



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport dermatologische preparaten met ureum

Onderdeel van de beoordeling van apotheekbereidingen

Datum 30 augustus 2016
Status **Definitief**

Colofon

Publicatienummer	
Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl .
Projectnaam	Vergoeding dermatologische preparaten met ureum
Projectnummer	
Versienummer	
Projectleider	
Volgnummer	2016052015
Opdracht	
Opdrachtgever	
Opdrachtnemer	
Locatie	
Contactpersoon	P.K. Cheung +31 (0)20 797 88 10
Auteurs	P.K. Cheung C. Klop
Afdeling	Sector zorg
Team	
ICD-10 code	Droge huid ten gevolge van dermatose
Zorgactiviteit	

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Afkortingenlijst—7

1	Inleiding—9
1.1	Aanleiding—9
1.1.1	Proces vooraf—9
1.1.2	Verkenning van het probleem—10
1.1.3	Startbijeenkomst—11
1.2	Achtergrond: ureum bij een droge huid—12
1.2.1	Dermatologische preparaten met ureum—12
1.2.2	Onderliggende huidandoeningen—12
1.2.3	Pathofysiologie en symptomen van een droge huid —13
1.2.4	Ziektebelasting—13
1.2.5	Prevalentie—14
1.2.6	Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling—14
1.3	Pakketvraag—14
1.4	Vraagstelling literatuuronderzoek—15
1.4.1	Patiëntenpopulatie—15
1.4.2	Interventie—15
1.4.3	Behandeling waarmee wordt vergeleken—15
1.4.4	Relevante uitkomstmaten—15
1.4.5	Relevante follow-up duur—16
1.4.6	Vereiste methodologische studiekenmerken—16
2	Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—17
2.1	Zoektermen—17
2.2	Databases & websites—17
2.3	Selectiecriteria—17
3	Resultaten—19
3.1	Resultaten literatuursearch—19
3.2	Kenmerken van de geselecteerde studies—20
3.3	Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies—21
3.4	Gunstige effecten—21
3.4.1	Droge huid ten gevolge van een dermatose met een ontstekingscomponent—22
3.4.2	Droge huid ten gevolge van verhoorningsstoornissen—23
3.5	Ongunstige effecten—23
4	Bespreking—25
4.1	Gunstige effecten op een droge huid door ontstekingsdermatosen—25
4.2	Gunstige effecten op een droge huid door verhoorningsstoornissen—26
4.3	Ongunstige effecten—27
5	Inhoudelijke consultatie—29
5.1	Concept standpunt—29
5.2	Geconsulteerde partijen—29
5.3	Samenvatting reacties—29
5.4	Bespreking in Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) commissie geneesmiddelen—30

6	Conclusie van het Zorginstituut over gunstige en ongunstige effecten—31
7	Literatuurlijst (zie onderaan)—33
	Bijlage 1: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden—35
	Bijlage 2: Overzicht geselecteerde studies—37
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies op basis van full-text—43
	Bijlage 4: Risk of Bias van individuele studies—45
	Bijlage 5: GRADE tabel dermatosen met ontstekingscomponent—47
	Bijlage 6: GRADE tabel verhoorningsstoornissen—51
8	Literatuurlijst—53

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van dermatologische preparaten met ureum (waaronder apotheekbereidingen) bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose. Bij de beoordeling van de gunstige effecten is onderscheid gemaakt tussen een droge huid ten gevolge van een dermatose met een ontstekingscomponent of door een verhoorningsstoornis.

De onderhoudsbehandeling met dermatologische preparaten met ureum (5-10% ureum toegevoegd aan een basis) is vergeleken met dermatologische preparaten zonder ureum (de corresponderende basis zonder ureum). Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Gunstige effecten

Droge huid ten gevolge van een dermatose met een ontstekingscomponent

Klinische verschijnselen

Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) in een gering effect op klinische verschijnselen na behandeling met een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum toegevoegd aan een basis ten opzichte van de corresponderende basis zonder ureum.

Klinische symptomen

Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat toevoeging van ureum een gering gunstig effect heeft op klinische symptomen.

Tijd tot relaps

Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat, bij patiënten met constitutioneel eczeem, de tijd tot relaps met 7 dagen wordt uitgesteld door toevoeging van ureum aan de basis.

Kwaliteit van leven

Er is matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) dat toevoeging van ureum geen effect heeft op de kwaliteit van leven, indien gedurende 6 maanden geen relaps is opgetreden.

Droge huid ten gevolge van verhoorningsstoornissen

Klinische verschijnselen

Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) in een gering effect op klinische verschijnselen na behandeling met een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum toegevoegd aan een basis in de vergelijking met de corresponderende basis zonder ureum.

Klinische symptomen

Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat ureum de klinische symptomen in geringe mate vermindert.

Ongunstige effecten

Er is matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) dat de ongunstige effecten van een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum (2 tot 3 keer per dag aangebracht)

ten opzichte van een dermatologisch basispreparaat zonder ureum gering en acceptabel zijn.

Conclusie

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat de gevonden schattingen van de effecten die worden bereikt door toevoeging van 5-10% ureum aan indifferente dermatologische basispreparaten, bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose waaraan een ontstekingscomponent of een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt, onzeker en gering van grootte zijn. Het is daarom niet aangetoond dat dermatologische preparaten met 5-10% ureum effectiever zijn dan de standaard behandeling met indifferente dermatologische basispreparaten zonder ureum. Er is geen sprake van rationele farmacotherapie.

Afkortingenlijst

Afkorting	Omschrijving
AD	atopische dermatitis
CE	constitutioneel eczeem
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension
EASI	Eczema Area and Severity Index
GBD	Global Burden of Disease
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HOME	Harmonizing Outcome Measures for Eczema
IGA	Investigator's Global Assessment
IV	Ichthyosis vulgaris
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
MCID	Minimal Clinical Important Difference
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
POEM	Patient Oriented Eczema Measure
RCT	Randomised Controlled Trial
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SRRC	Scaling, Roughness, Redness and Cracks
UAD	uitsluitend via apotheek of drogist
UR	uitsluitend op recept

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Apotheekbereidingen zijn niet-geregistreerde geneesmiddelen en zijn om die reden niet opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Apotheekbereidingen kunnen ten laste komen van de basisverzekering, mits er sprake is van rationele farmacotherapie. Dit is vastgelegd in artikel 2.8, eerste lid onder b1 van het Besluit zorgverzekering (Bzv).^{A B} Dit betekent dat het primair aan zorgverzekeraars is om, conform de wettelijke bepalingen, te bepalen of deze concrete geneesmiddelen worden vergoed.

In bijzondere gevallen kan de zorgverzekeraar Zorginstituut Nederland om advies vragen. Een landelijke beoordeling van de rationaliteit van de apothekbereidingen kan bijdragen aan het bevorderen van de uniformiteit in honorering van de aanspraak van de verzekerden. Zorginstituut Nederland heeft bij deze beoordeling slechts een adviserende functie. De zorgverzekeraar neemt de uiteindelijke beslissing over individuele gevallen.

1.1.1 *Proces vooraf*

Naast apothekbereidingen die ad-hoc op individuele basis worden bereid (de zogenaamde magistrale recepturen) zijn er sinds enige jaren ook doorgeleverde bereidingen op de markt. Doorgeleverde apothekbereidingen zijn niet-geregistreerde geneesmiddelen die in één apotheek worden gemaakt en worden doorgeleverd aan een andere apotheek waar dit geneesmiddel aan de patiënt ter hand wordt gesteld. Deze vorm van collegiale levering tussen apotheken wordt sinds 2007 onder bepaalde omstandigheden door de Inspectie toegestaan.¹

Het aantal verstrekkingen van doorgeleverde bereidingen, die ten laste van het basispakket zijn gebracht, is door de jaren heen sterk gegroeid. In 2010 was er sprake van 1,4 miljoen verstrekkingen van doorgeleverde bereidingen ten laste van het basispakket; in 2014 waren dit er 4,8 miljoen (bron: GIPdatabank). Zorgverzekeraars hebben getoetst of de bestaande doorgeleverde bereidingen inderdaad rationeel zijn en vergoed moeten worden. In maart 2015 zijn zij gekomen tot de lijst van circa 300–400 bereidingen die niet meer of niet meer automatisch voor vergoeding in aanmerking komen. Hieronder vallen ook de indifferente dermatologische preparaten met ureum.

Omdat een groot aantal producten ineens niet meer wordt vergoed, en de uitvoering tussen verzekeraars ook nog eens onderling kan verschillen, ontstond veel

^A De wettelijke grondslag van de aanspraak van apothekbereidingen is gestoeld op het Besluit zorgverzekering (artikel 2.8, eerste lid onder b1) en luidt als volgt: Farmaceutische zorg omvat terhandstelling van of advies en begeleiding zoals apothekers die plegen te bieden ten behoeve van medicatiebeoordeling en verantwoord gebruik van [...], mits het rationele farmacotherapie betreft, geneesmiddelen als bedoeld in artikel 40, derde lid, onder a, van de Geneesmiddelenwet [...].

