateerd handeczeem. [Bayerl 1999] De UVB-groep behandelde de handen vijf dagen per week gedurende acht weken volgens een standaard behandelingschema. Er werd gebruik gemaakt van een observer-rated schaal waarin symptomen van handeczeem werden gescoord (erythem, excoriaties, lichenificatie, fissuren, infectie, squamae en jeuk). Na acht weken was in beide groepen een verbetering zichtbaar betreffende het transepidermaal waterverlies, maar er was geen evidente verbetering zichtbaar in klinische symptomen behoudens de lichenificatiecomponent ($p=0,0052$). Vervolgens keken de auteurs nog naar subgroepen en concludeerden dat bij mild handeczeem UVB meer effect heeft op de afname van het aantal blaasjes en excoriaties dan placebo. Deze data is echter niet reproduceerbaar en de sample size was niet berekend. In beide groepen hadden twee patiënten een exacerbatie. Nadeel van deze studie is dat het een kleine, korte studie is zonder follow-up, waarbij de patiënten en de beoordelaars niet geblindeerd waren. Daarnaast worden uitspraken op zeer kleine subgroepen (mild handeczeem) gedaan. Slechts 36/48 deelnemers maakten de studie af.

Sjövall *et al.* voerden een RCT uit met drie armen onder patiënten met handeczeem: lokale UVB van de handen versus placebo-belichting van de handen versus belichting van UVB op het hele lichaam. [Sjövall 1987] In totaal werden 18 deelnemers (6 per groep) vier keer per week gedurende 8 weken belicht. Hierbij werd een zelfgemaakte schaal toegepast met 3 punten: 0=verslechtering/onveranderd, 1=verbetering, 2=remissie. Alle deelnemers in de groep waarbij het hele lichaam UVB kreeg, bereikten remissie. In de groep met lokale UVB bereikten twee patiënten remissie en in de placebogroep slechts één. Hiermee was het effect van lokale UVB vergelijkbaar met placebo (RR 2,00, 95% BI 0,26 – 15,62), en UVB op het gehele lichaam vergelijkbaar met lokale UVB (RR 2,20, 95% BI 0,83 – 5,84).

Drie maanden na de studie werd de deelnemers een vragenlijst opgestuurd met de vraag of zij nog steeds in remissie waren. In de lokale UVB groep waren twee patiënten nog steeds in remissie en de overige drie kregen binnen 1-12 weken (mediaan vijf weken) een terugval. De

patiënten waarbij het hele lichaam belicht was, kregen allemaal binnen 3-10 weken een terugval (mediaan zes weken). De patiënt in de placebogroep die complete remissie bereikte, kreeg na drie weken een terugval. Dit was niet statistisch significant verschillend tussen de groepen. Opgemerkt dient te worden dat dit slechts een zeer kleine studie is (n=18), welke enkele methodologische tekortkomingen had met name in het randomisatieproces en de blinding.

De RCT van Rosén *et al.* bevat meerdere onderdelen en vergeleek orale PUVA en met placebo en met UVB in 35 deelnemers met een links-rechts design, gecombineerd met een parallelle studie. [Rosén 1997] Behandeling duurde 12 weken, maar er werd eerder gestopt wanneer complete remissie was bereikt. Voor de vergelijking UVB versus placebo werd de ene hand belicht met UVB en de andere hand met placebo-belichting in 17 deelnemers (1 drop-out). De onderzoeker scoorde hierbij op een zelfgemaakte schaal van 0-3 de ernst van roodheid, schilfering, blaasjes, infiltratie en fissuren. Complete remissie werd niet bereikt, maar aanzienlijke verbetering werd gezien in 7/16 van de UVB behandelde handen versus 4/16 van de placebo handen (niet significant). Een reductie in ernst van 51% werd gezien aan de UVB kant, tegenover een reductie van 37% in de placebo kant (niet significant). Na afloop van de studie werden de patiënten voor een onbekende tijd nog gevolgd. In de PUVA groep kregen 9/14 patiënten een exacerbatie na 1-8 maanden (gemiddeld drie maanden). Deze kleine studie wordt quasi-gerandomiseerd beschouwd door de manier waarop patiënten zijn ingedeeld. De behandelduur wisselde sterk tussen patiënten waardoor conclusies over ontstaan van een exacerbatie lastig te interpreteren zijn.

UVB versus bad PUVA

De RCT van Sezer *et al.* vergeleek lokale smalspectrum UVB met lokale PUVA drie keer per week in een links-rechts studie in 15 patiënten gedurende negen weken, met drie drop-outs. [Sezer 2007] Twee van de 12 handen behandeld met UVB bereikten remissie versus één van de 12 met PUVA (RR 2,00, 95% BI 0,21 – 19,23). In beide groepen verbeterde de ernst van het handeczeem met ongeveer 75% gescoord met de mean total clinical score, waarbij de mate van roodheid, schilfering, induratie, fissuren en jeuk wordt gescoord op een 4-puntsschaal. In beide groepen werd significante klinische vooruitgang gezien in 9/12 handen zonder significante verschillen tussen beide groepen. Een exacerbatie trad op bij vier handen uit de UVB groep en zes handen in de PUVA groep tijdens de follow-up periode van tien weken. Het betreft hier een zeer kleine studie waarbij het onduidelijk is of/hoe de deelnemers en onderzoekers geblindeerd waren en hoe de allocatie plaatsvond.

In de recente pilotstudie van Brass *et al.* werd lokale bad PUVA twee keer per week vergeleken met smalspectrum UVB twee keer per week in 60 patiënten gedurende 12 weken. [Brass 2018] Hierbij werd gebruik gemaakt van de mTLSS (modified Total Lesion Symptom Score) en een PGA. Zes van de 30 deelnemers in de smalspectrum UVB groep verbeterden na 12 weken vergeleken met 12/30 deelnemers uit de PUVA groep. Dit was geen significant verschil (RR 0,50, 95% BI 0,22 – 1,16). Het betreft hier een solide opgezette, kleine pilotstudie, met een relatief grote drop-out (17/60).

De eerder genoemde studie van Rosén *et al.* vergeleek tevens orale PUVA met UVB in een studie van 12 weken. [Rosén 1987] Alle handen die belicht werden met PUVA bereikten complete remissie (14/14), tegenover geen in de UVB groep (0/16). Remissie of aanzienlijke verbetering werd significant vaker bereikt in 14/14 van de PUVA handen versus 7/16 van de UVB handen (RR 2,19, 95% BI 1,27 – 3,77).

Orale PUVA versus placebo

De eerder beschreven studie van Rosén *et al.* vergeleek tevens orale PUVA met placebo. [Rosén 1987] Alle 14 deelnemers uit de PUVA groep bereikten complete remissie (14/14), tegenover 5/14 in de placebogroep. De handen in de PUVA groep verbeterden 92% in een

zelf gemaakt scoringssysteem, tegenover 49% in de onbehandelde groep ($p < 0,001$; paired t-test).

Orale PUVA versus bad PUVA

De RCT van Van Coevorden *et al.* vergeleek orale PUVA in de thuissetting met bad PUVA met trioxsaleen in het ziekenhuis gedurende tien weken in 158 deelnemers. [Van Coevorden 2004] Uitkomstmaten waren observer-rated ernst van het handeczeem gebaseerd op totaalscores voor roodheid, schilfering, blaasjes, infiltratie, fissuren, jeuk en pijn. In de orale PUVA thuisgroep verbeterde 56/78 (72%) deelnemers, tegenover 49/80 (61%) deelnemers in de bad PUVA-groep. Beide groepen verbeterden aanzienlijk, maar er was geen verschil tussen de groepen: een reductie van 3,3 punten in de orale PUVA groep en 2,5 punten in de bad PUVA-groep op de totale ernst score (RR 0,80, 95% BI -0,33 – 1,93). Tevens werd er gekeken naar de kosten voor de deelnemers en de tijd die deelnemers van hun werk vrij moesten nemen, waaruit bleek dat patiënten die thuis behandelden met orale PUVA significant lagere kosten hadden en minder afwezig waren op hun werk. Na afloop werden de patiënten nog 8 weken gevolgd. De gemiddelde ernst van het handeczeem veranderde tijdens de follow-up niet binnen en tussen beide groepen, echter individuele patiënten ondervonden wel forse verbetering of juist verergering van hun klachten na het staken van de behandeling. De RCT van Van Coevorden *et al.* is een relatief grote studie met weinig methodologische tekortkomingen, behoudens het feit dat gezien het studiedesign (thuis versus ziekenhuis) blinding niet mogelijk was.

Tzaneva *et al.* vergeleek orale PUVA met 8-Methoxypsoralen capsules in 14 deelnemers met bad PUVA middels badjes met 8-Methoxypsoralen in 13 deelnemers drie tot vier keer per week gedurende maximaal 20 weken. [Tzaneva 2009] Hierbij werd gebruik gemaakt van een investigator-rated reductie in ernst van een zelfgemaakte eczeemscore waarbij de uitgebreidheid en intensiteit van roodheid, infiltratie, blaasjes en schilfering werden gescoord. De gemiddelde ernst van het handeczeem verbeterde van 10,8 naar 2,1 in de orale PUVA groep en van 11,5 naar 3,7 in de bad PUVA-groep ($p=0,67$). Vesiculeus handeczeem verbeterde aanzienlijk meer dan hyperkeratotisch handeczeem ($p=0,048$). De DASI (Dyshidrotic Eczema Area and Severity Index) verbeterde van 9,6 naar 1,5 middels orale PUVA en van 11,3 naar 2,0 met bad PUVA (niet significant verschillend tussen beide groepen, $p=0,64$). De studie van Tzaneva *et al.* is een van de weinige studies met een lange follow-up: patiënten werden gevolgd totdat zij een exacerbatie ondervonden tot een maximum van 40 maanden. In totaal werden zeven patiënten met hyperkeratotisch en zeven met vesiculeus handeczeem gevolgd. Drie van de zeven met vesiculeus handeczeem kregen een exacerbatie na gemiddeld 7,3 maanden. In de hyperkeratotische groep kregen 6/7 patiënten een exacerbatie na gemiddeld 6,7 maanden.

Topicale PUVA versus UVA zonder psoraleen

Grattan *et al.* vergeleken in een RCT met een links-rechts design topicale PUVA (methoxypsoraleen) met UVA zonder psoralenen gedurende 16 weken. [Grattan 1991] In totaal werden 15 deelnemers met vesiculeus handeczeem geïnccludeerd. De VAS voor jeuk verbeterde in beide groepen zonder significante verschillen tussen beide groepen. Na een onbekende follow-up periode kregen de deelnemers een vragenlijst, waarvan negen patiënten de vragenlijst na gemiddeld 11,6 maanden terug stuurden. Vier patiënten waren nog in complete remissie, waarbij een patiënt geen enkele therapie meer gebruikte. De overige patiënten hadden een exacerbatie gehad, waarbij drie patiënten minder klachten hadden aan de PUVA kant, een aan de UVA kant en een patiënt had aan beide handen evenveel klachten. Het betreft hier een zeer kleine studie met een relatief lange behandelduur van 16 weken en een onduidelijke follow-up duur.

UVA-1 versus topicale PUVA

Adams *et al.* vergeleken in een links-rechts studie UVA-1 met topicale PUVA in 15 deelnemers met chronisch recidiverend vesiculeus handeczeem drie keer per week

gedurende vijf weken. [Adams 2007] De gemiddelde DASI daalde na vijf weken van 14 naar 3 in de UVA-1 handen en in de topicale PUVA groep van 14 naar 6 (niet significant verschillend). Opgemerkt dient te worden dat de studie van Adams niet geblindeerd was, slechts 15 deelnemers had met een drop-out van vier en slechts vijf weken duurde.

UVA-1 versus placebo

Polderman *et al.* vergeleken in een drie weken durende RCT UVA-1 met placebo in 15 patiënten met vesiculeus handeczeem. [Polderman 2003] De VAS-jeuk verbeterde significant in de UVA-1 groep vergeleken met de placebogroep met een gemiddeld verschil van 3,68 punten (95% BI 1,25 – 6,11). De DASI verbeterde in de UVA-1 groep met gemiddeld 8,67 punten (95% BI 4,95 – 12,39), maar verslechterde zelfs licht in de placebogroep met -0,38 punten (95% BI -5,75 – 4,98). Nadien werden de patiënten nog zes weken gevolgd, waarbij het gebruik van topicale corticosteroiden was toegestaan. De gemiddelde DASI score toonde echter nog altijd een verbetering van 10,85 punten (SD 6,35) zes weken na het staken van de behandeling. De studie heeft weinig methodologische tekortkomingen, maar er werd slechts drie weken behandeld in een kleine studiegroep (n=15).

UVA-1 versus topicale corticosteroiden

Said *et al.* vergeleken in 47 deelnemers met chronisch vesiculeus handeczeem topicale UVA-1 drie keer per week met bètamethasonvaleraat 0,1% crème tweemaal daags gedurende zes weken. [Said 2010, 2011] Na 3, 6 en 12 weken verbeterden de DASI-scores in beide groepen significant ten opzichte van de baseline, maar er was geen statistisch verschil tussen beide groepen. In de UVA-1 groep was een grotere verbetering in DASI-score voor jeuk vergeleken met de corticosteroiden groep. De conclusie van de onderzoekers was dat bètamethasonvaleraat crème en UVA-1 vergelijkbaar zijn wat betreft effectiviteit in vesiculeus handeczeem. Dit betreft echter twee abstracts over dezelfde studie met slechts beperkte informatie.

Observationele studies

In de retrospectieve studie van Bretterklieber *et al.* werden 79 patiënten met therapieresistente huidziekten aan de handpalmen en voetzolen (waaronder 38 handeczeempatiënten) behandeld met bad PUVA drie keer per week. [Bretterklieber 2012] Een goede klinische respons, gedefinieerd als meer dan 50% reductie van huidafwijkingen, werd gevonden bij 17/22 patiënten met hyperkeratotisch handeczeem en bij 8/16 patiënten met vesiculeus handeczeem. Gemiddeld waren hiervoor 23 behandelingen nodig met een cumulatieve dosis van 39J/cm².

Jensen *et al.* analyseerde retrospectief 94 patiënten die tussen 2008 en 2010 meer dan tien behandelingen met of bad PUVA of smalspectrum-UVB (TL-01) therapie kregen en in totaal werden 121 behandelingsperiodes geïncorporeerd. [Jensen 2012] Zeventwintig patiënten hadden hyperkeratotisch handeczeem en 22 patiënten vesiculeus handeczeem. In 45/121 (37%) van de behandelingen werd er een goed resultaat bereikt (complete remissie) en in 76/121 (63%) was het effect adequaat (meer dan 75% verbetering). Aparte resultaten voor de handeczeempatiënten zijn echter niet beschikbaar.

In de retrospectieve observationele studie van Kuhl *et al.* werden 16 patiënten met dermatosen aan de handen en voeten onderzocht die minstens twee maanden behandeld waren met smalspectrum-UVB in deelbelichting. [Kuhl 2008] Acht patiënten hadden handeczeem, waarbij twee patiënten complete remissie bereikten en twee patiënten meer dan 75% verbetering. Slechts een handeczeempatiënt reageerde niet op de smalspectrum-UVB.

Bijwerkingen

In de geïncludeerde studies zijn geen ernstige bijwerkingen van de fotherapie beschreven. Een droge huid werd een enkele keer gemeld als bijwerking. [Sezer 2007] Roodheid werd in meerdere studies beschreven zoals in de studie van Brass *et al.* waarbij erytheem in negen deelnemers in de lokale PUVA groep werd beschreven en niet bij smalspectrum UVB (RR 0,05, 95% BI 0,00 – 0,87, p=0,0005). [Brass 2018] Ook in de studie van Polderman *et al.* werd erytheem gemeld. [Polderman 2003]

Verbranding kwam zowel voor in studies met UVB [Bayerl 1999, Rosén 1987] als in studies met PUVA of UVA. [Rosén 1987, Grattan 1991, van Coevorden 2004, Adams 2007]

Hyperpigmentatie werd alleen beschreven in studies met PUVA [Sezer 2007, Rosén 1987] en UVA-1 [Said 2010], niet in studies met UVB.