^B Het begrip 'rationele farmacotherapie' is in de wet- en regelgeving niet nader geëxpliciteerd. In het Farmacotherapeutisch Kompas heeft het Zorginstituut dit begrip omschreven als: 'De behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering'.

maatschappelijke onrust. Verzekerden en voorschrijvers hebben onvoldoende tijd gehad om zich te kunnen aanpassen aan de nieuwe situatie; de beroepsgroepen hebben ook geen gelegenheid gehad om aanvullende informatie aan te dragen voor het bijstellen van de visie van zorgverzekeraars. Het ministerie van VWS heeft de betrokken partijen derhalve gevraagd om in gesprek te gaan om duidelijkheid te creëren. Hierop is de werkgroep 'Vergoeding doorgeleverde bereidingen' gevormd. Aan dit overleg nemen vertegenwoordigers van onder andere artsen, apothekers, patiënten en zorgverzekeraars deel. Zorginstituut Nederland fungeert hierbij als technisch voorzitter.

De lijst met doorgeleverde bereidingen is doorgenomen. In veel gevallen kwamen de zorgverzekeraars en andere belanghebbende partijen tot een eensluidend oordeel over de vergoeding. Echter, over dermatologische preparaten met ureum als toevoeging aan een indifferente basis werd niet tot een eensluidend oordeel gekomen (zie appendix 1 voor de discussienota van de NVDV). Is er bij deze ureumpreparaten sprake van rationele farmacotherapie waardoor sprake is van vergoeding vanuit de zorgverzekering? Deze vraag is vervolgens voorgelegd aan het Zorginstituut Nederland met het doel een standpunt in te nemen waardoor een eenduidige uitleg wordt bevorderd.

1.1.2

Verkenning van het probleem

Verschillende dermatologische preparaten met ureum

Van dermatologische preparaten met ureum maar zonder andere actieve werkzame stoffen zijn meerdere producten beschikbaar op de markt. De samenstelling (hulpstoffen) en de vergoedingsstatus van deze producten zijn verschillend.

1. Er is een veelheid aan producten die vrij verkrijgbaar zijn. Een voorbeeld van deze warenwetproducten (of drogisterijproducten) zijn producten uit de reeks van Eucerine Urea™.² Deze zelfzorgproducten worden niet vergoed vanuit de zorgverzekering.
2. Er zijn twee producten die geregistreerd zijn als geneesmiddel:
 - a Calmurid® (RVG 06423; uitsluitend op recept; UR). Geregistreerde indicatie: 'Aangewezen bij ichthyosis'. Sinds 1972 op de markt. Opgenomen in het GVS en volledig vergoed.
 - b Calmurid OTC® (RVG 20297; uitsluitend via apotheek of drogist; UAD). Geregistreerde indicatie: 'Aangewezen bij huidaandoeningen die gepaard gaan met een droge hyperkeratotische huid' (sinds 1996). Dit product is niet op de markt gebracht door de fabrikant en een aanvraag tot opname in het GVS is niet gedaan.
3. Verder zijn er ook diverse apotheekbereidingen beschikbaar (bijvoorbeeld 10% vaselineureumcrème FNA in de vorm van een doorgeleverde bereiding). Deze producten waren de aanleiding van de huidige beoordeling. Voor de opsomming van deze FNA producten zie appendix 1 (notitie van de NVDV).

Geneesmiddel of warenwetproduct?

De vraag of een (doorgeleverde) apotheekbereiding met ureum gezien moet worden als een geneesmiddel of als een warenwetproduct is voorgelegd aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) (zie appendix 2a). Ingeval dat de apotheekbereiding als een warenwetproduct moet worden beschouwd, dan is een pakketbeoordeling niet meer aan de orde omdat deze producten geen onderdeel uitmaken van het verzekerde pakket. Het CBG heeft hierover geen uitsluitsel gegeven (zie appendix 2b).

Het antwoord van het CBG kan als volgt worden samengevat:

- Het CBG heeft geen zicht op de samenstelling van de warenwetproducten en kan daarom niet aangeven of er klinisch relevante verschillen in samenstelling bestaan tussen de verschillen producten.
- Doorgeleverde bereidingen worden in de apotheek gemaakt en zijn daarmee geen

- geregistreerde geneesmiddelen.
- Warenwetproducten zijn niet onderzocht op effectiviteit. Bij warenwetproducten is niet aangetoond dat het middel bij ichthyosis (een vastgestelde ziekte c.q. indicatie) werkt. Deze dermatologische producten zijn niet zonder meer uitwisselbaar.
 - De geregistreerde indicatie van Calmurid® crème is 'aangewezen bij ichthyosis' en Calmurid OTC® crème is aangewezen bij een huidaandoening die gepaard gaat met een droge hyperkeratotische huid. De samenstelling van deze twee geregistreerde producten is volgens het CBG exact hetzelfde, maar de afleverstatus is niet gelijk (UR respectievelijk UAD). Deze wordt via de regeling [Regeling geneesmiddelenwet] vastgesteld waarin onder meer de toepassing/stellen van de diagnose doorslaggevend is. Het initiatief voor het voorstellen van de afleverstatus ligt bij de fabrikant, het CBG toetst of die afleverstatus mogelijk is.

1.1.3

Startbijeenkomst

Op 17 december 2015 heeft het Zorginstituut een startbijeenkomst georganiseerd met vertegenwoordigers van de betrokken partijen (medisch specialist, patiënt, zorgverzekeraar en apotheker). Doel van deze bijeenkomst was onder andere om de vraagstelling en de uitgangspunten (PICOT; patiënt-interventie-vergelijking-uitkomstmaten-tijdshorizon) van de pakketbeoordeling te bespreken. Als appendix 3 is het verslag van deze bijeenkomst opgenomen. Na een schriftelijke ronde die hierop volgde, is de PICOT vastgesteld (zie appendix 4).

1.2 Achtergrond: ureum bij een droge huid

1.2.1 Dermatologische preparaten met ureum

Ureum verhoogt de waterbindende capaciteit van het stratum corneum en daardoor de hydratatie van de huid. Het werkt keratolytisch en jeukstillend.

Calmurid® crème en Calmurid OTC® crème hebben dezelfde samenstelling, namelijk 10% ureum in een hydrofiele basis, maar de geregistreerde toepassingen zijn verschillend. Calmurid® crème (uitsluitend op recept) is aangewezen bij ichthyosis en Calmurid OTC® crème (in principe zonder recept verkrijgbaar bij apotheek of drogist, is echter niet op de markt) is aangewezen bij huidaandoeningen die gepaard gaan met een droge hyperkeratotische huid.^{3 4} De toepassing is bepalend voor de afleverstatus.

Volgens 'Dermatica op recept' (een publicatie van de KNMP) wordt ureum onder andere toegepast bij droge huid, eczeem, ichthyosis, psoriasis en het verweken van hyperkeratotische nagels. Voor de meeste toepassingen (zoals bij droge huid, eczeem, psoriasis) kunnen preparaten met 5-10% ureum worden ingezet.

Preparaten met hoge concentraties ureum zijn vooral bestemd voor kalknagels (20-40%) of zwarte haartong (40% ureum).⁵

Dermatologische apotheekbereidingen met ureum (<20%) worden in de praktijk met name toegepast bij een droge huid ten gevolge van een dermatose. De NVDV (Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie) heeft een vijftal ziektebeelden van dermatose genoemd die gebaat zouden zijn bij een behandeling met ureum. Het gaat hierbij om patiënten met een (zeer) droge huid ten gevolge van constitutioneel eczeem^c, psoriasis, ichthyosis (alle vormen), keratosis pilaris en palmoplantaire keratosen.

1.2.2 Onderliggende huidaandoeningen

De genoemde vijf indicaties kunnen globaal worden ingedeeld in dermatosen met een ontstekingscomponent en dermatosen met een stoornis in (aanmaak van) hoorncellen.

Inflammatoire dermatosen:

Eczeem is een met jeuk gepaard gaande, niet besmettelijke, ontstekingsreactie van de huid, die veroorzaakt wordt door een of meer exogene of endogene factoren. Er worden verschillende typen eczeem onderscheiden op grond van hun morfologische kenmerken of pathogenese. **Constitutioneel eczeem** (atopisch eczeem) is een chronisch recidiverende en veel voorkomende aandoening. De aandoening begint in circa 80% van de gevallen voor het vijfde levensjaar, maar er is ook een late vorm die na het tiende jaar begint en een volwassen vorm die zeldzaam is. De diagnose constitutioneel eczeem berust op een combinatie van klinische (aanwezigheid van erytheem, oedeem of papels, korsten, excoriatie, lichenificatie en droogheid) en immunologische criteria. Jeuk is een essentieel kenmerk.⁶

Psoriasis kenmerkt zich door schilfering, verdikking en roodheid van de huid. Ook jeuk staat bij een aantal patiënten op de voorgrond. De diagnose wordt gesteld op het klinisch beeld, er zijn geen specifieke diagnostische testen. De ernst van de

^c De naamgeving voor het ziektebeeld constitutioneel eczeem (CE) is internationaal in beweging en dit heeft nog niet tot algemene consensus geleid. Volgens de NVDV richtlijn kent het ziektebeeld CE een aantal synoniemen, te weten atopisch eczeem en atopische dermatitis. In deze beoordeling worden deze termen daarom als synoniemen beschouwd.

huidlaesies kan variëren van enkele scherp omschreven plaques (plaquepsoriasis) tot een uitgebreide schilfering over het hele lichaam (erythrodermie op basis van psoriasis). Bij 75 tot 80% van de patiënten is de aandoening licht tot matig van ernst. De aandoening heeft een wisselend beloop dat wordt gekarakteriseerd door perioden van spontane verbetering of achteruitgang.⁶

Verhoorningsstoornissen⁷:

Ichthyosis is een erfelijke verhoorningsstoornis waarbij gaandeweg het gehele huidoppervlak wordt aangedaan. De aandoening uit zich door een toenemende verdikking van de hoornlaag in de vorm van plakken of schubben. Dit belemmert de huid in de uitoefening van zijn normale functie: de huid verliest vocht, droogt uit en er ontstaan kloofjes en spleten, zodat dikke schilfers te zien zijn die uiteindelijk loslaten. Vandaar dat ichthyosis ook wel visschubziekte wordt genoemd naar het Griekse woord ichthys, dat vis betekent.

Ichthyosis komt voor in ongeveer twintig verschillende varianten, waarbij het soms moeilijk is de verschillende vormen klinisch van elkaar te onderscheiden. Van de twintig vormen van ichthyosis komen de volgende vier het meeste voor:

- ichthyosis vulgaris (autosomaal dominant; komt voor bij ongeveer 1 op de 400 (0,25%) van de bevolking)
- Geslachtsgebonden recessieve ichthyosis (X-gebonden recessief; komt alleen voor bij mannen; ongeveer 1 op 2.000 tot 1 op 6.000)
- Lamellaire ichthyosis (autosomaal recessief; 1 op 100.000 tot 1 op 250.000 mensen)
- Epidermolytische hyperkeratose (congenitale bulleuze ichthyosiforme erythrodermie van het type Brocq; 1 op 100.000 tot 1 op 250.000 mensen)

Keratosi pilaris is een veel voorkomende onschuldige huidaandoening veroorzaakt door een verstoorde uitrijping van hoorncellen van de haarzakjes. Keratosi pilaris ontstaat meestal al op de kinderleeftijd en kan zowel bij jongens als bij meisjes optreden.

Palmoplantaire hyperkeratose is een heterogene groep van huidaandoeningen die gekenmerkt wordt door abnormale verdikking van de handpalmen en voetzolen. De palmoplantaire hyperkeratosen kunnen op grond van histologie worden ingedeeld in epidermolytisch en non-epidermolytisch.

1.2.3 *Pathofysiologie en symptomen van een droge huid⁸*

Zowel de inflammatoire dermatosen (constitueel eczeem, psoriasis) als de verhoorningsstoornissen (ichthyosis, keratosi pilaris, palmoplantaire keratosen) hebben het kenmerk van een droge schilferende huid.

Met een (zeer) droge huid, ook wel xerosis genoemd, wordt een huid bedoeld die te weinig vocht bevat. Bij een droge huid zien we een lichte schilfering al dan niet gepaard gaand met een beperkt erytheem. De huid voelt bij aanraking ruw en droog aan en deze droogheid kan aanleiding geven tot jeuk, krabneigingen en soms huidkloofjes.

Xerosis kan ontstaan door verstoring van de fysiologische hoornvorming, chemische verandering van de intercellulaire substantie en/of vermindering en veranderde kwaliteit van de sebumproductie.

1.2.4 *Ziekte last*

De ziekte last door een (zeer) droge huid is niet als zodanig bekend. Wel kan deze worden afgeleid uit de ziekte last die is vastgesteld voor huidaandoeningen die gepaard gaan met een (zeer) droge huid. In de WHO tabel met global burden of disease (GBD) waarden uit het jaar 2010 wordt de 'disability weight' van huidaandoeningen niet vermeld. In de bijlage van de GBD uit 2004 wordt dit wel vermeld.⁹ De 'disability weight' van huidaandoeningen (eczeem of andere huidaandoeningen) is 0,056 en is daarmee laag te noemen.^{10 11}

Huidaandoeningen komen echter zeer vaak voor. Dit hangt samen met de bevinding dat huidaandoeningen op mondiaal niveau de vierde belangrijkste oorzaak zijn van niet-fatale maatschappelijke ziektelast. Wanneer wordt uitgesplitst naar typen huidaandoeningen binnen West-Europa, is eczeem geassocieerd met de hoogste maatschappelijke ziektelast (138-171 disability-adjusted life-years (DALY's) lost per 100,000). Psoriasis en overige huidaandoeningen zijn geassocieerd met een maatschappelijke ziektelast van ongeveer 20 en 70 DALY's lost per 100,000.¹²

1.2.5 *Prevalentie*

Het is onduidelijk hoeveel mensen er in Nederland zijn met een droge huid door de vijf genoemde dermatosen én hiervoor een behandeling met dermatologische preparaten met ureum krijgen.

Er zijn echter gegevens over de verstrekking van Calmurid® en andere dermatologische preparaten met ureum (ATC code: D02AE01) die ten laste komen van de zorgverzekering. Volgens de GIP-databank zijn er in 2014 in totaal 85.291 mensen die een ureumpreparaat gebruikten. Het totale kostenbeslag bedroeg bijna 3 miljoen euro: 1,68 miljoen euro voor Calmurid® en 1,26 miljoen voor de overige preparaten (i.e. apotheekbereidingen).¹³

1.2.6 *Standaard Behandeling/ Vergelijkende behandeling*

De behandeling van een droge huid werd beschreven in de NHG richtlijn xerosis.⁸ Deze richtlijn wordt echter niet meer getoond op de website van het NHG, hiervoor verwijst men naar de NHG-Standaard Eczeem.¹⁴ Verder heeft de NVDV een richtlijn uitgebracht over de behandeling van constitutioneel eczeem (herziening 2012-2014).¹⁵ Er is geen specifieke richtlijn voor de behandeling van ichthyosis bekend in Nederland.

Voor de onderhoudsbehandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose raden de Nederlandse behandelrichtlijnen het toepassen van indifferente dermatologische preparaten aan (zie bijlage 1).^{8 14 15 16} Er kon geen uitspraak worden gedaan over de voordelen van bepaalde samenstellingen van de crèmes of zalven. De voorkeur van de patiënt speelt een belangrijke rol bij de keuze voor het indifferente middel. Het advies is om de gekozen (vet)crème of zalf minstens 2 maal per dag te gebruiken, desgewenst vaker.

1.3 **Pakketvraag**

Moeten dermatologische preparaten met ureum vergoed worden ten laste van de basisverzekering?

M.a.w.: is bij deze bereidingen sprake van rationele farmacotherapie?

Het begrip 'rationele farmacotherapie' is niet nader omschreven in de wet- en regelgeving. Het Zorginstituut heeft dit begrip als volgt geoperationaliseerd: 'De behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering'.

Zoals reeds vermeld onder paragraaf 1.2.6. adviseren Nederlandse behandelrichtlijnen het smeren van indifferente dermatologische basispreparaten als onderhoudsbehandeling bij een droge huid ten gevolge van een dermatose. Indifferente bases vormen hiermee de standaardbehandeling. De vraag over rationaliteit van dermatologische preparaten met ureum is daarom tevens een vraag over de zin (oftewel de rationale) van het toevoegen van ureum aan de indifferente bases.

Bij de beantwoording van de vraag of er in het geval van dermatologische

preparaten met ureum sprake is van rationele farmacotherapie, moet derhalve eerst worden aangetoond dat de toevoeging van ureum aan de standaardbehandeling met een indifferente dermatologisch basispreparaat effectiever is.

De vraag wat het meest economisch is voor de zorgverzekering wordt, bij een positieve uitkomst van deze beoordeling, in een separaat traject behandeld.

1.4 Vraagstelling literatuuronderzoek

Wat is de effectiviteit en veiligheid van dermatologische preparaten met ureum als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een droge huid ten gevolge van een dermatose waaraan een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt (*i.e.* ichthyosis, keratosis pilaris of palmoplantaire keratose), of waarbij sprake is van een ontsteking van de huid (*i.e.* constitutioneel eczeem of psoriasis)?

1.4.1 Patiëntenpopulatie

Patiënten met een droge huid ten gevolge van een dermatose waaraan een verhoorningsstoornis ten grondslag ligt (*i.e.* ichthyosis, keratosis pilaris of palmoplantaire keratose), of waarbij sprake is van een ontsteking van de huid (*i.e.* constitutioneel eczeem of psoriasis). Bij de selectie van literatuur is tevens gekeken of er geen sprake was van een exacerbatie van de onderliggende (inflammatoire) dermatose.

1.4.2 Interventie

Een onderhoudsbehandeling met een ureumbevattend dermatologisch preparaat dat aan de volgende criteria voldoet:

- ureum verwerkt in een (vette) indifferente basis
- een sterkte van 5-10% ureum (volgens de NVDV is 5% bestemd voor kinderen en 10% voor volwassenen)
- zonder toevoeging van andere werkzame stoffen (zoals corticosteroïden, maar ook geen geur-, en kleurstoffen).