Naast de belichting zelf, geven ook de adjuvans kans op bijwerkingen. Topicale psoralenen gaven een enkele keer toename van jeukklachten zoals beschreven door Adams *et al.*

[Adams 2007] Systemische bijwerkingen van orale PUVA werden regelmatig beschreven, waaronder misselijkheid, [Tzaneva 2009, Rosén 1987, van Coevorden 2004] en duizeligheid of hoofdpijn. [Tzaneva 2009] Voor sommige deelnemers was dit een reden om deelname te staken. [van Coevorden 2004]

Naast de hierboven genoemde bijwerkingen zoals verbranding en hyperpigmentatie, zijn er wisselende rapporten over het ontwikkelen van niet-melanoom huidkanker door fotherapie. [Hearn 2008, Archier 2012] Voor UVB en PUVA wordt aanbevolen terughoudend te zijn met de hoeveelheid behandelcycli en de cumulatieve dosis goed te registreren. [Archier 2012] In de richtlijn psoriasis van de NVDV wordt aanbevolen de levenslange cumulatieve UVA-dosis te beperken tot 1000 J/cm² (150-200 behandelingen). [NVDV Richtlijn Psoriasis 2017] Voor handeczeem ontbreken veiligheidsdata omtrent de maximale cumulatieve dosis.

Samenvatting

In totaal werden er 11 RCT's gevonden naar de effectiviteit van UVB, UVA-1 en PUVA bij handeczeem met verschillende designs. Over het algemeen verbeterde het handeczeem, dit was het meest evident in studies met PUVA en UVA-1. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de geïncludeerde studies kleine aantallen patiënten bevatten, vaak relatief kort duren en verscheidene tekortkomingen in het design hebben, zoals het ontbreken van blinding of een adequate randomisatieprocedure. Ook werd er over het algemeen niet gestratificeerd op ernst van het handeczeem binnen de studies. Wanneer de geïncludeerde studies een follow-up hadden, was dit over het algemeen slechts kort. Hierdoor is het niet mogelijk een uitspraak te doen over het lange termijn effect van fotherapie. Een substantieel deel van de patiënten ondervond een exacerbatie na het staken van de fotherapie, maar er zijn ook patiënten waarbij de klachten in remissie blijven na een fotherapie behandeling van enkele weken.

Conclusies - EBRO

Niveau 3	Fotherapie is een effectieve behandeling voor handeczeem, waarbij PUVA en UVA-1 het meest effectief lijken. <i>B Brass 2015 C Sezer 2007, Rosén 1987, Adams 2007, Polderman 2003, Grattan 1991, Said 2010</i>
Niveau 3	In de huidige studies wordt weinig gedifferentieerd naar type handeczeem. Vesiculeus handeczeem lijkt goed te reageren op PUVA. <i>C Tzaneva 2009, Grattan 1991, Adams 2007, Polderman 2003, Said 2010</i>
Niveau 4	Kwalitatief goede studies naar de verschillende vormen van fotherapie of het vergelijken van fotherapie met andere behandelopties ontbreken. <i>D Mening werkgroep</i>

Niveau 4	<p>Studies over fotherapie voor de behandeling van kinderen met handeczeem ontbreken.</p> <p><i>D Mening werkgroep</i></p>
-----------------	--

Overige overwegingen

Op basis van de geïnccludeerde studies kan geen uitspraak worden gedaan over de behandel frequentie van fotherapie. Tevens is er onvoldoende evidence-based bewijs om fotherapie te prefereren boven systemische therapie of topicale therapie, aangezien er geen vergelijkende studies zijn gevonden. Wellicht kan een nog lopende, Britse studie (ISRCTN80206075) hier meer uitkomst over geven. In deze studie wordt alitretinoïne 30 mg vergeleken met lokale bad PUVA twee keer per week gedurende 12-24 weken in ruim 500 patiënten met chronisch handeczeem.

Op basis van de gevonden literatuur kan er geen voorkeur worden gegeven voor bad-PUVA of gel-PUVA. In de dagelijkse praktijk bepalen het klinische beeld, in combinatie met de ervaring van de behandelend arts en de beschikbaarheid van de middelen de keuze voor type PUVA behandeling.

Er zijn geen studies gevonden naar re-PUVA, een behandeling waarbij acitretine gecombineerd wordt met PUVA. De werkgroep is van mening dat gezien de zeer beperkte evidence voor acitretine (zie hoofdstuk Systemische therapie) en de belasting van PUVA behandeling gecombineerd met systemische therapie, re-PUVA geen plaats verdient in de standaardbehandeling van handeczeem. In uiterst therapieresistente gevallen kan re-PUVA overwogen worden.

In de beschreven studies kreeg een substantieel deel van de patiënten na het staken van de fotherapie een terugval. Fotherapie kan hierdoor gezien worden als een tijdelijke behandeling. De behandeling kan echter wel zeer nuttig en effectief zijn. Voorbeeld van patiëntengroepen die in het bijzonder gebaat kunnen zijn bij de behandeling met lichttherapie zijn patiënten met een corticofobie of met een contra-indicatie voor systemische medicatie. Fotherapie kan een tussenstap in de behandeling zijn voordat op systemische therapie wordt overgegaan.

Fotherapie is intensief, en met name UVA-1 en bad PUVA zijn tijdrovend. De keuze voor fotherapie vergt daarom een gemotiveerde, goed geïnstrueerde patiënt. Patiënten moeten voor de start van de behandeling goed voorgelicht worden over de te verwachten behandelduur, maar er dient ook besproken te worden dat het een tijdelijke behandeling betreft met kans op recidief. Daarnaast dient de patiënt therapietrouw te zijn en zich aan het behandelingschema te houden.

Fotherapie wordt over het algemeen als minder intensief ervaren door patiënten wanneer het thuis gegeven wordt. De studie van Van Coevorden *et al.* nam naast de effectiviteit van de behandeling de impact van de behandeling en de reiskosten mee. [Van Coevorden 2004] Naast de reistijd, maakt de patiënt ook onkosten door bijvoorbeeld de afwezigheid van het werk. Van Coevorden *et al.* toonden aan dat orale PUVA thuis aanzienlijk minder verzuim tot gevolg had en ook resulteerde in minder reiskosten. Echter het heeft niet de voorkeur van de werkgroep om in de thuissetting orale PUVA te geven met verscheidene potentiële systemische bijwerkingen (misselijkheid, fotosensitiviteit) om slechts de handen lokaal te behandelen. Andere studies hebben aangetoond dat thuisbelichting (in psoriasis) veilig, relatief goedkoop en patiëntvriendelijker is. [Hum 2018, Nolan 2010] Nadeel is wel dat er geen professionele begeleiding is. Gegevens over de effectiviteit van thuisbelichting bij handeczeem zijn echter zeer beperkt en ontbreken bijvoorbeeld ook voor constitutioneel eczeem. Om hier een gefundeerde uitspraak over te kunnen doen, zijn meer studies nodig.

Aanbevelingen

Op basis van de beperkte huidige literatuur beveelt de werkgroep PUVA (en UVA-1) aan boven UVB voor de behandeling van patiënten met handeczeem.
--

Literatuur

- Adams S, Beyerl C. Mittel-Dosis-UVA-1- und locale PUVA-Therapie beim dyshidrosiformen Handekzem – eine prospective randomisierte Studie. *Akt Dermatol.* 2007;33:142-145.
- Archier E. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 May;26 Suppl 3:22-31.
- Bayerl C, Garbea A, Peiler D, Rzyany B, Allgäuer T, Kleesz P, Jung EG, Frosch PJ. Pilotstudie zur Therapie des beruflich bedingten Handekzems mit einer neuen tragbaren UVB-Bestrahlungseinheit. *Akt. Dermatol.* 25 (1999) 302-305.
- Brass D, Fouweather T, Stocken DD, Macdonald C, Wilkinson J, Lloyd J, et al. An observer-blinded randomized controlled pilot trial comparing localized immersion psoralen-ultraviolet A with localized narrowband ultraviolet B for the treatment of palmar hand eczema. *Br J Dermatol.* 2018;179(1):63-71.
- Bretterklieber A, Legat FJ, Wolf P, Hofer A. Retrospective long-term follow-up in patients with chronic palmoplantar dermatoses after good response to bath PUVA therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(11):814-8.
- Christoffers WA, Coenraads PJ, Svensson Å, et al. Interventions for hand eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 26;4.
- Faergemann J, Larkö O. The effect of UV light on human skin microorganisms. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1987;67:69-72.
- Frentz G. Grenz ray-induced nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Sep;21(3 Pt 1):475-8.
- Grattan CE, Carmichael AJ, Shuttleworth GJ, Foulds IS. Comparison of topical PUVA with UVA for chronic vesicular hand eczema. *Acta Derm Venereol.* 1991;71(2):118-22.
- Hearn RM. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(4):931-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08776.x.
- Hum M, Kalia S, Gniadecki R. Prescribing Home Narrowband UVB Phototherapy: A Review of Current Approaches. *J Cutan Med Surg.* 2018 Sep 15:1203475418800947. doi: 10.1177/1203475418800947. [Epub ahead of print]
- Jekler J, Larkö O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:49-53.
- Jensen L, Stensgaard A, Andersen KE. Psoralen plus ultraviolet A (PUVA) soaks and UVB TL01 treatment for chronic hand dermatoses. *Dermatol Reports.* 2012;4(1):e3.
- Kuhl JT, Davis MD, McEvoy MT. Narrowband ultraviolet-B phototherapy for hand and foot dermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008;24(3):152-3.
- Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:77-84.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Psoriasis. Utrecht: NVDV, 2017. Online beschikbaar op www.nvdv.nl.
- Nolan BV1, Yentzer BA, Feldman SR. A review of home phototherapy for psoriasis. *Dermatol Online J.* 2010 Feb 15;16(2):1
- Polderman MC, Govaert JC, le Cessie S, Pavel S. A double-blind placebo-controlled trial of UVA-1 in the treatment of dyshidrotic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(6):584-7.
- Rosen K, Mobacken H, Swanbeck G. Chronic eczematous dermatitis of the hands: a comparison of PUVA and UVB treatment. *Acta Derm Venereol.* 1987;67(1):48-54.
- Said NH, Lim KS, Chong WS, Theng CTS. A comparative study of ultraviolet light a1 phototherapy versus betamethasone valerate 0.1% cream for chronic vesicular hand eczema. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* 2010;39(11 Suppl 1):S354.
- Said NH, Lim KS, Chong WS, Theng CTS. A comparative study of ultraviolet light a1 phototherapy versus betamethasone valerate 0.1% cream for chronic vesicular hand eczema. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* 2011; 40(11 SUPPL. 1):S28.
- Sezer E, Etikan I. Local narrowband UVB phototherapy vs. local PUVA in the treatment of chronic hand eczema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(1):10-4.
- Sjovall P, Christensen OB. Local and systemic effect of UVB irradiation in patients with chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol.* 1987;67(6):538-41.

- Tzaneva S, Kittler H, Thallinger C, Honigsmann H, Tanew A. Oral vs. bath PUVA using 8-methoxypsoralen for chronic palmoplantar eczema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009;25(2):101-5.
- Van Coevorden AM, Kamphof WG, van Sonderen E, Bruynzeel DP, Coenraads PJ. Comparison of oral psoralen-UV-A with a portable tanning unit at home vs hospital-administered bath psoralen-UV-A in patients with chronic hand eczema: an open-label randomized controlled trial of efficacy. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1463-6.

Systemische therapie

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van systemische middelen bij de behandeling van patiënten met mild tot ernstig chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?

Subvragen

- Wat is de effectiviteit van acitretine bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?
- Wat is de effectiviteit van alitretinoïne bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?
- Wat is de effectiviteit van azathioprine bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?
- Wat is de effectiviteit van ciclosporine-A bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?
- Wat is de effectiviteit van methotrexaat bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?

Inleiding

In dit hoofdstuk worden de verschillende systemische middelen voor patiënten met handeczeem besproken. Enkel de middelen waar ten tijde van het schrijven van deze richtlijn literatuur voor beschikbaar was zijn meegenomen. Dit zijn acitretine, alitretinoïne, azathioprine, ciclosporine-A en methotrexaat. Alitretinoïne is geregistreerd voor de behandeling van ernstig chronisch handeczeem. Voor alitretinoïne is dan ook de meeste literatuur beschikbaar. Van alle andere genoemde middelen is off-label gebruik beschreven. Het laboratoriumonderzoek bij systemische middelen voor patiënten met handeczeem is afgestemd met de richtlijn Constitutioneel Eczeem en Psoriasis. [NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2019, NVDV Richtlijn Psoriasis 2017]

De werkgroep raadt continue of chronisch intermitterend gebruik van orale corticosteroiden bij patiënten met chronisch handeczeem af. Orale corticosteroiden kunnen wel overwogen worden als kortdurende (2-3 weken) acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties of als overbruggende therapie naar een traag werkend niet-steroïde immuunmodulerend middel (behandeleffect na 8-12 weken), zoals azathioprine en methotrexaat.

In dit hoofdstuk bespreken we de effectiviteit en veiligheid van de bovengenoemde middelen voor de behandeling van handeczeem, gebaseerd op de resultaten van de geïnccludeerde studies. Middels de GRADE-methode is de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald. Zie voor de uitwerking van de GRADE beoordeling bijlage 3. Voor elk middel komen, voor zover in de geselecteerde studies gerapporteerd, de vooraf opgestelde uitkomstmaten terug in de conclusies. Voor continue uitkomstmaten is gekozen voor het gemiddelde verschil (mean difference) tussen de interventie-groep en de placebogroep; voor dichotome uitkomstmaten de risk ratio.

Specifieke instructies voor gebruik zijn per systemisch middel terug te vinden. Deze teksten zijn gebaseerd op de SmPC teksten van de middelen, waarbij de instructies (voor zover mogelijk) uniform zijn met de adviezen in de NVDV richtlijnen Psoriasis en Constitutioneel Eczeem. [NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2019, NVDV Richtlijn Psoriasis 2017] Informeer bij start van systemische therapie de huisarts van de patiënt vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie.

Methoden (zoeken en selecteren)

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is de volgende PICO opgesteld:

- P: patiënten met matig tot chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroïden van een hoge klasse
I: systemische middelen (alitretinoïne, acitretine, azathioprine, ciclosporine-A, methotrexaat)
C: placebo, geen behandeling, ander middel
O: zie hieronder

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt en hanteerde de in de studies gebruikte definities, waarbij de indeling van effectiviteit en veiligheid wordt aangehouden in de tekst:

- Ziekte ernst beoordeeld door patiënt:
Verbetering vanaf baseline tijdens behandeling na minimaal 12 weken. Bijvoorbeeld proportie patiënten waarbij verbetering optreedt op basis van de uitkomst van de studie in PaGA.
- Ziekte ernst beoordeeld door studiepersoneel:
Verandering vanaf baseline tijdens behandeling na minimaal 12 weken. Bijvoorbeeld proportie patiënten waarbij verbetering optreedt op basis van uitkomst studie in PGA.
- Kwaliteit van leven:
Verandering vanaf baseline na minimaal 12 weken. Bijvoorbeeld door middel van de uitkomstmaat DLQI.
- Bijwerkingen:
Proportie patiënten dat voortijdig (voor het einde van de studie) stopt met de studie/het middel vanwege bijwerkingen of proportie patiënten (%) met bijwerking dat zorgt voor actie zoals dosisreductie of extra medicatie.
- Terugval na staken van de behandeling:
Proportie patiënten met terugval op enig tijdstip.