1.4.3 Behandeling waarmee wordt vergeleken

De overeenkomstige indifferente basis zonder ureum.

1.4.4 Relevante uitkomstmaten

Volgens de behandelrichtlijn van de NVDV doet de werkgroep vooralsnog geen uitspraak over voorkeur voor een scoresysteem, in afwachting van rapportage van een lopend initiatief (HOME-project^D). Zodra er op dit gebied een uitspraak wordt gedaan zal de richtlijn op dit punt direct worden herzien.¹⁵ Dat is nu nog niet het geval.

De vraag wat de relevante uitkomstmaten voor de huidige beoordeling moeten zijn, is voorgelegd aan de beroepsgroep. Volgens de NVDV kunnen de uitkomsten in domeinen worden ingedeeld, en per domein kunnen verschillende instrumenten worden toegepast. De domeinen kunnen zijn:

1. klinische verschijnselen (zoals roodheid, schilfering, lichenificatie). Deze kunnen gerapporteerd worden door de arts of onderzoeker. Daarnaast kan de lokalisatie en de hoeveelheid lichaamsoppervlak die is aangedaan een rol spelen
2. symptomen (jeuk, pijn, slapeloosheid, etc.). De symptomen worden gerapporteerd door de patiënt
3. impact op kwaliteit van leven (altijd patiënt gerapporteerde uitkomsten; PRO)
4. bijwerkingen

^D HOME (Harmonizing Outcome Measures for Eczema; zie ook www.homeforeczema.org)

Op basis van deze input zijn de cruciale uitkomstmaten als volgt omschreven:

- verlichting van symptomen zoals jeuk, pijn, slapeloosheid etc. zoals ervaren door patiënt (PRO) ^E
- verbetering van klinische verschijnselen zoals roodheid, schilfering, lichenificatie zoals gemeten/gerapporteerd door behandelaar ^{F G 17}
- verbetering of behouden van kwaliteit van leven gemeten aan de hand van een gevalideerd meetinstrument ^H
- bijwerkingen of andere ongunstige effecten

1.4.5 *Relevante follow-up duur*

Op zich kunnen eventuele effecten op de klinische verschijnselen en symptomen (zoals verminderen van roodheid of jeuk) binnen enkele dagen optreden na behandeling van de droge huid. Maar het belangrijkste doel van de onderhoudsbehandeling van deze chronische aandoeningen is het bereiken van een persisterend effect en de huid zolang mogelijk in een goede conditie houden. Daarom achten wij een follow-up duur van minimaal 6 maanden gewenst.

1.4.6 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Via een passend bewijs vragenlijst is beoordeeld welke methodologische studiekekenmerken vereist en mogelijk zijn voor deze beoordeling.¹⁸

Het gaat om chronische huidaandoeningen die frequent voorkomen, sommige symptomen (zoals jeuk en trekkerigheid van de huid) zijn subjectief, en de keuze van de te behandelen plek kan de uitkomst beïnvloeden. Het wensprofiel van de studie is om deze redenen een gerandomiseerde dubbel blinde opzet met een actieve controle arm. Door randomisatie worden onbekende confounders onder controle gebracht, blinding vermindert subjectiviteit van betrokkenen (patiënten, arts/beoordelaar) en een directe vergelijking met de controle is gewenst omdat het verloop van de aandoening grillig kan zijn.

In dit geval is een intra-patiënt vergelijking (linkerkant van het lichaam versus de rechterkant) acceptabel, mits gerandomiseerd en geblindeerd.

^E Een voorbeeld de patiënt gerapporteerde symptomen score is de POEM.

^F Voorbeelden van scores voor klinische verschijnselen zijn EASI, SCORAD en PASI. Volgens Schram et al. [17] is een verschil van minstens 6,6 punten bij de EASI te beschouwen als klinisch relevant. Bij de SCORAD is de MCID (minimal clinical important difference) 8,7 punten.

^G 'Tijd tot relaps' is later toegevoegd als een belangrijke uitkomstmaat. Zie paragraaf 3.4.1. onder het kopje gunstige effecten.

^H Bijvoorbeeld DLQI of EQ-5D.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoektermen

Zorginstituut Nederland heeft in april 2016 een literatuur search verricht met de zoektermen: urea, eczema, ichthyosis, keratoderma, palmopantar, keratosis, psoriasis.

Hierbij is geen beperking aangebracht ten aanzien van taal, jaar van publicatie, leeftijd of geslacht van de onderzochte populatie.

De exacte zoekstrategie in PubMed is hieronder weergegeven:

("Urea"[Mesh:noexp] OR urea[tiab] OR "Urea"[nm])

AND

(Eczema[tiab] OR Ichthyos*[tiab] OR xeroderma*[tiab] OR Keratoderm*[tiab] OR Keratos*[tiab] OR psoriasis[tiab] OR "Dermatitis, Atopic"[Mesh] OR "Eczema"[Mesh:noexp] OR "Ichthyosis"[Mesh] OR "Keratoderma, Palmopantar"[Mesh] OR "Keratosis"[Mesh:noexp] OR "Psoriasis"[Mesh:NoExp])

NOT

(animals[mesh] NOT humans[mesh]).

2.2 Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library (zonder tijdslijm) in april 2016.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde in de eerste instantie op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

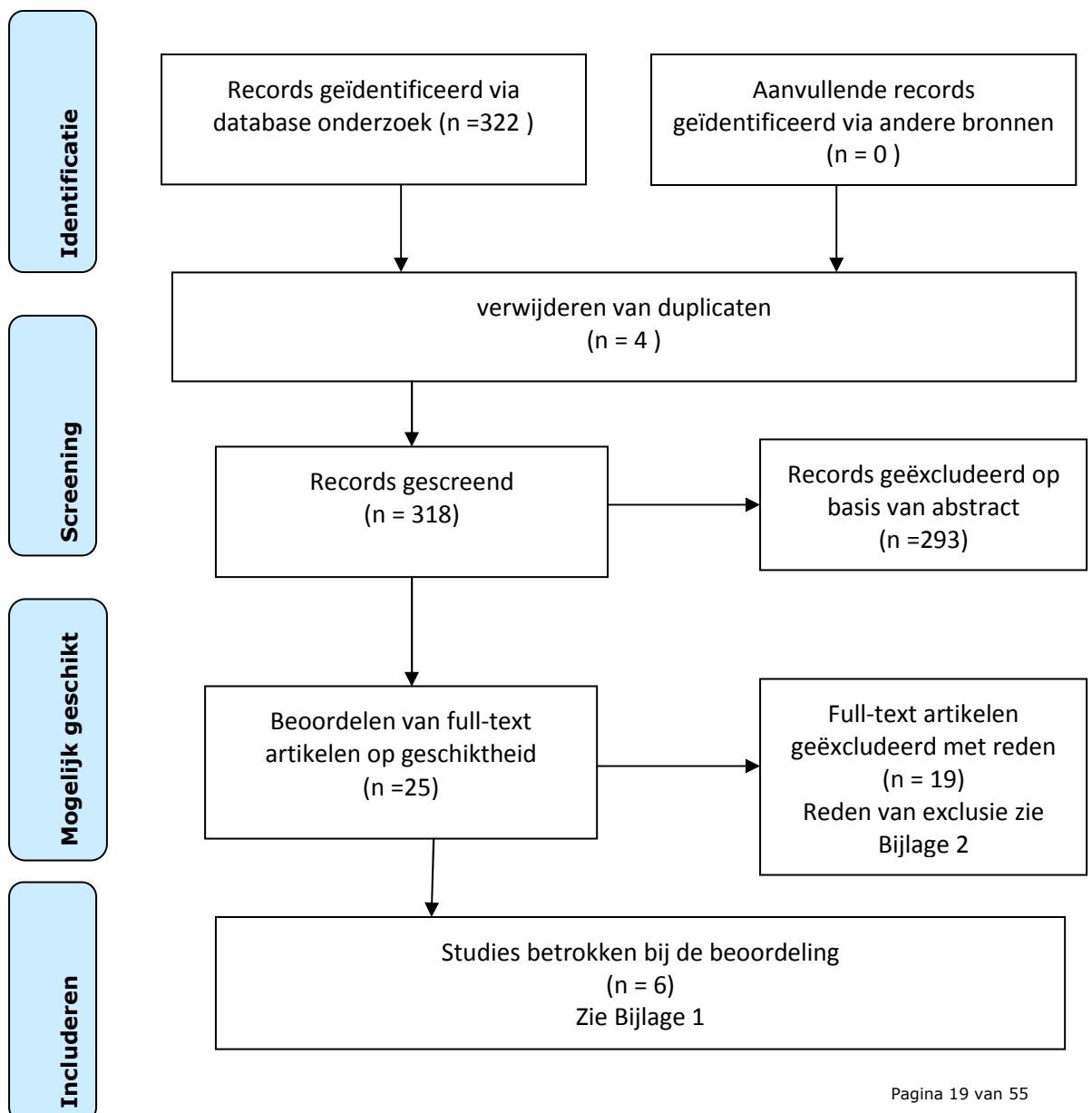
De volgende in-, en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde vergelijkende studies die niet strijdig zijn met de omschreven P, I en C worden geïnccludeerd.
- Studies zonder klinische gegevens over de effectiviteit van de behandeling (O) worden niet meegenomen.
- Als het volledige artikel niet (meer) beschikbaar is via reguliere kanalen, wordt het niet meegenomen.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De search heeft geleid tot 272 hits in PubMed en 50 hits in Cochrane library (in totaal 322). 293 studies konden, na het screenen van de abstracts, worden geëxcludeerd omdat ze niet voldeden aan de PICOT. Exclusiegronden zijn o.a.: interventie bevat ook andere werkzame stoffen, vergelijking met een niet-actieve controle arm (niet smeren, ofwel geen gebruik van een indifferente basis), een andere variant van het preparaat met ureum (andere concentratie ureum, andere pH etc), of een beschouwende publicatie zonder eigen klinische data. Bij systematische reviews is de geschiktheid van de onderliggende studies geëvalueerd. Uiteindelijk zijn 6 RCT's geïnccludeerd voor de beoordeling.



3.2 Kenmerken van de geselecteerde studies

In totaal zijn 6 klinische studies met een RCT opzet geselecteerd: 3 bij patiënten met constitutioneel eczeem/atopisch dermatitis (Åkerström¹⁹, Bohnsack²⁰, Wilhelm²¹), 1 bij psoriasis (Hagemann²²) en 2 bij ichthyosis (Tadini²³, Pope²⁴). Er zijn geen RCT's gevonden waarbij patiënten met keratosis pilaris of met palmoplantaire keratose zijn onderzocht.

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De studies die zijn geëxcludeerd, inclusief de reden van exclusie, zijn vermeld in bijlage 3.

Åkerström et al.: In een multicenter gerandomiseerde dubbelblinde, parallel-groep trial zijn volwassen patiënten met **atopisch dermatitis (constitutioneel eczeem)** geïncludeerd. Voorafgaande aan de randomisatie werden patiënten eerst met een dermatocorticosteroid behandeld om in een stabiele fase te komen (eczeemvrij). Er werd 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met een ureumbevattende crème (Canoderm®; 5% ureum in een hydrofiële basis; n=87) of behandeling met een controle crème zonder ureum (n=85). Patiënten werden vervolgens gevolgd over een periode van maximaal 180 dagen of tot een relaps. Relaps werd gedefinieerd als een zodanige verergering van het eczeem dat een escalatiemiddel nodig was. De patiënt werd geïnstrueerd in dat geval contact te zoeken met de behandelaar. Middels de IGA en SCORAD meetinstrumenten (data niet gerapporteerd) werd de ernst van het eczeem vervolgens bepaald door de arts, en indien de ziekte was verergerd werd het aangemerkt als relaps. De kwaliteit van leven (EQ-5D, een 5 item vragenlijst naast een VAS scorelijst) werd gemeten bij randomisatie, indien een relaps optrad of aan het einde van de follow-up (patiënten zonder relaps).

Bohnsack et al.: Het betreft een intra-patiënt dubbelblinde gerandomiseerde studie. Volwassen patiënten (n=41) met **atopisch eczeem** zonder recente exacerbatie werden behandeld met een ureum lotion (10% ureum in een w/o emulsie; Laceran®) op de linker- of rechter arm. De andere arm werd behandeld met een ureumvrije w/o emulsie. Na een dubbelblinde follow-up periode van 4 weken (voor de beoordeling van de klinische symptomen door de arts), werden de patiënten nogmaals 5 maanden gevolgd (extensie fase; open-label) voor het evalueren van de lange termijn verdraagzaamheid van Laceran®.

Wilhelm et al.: In een dubbelblinde intra-patiënt gerandomiseerde trial zijn 80 patiënten met subchronische niet-acute **atopisch dermatitis** onderzocht. Gedurende 4 weken werd de voorzijde van beide onderarmen 2 maal daags behandeld met 10% ureum (w/o emulsie = Laceran®) of met het corresponderende vehiculum zonder ureum.

De ernst van de aandoening (klinische status) werd geëvalueerd aan de hand van een totaalscore van roodheid, droogheid en induratie/papels. Verder zijn ook de (subjectieve) symptomen (jeuk en spanningsgevoel van de huid), zoals door de patiënt gerapporteerd, geëvalueerd.

Hagemann et al.: In deze kortdurende intra-patiënt dubbelblinde gerandomiseerde studie (2 weken) met 10 **psoriasis** patiënten is het effect van een 10% ureum zalf (3 maal daags) vergeleken met de zalfbasis zonder ureum. De ernst van de ziekte werd bij aanvang en na 2 weken door de arts beoordeeld op schilfers, erytheem en induratie (verharding). Ieder item betrof een score van 0 - 5; waarbij 0=geen tekenen, 5=zeer ernstig.

Tadini et al.: Dit betreft een intra-patiënt enkelblinde gerandomiseerde trial bij 30 patiënten (8-65 jaar) met milde of matige **ichthyosis vulgaris** (IV). De linker versus de rechterkant van het lichaam (meestal arm of been) werd 2 maal daags behandeld met een 10% ureum lotion (Ureadin Rx10®) of met een vochtinbrengende crème met glycerol en paraffine maar zonder ureum (Dexeryl®). De onderzoeker was niet op de hoogte welke plek met welke van de 2 lotions werd behandeld. Na een behandeling van 4 weken werd de SRRC score (een schaal die de mate van schilfers, ruwheid, roodheid en barsten van de huid combineert) geëvalueerd. Hoe hoger de schaal, des te ernstiger de ziekte (maximale score is 20).

Pope et al.: In deze inter-patiënt gerandomiseerde studie zijn patiënten met **ichthyosis vulgaris** (IV) of met **X-gebonden ichthyosis** ingedeeld in 4 gelijke groepen. Iedere groep bevatte 23 patiënten en zij werden 2 maal daags behandeld met één van de volgende dermatica: 10% ureum in een hydrofiele basis (Calmurid®), een vette crème, een zalf met 2% salicylzuur of een hydrofiele crème (Boots E45). Bij deze beoordeling zijn alleen de behandelarmen met de ureum crème (in een hydrofiele basis; Calmurid®) en de hydrofiele basis (Boots E45) betrokken.

Voor de start van de studie werd de patiënt door een team van 3 artsen onderzocht. Na een behandeling van 2 weken werd de respons beoordeeld door hetzelfde team van artsen. Tevens werd gevraagd naar de mening van patiënt over de respons op de behandeling. De respons werd gegradeerd als verslechterd, geen verschil, lichte verbetering of duidelijke verbetering.

3.3 Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies

Om de kwaliteit van het bewijs te beoordelen is gebruik gemaakt van de GRADE methode (www.gradeworkinggroup.org). Na het formuleren van de cruciale uitkomstmaten voor deze beoordeling volgens GRADE is de interne kwaliteit (risk of bias) van de geselecteerde studies beoordeeld. Hiervoor is gebruik gemaakt van het Cochrane beoordelingsinstrument voor RCT's. De 'risk of bias'-tabel geeft de resultaten van de interne kwaliteitsbeoordeling visueel weer (zie bijlage 4).

Bij GRADE wordt de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat bepaald, en zijn naast 'risk of bias' nog een aantal andere factoren van belang: inconsistentie, indirectheid van bewijs, imprecisie/onnauwkeurigheid en overige factoren (zoals publicatie bias). Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn kan de kwaliteit van het bewijs met één of twee niveaus per factor worden verlaagd tot middelmatige, lage of zeer lage kwaliteit.

3.4 Gunstige effecten

De resultaten uit de geselecteerde studies en de kwaliteit van het bewijs staan per uitkomstmaat weergegeven in de GRADE tabellen in bijlage 5 en bijlage 6.

Vanwege de verschillen in meetinstrumenten en follow-up duur tussen de studies was het niet mogelijk om de resultaten, indien er voor een uitkomstmaat meerdere studies beschikbaar waren, samen te voegen. Daarom zijn de bevindingen per studie narratief beschreven.

Naar aanleiding van de gevonden resultaten uit de literatuursearch is besloten om 'tijd tot relaps' als een belangrijke uitkomstmaat toe te voegen aan de PICOT van droge huid ten gevolge van een dermatose met een ontstekingscomponent. Verbeteren van klinische verschijnselen zoals beoordeeld door de arts is al gedefinieerd als een cruciale uitkomstmaat. Als het verbeteren van de klinische

verschijnselen ertoe leidt dat een relaps wordt voorkomen of uitgesteld, dan is dit een indirecte uitkomstmaat die voor de patiënt relevant is. De voorkeur gaat nog steeds uit naar de feitelijke meting van de klinische verschijnselen, maar als deze niet beschikbaar is, kan 'tijd tot relaps' als een secundaire uitkomstmaat als acceptabel worden beschouwd.

3.4.1 *Droge huid ten gevolge van een dermatose met een ontstekingscomponent*

Klinische verschijnselen (gerapporteerd door arts)

Het effect van ureum op klinische verschijnselen is onderzocht in 3 studies (Hagemann, Bohnsack en Wilhelm).^{22 20 21} Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat ureum een gering gunstig effect heeft op de klinische verschijnselen.