Zoekstrategie

Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), observationele, niet-gerandomiseerde studies en retrospectieve evaluatiestudies werden geselecteerd op toepasbaarheid na een uitvoerige zoekopdracht in EMBASE, MEDLINE en de Cochrane library. Daarbij werd de zoekstrategie van de Cochrane review van Christoffers *et al.* gebruikt voor RCT's over handeczeem en therapie (zoekstrategie t/m 2016). [Christoffers 2019] Deze zoekstrategie is opnieuw verricht op 07-06-2017. De zoekopdracht naar observationele studies is verricht op 9 oktober 2017 met een zoekdatum van 2007 t/m 2017. Voor deze uitgangsvraag werd geselecteerd op studies over systemische behandelmethodes. Beide zoekstrategieën zijn toegevoegd in bijlage 2.

Resultaten

Er werden in totaal 893 studies gevonden op basis van de zoekstrategie naar RCT's voor handeczeem en 1222 studies binnen de zoekstrategie naar observationele studies. Er zijn uiteindelijk 20 studies geïnccludeerd op basis van bovenstaande inclusie en exclusie criteria. Voor de GRADE beoordeling werden geen observationele studies meegenomen. Specifieke redenen voor exclusie per studie zijn benoemd in de tabel in bijlage 4. In totaal werden zeven RCT's geïnccludeerd voor alle middelen tezamen, waarbij er alleen voor ciclosporine en alitretinoïne resultaten van studies konden worden gepoold. Voor methotrexaat zijn er geen RCT's geïnccludeerd. Vooral voor alitretinoïne is er voldoende bewijs beschikbaar en praktisch alle uitkomstmaten worden behandeld in de studies naar dit middel. Zie bijlage 3 voor een overzicht van de GRADE beoordelingen. Een overzicht van de observationele studies is tevens te vinden in bijlage 3.

Acitretine

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van acitretine bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem?

Inleiding

Acitretine is niet geregistreerd voor de behandeling van handeczeem. Het gebruik voor deze indicatie is off-label. Er is zeer beperkte evidence voor de effectiviteit van acitretine bij de behandeling van handeczeem. Daarnaast heeft acitretine een nadeling bijwerkingenprofiel vergeleken met het voor handeczeem geregistreerde retinoïd alitretinoïne (zie hieronder). [Politiek 2016a] Er is een groot verschil in teratogene werkingsduur tussen de twee middelen. Na een behandeling met alitretinoïne mag een vrouw na een maand weer zwanger worden. Bij acitretine ligt dit moment op drie jaar na het einde van het behandeling. [SmPC]

Acitretine is een retinoïd, een synthetisch afgeleide van vitamine A. Het inhibeert de expressie van pro-inflammatoire cytokinen (interleukine-6, migration inhibitory factor-related proteïne-8 en interferon-gamma). Het werkt anti-inflammatoir en antiproliferatief, resulterend in normale differentiatie van keratinocyten en normalisatie van het epitheel.

Acitretine is zeer teratogeen en is daarom absoluut gecontra-indiceerd voor zwangere vrouwen. Het wordt geadviseerd om twee anticonceptieve methoden te gebruiken tijdens het gebruik van acitretine. Het middel is niet geregistreerd voor de behandeling van handeczeem, maar wordt met name voor hyperkeratotisch handeczeem off-label voorgeschreven. [SmPC]

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Eén RCT werd geïncludeerd voor de bewijsvoering voor het gebruik van acitretine bij chronisch handeczeem. Thestrup-Pedersen *et al.* voerden een acht weken durende eenzijdig geblindeerde placebo-gecontroleerde studie uit naar acitretine 30 mg bij 29 patiënten met de klinische diagnose van hyperkeratotisch handeczeem van de palmen. [Thestrup-Pedersen 2001] Bij enkele patiënten waren de voetzolen ook aangedaan. De diagnose was gebaseerd op het hebben van één of meer van de volgende klinische symptomen: hyperkeratose, fissuren, schilfering, jeuk en roodheid. Er werd geen histologisch onderzoek verricht. Enkele patiënten hadden een gelijktijdig bestaande psoriasis (4/29 patiënten). Epicutaan allergologisch onderzoek was negatief. Er werden 14 patiënten geïncludeerd in de interventiegroep (30-76 jaar, 71% man) en 15 in de controle groep (31-67 jaar, 73% man). De effectiviteit van het middel werd bepaald op basis van een 4-puntsschaal voor de aanwezigheid van verschillende parameters (0=afwezig, 1=licht, 2=matig, 3=ernstig). De studie heeft een korte follow-up periode, een kleine sample size, de methode van randomisatie werd niet duidelijk beschreven, blinding kon niet worden gewaarborgd en de diagnose is dubieus door het gelijktijdig bestaan van psoriasis waardoor de kwaliteit van bewijs laag is.

In twee retrospectieve studies werd het effect van acitretine bij chronisch handeczeem beschreven. [O'Shea 2015, Politiek 2016a] Deze studies worden hieronder kort beschreven, maar werden niet meegenomen in de GRADE-beoordeling wegens een lage steekproefgrootte en vanwege het feit dat er geen correctie voor verstoringe variabelen werd verricht. De studies worden ook niet meegenomen in de conclusies en bij de formulering van aanbevelingen.

O'Shea *et al.* publiceerden een studie waarin negen volwassen patiënten werden behandeld met acitretine voor chronisch handeczeem (duur niet gerapporteerd) met een gemiddelde dosering van 27,46 mg/dag. [O'Shea 2015] Effectiviteit werd gemeten op een 3-puntsschaal (0=geen verandering of verslechtering; 1=verbetering van fissuren, erytheem en/of desquamatie; 2=remissie van deze symptomen). Na zes maanden bereikte 44% een bijna

volledige/volledige remissie. Dit percentage steeg door naar 100% na 12 maanden behandeling. Op dit moment waren er nog 6/9 patiënten in de studie. Bijwerkingen waren met name te zien als afwijkingen in het laboratoriumonderzoek (stijging van cholesterol, triglyceriden en leverenzymen). Verder werden haarverlies en droogheid van de huid gezien. Bijwerkingen leidden niet tot dosisreductie.

Politiek *et al.* bestudeerden retrospectief 109 patiënten met ernstig chronisch handeczeem (\geq 3 maanden bestaand) die werden behandeld met acitretine. [Politiek 2016a] Effect werd bepaald met een retrospectieve PGA (PGA1=goed effect; PGA2=matig effect; PGA3=falen van de behandeling). Patiënten met handeczeem subtypes zonder vesikels hadden het meest vaak een goed effect van de behandeling (PGA1 na drie maanden in 52,4%). In de groep patiënten met het recurrend vesiculeus subtype haalde slechts 26,7% PGA1 na drie maanden. Wanneer alle typen handeczeem samen worden genomen haalde 47,7% PGA1 na drie maanden. Drug survival percentages na 12, 24, 36 en 52 weken waren respectievelijk 74,3%, 45,5%, 33,8% en 23,2%. Belangrijkste redenen voor staken van de therapie waren bijwerkingen (droge mucosa in 12,8%) en complete remissie van het handeczeem. Meest voorkomende bijwerkingen waren droge mucosa (43,1%), hoofdpijn (11,0%), rash/jeuk (10,1%) en haarverlies (9,2%). Depressie of gerelateerde symptomen werden gerapporteerd bij vier patiënten (3,7%). De auteurs bestudeerden in deze studie ook patiënten die werden behandeld met alitretinoïne. In de acitretine groep staakte een groter aantal patiënten behandeling door bijwerkingen dan in de alitretinoïne groep. Het klinisch effect van beide therapieën was vergelijkbaar in deze studie.

Effectiviteit

Verskillende klinische symptomen werden beoordeeld tijdens de acht weken durende studie van Thestrup-Pedersen *et al.* De werkgroep heeft ervoor gekozen om de beoordeling van jeuk op te nemen als beoordeling van de ziekte ernst door de patiënt. Jeuk nam af met 41% bij gebruik van acitretine 30 mg eenmaal daags en 19% in de placebo groep. Dit verschil was niet statistisch significant.

De ziekte ernst beoordeeld door studiepersoneel werd geëvalueerd op basis van de verbetering in klinische symptomen vanaf baseline tot acht weken. Tussentijds zijn deze klinische symptomen beoordeeld bij vier weken. Hyperkeratose nam in de interventie groep af met 50% versus 14% in de controlegroep ($p < 0,005$), fissuren 67% versus 10% ($p < 0,005$), roodheid 43% versus 7%, vesikels verbeterden niet, schilfering verbeterde niet in de controlegroep, maar wel in de interventiegroep met 48% ($p < 0,005$). Door de onderzoekers werd bepaald dat de algehele reductie van klinische symptomen met 51% afnam bij gebruik van acitretine 30 mg eenmaal daags en 9% voor de placebo groep na vier weken. Dit bleef ongeveer gelijk bij acht weken bij narekenen (50% versus 10%).

De patiënt gerapporteerde kwaliteit van leven en informatie rondom terugval werden niet gerapporteerd.

Veiligheid

Geen van de patiënten viel uit tijdens de studie door bijwerkingen. De enige bijwerking die werd gerapporteerd waren droge lippen. Het is onbekend bij hoeveel patiënten dit was. Andere bijwerkingen werden niet gerapporteerd. Ook was er geen dosis verandering bij de patiënten gedurende de studie.

Bewijskracht van de literatuur

In de GRADE tabel in bijlage 3 is te vinden op welke manier de bewijskracht per uitkomstmaat is beoordeeld. De bewijskracht voor de uitkomstmaten is zeer laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (detectiebias), indirectheid wegens een korte follow-up tijd en imprecisie door het geringe aantal patiënten.

Instructies voor gebruik

Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 4. Overzicht bijwerkingen acitretine

Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Droge slijmvliezen, ontsteking van de slijmvliezen (bv. conjunctivitis, xeroftalmie) wat kan leiden tot intolerantie voor contact lenzen; neusbloeding; rhinitis; droge mond; dorst; cheilitis; jeuk; alopecia; afschilfering van de huid (over het hele lichaam, met name op de handpalmen en voetzolen); afwijkende leverfunctie testen (tijdelijke, gewoonlijk reversibele verhoging van transaminases en alkalisch fosfatase); vetzuren abnormaal (tijdens behandeling met hoge doseringen acitretine is reversibel verhoging van serum triglyceriden en serum cholesterol opgetreden, met name bij patiënten met een verhoogd risico en tijdens langdurige behandeling. Een hiermee geassocieerd risico op atherogenese kan niet worden uitgesloten als deze aandoeningen aanhouden).
Vaak ($\geq 1/100 < 1/10$)	Hoofdpijn; stomatitis; gastro-intestinale stoornis (bv. buikpijn, diarree, misselijkheid, braken); fragiele huid; plakkerige huid; dermatitis; abnormale haar textuur; brosse nagels; ontsteking van het nagelbed; erytheem; huidatrofie; gewrichtspijn; spierpijn; perifere oedeem.
Soms ($\geq 1/1.000 < 1/100$)	Duizeligheid; wazig zien; tandvleesontsteking; hepatitis; rhagaden in de huid; dermatitis met blaarvorming; lichtgevoeligheidsreactie.
Zelden ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)	Perifere neuropathie.
Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Benigne intracraniale hypertensie; nachtblindheid; ulceratieve keratitis; geelzucht; pijn in de botten; exostose (onderhoudsbehandeling kan resulteren in progressie van bestaande ruggegraatshyperostosis, met verschijning van nieuwe hyperostotische letsels en in extraskeletale calcificatie, zoals waargenomen bij langdurige systemische behandeling met retinoiden).
Niet bekend	Vulvo-vaginitis veroorzaakt door <i>Candida albicans</i> ; type 1 overgevoeligheid; gehoorstoornissen; oorsuizen; blozen; capillair lek syndroom; retinoïnezuur syndroom; smaakstoornis; rectale bloeding; pyogeen granuloom; madarose; exfoliatieve dermatitis.

Bron: SmPC tekst 2016

Dosering

In verband met de individuele verschillen in absorptie en metabolisme van acitretine dient de dosering bij elke patiënt individueel te worden vastgesteld. De capsules dienen bij voorkeur eenmaal daags tijdens de maaltijd of met wat melk te worden ingenomen.

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 0,3-0,5 mg/kg/dag (vaak overeenkomend met 25 mg (1 capsule à 25 mg) of 30 mg (3 capsules à 10 mg) per dag) gedurende twee tot vier weken. De hierop volgende onderhoudsdosering bedraagt vaak 0,5-1,0 mg/kg/dag en moet op geleide van de ernst van het klinische beeld en de bijwerkingen worden vastgesteld. De SmPC tekst van acitretine en het Farmacotherapeutisch Kompas bevelen een maximumdosering aan van 75 mg/dag.

Dosisaanpassing kan worden overwogen bij patiënten met diabetes, alcoholisme, obesitas, cardiovasculaire risicofactoren of een stoornis van het lipidenmetabolisme. Bij deze patiënten kan tijdens de behandeling eveneens een frequentere controle van lipidenwaarden of bloedglucose noodzakelijk zijn.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Zwangerschap(svens) en lactatie. Acitretine is zeer teratogeen. Adequate anticonceptie vereist bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd: laag gedoseerd progesteron ('minipil') volstaat niet als anticonceptivum.
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Ernstige nierinsufficiëntie
- Hepatitis
- Alcoholabuis
- Chronisch sterk verhoogde lipidenspiegels in het bloed (met name triglyceriden >9 mmol/l, cave acute pancreatitis)
- Overgevoeligheid voor acitretine of een van de hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor andere retinoïden

Acitretine is gecontra-indiceerd bij kinderen. [SmPC]

Relatieve contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie
- Nierinsufficiëntie
- Hyperlipidemie
- Hypervitaminose A
- Hypothyreoïdie
- Ernstige depressie, suïcidaliteit

[SmPC]

Interacties

- Tetracyclinen: verhoogde kans op benigne intracraniële hypertensie.
- Methotrexaat: verhoogde kans op hepatitis.
- Fenytoïne: toename biologische beschikbaarheid fenytoïne.
- Carbamazepine: afname biologische beschikbaarheid carbamazepine.
- Vitamine A: verhoogt toxiciteit.
- Antimycotica (azolen): levertoxiciteit.
- Statines: verhoogde kans op myotoxiciteit.
- Minipil: vermindering anticonceptief effect.
- Alcohol: verhoogde kans op vorming van etretinaat (zeer teratogeen en met een langere halfwaardetijd (ongeveer 120 dagen) dan acitretin).
- UV-straling: versterkt effect van UV-straling op de huid.
- De gevoeligheid voor bloedglucoseverlagende middelen kan afnemen of toenemen.
- Het gebruik van Sint-janskruid dient vermeden te worden gezien een mogelijke interactie met hormonale anticonceptiva. Dit maakt deze anticonceptiva minder betrouwbaar.

[SmPC]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Acitretine is zeer sterk teratogeen. Het is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Voor alle systemische retinoïden is een zwangerschapspreventieprogramma van kracht. Dit omvat voor acitretine bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd:

- Verplichting tot het verkrijgen van ondertekend informed consent.
- Vrouwen moeten ten minste één, maar bij voorkeur twee elkaar aanvullende anticonceptiemiddelen gebruiken (waaronder een barrièremiddel), ook vrouwen die niet seksueel actief zijn of waarbij sprake is van amenorroe.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptie toe te passen vanaf één maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende ten minste drie jaar na beëindiging van de behandeling.