Deze kortdurende studies (2-4 weken) lieten allen een geringe, maar statistisch significante, afname in de klinische verschijnselen zien, gemeten via verschillende methoden. Een groot nadeel is dat hiervoor geen MCID (*minimal clinical important difference*) bekend is. Tevens is er door de lage kwaliteit van het bewijs beperkt vertrouwen in de schatting van het effect, en is derhalve niet duidelijk of hier sprake is van een klinisch relevant verschil. De MCID zoals bekend bij de SCORAD is voor deze analyse niet bruikbaar.^F

Symptomen (gerapporteerd door patiënt)

Het effect van ureum op klinische symptomen zoals gerapporteerd door de patiënt is onderzocht in 1 studie (Wilhelm).²¹ Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat ureum een gering gunstig effect heeft op deze uitkomstmaat. 61% van de patiënten meldde na 4 weken dat de huidtoestand was verbeterd aan de ureum kant, en een verbetering trad op bij 48% van de patiënten aan de contralaterale kant met de controlezalf ($p < 0,001$). Daarentegen zijn er geen verschillen aangetoond in subjectieve symptomen zoals jeuk en trekkerigheid van de huid.

Kwaliteit van leven

Het effect van ureum op de kwaliteit van leven is onderzocht in 1 studie (Åkerström).¹⁹ Er is matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) dat de kwaliteit van leven, bij degenen die na 6 maanden nog geen relaps heeft meegemaakt ($n=23$), niet significant verschilde tussen de onderzoeksgroepen. In de interventiegroep ($n=16$) was de EQ-5D score (gemiddeld \pm SD) $0,951 \pm 0,093$; in de controle groep ($n=7$) was dit $0,935 \pm 0,136$ (n.s.). Tijdens relaps was de kwaliteit van leven $0,881 \pm 0,154$ in de interventiegroep versus $0,851 \pm 0,152$ in de controle groep. Tussen deze 2 onderzoekarmen bestaat geen statistisch significant verschil. Anders gezegd: relaps heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven, maar er is geen verschil in kwaliteit van leven tussen een behandeling met ureum in vergelijking met een indifferente basis indien een relaps optreedt of na een behandeling van 6 maanden indien geen relaps opgetreden is.

Tijd tot relaps

Het effect van ureum op het verlengen van de tijd tot relaps is onderzocht in 1 studie (Åkerström).¹⁹ Relaps werd bepaald op basis van de SCORAD. De precieze scores van de SCORAD konden echter niet achterhaald worden. Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat toevoeging van ureum aan de indifferente basis de tijd tot een relaps met 7 dagen (mediaan) verlengd. De mediane tijd tot relaps bedroeg 22 dagen in de groep met ureum en 15 dagen in de controle groep met de indifferente basis (HR: 0,63; 95% BI: 0,446-0,901; $p=0,01$). In de eerste maand heeft al meer dan de helft van de patiënten een relaps

meegemaakt. Aan het einde van de follow-up van 180 dagen hadden 16 patiënten in de interventiegroep en 7 in de controle groep nog geen relaps gehad. Volgens de Kaplan-Meier schatting was na 180 dagen 26,4% (95% betrouwbaarheidsinterval niet gerapporteerd) van de interventiegroep eczeemvrij, in de controle groep was dit 9,9% (95% betrouwbaarheidsinterval niet gerapporteerd).

3.4.2 *Droge huid ten gevolge van verhoorningsstoornissen*

Klinische verschijnselen(gerapporteerd door arts)

Het effect van ureum op de klinische verschijnselen is onderzocht in 2 studies (Tadini en Pope).^{23 24} Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat ureum de klinische verschijnselen bij een droge huid door verhoorningsstoornissen vermindert. Het verschil in SRRC score was in 1 studie significant verlaagd met 2,3 punten indien ureum werd toegepast in vergelijking met de indifferente basis zonder ureum.²³ Bij een schaal van 0–16 is dit een verbetering van 14% (95% BI: 8-21%) op de parameters schilfers, ruwheid, roodheid en barsten in de huid. De tweede studie had onvoldoende power om een effect te kunnen aantonen.²⁴ In de interventiearm werd 82% (18/22) door de arts beoordeeld als verbeterd na de behandeling, in de controlearm was dat 89% (17/19).

Symptomen (gerapporteerd door patiënt)

Het effect van ureum op de symptomen is onderzocht in 2 studies.^{23 24} Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat ureum de klinische symptomen vermindert. Over een periode van 4 weken was er een gemiddeld significant verschil in VAS-score van 1,6 (schaal 0–10) ten gunste van ureum. De tweede studie had onvoldoende power om een effect aan te kunnen tonen. In deze studie gaven meer patiënten in de controlegroep een verbetering aan (84%) in vergelijking met de ureum groep (77%).

Kwaliteit van leven

Het effect van ureum op de kwaliteit van leven bij verhoorningsstoornissen is niet onderzocht.

3.5 **Ongunstige effecten**

In de GRADE tabellen (bijlagen 5 en 6) zijn de ongunstige effecten van behandeling met ureumbevattende dermatologische preparaten in vergelijking met de betreffende basispreparaten zonder ureum bij patiënten met een dermatose ten gevolge van een ontstekingscomponent dan wel ten gevolge van een verhoorningsstoornis (i.e. ichthyosis) apart weergegeven. In beide gevallen is er matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) in het effect van ureum op ongunstige effecten.

Omdat het niet te verwachten is dat het type dermatose de aard en de frequentie van eventuele bijwerkingen van ureum zal beïnvloeden, worden alle gerapporteerde ongunstige effecten integraal besproken.

In de studie van Åkerström *et al.* (patiënten met atopische eczeem) is het aantal patiënten dat tenminste een bijwerking heeft ervaren vergelijkbaar tussen beide onderzoekarmen, namelijk 55% en 52%. Het aantal gebeurtenissen is iets hoger in de ureum groep (102) in vergelijking met de controle groep (90). De meeste bijwerkingen zijn mild tot matig van aard en werden door de onderzoekers beoordeeld als niet gerelateerd aan de studiemedicaties. In de groep met ureum testcrème zijn 6 bijwerkingen (3 gevallen van jeuk, 1 oogafscheiding, 1 erytheem en 1 brandend gevoel) beoordeeld als mogelijk gerelateerd aan het gebruik van de ureumcrème. In de controle groep waren dat 5 gevallen van ongunstige effecten (1

geval van eczeem, 1 rosacea, 1 erytheem, 1 pijn, en 1 folliculitis). Er is slechts 1 geval van een ernstige bijwerking gerapporteerd, namelijk prostaat infectie. Deze werd beoordeeld als niet gerelateerd aan de studiemedicatie, in dit geval ging het om de referentiec crème.

In de studie van *Bohnsack et al.* startte na de eerste fase (N=41; 4 weken; beoordeling klinische symptomen) een tweede open-label fase voor de evaluatie van de langere termijn verdraagzaamheid van de onderzochte ureum lotion (week 4 tot 5 maanden; n=37). Op week 9 werd er door 2 patiënten een melding gemaakt, op week 13 en week 17 elk door 1 patiënt (dit betrof jeuk of erytheem).

Wilhelm et al. (N=80; 4 weken): een licht brandend gevoel is gerapporteerd 4 keer na een behandeling met ureum en 5 keer na de controle behandeling met de corresponderende vehiculum.

Tadini et al. (N=30; 4 weken follow-up): in deze studie met ichthyosis vulgaris (IV) patiënten zijn bijwerkingen niet geëvalueerd. Wel zijn er 3 patiënten voortijdig gestopt met de studie in verband met bijwerkingen: 2 patiënten uit de groep met 10% ureum lotion en 1 uit controle groep. De bijwerkingen zijn echter niet nader gespecificeerd. Verder werden beide producten goed verdragen: de globale tolerantie tussen beide producten verschilde niet significant (score van 8,1 bij ureum en 8,4 bij de controle).

Hagemann et al. (N=10; 2 weken): in het artikel is vermeld dat ongunstige effecten in deze korte studie niet zijn waargenomen.

Pope (n=92; 2 weken): ongunstige effecten waren geen uitkomstmaat van de studie en daarom niet gerapporteerd.

Tot slot bevatten de registratieteksten van Calmurid® en van Calmurid OTC® informatie over ongunstige effecten.^{3 4} De betreffende SPC's melden als bijwerking: irritatie, branderig gevoel en rash op de behandelde zones (frequentie: zeer zelden).

4 Bespreking

4.1 **Gunstige effecten op een droge huid door onstekingsdermatosen**

Bij deze beoordeling zijn de gunstige effecten van dermatologische preparaten met ureum bij patiënten met constitutioneel eczeem/atopisch dermatitis beoordeeld op basis van 3 RCT's (Bohnsack [²⁰], Wilhelm [²¹] en Åkerström [¹⁹]) en bij patiënten met psoriasis op basis van 1 RCT (Hagemann [²²]).

Voor de dermatologische FNA preparaten zoals genoemd door de NVDV (zie appendix 1) zijn geen RCT onderzoeksdata beschikbaar. Dit is een belangrijke beperking omdat de huidige beoordeling juist bedoeld is om een uitspraak te kunnen doen over deze preparaten.

De studie van Åkerström is een dubbelblinde RCT en heeft qua opzet een geringe kans op bias. Deze studie voldoet aan de wens van een follow-up duur van tenminste 6 maanden. Een belangrijk nadeel van deze studie is dat de klinische verschijnselen zelf (SCORAD) niet zijn gerapporteerd, maar een afgeleide uitkomstmaat hiervan (tijd tot relaps). Een ander nadeel van deze studie is de rol van de sponsor: vier van 11 auteurs, inclusief de eerste auteur, zijn in dienst van de fabrikant die dit onderzoek heeft gefinancierd. Het is onduidelijk in hoeverre dit tot vertekening van de resultaten heeft geleid of had kunnen leiden. Publicatiebias kan hierbij niet worden uitgesloten. Aan de andere kant zijn de data over relaps zowel getoetst in de *full analysis set* als in de *per protocol set* en deze analyses laten vergelijkbare resultaten zien. Deze consistentie vergroot de betrouwbaarheid van de gevonden resultaten over de tijd tot relaps.

3 RCT's tonen data over de klinische verschijnselen zoals beoordeeld door de arts (Bohnsack, Wilhelm en Hagemann) na 2 of 3 maal daags aanbrengen van een ureumbevattend dermatologisch preparaat in vergelijking met een preparaat zonder ureum. Deze studies hebben een korte follow-up duur van 2 tot 4 weken en het aantal patiënten is klein te noemen. Ook de gemeten uitkomstmaten tussen de studies zijn verschillend. Deze kunnen niet zonder meer met elkaar worden vergeleken.

De resultaten laten zien dat de klinische verschijnselen en symptomen op zich al verminderen door het gebruiken van een indifferente basis. Het toevoegen van ureum aan de basis leidde tot een statistisch significante, maar een geringe tot zeer geringe verbetering. In de studie met de meeste patiënten (Wilhelm; n=80) was de afname in score -1,9 versus -1,3 op een schaal van 12. Het absolute verschil tussen beide behandelingen (0,6 punten) komt overeen met een effect van 5% op de score van roodheid, trekkerigheid en induratie en subjectieve symptomen. Bij de evaluatie door de patiënt gaven iets meer mensen aan dat hun huidtoestand was verbeterd dan na gebruik van de corresponderende zalf zonder ureum (61% bij ureum en 48% bij de controle crème). Echter, er werd geen verschil gevonden op de subjectieve symptomen zoals jeuk en trekkerigheid tussen de basiszalf met versus zonder ureum.

De gunstige effecten van ureum op de klinische verschijnselen van constitutioneel eczeem kunnen ondersteund worden door data over tijd tot relaps. De onderhoudsbehandeling met 5% ureumcrème (in een hydrofiële basis, 2 maal daags aangebracht) leidde ertoe dat de patiënt iets langer eczeemvrij bleef. De mediane tijd tot relaps betrof 22 dagen bij het gebruiken van de ureum crème in plaats van 15 dagen bij de referentiec crème. Met andere woorden: bij gebruik van de ureum crème trad de relaps 7 dagen later op in vergelijking met de corresponderende

crème (HR 0,63; 95%: 0,45-0,90). Er was echter geen verschil in de kwaliteit van leven (EQ-5D) tussen beide onderzoekarmen bij patiënten die tot het einde van de studie geen relaps kregen (16/87 in de interventiegroep en 7/85 in de controle groep). De meeste mensen hebben al in de eerste maand een relaps meegemaakt, in dat geval is de kwaliteit van leven verlaagd zowel in de onderzoekarm als in de controle arm.

De studie met 10 psoriasis patiënten [Hagemann et al.] wijst op een gunstig effect na 2 weken behandelen met een 10% ureumzalf (minder schilfers en minder induratie) in vergelijking tot de behandeling met de zalfbasis. Voor erytheem kon geen verschil worden gevonden. Het bewijs is echter van lage kwaliteit.

In alle studies zijn geen kinderen onderzocht. Dit terwijl eczeem vaak voorkomt bij kinderen. Het is onduidelijk of data die bij volwassenen zijn gevonden ook van toepassing zijn op kinderen. Dit is een reële beperking van de bevindingen.

4.2

Gunstige effecten op een droge huid door verhoorningsstoornissen

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit beschikbaar, afkomstig van RCT's uitgevoerd bij patiënten met ichthyosis vulgaris of met X-gebonden ichthyosis.

In de studie van Tadini et al. zijn 30 patiënten met ichthyosis vulgaris onderzocht. Na 4 weken behandelen met ureum lotion zijn de klinische verschijnselen en de gemiddelde symptomenscore 14% meer afgenomen in vergelijking met de controle lotion zonder ureum.

Deze gunstige effecten van ureum kunnen echter niet worden bevestigd in de andere RCT. In de studie van Pope et al. zijn 4 dermatologische preparaten onderzocht waarvan 2 voor deze beoordeling relevant. De studie heeft onvoldoende power voor post-hoc analyses met de helft van de patiënten. Verder zijn de getoonde resultaten ook niet volledig en direct bruikbaar. De respons op de behandeling werd gecodeerd in 4 categorieën (verslechterd, geen verandering, kleine verbetering of duidelijk verbeterd). In het artikel werden de resultaten echter niet als 4, maar als 3 categorieën weergegeven. Door het ontbreken van de onderliggende data is dit onderscheid achteraf niet meer te maken. Als alternatieve benadering hebben we de data van de groep met geringe verbetering en de groep met duidelijke verbetering samengevoegd zodat er netto 2 categorieën van behandelrespons overblijven: niet verbeterd (samenvoeging van verslechterd of geen verschil) versus wel verbeterd (lichte verbetering of duidelijke verbetering). Hieruit is berekend dat 82% een verbeterde respons heeft na een behandeling van 2 weken met Calmurid®, bij de controle crème is dat 89% (RR 0,9; 95% BI: 0,7-1,2). De gunstige effecten zoals door de auteurs beschreven ('Calmurid® was statistisch significant beter in het beheersen van ichthyosis dan de andere 3 preparaten') kan echter niet bevestigd worden door onze analyse.

Verder kan het feit dat Calmurid® een registratie heeft gekregen als aanvullend bewijs worden gebruikt. Calmurid® is sinds 1972 in Nederland geregistreerd als een UR-geneesmiddel bij ichthyosis. Bij de registratie is beoordeeld op werkzaamheid en veiligheid. Het beoordelingsrapport (PAR) met klinische data is echter niet meer beschikbaar. De conclusie van de registratieautoriteit bij het toekennen van een registratie is dat er sprake is van een positieve balans tussen de werkzaamheid en veiligheid voor Calmurid® als dit wordt toegepast bij ichthyosis. Een onderbouwing van de werkzaamheid of effectiviteit op basis van wetenschappelijke onderzoeksdata is echter niet beschikbaar.

Voor het effect van ureum als toevoeging aan een indifferente basis bij keratosis pilaris en palmoplantaire keratose zijn geen RCT-data beschikbaar.

4.3 **Ongunstige effecten**

De bijwerkingen van ureum in dermatologische preparaten in de gepubliceerde onderzoeken zijn over het algemeen mild tot matig van aard. Bijwerkingen die gebonden zijn aan de studiemedicaties worden niet vaak gezien. De lage meldingsfrequentie kan een gevolg zijn van de korte follow-up en de kleine groep patiënten. Een ander belangrijk nadeel is het ontbreken van gegevens over bijwerkingen bij kinderen, omdat deze groep bijna niet voorkomt in de onderzochte patiëntenpopulatie. Dit gebrek aan gegevens kan worden opgevangen door gegevens uit de beschikbare registratiedocumenten. In de SPC's van Calmurid® en Calmurid OTC® zijn irritatie, branderig gevoel en rash op de behandelde zones gemeld als bijwerking met een zeer lage frequentie (zeer zelden voorkomend).^{3 4} Een belangrijk voordeel van deze informatie uit de SPC is dat het gedurende lange tijd (sinds 1972) bij alle gebruikers van Calmurid® is gegevens zijn verzameld via de *Periodic Safety Update Report* (PSUR). Gezien de lange ervaring met dit middel geeft dit een goed beeld van eventuele bijwerkingen. De ongunstige effecten van dermatologische preparaten met 5-10% (2 tot 3 keer per dag aangebracht) zijn gering en acceptabel.

5 Inhoudelijke consultatie

Het concept farmacotherapeutisch rapport 'dermatologische preparaten met ureum' is voor inhoudelijke consultatie voorgelegd aan belanghebbende partijen. De resultaten van deze consultatie staan hieronder samengevat.

5.1 Concept standpunt

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat de werkzaamheid en effectiviteit van dermatologische preparaten met ureum bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose niet is gebleken uit wetenschappelijke literatuur.