- Zwangerschap dient te worden uitgesloten met een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling en vervolgens iedere 28 dagen tijdens de behandeling. Tevens dient elke 1-3 maanden na staken van de behandeling een zwangerschapstest te worden uitgevoerd gedurende een periode van drie jaar.

Voor mannelijke patiënten die met acitretine worden behandeld, wijzen de beschikbare gegevens - die op het niveau van blootstelling van de moeder aan het sperma en het zaadvocht worden gebaseerd - op een mogelijk minimaal risico van teratogene effecten. Toch wordt ook aan mannelijke patiënten met klem aangeraden een zwangerschap te voorkomen.

Monitoring

Bij voorschrijven van acitretine is intensieve controle door middel van laboratoriumonderzoek en monitoring van de huid noodzakelijk. De monitoring staat beschreven in onderstaande [tabel](#). De ernst van het handeczeem dient te worden bepaald middels de Photographic guide for severity of hand eczema [Coenraads 2005]. Zie [appendix 1](#) voor dit instrument.

Tabel 5. Monitoringsschema behandeling met acitretine bij handeczeem

Parameter	Bij intake	Periode in weken*			
		4	8	12	24
Photographic guide for severity of hand eczema**	x	x	x	x	x
Bloedonderzoek					
Hb, leukocyten, leukocyten differentiatie, trombocyten	x	x	Op indicatie	x	x
ALAT, γ -GT	x	x	x	x	x
Cholesterol, triglyceriden, HDL	x	x	x	x	Op indicatie
Glucose	x	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
Serum creatinine	x	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
Zwangerschapstest (urine)*	x	x	x	x	x

Afhankelijk van patiënt en eventuele co-medicatie kunnen de controles frequenter plaatsvinden.

* Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient tevens controle 5 weken na staken behandeling plaats te vinden.

** Ernst handeczeem bepalen middels Photographic guide for severity of hand eczema [Coenraads 2005]. Zie appendix 1 voor dit instrument.

NB. Bovenstaand monitoringsschema werd opgesteld op initiatief van de NVDV.

Conclusies - GRADE

Effectiviteit acitretine 30 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met ernstig chronisch handeczeem	
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: ziekte ernst beoordeeld door de patiënt</i></p> <p>Acitretine 30 mg eenmaal daags zou jeuk kunnen verminderen, maar de werkgroep is onzeker over het effect. De korte follow up duur en kleine studiepopulatie laten geen betrouwbare uitspraak toe over het effect van acitretine 30 mg op jeukvermindering.</p> <p><i>Thestrup-Pedersen 2001</i></p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: ziekte ernst beoordeeld door studiepersoneel</i></p>

	Acitretine 30 mg eenmaal daags zou de ziekte ernst van handeczeem beoordeeld op basis van klinische symptomen kunnen verminderen, maar de werkgroep is onzeker over het effect. <i>Thestrup-Pedersen 2001</i>
-	<i>Uitkomstmaat: kwaliteit van leven beoordeeld door de patiënt</i> Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de gevonden RCT. <i>Thestrup-Pedersen 2001</i>
-	<i>Uitkomstmaat: Terugval na staken van de behandeling</i> Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de gevonden RCT. <i>Thestrup-Pedersen 2001</i>
Veiligheid acitretine bij volwassen patiënten met ernstig chronisch handeczeem	
Zeer laag	<i>Proportie patiënten dat voortijdig (voor het einde van de studie) stopt met de studie/het middel vanwege bijwerkingen of proportie patiënten (%) met bijwerking dat zorgt voor actie zoals dosisreductie of extra medicatie.</i> Acitretine 30 mg eenmaal daags lijkt niet voor uitval door bijwerkingen te zorgen, maar de werkgroep is erg onzeker over het effect. <i>Thestrup-Pedersen 2001</i>

Overige overwegingen

Vanwege de zeer lage kwaliteit van bewijs en de onzekerheid over de balans tussen gewenste en ongewenste effecten acht de werkgroep het op basis van de geïnccludeerde wetenschappelijke literatuur niet mogelijk concrete aanbevelingen te doen over het voorschrijven van acitretine bij ernstig chronisch hyperkeratotisch handeczeem. Vanwege het langdurig aanhoudende zeer teratogene effect van acitretine beveelt de werkgroep aan om bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd alitretinoïne voor te schrijven, gezien het veel korter aanhouden van teratogeniciteit na staken van de behandeling.

Aanbevelingen

Acitretine kan worden overwogen als off-label behandeling voor ernstig chronisch hyperkeratotisch handeczeem.

Alitretinoïne heeft de voorkeur boven acitretine bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd indien een behandeling met een retinoïd voor ernstig chronisch handeczeem wordt overwogen.

Alitretinoïne

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van alitretinoïne bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?

Inleiding

Alitretinoïne is een retinoïd. Het effect van retinoïden kan waarschijnlijk worden verklaard door het effect dat deze middelen hebben op cel proliferatie, cel differentiatie, apoptose, angiogenese, keratinisatie, sebum secretie en immunomodulatie. Waar andere retinoïden specifieke antagonisten zijn van RAR of RXR receptoren, bindt alitretinoïne aan receptoren van beide typen. Het exacte werkingsmechanisme van alitretinoïne bij handeczeem is onbekend. Het is aangetoond dat alitretinoïne immunomodulatoire en anti-inflammatoire effecten heeft die relevant zijn bij huidontsteking. CXCR3 liganden en CCL20 chemokines, die tot expressie worden gebracht in eczematuze huid, worden geremd door alitretinoïne in door cytokines gestimuleerde keratinocyten en dermale endotheelcellen. Verder onderdrukt alitretinoïne de expansie van door cytokines geactiveerde subsets van leukocyten en antigeen presenterende cellen. In mensen heeft alitretinoïne slechts minimaal effect op de sebum secretie. Alitretinoïne is op het moment van schrijven van deze richtlijn het enige geregistreerde systemische middel in Nederland voor alle typen van ernstig chronisch handeczeem. Het middel is zeer teratogeen en is daarom absoluut gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Het wordt geadviseerd om twee anticonceptieve methoden te gebruiken tijdens het gebruik van alitretinoïne.

Van alle systemische medicamenten voor handeczeem is alitretinoïne het middel waar het meeste onderzoek naar is verricht. Het middel is alleen geregistreerd voor gebruik bij volwassenen.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Drie dubbel geblindeerde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studies zijn geïnccludeerd voor de bewijsvoering van deze uitgangsvraag. Namelijk de interventionele studies van Ruzicka *et al.* (2004 en 2008) en Fowler *et al.* (2014). [Ruzicka 2004, Ruzicka 2008, Fowler 2014] De uitkomstmaten zijn gepoold per dosering van 10, 20 en 30 mg en zijn vergelijkbaar tussen de studies. De tabellen in bijlage 3 en de tekst zijn ook op deze manier opgebouwd.

Twee RCT's vergeleken alitretinoïne 30 mg met placebo voor matig tot ernstig handeczeem en scoorden ziekte ernst op een Patient Global Assessment (PaGA) en Physicians Global Assessment (PGA) schaal (clear, almost clear, mild, moderate, severe). Respons werd gedefinieerd als een PaGA of PGA score van 'clear' of 'almost clear' na 12 of 24 weken. Het aantal patiënten met bijwerkingen werd beschreven, maar niet het aantal patiënten dat uitviel door bijwerkingen behalve door hoofdpijn. [Ruzicka 2008, Fowler 2014] In totaal werden 1210 patiënten geïnccludeerd. De uitkomstmaten kwaliteit van leven (gescoord door middel van de Skindex-29) en het aantal patiënten dat terugval in PGA had werden alleen beschreven door Fowler *et al.* (2014). Hiervoor werden respectievelijk 596 en 127 patiënten geïnccludeerd.

Eén RCT vergeleek alitretinoïne 20 mg met placebo en includeerde in totaal 158 patiënten. De uitkomstmaten voor ziekte ernst zijn vergelijkbaar met bovenstaande twee studies. [Ruzicka 2004] Daarnaast werd uitval door bijwerkingen besproken en de kwaliteit van leven werd geanalyseerd door middel van de DLQI. Deze studie vergeleek ook alitretinoïne 10 mg bij patiënten met matig tot ernstig handeczeem. Deze studie kon worden gepoold met Ruzicka *et al.* (2008) en dit leidde in totaal tot 781 patiënten voor de uitkomstmaten ziekte ernst door middel van de PGA en PaGa. [Ruzicka 2004 en 2008] Voor het beoordelen van de uitkomstmaten kwaliteit van leven gescoord op basis van de DLQI en het aantal patiënten dat uitviel door bijwerkingen bij matig tot chronisch handeczeem werden 158 patiënten geïnccludeerd. [Ruzicka 2004]

Bissonnette *et al.* beschrijven een placebo gecontroleerde trial die focust op herbehandeling. [Bissonnette 2009] Deze studie is geëxcludeerd, omdat de randomisatie gebaseerd is op resultaten van de bovenstaande BACH (Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Eczema) studie van Ruzicka *et al.* [Ruzicka 2008] Dit leidt tot een over- dan wel onderschatting van een aantal uitkomstmaten door een groot risico op bias.

Naast de RCT's werden er ook acht observationele studies gevonden in de systematische zoekactie over het gebruik van alitretinoïne bij chronisch handeczeem. [Diepgen 2012, Dirschka 2010, Dua 2013 (abstract), Khoury 2016 (abstract), Kumari 2016, Lynde 2012, Politiek 2016a, Thaci 2016] Deze studies zijn niet meegenomen in de GRADE beoordeling, omdat het om case series gaat en bovenstaande RCT's van voldoende kwaliteit zijn. Een samenvatting van de literatuur is in te zien in het overzicht van de karakteristieken en resultaten van de observationele studies in bijlage 3.

Effectiviteit

Alitretinoïne 30 mg vs placebo

De ziekte ernst wordt gescoord door middel van de PaGA en PGA. Het aantal responders volgens de patiënt was 143/1000 voor placebo en 392/1000 voor alitretinoïne 30 mg (RR 2,74, 95% BI 2,17 – 3,47). Het aantal responders zoals beoordeeld door studiepersoneel was 155/1000 voor placebo en 430/1000 voor alitretinoïne 30 mg (RR 2,77, 95% BI 2,22 – 3,46). Het aantal patiënten dat een terugval had vanaf het einde van de behandeling tot 72 weken na behandeling waren 10/1000 (RR 3,22, 95% BI 0,18 – 58,27). De kwaliteit van leven, gemeten met de Skindex-29, verbeterde bij patiënten die alitretinoïne gebruikten (een score van -33 vs. -15, $p < 0,001$).

Alitretinoïne 20 mg vs placebo

Het aantal responders volgens de patiënt was 115/1000 voor placebo en 313/1000 voor alitretinoïne 20 mg (RR 2,71, 95% BI 1,35 – 5,43). Het aantal responders zoals beoordeeld door studiepersoneel was 269/1000 voor placebo en 401/1000 voor alitretinoïne 20 mg (RR 1,49, 95% BI 0,94 – 2,34). De kwaliteit van leven verbeterde bij patiënten die alitretinoïne in een hoge dosis gebruikten. Het is onbekend of dit om alitretinoïne 20 mg ging.

Alitretinoïne 10 mg vs placebo

Het aantal responders volgens de patiënt was 141/1000 voor placebo en 240/1000 voor alitretinoïne 10 mg (RR 1,70, 95% BI 1,23 – 2,36). Het aantal responders zoals beoordeeld door studiepersoneel was 194/1000 voor placebo en 309/1000 voor alitretinoïne 10 mg (RR 1,59, 95% BI 1,20 – 2,10). De kwaliteit van leven verbeterde bij patiënten die alitretinoïne in een hoge dosis gebruikten, dus de werkgroep neemt aan dat dit niet voor de dosis van 10 mg geldt.

Veiligheid

Het aantal patiënten dat uitviel of dosis reductie nodig hadden door bijwerkingen is onbekend. Ruzicka *et al.* rapporteerden wel het aantal patiënten dat uitviel door hoofdpijn bij 30 mg alitretinoïne: 4% van de patiënten en 1% in de controlegroep. In Fowler *et al.* had 73% van de patiënten die alitretinoïne 30 mg gebruikten bijwerkingen in vergelijking met 52% van de patiënten in de controlegroep. De meest voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van alitretinoïne waren hoofdpijn, misselijkheid, blozen en verhoogde triglyceriden waarden. Dit is deels vergelijkbaar met de bijwerkingen die Ruzicka *et al.* rapporteerden. In die studie werden ook droge lippen en erytheem genoemd als bijwerkingen, alsook een verlaagd TSH bij 30 mg alitretinoïne gebruik.

Het aantal patiënten dat uitviel door bijwerkingen bij alitretinoïne 10 en 20 mg gebruik was lager: 63 per 1000 vs. 51 per 1000 in de controle groep (RR 1,22, 95% BI 0,4 – 4,37).

Zie hieronder voor een overzicht van de bijwerkingen van alitretinoïne ([tabel 6](#)).

Bewijskracht van de literatuur

In de GRADE tabellen in bijlage 3 is te vinden op welke manier de bewijskracht per uitkomstmaat is beoordeeld. De bewijskracht voor de uitkomstmaten is over het algemeen redelijk. Gezien het grote aantal patiënten dat uitvalt gedurende de drie studies is er afgewaardeerd voor risk of bias. Over het algemeen is de bewijskracht gewaardeerd als redelijk. Voor enkele uitkomstmaten zoals voor bijwerkingen of terugval is de bewijskracht

gewaardeerd als laag tot zeer laag door imprecisie of indirectheid door respectievelijk een laag aantal geïncludeerde patiënten en het niet overeenkomen van de uitkomstmaat in de studies. Sommige auteurs van de drie studies waren werkzaam bij de firma's die de studies gesponsord hebben of hadden andere vormen van mogelijke belangenverstrengeling.

Instructies voor gebruik

Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 6. Overzicht bijwerkingen alitretinoïne

Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Hoofdpijn; hypertriglyceridemie; verlaagd HDL; hypercholesterolemie
Vaak ($\geq 1/100 < 1/10$)	Anemie; verhoogd ijzerbindend vermogen; lager aantal monocyten; hoger aantal trombocyten; verminderde TSH-waarde; verminderde waarde voor vrij T4; depressie; duizeligheid; conjunctivitis; droge ogen; geïrriteerde ogen; oorsuizen; blozen; hypertensie; misselijkheid; droge mond; braken; verhoogde transaminasewaarde; droge huid; droge lippen; cheilitis; eczeem; dermatitis; erytheem; alopecia; artralgie; myalgie; vermoeidheid; verhoogd creatininesfosfokinase in het bloed
Soms ($\geq 1/1.000 < 1/100$)	Wazig zien; cataract; epistaxis; dyspepsie; pruritus; huiduitslag; afschilferende huid; asteatotisch eczeem; exostose (hyperostose); ankyloserende spondylitis
Zelden ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)	Goedaardige intracraniale hypertensie; vasculitis
Niet bekend	Anafylactische reacties; overgevoeligheid; stemmingswisselingen; suïcidale ideeën; verminderd nachtelijk zicht; inflammatoire darmziekten; perifeer oedeem

Bron: SmPC tekst 2015

Dosering

De dosering van alitretinoïne capsules 30 mg is eenmaal daags gedurende 12 tot 24 weken per kuur. Indien na 12 weken het handeczeem nog steeds ernstig is, dient stopzetten van de behandeling te worden overwogen. Dosisaanpassing kan worden overwogen in de volgende situaties:

Bij patiënten met diabetes, obesitas, cardiovasculaire risicofactoren of een stoornis van het lipidenmetabolisme, kan tijdens de behandeling een frequentere controle van lipidenwaarden of bloedglucose noodzakelijk zijn. Het wordt aanbevolen deze patiënten te laten starten met 10 mg, eenmaal daags en, indien nodig, de dosis te verhogen tot 30 mg/dag.

In het geval van hyperlipidemie (bij nuchtere triglyceriden >5 mmol/l en/of bij totaal cholesterol van >8 mmol/l) kan de startdosering van 30 mg/dag worden verlaagd naar 10 mg/dag.

Wanneer dosisreductie ongewenst is, of leidt tot een flare van het eczeem, kan handhaving van alitretinoïne in een dosering van 30 mg/dag worden overwogen met het gebruik van co-medicatie (deze adviezen gelden alleen voor een behandelduur van 24 weken):

Voor hypertriglyceridemie: gemfibrozil 600 mg 2dd. Werking binnen één week. Mild bijwerkingenpatroon (met name gastro-intestinale klachten). Alternatieven zijn ciprofibrat 100 mg 1dd en bezafibrat 400 mg 1dd. Indien na 2-4 weken geen effect van gemfibrozil, overleg met internist aangeraden.

Voor hypercholesterolemie: start statine in overleg met internist. Cave: interactie met alitretinoïne waardoor verhoogde kans op myotoxiciteit.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Zwangerschap (swens) en lactatie. Alitretinoïne is teratogeen. Adequate anticonceptie vereist bij vrouwen: laag gedoseerd progesteron ('minipil') volstaat niet als anticonceptivum
- Overgevoeligheid voor alitretinoïne, voor andere retinoïden of in het geval van een allergie voor pinda of soja

- Ernstige nierfunctiestoornis
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Alcoholabuis
- Hepatitis
- Sterk verhoogde serumlipidenspiegels (m.n. nuchter triglyceriden >5 mmol/l (cave acute pancreatitis))
- Erfelijke fructose intolerantie (zeldzaam)

Relatieve contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie
- Nierinsufficiëntie
- Hyperlipidemie
- Hypervitaminose A
- Hypothyreoïdie
- Ernstige depressie, suïcidaliteit
- Alitretinoïne wordt afgeraden voor gebruik in kinderen (i.v.m. premature sluiting epifysaire schijven)

Voor een uitgebreid overzicht van alle andere contra-indicaties voor de behandeling met alitretinoïne raadpleegt u de SmPC tekst.

Interacties

- Tetracyclinen: verhoogde kans op benigne intracraniële hypertensie
- Methotrexaat: verhoogde kans op hepatitis
- Fenytoïne: toename biologische beschikbaarheid fenytoïne
- Carbamazepine: afname biologische beschikbaarheid carbamazepine
- Vitamine A: verhoogt toxiciteit
- Antimycotica (azolen): levertoxiciteit
- Statines: verhoogde kans op myotoxiciteit
- Minipil: vermindering anticonceptief effect
- Het gebruik van Sint-janskruid dient vermeden te worden gezien een mogelijke interactie met hormonale anticonceptiva. Dit maakt deze anticonceptiva minder betrouwbaar.

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Alitretinoïne is sterk teratogeen. Het is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Voor alle systemische retinoïden is een zwangerschapspreventieprogramma van kracht. Dit omvat voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd:

- Verplichting tot het verkrijgen van ondertekend informed consent.
- Vrouwen moeten ten minste één, maar bij voorkeur twee elkaar aanvullende anticonceptiemiddelen gebruiken (waaronder een barrièremiddel), ook vrouwen die niet seksueel actief zijn of waarbij sprake is van amenorroe.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptie toe te passen vanaf één maand voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende ten minste één maand na staken ervan.
- Zwangerschap dient te worden uitgesloten met een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling en vervolgens iedere 28 dagen tijdens de behandeling. Tevens dient vijf weken na staken van de behandeling een zwangerschapstest te worden uitgevoerd.

Monitoring

Bij voorschrijven van alitretinoïne is intensieve controle middels laboratoriumonderzoek en monitoring van de huid noodzakelijk.

De monitoring staat beschreven in onderstaande [tabel](#). De ernst van het handeczeem dient te worden bepaald middels de Photographic guide for severity of hand eczema [Coenraads 2005]. Zie [appendix 1](#) voor dit instrument.

Tabel 7. Monitoringsschema behandeling met alitretinoïne bij handeczeem

Parameter	Bij intake	Periode in weken*			
		4	8	12	24
Photographic guide for severity of hand eczema**	x	x	x	x	x
Bloedonderzoek					
Hb, leukocyten, leukocyten differentiatie, trombocyten	x	x	Op indicatie	x	x
ALAT, γ -GT	x	x	x	x	x
Cholesterol, triglyceriden, HDL	x	x	x	x	Op indicatie
TSH, FT4	x	x	Op indicatie	x	Op indicatie
Glucose	x	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
Serum creatinine	x	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie	Op indicatie
Zwangerschapstest (urine)*	x	x	x	x	x

Afhankelijk van patiënt en eventuele co-medicatie kunnen de controles frequenter plaatsvinden.

* Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient tevens controle 5 weken na staken behandeling plaats te vinden.

** Ernst handeczeem bepalen middels Photographic guide for severity of hand eczema [Coenraads 2005]. Zie appendix 1 voor dit instrument.

NB. Bovenstaand monitoringsschema werd opgesteld op initiatief van de NVDV.

Conclusies - GRADE

Alitretinoïne 30 mg

Effectiviteit alitretinoïne 30 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem	
Redelijk	<p><i>Uitkomstmaat: ziekte ernst beoordeeld door de patiënt en het studiepersoneel op basis van proportie patiënten dat een effect in respectievelijk PaGA-score en PGA haalt (volgens studies 'clear' of 'almost clear') vanaf baseline.</i></p> <p>Alitretinoïne 30 mg verbetert de ernst van het handeczeem waarschijnlijk aanzienlijk in vergelijking met placebo volgens patiënten en studiepersoneel.</p> <p><i>Fowler 2014, Ruzicka 2008</i></p>
Redelijk	<p><i>Uitkomstmaat: kwaliteit van leven beoordeeld door de patiënt</i></p> <p>Alitretinoïne 30 mg verbetert de kwaliteit van leven (Skindex-29) bij patiënten met handeczeem waarschijnlijk in vergelijking met placebo.</p> <p><i>Ruzicka 2008</i></p>

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met recidief op enig tijdstip na behandeling</i></p> <p>Het effect van alitretinoïne 30 mg op het aantal patiënten met handeczeem dat recidiveert in vergelijking met placebo na het staken van de behandeling is onzeker.</p> <p><i>Fowler 2014</i></p>
------------------	--

Veiligheid alitretinoïne 30 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten dat voortijdig (voor het einde van de behandeling van 24 weken) stopt vanwege bijwerkingen of proportie patiënten met bijwerking leidend tot dosisreductie of extra medicatie.</i></p> <p>Alitretinoïne 30 mg zou meer bijwerkingen in vergelijking met placebo kunnen veroorzaken, maar het is onbekend hoeveel patiënten stoppen door bijwerkingen.</p> <p><i>Fowler 2014, Ruzicka 2008</i></p>
-------------	---

Alitretinoïne 20 mg

Effectiviteit alitretinoïne 20 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: ziekte ernst beoordeeld door de patiënt en studiepersoneel op basis van proportie patiënten dat een effect in respectievelijk PaGA-score en PGA haalt (volgens studies 'clear' of 'almost clear') vanaf baseline.</i></p> <p>Alitretinoïne 20 mg lijkt de ernst van het handeczeem te verminderen volgens patiënten en studiepersoneel in vergelijking met placebo.</p> <p><i>Ruzicka 2004</i></p>
-------------	--

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: kwaliteit van leven beoordeeld door patiënt</i></p> <p>Kwaliteit van leven (DLQI) zou kunnen verbeteren tijdens behandeling met alitretinoïne, met een trend richting positievere effecten bij hogere doseringen.</p> <p>De werkgroep is onzeker over het effect van alitretinoïne 20 mg op de beoordeling van de kwaliteit van leven (DLQI) in vergelijking met placebo, vanwege een kleine studiepopulatie, hoge aantallen drop outs tijdens de studie en een onbekend verschil in effect tussen de groepen.</p> <p><i>Ruzicka 2004</i></p>
------------------	---

	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met een recidief op enig tijdstip na behandeling</i></p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de gevonden RCT.</p> <p><i>Ruzicka 2004</i></p>
--	---

Veiligheid alitretinoïne 20 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem	
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten dat voortijdig (voor het einde van de van de behandeling van 24 weken) stopt met de studie/het middel vanwege bijwerkingen of proportie patiënten (%) met bijwerking leidend tot dosisreductie of extra medicatie.</i></p> <p>De werkgroep is onzeker over het aantal patiënten dat voortijdig stopt door bijwerkingen bij het gebruik van alitretinoïne 20 mg in vergelijking met placebo.</p> <p><i>Ruzicka 2004</i></p>

Alitretinoïne 10 mg

Effectiviteit alitretinoïne 10 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem	
Redelijk	<p><i>Uitkomstmaat: ziekte ernst beoordeeld door de patiënt en studiepersoneel op basis van proportie patiënten dat een effect in respectievelijk PaGA-score en PGA haalt (volgens studies 'clear' of 'almost clear') vanaf baseline.</i></p> <p>Alitretinoïne 10 mg vermindert de ernst van het handeczeem waarschijnlijk licht in vergelijking met placebo volgens patiënten en studiepersoneel.</p> <p><i>Ruzicka 2008, Ruzicka 2004</i></p>

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: kwaliteit van leven beoordeeld door patiënt</i></p> <p>Kwaliteit van leven (DLQI) zou kunnen verbeteren tijdens behandeling met alitretinoïne, met een trend richting positievere effecten bij hogere doseringen.</p> <p>De werkgroep is onzeker over het effect van alitretinoïne 10 mg op de beoordeling van de kwaliteit van leven (DLQI) in vergelijking met placebo, vanwege een kleine studiebevolking, hoge aantallen drop outs tijdens de studie en een onbekend verschil in effect tussen de groepen.</p> <p><i>Ruzicka 2004</i></p>
------------------	---

-	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met recidief op enig tijdstip na behandeling</i></p> <p>Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de gevonden RCT.</p> <p><i>Ruzicka 2008; Ruzicka 2004</i></p>
---	---

Veiligheid alitretinoïne 10 mg eenmaal daags bij volwassen patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem	
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten dat voortijdig (voor het einde van de studie) stopt met de studie/het middel vanwege bijwerkingen of proportie patiënten (%) met bijwerking leidend tot dosisreductie of extra medicatie.</i></p> <p>De werkgroep is onzeker over het aantal patiënten dat voortijdig stopt door bijwerkingen bij het gebruik van alitretinoïne 10 mg in vergelijking met placebo.</p> <p><i>Ruzicka 2004</i></p>

Overige overwegingen

De kwaliteit van het bewijs is redelijk voor alitretinoïne 30 mg. Voor de lagere doseringen is de kwaliteit van bewijs laag tot zeer laag. Over deze doseringen valt dus ook geen goede aanbeveling te doen. De studies die zijn verricht hadden een looptijd van 24 weken. Wat betreft bijwerkingen is er dan ook niet meer bekend dan wat er gedurende 24 weken is geregistreerd. Daardoor valt er geen aanbeveling te doen omtrent langdurige behandeling. Een actieve zwangerschapswens maakt het niet mogelijk om alitretinoïne te gebruiken. Strikte zwangerschapspreventie gecombineerd met een maandelijkse zwangerschapstest is noodzakelijk. Daarnaast dienen er frequente bloedcontroles uit te worden gevoerd. Mogelijk is alitretinoïne niet even effectief bij alle subtypen: met name bij vesiculeus handeczeem is het effect twijfelachtig. [Ruzicka 2008] Toch overstijgen de voordelen van het effect van alitretinoïne 30 mg volgens de werkgroep de nadelen. Het gebruik van het middel is volgens de werkgroep goed haalbaar, aangezien het een inname van een enkel tablet per dag betreft.

Indien recidief optreedt na behandeling met alitretinoïne wordt een herbehandeling van 24 weken aanbevolen. Bij het ontwikkelen van milde klachten na staken van alitretinoïne verdient het de voorkeur om eerst opnieuw met lokale corticosteroiden te behandelen.

Er zijn head-to-head studies nodig om alitretinoïne te vergelijken met andere systemische middelen die off-label worden voorgeschreven voor handeczeem om een adequate plaatsbepaling van deze middelen in het therapeutisch algoritme te bepalen.

Aanbevelingen

Alitretinoïne 30 mg is de eerste keuze systemische therapie bij volwassenen met ernstig chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden.

Alitretinoïne 30 mg is minder effectief bij volwassenen met vesiculeus handeczeem; bij deze groep kan behandeling met ciclosporine een alternatief zijn.

Indien na 12 weken behandeling met alitretinoïne verbetering van het handeczeem optreedt wordt aanbevolen patiënten tot 24 weken te behandelen en daarna behandeling te staken.

Alitretinoïne lijkt effectief bij herbehandeling van volwassen patiënten met chronisch handeczeem en kan eveneens leiden tot remissie wanneer tijdens eerdere behandeling met alitretinoïne remissie niet werd bereikt. Indien recidief optreedt na staken wordt een herbehandeling van 24 weken aanbevolen.

Azathioprine

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van azathioprine bij de behandeling van patiënten met chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?

Inleiding

Azathioprine (AZA) is niet geregistreerd voor de behandeling van handeczeem, maar wordt voor deze indicatie regelmatig off-label voorgeschreven. Azathioprine (AZA) is een immunosuppressivum in de vorm van een purineantagonist (antimetaboliet); een prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP wordt hepatisch gemetaboliseerd via drie concurrerende 'pathways':

- Thiopurinemethyltransferase (TPMT) welke 6-MP omzet naar 6-methylmercaptopurine (6-MMP);

- Xanthineoxidase (XO) welke 6-MP omzet naar 6-thio-urinezuur;
- Hypoxanthineguaninesfosforibosyltransferase (HGPRT) en inosine-5-monofosfaat dehydrogenase (IMPDH) welke 6-MP omzetten naar 6-thioguanine nucleotiden (6-TGN).

6-TGN is het therapeutisch actieve metaboliet dat intracellulair zorgt voor cytotoxiciteit als gevolg van inbouw in het DNA, remming van de purinebiosynthese en van de endonuclease-repareeractiviteit van DNA-polymerase.

De excretie is 2%, onveranderd renaal. Het klinisch effect is na 6-12 weken te beoordelen.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er is slechts één RCT verricht met AZA voor handeczeem. [Agarwal 2013] Agarwal *et al.* voerden een 24 weken durende eenzijdig geblindeerde gerandomiseerde studie uit bij 108 volwassen patiënten met een klinische diagnose van handeczeem, minstens zes maanden bestaand. Het is onbekend hoeveel patiënten er per groep werden geïncludeerd. Zeventien van de 108 (16%) patiënten vielen uit. Van de overgebleven 91 patiënten zijn de data gebruikt voor de GRADE beoordeling. De interventiegroep bestond uit 45 patiënten, waarbij behandeling bestond uit eenmaal daags oraal AZA 50 mg, gecombineerd met lokaal clobetasolpropionaat crème 0,05%. De controlegroep bestond uit 46 patiënten die enkel lokaal clobetasolpropionaat crème 0,05% kregen. De verschillen tussen de groepen zijn niet bekend. Patiënten werden geïnstrueerd om de zalf intermitterend te smeren, waarbij mocht worden gestaakt bij verdwijnen van de symptomen. Bij opvlamming diende het smeren opnieuw te worden gestart. De ziekte ernst werd door patiënten beoordeeld door middel van een jeuk score (VAS score van 0-10). Het minimale belangrijke verschil ligt hierbij tussen de 2 en 3. [Reich 2016] De 'observers' gebruikten de verandering in HECSI score. De studie is alleen geblindeerd voor de 'observer' en de methode van toewijzing (allocation concealment) is onbekend. Daarnaast gaat het om een kleine sample size aangezien er ook niet kon worden gepoold met andere studies. De kwaliteit van bewijs is hierdoor laag.

Daarnaast is er één observationele studie gepubliceerd [Oosterhaven 2017], welke hieronder wordt beschreven. Deze studie werd niet meegenomen in de GRADE beoordeling wegens lage kwaliteit van bewijs, omdat alle patiënten de behandeling van interesse kregen. Derhalve wordt deze studie ook niet meegenomen in de conclusies en bij de formulering van aanbevelingen.

In de observationele studie van Oosterhaven *et al.* zijn 30 volwassen patiënten beschreven die tot een maximum van zes jaar werden behandeld met AZA in doseringen van 50-250 mg/dag. [Oosterhaven 2017] De primaire uitkomstmaat was drug survival. Zeventien van de 30 patiënten stakten behandeling binnen drie maanden, waarvan 15 door bijwerkingen. Vijf van de overige 13 patiënten stakten therapie na drie maanden vanwege onvoldoende respons. De patiënten die langer dan drie maanden AZA gebruikten toonden allen een redelijk tot goede verbetering van het handeczeem (retrospectief vastgesteld op basis van dossieronderzoek). Bijwerkingen waren zowel objectief (verhoogde leverenzymen, verlaagd hemoglobine) als subjectief (gastro-intestinale klachten, griepachtige symptomen, artralgie, hoofdpijn, moeheid).

Overige kennis aangaande de werking en veiligheid van AZA komt hoofdzakelijk uit studies die zijn verricht bij patiënten met constitutioneel eczeem, inflammatoire darmziekten en transplantaties.

Effectiviteit

De ziekte ernst werd beoordeeld door de patiënt als een verbetering in jeuk score in de interventiegroep met een gemiddeld verschil van -1,48 (95% BI -2,43 – -0,53) ten opzichte van de controlegroep bestaande uit patiënten die werden behandeld met clobetasolpropionaat 0,05% crème tweemaal daags.

De ziekte ernst beoordeeld door het studiepersoneel werd beoordeeld op basis van de HECSI score, waarbij de HECSI score verbeterde in de interventiegroep met een gemiddeld

verschil van -10,79 (95% BI -16,81 – -4,77) ten opzichte van gebruik van alleen clobetasolpropionaat 0,05% crème. [Agarwal 2013]

De kwaliteit van leven voor patiënten en terugval werden niet gerapporteerd.

Veiligheid

Er werden geen bijwerkingen gemeld die leidden tot dosisreductie of staken van behandeling in beide groepen.

Bewijskracht van de literatuur

In de GRADE tabel in bijlage 3 is te vinden op welke manier de bewijskracht per uitkomstmaat is beoordeeld. De bewijskracht voor de uitkomstmaten is laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (detectiebias en attrition bias) en imprecisie door het geringe aantal patiënten.

Instructies voor gebruik

Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 8. 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, erythroïde 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

Bron: SmPC tekst 2017

Thiopurine methyltransferase (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. 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 voor het lage-activiteit allel. Bij deze groep patiënten wordt een verlaagde dosering van AZA geadviseerd. Ook op basis van de RCT van Meggitt *et al.* lijkt het aangewezen de dosis AZA op de TPMT activiteit af te stemmen om myelosuppressie te beperken. [Meggitt 2006]

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

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

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

Tabel 9. 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

*Bij (nog) onbekende TPMT activiteit kan de dosis, na proefdosing, worden opgehoogd naar maximaal 2-2,5 mg/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.

NB. Het bepalen van TPMT is niet altijd mogelijk en de bepaling duurt lang. TPMT genotypering kan worden aangevraagd bij het Erasmus MC. Indien er gestart wordt met de behandeling met AZA, zonder dat de TPMT waarde bekend is, begin dan met een proefdosing (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 9](#)). Let op dat andere laboratoria hun eigen referentiewaarden kunnen hebben die afwijken van de in [tabel 9](#) genoemde.

Dosering

Vanwege de valkuilen met betrekking tot beenmergsuppressie alsmede wegens frequent voorkomende intestinale intolerantie wordt aangeraden om eerst gedurende twee weken op proef een lage dosis (50 mg/dag) te geven, met na één en twee 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 waarden naar 1-1,5 mg/kg/dag. [Al Hadithy 2005, Siegel 2005] Vervolgens dient gecontroleerd te worden op eventuele myelosuppressie twee, vier en acht weken na

overgang op de therapeutische dosis. Daarna kan iedere drie maanden worden gecontroleerd. Ook als TPMP-waarde niet bekend is kan de dosis worden opgehoogd naar 2-2,5 mg/kg per dag op voorwaarde dat het bloedbeeld gedurende twee weken na dosisverhoging eenmaal per week gecontroleerd wordt (zie [tabel 10](#)).

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

Dosisaanpassing

Bij pre-existente nier- en/of leverfunctiestoornissen dient azathioprine aan de lage kant van het spectrum gedoseerd te worden. Bij het voorschrijven van azathioprine aan ouderen dient hier eveneens rekening mee te worden gehouden. Bij het ontwikkelen van nier- en/of leverfunctiestoornissen dient de dosis verlaagd te worden.

Bij misselijkheid kan de dosis eventueel (tijdelijk) worden verlaagd.

Bij leukocyten $<4,0 \times 10^9/l$ of trombocyten $<100 \times 10^9/l$ dient de dosis te worden verlaagd.

Bij overgevoeligheidssyndromen (eosinofilie) en leukocyten $<2,5 \times 10^9/l$ dient azathioprine te worden gestaakt.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

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 drie maanden na de behandeling met AZA). [SmPC tekst, Sidbury 2014]

Relatieve contra-indicaties

Ook gelden de standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA $> 1000 \text{ J/cm}^2$ of 150-200 behandelingen). Carcinoma in situ in de voorgeschiedenis. Leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliëmie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Houdt rekening met risico's bij gelijktijdige behandeling met nefro- en/of hepatotoxische geneesmiddelen en/of andere immunosuppressiva (zie geneesmiddeleninteracties).

Patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, waaronder azathioprine, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name huidkankers (melanoom en non-melanoom), sarcomen (Kaposi- en non-Kaposi-sarcomen) en 'in situ'-baarmoederhalskanker. Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en de duur van de immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoening kan opleveren. Beperkte blootstelling aan zonlicht en UV-licht door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor, dient als algemeen advies gegeven te worden om het risico van huidkanker te minimaliseren. [SmPC tekst]

Interacties

Gelijktijdige toediening van ribavirine en AZA wordt niet aangeraden, omdat ribavirine de werkzaamheid van azathioprine kan verlagen en de toxiciteit ervan kan verhogen. Ook rifampicine kan de werkzaamheid van AZA verlagen (hepatotoxisch). Zo mogelijk dient de gelijktijdige toediening van cytostatica of van middelen met een mogelijke remmende werking op het beenmerg te worden vermeden. Bij de toediening van levende vaccins bestaat het risico op ernstige, mogelijk fatale infecties. Allopurinol versterkt de werking en de toxische effecten van AZA, wat kan leiden tot een beenmergdepressie en pancytopenie. De kans op myelosuppressie neemt toe bij de combinatie met ACE remmers, trimetoprim/sulfamethoxazol, cimetidine, indometacine en aminosalicylzuurderivaten (zoals

mesalazine en sulfasalazine) (de laatste vooral bij patiënten met een deficiëntie van het enzym TPMT). Bij gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva of infliximab dient rekening te worden gehouden met overmatige immunosuppressie. Bij een combinatie met clozapine is een verhoogd risico op agranulocytose. 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]

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

Gevalen van vroeggeboorte, laag geboortegewicht en spontane abortus zijn gemeld bij AZA gebruik door moeder of vader. AZA heeft geen invloed op de mannelijke fertiliteit. De invloed op de vrouwelijke fertiliteit is niet bekend. AZA en 6-MP passeren de placenta. Het advies is om het gebruik van AZA in de zwangerschap te beperken tot patiënten met ernstige ziekte, met name als er geen veiliger alternatief beschikbaar is. Het gebruik van AZA wordt tijdens het geven van borstvoeding ontraden. Voor verdere informatie, zie 'Risico's bij een kindwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE' in de Nederlandse richtlijn Constitutioneel Eczeem. [NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2019]

Monitoring

Bij voorschrijven van azathioprine is intensieve controle door middel van laboratoriumonderzoek en monitoring van de huid noodzakelijk. De monitoring staat beschreven in onderstaande [tabel](#). De ernst van het handeczeem dient te worden bepaald middels de Photographic guide for severity of hand eczema [Coenraads 2005]. Zie [appendix 1](#) voor dit instrument.

Tabel 10. Monitoringsschema behandeling met AZA bij handeczeem, bij normale TPMT waarden

Parameter	Bij intake	1 en 2 weken na proef dosering**	Periode in weken			Tijdens onderhoudsdosering (elke 3 mnd.)
			4	8	12	
Photographic guide for severity of hand eczema*	x		x	x	x	x
TPMT (optioneel)**	x					
Bloedonderzoek						
Hb, leukocyten, trombocyten	x	x	x	x	x	x
Leukocyten differentiatie	x	x	x	x	x	x
ALAT, γ -GT	x	x	x	x	x	x
Serum creatinine	x		x	x	x	x
HIV§	x					
HBV/HCV§	x					
Zwangerschap§	x					

* Ernst handeczeem bepalen middels Photographic guide for severity of hand eczema [Coenraads 2005]. Zie appendix 1 voor dit instrument.

** 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 verhoging van de dosering.

§ Uitsluiten (anamnestisch of testen).

Op indicatie: urinezuur.

NB. Bovenstaand monitoringsschema werd opgesteld op initiatief van de NVDV.

Conclusies - GRADE

Effectiviteit AZA 50 mg eenmaal daags in combinatie met clobetasolpropionaat 0,05% crème bij volwassen patiënten met ernstig chronisch handeczeem	
Laag	<i>Uitkomstmaat: ziekte ernst beoordeeld door de patiënt</i> AZA in combinatie met intermitterend clobetasolpropionaat 0,05% crème zou mogelijk een klein effect op de jeuk kunnen hebben volgens patiënten. Het verschil met behandeling met clobetasolpropionaat 0,05% is waarschijnlijk onbelangrijk. <i>Agarwal 2013</i>
Laag	<i>Uitkomstmaat: ziekte ernst beoordeeld door studiepersoneel</i> AZA in combinatie met intermitterend clobetasolpropionaat 0,05% crème zou de ziekte ernst beoordeeld door studiepersoneel enigszins kunnen verminderen. <i>Agarwal 2013</i>
-	<i>Uitkomstmaat: kwaliteit van leven beoordeeld door de patiënt</i> Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de gevonden RCT. <i>Agarwal 2013</i>
-	<i>Uitkomstmaat: terugval na staken van de behandeling</i> Deze uitkomstmaat werd niet beschreven in de gevonden RCT. <i>Agarwal 2013</i>
Veiligheid AZA 50 mg eenmaal daags in combinatie met clobetasolpropionaat 0,05% crème bij volwassen patiënten met ernstig chronisch handeczeem	
Laag	<i>Proportie patiënten dat voortijdig (voor het einde van de studie) stopt met de studie/het middel vanwege bijwerkingen of proportie patiënten (%) met bijwerking dat zorgt voor actie zoals dosisreductie of extra medicatie.</i> Het gebruik van AZA 50 mg eenmaal daags lijkt het aantal patiënten dat uitvalt door bijwerkingen niet te beïnvloeden. <i>Agarwal 2013</i>

Overige overwegingen

Hoge kwaliteit studies naar de effectiviteit en veiligheid van azathioprine bij ernstig chronisch handeczeem ontbreken. Het is daarom niet mogelijk om concrete aanbevelingen te doen. De werkgroep is van mening dat azathioprine kan worden overwogen als off-label behandeling voor ernstig chronisch handeczeem.

Aanbevelingen

Azathioprine kan worden overwogen als off-label behandeling voor ernstig chronisch handeczeem.

Ciclosporine-A

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van ciclosporine-A bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?

Inleiding

Ciclosporine (CsA) is een immunosuppressivum in de vorm van een calcineurine remmer. CsA is niet geregistreerd voor de behandeling van handeczeem, maar wordt voor deze indicatie regelmatig off-label voorgeschreven.

CsA is een cyclisch polypeptide dat specifiek en reversibel de proliferatie van T-lymfocyten remt. CsA remt op cellulair niveau de lymfokine-productie en -vrijmaking uit geactiveerde T-cellen. Naast remming van IL-2, is ook een remmend effect op IL-3, IL-4, GM-CSF, TNFalpha en IFN-gamma expressie beschreven. CsA wordt hepatisch gemetaboliseerd via het cytochroom P4503A4 iso-enzym. De eliminatie is voornamelijk met de feces.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijk onderbouwing)

Over de behandeling van handeczeem met CsA zijn drie publicaties verschenen van Granlund *et al.* (1996, 1997 en 1998), waarin de effectiviteit, kwaliteit van leven en 1-jaar follow-up van een RCT worden beschreven, en één observationele studie van Christoffers *et al.* (2016). [Christoffers 2016, Granlund 1996, Granlund 1997, Granlund 1998] Granlund *et al.* (1998) werd geëxcludeerd uit de GRADE beoordeling, omdat het een follow-up studie betrof en er geen controlegroep werd geïnccludeerd. De studie van Christoffers *et al.* (2016) werd geëxcludeerd vanwege de lage kwaliteit van bewijs op basis van de manier van correctie voor confounders (backward selection op basis van univariate analyse) en aangezien de bijwerkingen niet verder zijn uitgewerkt dan in een survival plot. Deze studies worden hieronder wel kort ter informatie beschreven maar worden niet meegenomen in de conclusies en bij de formulering van aanbevelingen.

Granlund *et al.* (1996 en 1997) voerden een dubbel geblindeerde RCT uit met een deels cross-over ontwerp bij 41 volwassen patiënten met sinds minstens zes maanden bestaand histologisch bevestigd handeczeem waardoor deze patiënten significant werden beperkt (meetinstrument niet gerapporteerd) en onvoldoende reagerend op conventionele therapie. [Granlund 1996 en 1997] De interventiegroep bestond uit 20 patiënten (gemiddeld 36 jaar, 95% BI 32-40 jaar, waarvan zeven mannen) en werden gedurende zes weken behandeld met oraal CsA 3 mg/kg/dag, gecombineerd met placebocrème. De controlegroep bestond uit 21 patiënten (gemiddeld 40 jaar, 95% BI 35-45 jaar, waarvan 11 mannen) en werden behandeld met lokaal betamethason dipropionaat 0,05% crème, gecombineerd met placebocapsules. Zes patiënten vielen uit in deel één, dus de aantallen van de groepen waren in de interventiegroep 16 en in de controlegroep 19. Na zes weken begon de tweede fase en konden patiënten overstappen op de andere behandeling bij falen van therapie of doorgaan naar de follow-up. Data zijn alleen gebruikt van de eerste zes weken met de aantallen van patiënten die zijn geïnccludeerd. Effectiviteit van de behandeling werd beoordeeld door zowel de onderzoeker als de patiënt zelf op een 5-puntsschaal (1=zeer goed effect, 5=geen effect). Behandelsucces werd gezien als een afname van 50% in ernst vergeleken met baseline. Daarnaast werd de ziekte activiteit gescoord door onderzoekers op een 3-puntsschaal op basis van symptomen zoals erytheem, schilfering e.d. (0=geen, 1=mild, 2=gemiddeld, 3=ernstig) en de uitgebreidheid van de ziekte, gebruik van indifferente middelen, VAS score in jeuk en slaap (0-100mm), behandelsucces, bijwerkingen en kwaliteit

van leven. De data uit de grafieken zijn niet gebruikt voor de data extractie in verband met onbetrouwbaarheid in aflezen.

Een jaar na bovenstaande behandeling met CsA was de gemiddelde ziekteactiviteit nog altijd significant lager dan op baseline (-7; 95% BI -5 – -9). [Granlund 1998] Hiervoor werd primair een scoringssysteem gebruikt dat ook was meegenomen in de initiële studie, waarin erytheem, schilfering, infiltratie, excoriatie, crustavorming en blaasjes werden gescoord op een 3-puntsschaal met een maximum score van 36. Significant minder patiënten hadden gedurende de follow-up periode ziekenhuisopname nodig gehad en ze hadden minder ziekteverzuim dan voorafgaand aan de initiële studie. De meeste patiënten werden behandeld met een minder potent lokaal corticosteroïd dan voorafgaand aan de initiële studie. Geen patiënt was opnieuw behandeld met CsA gedurende follow-up.

In de observationele studie van Christoffers *et al.* werden 102 volwassen patiënten met handeczeem behandeld met CsA. [Christoffers 2016] Twee doseringen werden aangehouden. Een step-up regime, waarbij werd gestart met een dosering $\leq 3,5$ mg/kg/dag die langzamerhand werd verhoogd naar maximaal 5 mg/kg/dag; en een step-down regime waarbij werd gestart met $>3,5$ –5 mg/kg/dag en deze dosering langzamerhand werd verlaagd. De primaire uitkomstmaat was drug survival. Mediane drug survival duur was 10,3 maanden. Totale drug survival na zes maanden, één jaar, twee jaar en drie jaar waren respectievelijk 61,7%, 45,2%, 18,6% en 13,9%. Belangrijkste redenen voor het staken van de behandeling waren bijwerkingen (48,0%) en ineffectiviteit (22,5%) terugkijkend over een periode van drie jaar. Na drie maanden werd een goede behandelrespons gezien in 62,9% van de patiënten (retrospectief vastgesteld op basis van dossieronderzoek).

Effectiviteit

Ciclosporine-A vs. Betamethason dipropionaat 0,05% crème

Voor de beoordeling van de ziekte ernst door patiënten is de VAS score gebruikt voor slaapstoornis en jeuk. De jeuk verminderde in beide groepen gelijk. Slaap verbeterde in de interventiegroep met een significant verschil.

De totale ziekte activiteit beoordeeld door de onderzoeker was na zes weken voor de interventiegroep lager (-0,3, 95% BI -3,07 – 2,47).

De door de onderzoeker bepaalde effectiviteit na zes weken was goed/zeer goed in 60% in de CsA groep, vergeleken met 31% in de betamethason groep (RR 1,88, 95% BI 0,88-3,99). De door de patiënt bepaalde effectiviteit na zes weken was goed/zeer goed in 60% in de CsA groep, vergeleken met 48% in de betamethason groep (RR 1,25, 95% BI 0,69-2,27).

Kwaliteit van leven werd door Granlund *et al.* bepaald met de Eczema Disability Index (EDI) ingevuld door patiënten. [Granlund 1997] De EDI score daalde significant in beide groepen ten opzichte van baseline na zes weken (-2, 95% BI -11,13 – 7,04). Er werd geen verschil tussen beide groepen gezien.

Het aantal patiënten dat twee weken na de behandeling terugviel was niet verschillend tussen de groepen (RR 1,00, 95% BI 0,35-2,88). Alleen de patiënten met behandelingssucces zijn meegenomen in deze fase (n=14, interventiegroep 8 en controlegroep 6).

Veiligheid

In beide groepen stopte één patiënt wegens bijwerkingen (RR 1,05, 95% BI 0,07-15,68). In de interventiegroep wegens duizeligheid, braken en oedeem van het gelaat. In de controlegroep vanwege ernstige slapeloosheid. Negentien van de 28 patiënten in de interventiegroep en 15 van de 27 patiënten in de controlegroep hadden overige bijwerkingen (niet expliciet benoemd), maar er was geen sprake van hypertensie of serum creatinine niveaus boven de normaalwaarden.

Bewijskracht van de literatuur

In de GRADE tabel in bijlage 3 is te vinden op welke manier de bewijskracht per uitkomstmaat is beoordeeld. De bewijskracht voor de uitkomstmaten is laag gezien beperkingen in de onderzoeksopzet vanwege de cross-over opzet met overplaatsen van patiënten tussen de groepen in verschillende fasen van de studie waardoor alleen gegevens van de eerste zes weken werden gebruikt en onbekendheid over manier van randomisatie. Daarnaast is er afgewaardeerd voor imprecisie door het geringe aantal patiënten.

Instructies voor gebruik

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 CsA therapie zijn dosisafhankelijk en reageren op een verlaging van de dosis.

Tabel 11. 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 intracraniale hypertensie

Bron: SmPC tekst Neoral® 2015

Voor overige bijwerkingen beschreven in RCT's en observationele studies die niet zijn uitgevoerd in handeczeem, zie NVDV richtlijn Constitutioneel Eczeem. [NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2019]

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 drie tot zes 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

Lange-termijnbehandeling van handeczeem met CsA kan overwogen worden wanneer aan de voorwaarden van controles wordt voldaan. Een behandeling met ciclosporine-A voor handeczeem lijkt tot minimaal een jaar te kunnen zorgen voor een lagere ziekteactiviteit met minder ziekteverzuim en een lagere zorgconsumptie. [Granlund 1998]

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

Er bestaan verschillende absolute contra-indicaties voor het gebruik van CsA. 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 (OATP) en bij welke verhoogde plasmaconcentraties in verband zijn gebracht met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (bijvoorbeeld 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]

Relatieve contra-indicaties

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). Carcinoma in situ in de voorgeschiedenis. 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). [SmPC tekst]

Interacties

Voorzichtigheid is geboden als CsA gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de plasmaspiegel van CsA in belangrijke mate verhogen of verlagen door remming of inductie van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne. De nefrotoxiciteit moet worden gecontroleerd als CsA wordt gestart in combinatie met werkzame stoffen die de ciclosporinespiegels verhogen of met stoffen met een synergetische nefrotoxische werking. Het gelijktijdig gebruik van CsA 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 CsA en lercanidipine, was de AUC van lercanidipine verdrievoudigd en de AUC van CsA was met 21% toegenomen. Daarom dient de simultane combinatie van CsA en lercanidipine te worden vermeden. Toediening van CsA drie uur na lercanidipine gaf geen wijziging van de AUC van lercanidipine, maar de AUC van CsA was met 27% toegenomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze combinatie met een interval van ten minste drie uur. [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]

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' in de Nederlandse richtlijn Constitutioneel Eczeem. [NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2019]

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 monitoring staat beschreven in onderstaande [tabel](#). De ernst van het handeczeem dient te worden bepaald middels de Photographic guide for severity of hand eczema. [Coenraads 2005] Zie [appendix 1](#) voor dit instrument.

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. Afhankelijk van patiënt en eventuele co-medicatie: volledig bloedbeeld, kalium en leverenzymen en controles frequenter inplannen.

Eventuele dosisaanpassing vindt plaats op geleide van klinisch effect of bijwerkingenprofiel. Let op: bij evt. dosisaanpassingen kan tussentijds frequentere controle nodig zijn.

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 (bijvoorbeeld amlodipine 5 mg) toegevoegd te worden. Bij creatinine stijging >130% ten opzichte van uitgangswaarde dient de meting herhaald te worden binnen twee 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.

Tabel 12. Monitoringsschema behandeling met Ciclosporine-A bij handeczeem

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhouds-dosering (elke 3-6 mnd)	1x per jaar
		afh. van start dosering 4	8	12		
Photographic guide for severity of hand eczema*	x	x	x	x	x	
Bloeddruk	x	x	x	x	x	
Bloedonderzoek						
Hb, leukocyten, trombocyten	x			x	x	
Leukocyten differentiatie	x			x	x	
ALAT, γ-GT, bilirubine	x					
Serum creatinine	x	x	x	x	x	
Cholesterol en triglyceriden	x	x				x
Kalium, urinezuur**	x					
Urinesediment**	x					
HIV§	x					
HBV/HCV§	x					
Zwangerschap§	x					
<i>Grenswaarden: Leukocyten <3,0 x 10⁹/L; Trombocyten <100 x 10¹²/L; ALAT >2x de bovengrens van normaalwaarde → overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine > 130% boven de</i>						

uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosering aangepast te worden.

* Ernst handeczeem bepalen middels Photographic guide for severity of hand eczema [Coenraads 2005]. Zie appendix 1 voor dit instrument.

**Standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie.

§ Uitsluiten (anamnestisch of testen).

Op indicatie: Magnesium (bij spierkrampen).

NB. Ciclosporine kan zo nodig veilig gegeven worden in de zwangerschap, i.o.m./onder begeleiding gynaecoloog/kinderarts.

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

Conclusies - GRADE

Effectiviteit CsA bij volwassen patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse	
Laag	<i>Uitkomstmaat: ziekte ernst beoordeeld door de patiënt</i> Ciclosporine zou jeuk kunnen verminderen, echter dit verschilt weinig tot niet ten opzichte van behandeling met betamethason dipropionaat 0,05% crème. Ciclosporine zou de slaapkwaliteit iets kunnen verbeteren. <i>Granlund 1996 en 1997</i>
Laag	<i>Uitkomstmaat: ziekte ernst beoordeeld door studiepersoneel</i> Ciclosporine lijkt de ziekte ernst niet of nauwelijks te verbeteren vergeleken met betamethason dipropionaat 0,05% crème. <i>Granlund 1996 en 1997</i>
Laag	<i>Uitkomstmaat: kwaliteit van leven beoordeeld door de patiënt</i> Ciclosporine lijkt de kwaliteit van leven niet of nauwelijks te verbeteren vergeleken met betamethason dipropionaat 0,05% crème. <i>Granlund 1996 en 1997</i>
Laag	<i>Uitkomstmaat: terugval na staken van de behandeling</i> Het aantal patiënten dat terugvalt na staken van behandeling met ciclosporine lijkt niet of nauwelijks te verminderen vergeleken met betamethason dipropionaat 0,05% crème. <i>Granlund 1996 en 1997</i>
Veiligheid CsA bij volwassen patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem	
Laag	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten dat voortijdig (voor het einde van de studie) stopt met de studie/het middel vanwege bijwerkingen of proportie patiënten (%) met bijwerking dat zorgt voor actie zoals dosisreductie of extra medicatie.</i>

Ciclosporine lijkt het aantal patiënten dat uitvalt door bijwerkingen niet of nauwelijks te verminderen vergeleken met betamethason dipropionaat 0,05% crème behandeling.

Granlund 1996 en 1997

Overige overwegingen

Hoge kwaliteit studies naar de effectiviteit en veiligheid van ciclosporine bij ernstig chronisch handeczeem ontbreken. Het is daarom niet mogelijk om concrete aanbevelingen te doen. De werkgroep is van mening dat CsA kan worden overwogen als off-label behandeling voor ernstig chronisch handeczeem, met name voor vesiculeus handeczeem.

Aanbevelingen

Ciclosporine-A kan worden overwogen als off-label behandeling voor ernstig chronisch handeczeem. De werkgroep adviseert ciclosporine-A met name te overwegen bij vesiculeus handeczeem.

Methotrexaat

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van methotrexaat bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig chronisch handeczeem niet of onvoldoende reagerend op lokale corticosteroiden van een hoge klasse?

Inleiding

Methotrexaat (MTX) is een foliumzuurantagonist. MTX is niet geregistreerd voor de behandeling van handeczeem, maar wordt voor deze indicatie regelmatig off-label voorgeschreven. MTX verhindert de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur, een essentiële stap bij de synthese van nucleïnezuren en bij de celdeling.

Samenvatting van de literatuur (wetenschappelijke onderbouwing)

Er zijn geen RCT's verschenen waarin de effectiviteit van MTX bij patiënten met chronisch handeczeem wordt beschreven. Slechts twee retrospectieve studies rapporteren hierover [O'Shea 2015, Politiek 2016b]. Deze twee studies werden niet meegenomen in de GRADE beoordeling, omdat de studies niet vergelijkend zijn opgezet of niet bruikbaar zijn vanwege confounding bias. Vanwege dit hoge risico op bias en methodologische heterogeniteit zijn de studies kwalitatief beschreven en dragen ze niet bij aan de bewijskracht. Hieronder worden de studies beschreven, maar worden er geen conclusies getrokken. Overige kennis aangaande de werking en veiligheid van MTX komt hoofdzakelijk uit studies die zijn verricht bij patiënten met constitutioneel eczeem, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekten en maligniteiten.

Effectiviteit

O'Shea *et al.* voerden een retrospectieve studie uit bij 83 patiënten. 29 patiënten kregen systemische therapie, waarvan 17 acitretine of methotrexaat. Twaalf volwassen patiënten werden behandeld met MTX voor chronisch handeczeem (duur niet gerapporteerd) met een gemiddelde dosering van 12,79 mg/week. [O'Shea 2015] Effectiviteit werd gemeten op een 3-puntsschaal (0=geen verandering of verslechtering; 1=verbetering van fissuren, erytheem en/of desquamatie; 2=remissie van deze symptomen). Na zes maanden bereikte 0% een bijna volledige/volledige remissie. Dit percentage steeg door naar 40% na 12 maanden behandeling. Op dit moment waren er nog 5/12 patiënten in de studie.

In de retrospectieve studie van Politiek *et al.* werden 42 volwassen patiënten met chronisch handeczeem behandeld met MTX 5-10 mg/week met een maximale dosering van 20 mg/week. [Politiek 2016b] Effectiviteit werd bepaald middels een via dossiers bepaalde 3-punts Physician Global Assessment (PGA; 1=good effect; 2=moderate effect; 3=falen van behandeling). Drug survival werd eveneens bepaald. Na 8-12 weken behandeling toonde 36,8% van de patiënten een goed effect op MTX (47,6% in hyperkeratotisch handeczeem, vergeleken met 25,0% in de niet-hyperkeratotische subgroep; niet statistisch significant). De mediane drug survival was 5,2 maanden (95% BI 2,5-7,9). Na zes maanden, één jaar en twee jaar was behandeling gestaakt door ineffectiviteit in respectievelijk 33,3%, 46,9% en 46,9% van de patiënten.

Veiligheid

De prevalentie en ernst van de bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosis en het doseringsschema. Bijwerkingen waren met name te zien als afwijkingen in het laboratoriumonderzoek (stijging van cholesterol, triglyceriden en leverenzymen). [O'Shea 2015] Verder werd droogheid van de huid gezien. Bijwerkingen leidden niet tot dosisreductie. Politiek *et al.* beschreven bijwerkingen bij enkele patiënten zoals gastro-intestinale symptomen, griepachtige klachten, hoofdpijn, urineweginfectie, hematomen, moeheid, en het vermoeden van een reactie op ofwel MTX, ofwel gelijktijdig gegeven foliumzuur. Behandeling was gestaakt door bijwerkingen bij 19,2% van de patiënten na 6 maanden, 34,4% na één jaar en 34,4% na twee jaar. [Politiek 2016b]

Instructies voor gebruik

Onderstaande instructies voor gebruik zijn conform de NVDV richtlijnen Constitutioneel eczeem 2019 en Psoriasis 2017.

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 13. 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, Stevens-Johnson 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

Op basis van expert-opinie wordt een startdosis van 15 mg MTX/week voor gezonde, volwassen 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 4 weken lab-controle geadviseerd. Als na acht weken geen afwijkingen worden gevonden kan bij onvoldoende effect de dosering opgehoogd worden tot 30 mg/week. [NVDV Richtlijn Psoriasis 2017]

Naast het éénwekelijkse doseerschema kan ook gedoseerd worden volgens het Weinstein schema waarbij één dosis verdeeld wordt over drie gelijke dosis, ieder twaalf uur na elkaar ingenomen. Er wordt gerapporteerd dat inname in Weinstein-schema minder (gastro-intestinale) bijwerkingen geeft, echter het bewijs hiervoor is laag. [NVDV Richtlijn Psoriasis 2017]

Bij bijwerkingen bij tabletgebruik (gastro-intestinaal) kan het ook raadzaam zijn om eventueel op subcutane injecties over te gaan. Bij de overschakeling van orale toediening naar parenterale toediening kan een dosisverlaging vereist zijn vanwege de variabele biologische beschikbaarheid van methotrexaat na orale toediening. [SmPC tekst]

Foliumzuursuppletie wordt aanbevolen bij alle 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]

Dosisaanpassing

Dosis verlagen bij:

- Leukocyten <3,0 x 10⁹/l of trombocyten <100 x 10⁹/l
- Nierfunctiestoornis:
 Bij creatinine klaring 25-50 ml/min: 50% van dosis geven
 Bij creatinine klaring 10-25 ml/min: 25% van dosis geven
 Bij creatinine klaring <10 ml/min: geen MTX geven
- Leverfunctiestoornis (bij circa 2 à 3x bovenwaarde leverfunctie matige dosisreductie)

Behandeling staken bij:

- Leukocyten <2,5 x 10⁹/l of trombocyten <20 x 10⁹/l

- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring <10 ml/min)
- ASAT/ALAT >3x bovengrens, na normalisatie hervatten MTX in lagere dosering

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
- ernstig verminderde leverfunctie, als de bilirubinespiegel >5 mg/dl (85,5 µmol/l) bedraagt
- alcoholmisbruik
- ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 20 ml/min, of serum creatinine waarden boven 2 mg/dl)
- reeds bestaande bloeddyscrasieën, zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie
- immunodeficiëntie
- ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose en HIV
- ulcera in de mondholte en bekende actieve gastro-intestinale ulceratieve aandoening,
- zwangerschap, borstvoeding
- gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins

[SmPC tekst]

Relatieve contra-indicaties

Leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliëmie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. 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) en carcinoma in situ in de voorgeschiedenis. Ook maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom), vaccinatie met levende vaccins en jicht. Houdt rekening met risico's bij gelijktijdige behandeling met nefro- en/of hepatotoxische geneesmiddelen en/of andere immunosuppressiva (zie geneesmiddeleninteracties). Er kunnen maligne lymfomen ontstaan bij patiënten onder behandeling met een lage dosis MTX; in dat geval moet behandeling worden stopgezet. Als de lymfomen geen spontane regressie vertonen, moet een cytotoxische behandeling worden ingesteld. [SmPC tekst]

Interacties

Onderstaand slechts enkele van de vele bekende interacties van MTX met andere medicijnen. Voorafgaand aan een behandeling dienen de mogelijke interacties met andere medicijnen altijd te worden bekeken in het Farmacotherapeutisch Kompas. Raadpleeg een apotheker voor advies bij twijfel of onduidelijkheid over mogelijke interacties.

Na absorptie bindt MTX deels aan serumalbumine. Medicatie zoals salicylaten, sulfonamiden, diphenylhydantoïne en sommige antibiotica (bijvoorbeeld 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. Gelijktijdige behandeling met NSAIDs is relatief gecontra-indiceerd, het advies is om per patient naar de noodzaak te kijken en bij gelijktijdige behandeling het bloedbeeld, lever- en nierfunctie regelmatig te controleren. Gelijktijdige behandeling met fototherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA-schade en mogelijke fotocarcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling. [Sidbury 2014]

Kinderwens, zwangerschap en lactatie

Zie het kopje 'Risico's bij een kindwens en zwangerschap' in paragraaf 'Risico's bij het gebruik van systemische immunosuppressiva bij CE' in de NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem. [NVDV Richtlijn Constitutioneel Eczeem 2019]

MTX kan fertiliteitsstoornissen geven, inclusief amenorroe en afwijkingen in de spermatogenese. Het gebruik van MTX is gecontra-indiceerd bij zwangerschap gezien het teratogene effect. Zwangerschap moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling. [SmPC] Ook het geven van borstvoeding is gecontra-indiceerd. [SmPC] Zowel mannen als vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptieve maatregelen te nemen tijdens gebruik en gedurende ten minste drie tot zes maanden na staken.

Monitoring

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

- Bij start en bij ieder vervolconsult dient de ernst van het handeczeem te worden bepaald middels de Photographic guide for severity of hand eczema [Coenraads 2005]. Zie [appendix 1](#) voor dit instrument.
- Veiligheidslab: zie monitoringsschema [tabel 14](#).
- Pro-collageen type III N-terminal peptide (PIIINP) monitoring wordt (in consensus met de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen) niet meer geadviseerd. Bij significante afwijkingen van ALAT/ γ -GT dient verwezen te worden naar de MDL. [NVDV Richtlijn Psoriasis 2017]

NB. Het monitoringsschema ([tabel 14](#)) werd opgesteld n.a.v. een initiatief vanuit de NVDV om de monitoring van MTX en CsA in de verschillende richtlijnen te uniformeren. Het schema werd opgesteld in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR).

Overige overwegingen

Er is tot nu toe weinig literatuur beschikbaar over het langdurig gebruik (> 24 weken) van MTX bij zowel handeczeem als constitutioneel eczeem. In een observationele follow-up studie van Roekevisch *et al.* werden 42 patiënten met constitutioneel eczeem die geïnccludeerd waren in een eerdere RCT van Schram *et al.* (2011) gevraagd te participeren in drie maandelijkse controles gedurende twee jaar. [Roekevisch 2018, Schram 2011] in de aanvankelijke trial werden patiënten behandeld met MTX of AZA gedurende 12 tot 24 weken. Uit de observationele follow-up studie werd geconcludeerd dat MTX (alsook AZA) geschikte en veilige opties zijn voor de behandeling van volwassenen met ernstig constitutioneel eczeem. In de dagelijkse praktijk is het eveneens de ervaring dat langdurig gebruik van MTX (>1 jaar) bij constitutioneel eczeem veilig gegeven kan worden. Voorts is er ruime ervaring met langdurige behandeling met MTX bij psoriasis. [NVDV Richtlijn Psoriasis 2017] De werkgroep is van mening dat behandeling met methotrexaat voor handeczeem mogelijk effectief en veilig zou kunnen zijn op langere termijn (>1 jaar). Een maximale behandelduur kan niet worden aangegeven. Voorwaarde voor lange termijn behandeling is het consequent blijven vervolgen van bloedbeeld en leverwaarden.

Tabel 14. Monitoringsschema behandeling met MTX bij handeczeem

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhouds-dosering (elke 3 mnd)
		< 4	8	12	
Photographic guide for severity of hand eczema*	x	x	x	x	x
Bloedonderzoek					
Hb, leukocyten, trombocyten	x	x	x	x	x
Leukocyten differentiatie	x	x	x	x	x
ALAT, γ-GT	x	x	x	x	x
Serum creatinine	x	x	x	x	x
Urinesediment**	x				
HIV§	x				
HBV/HCV§	x				
Zwangerschap§	x				
X-Thorax***	x				
<i>Grenswaarden: Leukocyten <3,0 x 10⁹/L; Trombocyten <100 x 10¹²/L; ALAT en/of γ-GT >2x de bovengrens van normaalwaarde → overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine > 130% boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosering aangepast te worden.</i>					

* Ernst handeczeem bepalen middels Photographic guide for severity of hand eczema [Coenraads 2005]. Zie appendix 1 voor dit instrument.

** Standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie.

*** De werkgroep adviseert na overleg met de NVALT dat er een baseline X-thorax van maximaal 6 maanden oud beschikbaar moet zijn ter vergelijking bij verdenking op MTX-pneumonitis.

§ Uitsluiten (anamnestisch of testen).

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

Aanbevelingen

Methotrexaat kan worden overwogen als off-label behandeling voor ernstig chronisch handeczeem.

Bij gastro-intestinale klachten kan toediening van methotrexaat via injecties worden overwogen.

Literatuur

- Agarwal US, Besarwal RK. Topical clobetasol propionate 0.05% cream alone and in combination with azathioprine in patients with chronic hand eczema: an observer blinded randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(1):101-3.
- Al Hadithya AFY, de Boer NKH, Derijks LJJ, Eschere JC, Mulder CJJ, Brouwers JRB. Thiopurines in inflammatory bowel disease: pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Digestive and Liver Disease* 2005;37:282–297.
- Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol.* 2010;162(2):420-6.
- Christoffers WA, Politiek K, Coenraads PJ, van der Schaft J, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar ML. Drug survival of cyclosporine in the treatment of hand eczema: a multicentre, daily use study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(1):63-6.

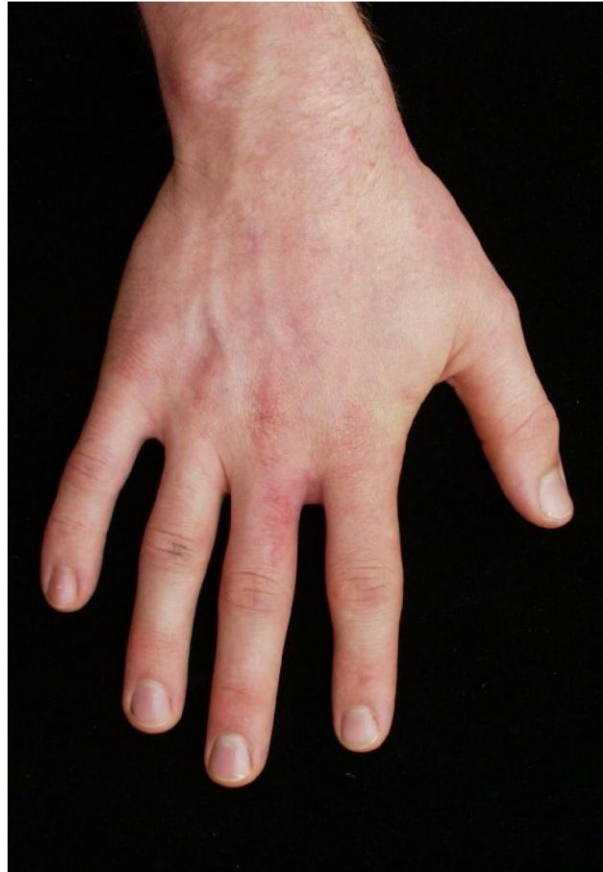
- Christoffers WA, Coenraads PJ, Svensson Å, et al. Interventions for hand eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 26;4.
- Coenraads PJ, Van Der Walle H, Thestrup-Pedersen K, Ruzicka T, Dreno B, De La Loge C, Viala M, Querner S, Brown T, Zultak M. Construction and validation of a photographic guide for assessing severity of chronic hand dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005 Feb;152(2):296-301.
- Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(3):251-5.
- Dirschka T, Reich K, Bissonnette R, Maares J, Brown T, Diepgen TL. An open-label study assessing the safety and efficacy of alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema unresponsive to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(2):149-54.
- Dua J, Gallacher N, Warburton K, S.M. Cooper SM. Our experience with alitretinoin in the management of patients with chronic, severe hand eczema. *British Association of Dermatologists* 2013 169 (Suppl. 1), pp129–137.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Online beschikbaar op www.farmacotherapeutischkompas.nl.
- Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(10):1198-204.
- Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(5):371-6.
- Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Comparison of the influence of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(1):54-8.
- Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(1):40-3.
- Khoury R, Sheva B, Shalom G, Cohen A. Alitretinoin for the treatment of patients with severe refractory chronic hand eczema. *Am Acad Dermatol.* 2016;74(5): AB42.
- Kroplin T, Weyer N, Iven H. Determination of thiopurine methyltransferase activity in erythrocytes using 6-thioguanine as the substrate. *Advances in experimental medicine and biology* 1998:431.
- Kumari V, Timm K, Kuhl AA, Heine G, Worm M. Impact of systemic alitretinoin treatment on skin barrier gene and protein expression in patients with chronic hand eczema. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1243-50.
- Lynde C, Cambazard F, Ruzicka T, Sebastian M, Brown TC, Maares J. Extended treatment with oral alitretinoin for patients with chronic hand eczema not fully responding to initial treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(7):712-7.
- Megitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011, *Br J Dermatol* 2011; 165(4): 711-34.
- Murphy L-A, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 308–315.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Constitutioneel Eczeem. Utrecht: NVDV, 2019). Conceptversie geraadpleegd op 12-08-2019.
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Psoriasis. Utrecht: NVDV, 2017. Online beschikbaar op www.nvdv.nl.
- Oosterhaven JA, Politiek K, Schuttelaar MA. Azathioprine treatment and drug survival in patients with chronic hand eczema - results from daily practice. *Contact Dermatitis.* 2017;76(5):304-7.
- O'Shea PM, Lugo-Somolinos A. Methotrexate versus Acitretin in the Treatment of Chronic Hand Dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(12):1389-91.
- Politiek (a): Politiek K, Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar MA. Alitretinoin and acitretin in severe chronic hand eczema; results from a retrospective daily practice study. *Dermatol Ther.* 2016;29(5):364-71.
- Politiek (b): Politiek K, van der Schaft J, Christoffers WA, Coenraads PJ, van den Reek JM, de Jong EM, et al. Drug survival of methotrexate treatment in hand eczema patients: results from a retrospective daily practice study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1405-7.

- Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Medrek K, Augustin M, Szepietowski JC, Ständer S. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol* 2016;96:978–980.
- Roekevisch E, Schram ME, Leeflang MMG, Brouwer MWD, Gerbens LAA, Bos JD, Spuls PI. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141:825-827.e10.
- Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horvath A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, et al. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1453-9.
- Schram ME, Roekevisch E, Leefland MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:353-359.
- 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.
- Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1–16.
- SmPC teksten. Online beschikbaar op www.cbg-meb.nl.
- Swart EL, Van der Waal RIF, Van Doorn MBA. Systemische medicatie in de dermatologie (3e druk). Houten: Prelum; 2015. p. 63-67.
- Thaci D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(6):577-83.
- Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menné T, Veien NK. Treatment of Hyperkeratotic Dermatitis of the Palms (Eczema Keratoticum) with Oral Acitretin. A Single-blind Placebo-controlled Study. *Acta Derm Venereol* 2001;81:353-355.

Appendix 1: Photographic guide for severity of hand eczema

Een snelle en makkelijke manier om de ernst van handeczeem te scoren is de Photographic guide van Coenraads *et al.* [Coenraads 2005] Hierin wordt de ernst van het handeczeem in vier categorieën ingedeeld (mild, matig, ernstig, zeer ernstig) en per categorie zijn er vier foto's als voorbeeld. Hierdoor kan de clinicus snel de ernst van het handeczeem inschatten met de voorbeeldfoto's als referentie. De Photographic guide betreft een global assessment van klinische symptomen. De klachten van de patiënt en de impact op dagelijks functioneren worden hierin dus niet meegenomen (hoewel dit uiteraard wel zeer van belang is voor de totale inschatting van de ziektelast).

MILD:



MATIG:



ERNSTIG:



ZEER ERNSTIG:



Overzicht bijlagen

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

Bijlage 1: Belangenverklaringen

Bijlage 2: Zoekstrategieën

Bijlage 3: Tabellen karakteristieken en resultaten van geïnccludeerde studies

Summary of findings tabellen GRADE en karakteristieken en resultaten van geïnccludeerde studies.

Bijlage 4: Exclusietabellen

Bijlage 5: Kennislacunes