5.2 Geconsulteerde partijen

- Galderma Benelux BV (registratiehouder van Calmurid®)
- Huidpatiënten Nederland (HPN)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG),
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV),
- Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN),

5.3 Samenvatting reacties

Beroepsvereniging (NVDV) en patiëntenorganisaties (HPN/VMCE):

De NVDV en HPN/VMCE kunnen zich niet vinden in de conclusie van het concept rapport. Het toepassen van de GRADE-methode leidt tot een te stringente beoordeling van het bewijs en er worden te hoge eisen gesteld aan het bewijsniveau. Door de lage kwaliteit van het bewijs moet juist waarde worden toegekend aan de in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen. Verzocht wordt om deze inzichten en ervaringen mee te laten wegen bij de definitieve conclusie. Tevens wordt een suggestie gedaan om de eindconclusie anders te formuleren en wordt door de NVDV literatuur aangedragen die door ZIN niet bij de beoordeling is betrokken maar die volgens de NVDV wel bij de beoordeling betrokken zou moeten worden.

KNMP:

De KNMP beveelt aan om ook de kennis en ruime ervaring uit de praktijk mee te nemen voordat een definitieve conclusie wordt getrokken.

Galderma Benelux:

Galderma (registratiehouder van Calmurid®) kan zelf geen wetenschappelijke literatuur/data aanleveren waaruit de meerwaarde van dermatologische preparaten met ureum/Calmurid® blijkt. Meerwaarde blijkt volgens Galderma Benelux op basis van de ervaring en de uitspraak van de NVDV tijdens de startbijeenkomst 'dermatologische bereidingen met ureum'.

NHG:

Het NHG doet geen inhoudelijke uitspraak over het rapport met als argument dat het NHG ureum niet (meer) adviseert in zijn richtlijnen.

Zorgverzekeraars Nederland:

Zorgverzekeraars zijn het eens met de concept conclusie. Verder geven zij aan in overleg te zijn met dermatologen over combinatiepreparaten met ureum, welke buiten de huidige beoordeling vallen.

5.4 Bespreking in Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) commissie geneesmiddelen

Beide referenten zijn het eens met het Zorginstituut dat de door de NVDV aangedragen additionele literatuur geen invloed heeft op het standpunt, en dat deze literatuur in het rapport buiten beschouwing is gelaten.

Een referent geeft aan dat de formulering van het standpunt nog duidelijker moet worden toegespitst op de onzekerheid over het gevonden geringe *additionele* effect van ureum als toevoeging aan een indifferente basis. Dit aangezien de indifferente basis an sich effectief en dus rationeel is [tevens vergoed vanuit de basisverzekering], waardoor een indifferente basis met ureum automatisch ook effectief en dus rationeel zou zijn. Belangrijk is om duidelijk te zijn dat het hier gaat over de rationaliteit van *toevoeging* van ureum: apotheekbereidingen met 5-10% ureum worden niet als rationeel beschouwd door de onzekerheid over het gevonden geringe *additionele* effect van ureum. De referent adviseert om dit nog helderder te verwoorden in het rapport en in de antwoordbrieven.

Beide referenten achten een gerandomiseerde klinische studie haalbaar. Een referent vraagt zich echter af of dit nog gaat bijdragen aan een eventuele verandering van het standpunt, aangezien het gevonden additionele effect van 5-10% ureum in de huidige studies zo gering is of zelfs niet aanwezig is. Een WAR-lid geeft aan het eens te zijn met de uitleg van ZIN omtrent het niet betrekken van in de praktijk opgedane inzichten en ervaringen, maar kan zich voorstellen dat het lastig is om een klinische studie uit te voeren. De referenten zijn verder akkoord met de antwoordbrieven, al wordt een suggestie gedaan om het addendum van de brief aan de NVDV weg te laten (verslag van de startbijeenkomst 'dermatologische preparaten met ureum'). Het Zorginstituut is van mening dat dit addendum inzage geeft in het verloop van deze beoordeling en het overleg met de NVDV omtrent het uitvoeren van een klinische studie.

De overige WAR leden die hebben gereageerd geven aan het eens te zijn met het standpunt.

Advies van de WAR aan ZIN

Het advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat uit de wetenschappelijke literatuur is gebleken dat onzekerheid bestaat over de gevonden geringe additionele therapeutische effectiviteit van 5 – 10% ureum als toevoeging aan indifferente dermatologische preparaten bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose. De onzekerheid is het gevolg van een lage methodologische kwaliteit van de studies. Derhalve hebben apotheekbereidingen met een toevoeging van 5 – 10% ureum aan een indifferente basis geen bewezen toegevoegde waarde ten opzichte van een indifferente basis. Daarmee is de toevoeging van ureum geen rationele farmacotherapie.

6 Conclusie van het Zorginstituut over gunstige en ongunstige effecten

Er zijn geen RCT's beschikbaar waarin de effectiviteit van FNA preparaten met 5% - 10% ureum is onderzocht.

Het toepassen van andere dermatologische preparaten met ureum bij patiënten met een droge huid ten gevolge van een dermatose is geëvalueerd op basis van 6 gerandomiseerde vergelijkende studies. Er zijn 4 RCT's geselecteerd voor dermatosen waaraan een ontsteking van de huid ten grondslag ligt (3 studies voor constitutioneel eczeem en 1 studie voor psoriasis) en er zijn 2 RCT's geïncludeerd m.b.t. een dermatose ten gevolge van een verhoorningsstoornis (beide studies zijn uitgevoerd met ichthyosis patiënten; voor keratosis pilaris of palmoplantaire keratose zijn geen geschikte studies gevonden voor deze beoordeling).

Droge huid ten gevolge van onstekingsdermatosen

Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat de klinische verschijnselen in geringe mate verbeteren na behandeling met een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum toegevoegd aan een basis in vergelijking met de corresponderende basis zonder ureum. Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat toevoeging van ureum een gering gunstig heeft op klinische symptomen. Het vertrouwen in de schatting van het effect van 5-10% ureum op de klinische verschijnselen en symptomen is beperkt.

Er is matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) dat toevoeging van ureum geen effect heeft op de kwaliteit van leven, bij degenen die na 6 maanden nog geen relaps heeft meegemaakt.

Er is beperkt vertrouwen (bewijs van lage kwaliteit) dat bij patiënten met constitutioneel eczeem, de tijd tot relaps met 7 dagen wordt uitgesteld door het toevoegen van ureum aan de basis (mediaan van 22 dagen versus 15 dagen). Omdat de kwaliteit van leven tijdens een relaps lager is, gaat een langere eczeemvrije periode gepaard met een betere kwaliteit van leven. Het vertrouwen in het effect op uitstel van een relaps is echter beperkt, waardoor de klinische relevantie van deze uitkomst onduidelijk is.

Er is matig vertrouwen (bewijs van matige kwaliteit) dat de ongunstige effecten van een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum (2 tot 3 keer per dag aangebracht) ten opzichte van een dermatologisch basispreparaat zonder ureum gering en acceptabel zijn.

Conclusie 1

Uit de wetenschappelijke literatuur is gebleken dat de gevonden schattingen van de effecten die worden bereikt door toevoeging van 5-10% ureum aan indifferente dermatologische basispreparaten, bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een dermatose waaraan een ontstekingscomponent ten grondslag ligt, onzeker en gering van grootte zijn. De ongunstige effecten van deze preparaten zijn in het algemeen mild en niet significant verschillend tussen de behandelgroepen.

Droge huid ten gevolge van verhoorningsstoornissen

Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat de klinische verschijnselen in geringe mate verbeteren na behandeling met een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum toegevoegd aan een basis in vergelijking met de corresponderende basis zonder ureum.

Er is weinig vertrouwen (bewijs van zeer lage kwaliteit) dat ureum de klinische symptomen in geringe mate vermindert.

Er is matig vertrouwen (bewijs van redelijke kwaliteit) dat de ongunstige effecten van een dermatologisch preparaat met 5-10% ureum (2 tot 3 keer per dag aangebracht) ten opzichte van een dermatologisch basispreparaat zonder ureum gering en acceptabel zijn.

Conclusie 2

Uit de wetenschappelijke literatuur is gebleken dat de gevonden schattingen van de effecten die worden bereikt door toevoeging van 5-10% ureum aan indifferente dermatologische basispreparaten, bij de behandeling van een droge huid ten gevolge van een verhoorningsstoornis, zeer onzeker en gering van grootte zijn. De ongunstige effecten van deze preparaten zijn in het algemeen mild en niet significant verschillend tussen de behandelgroepen.

7 Literatuurlijst (zie onderaan)

Bijlage 1: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie	Titel
NVDV	Behandelrichtlijn Constitutioneel eczeem [15]
NHG	NHG standaard eczeem [14] NHG standaard psoriasis [16]
KNMP	Dermatica op recept [5] Informatorium Medicamentorum
CBG	SPC van Calmurid® [3] en SPC van Calmurid OTC®[4]. Een PAR (public assesement report) voor de registratie van deze middelen is niet beschikbaar.
Zorginstituut Nederland	Farmacotherapeutisch Kompas [6]

Bijlage 2: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Inclusie-criteria	Interventie en vergelijkende behandeling	Patiëntenkenmerk bij inclusie	Follow-up	Relevante uitkomst-maten	Resultaten	Risk of bias
Åkerström, 2015 [19] Aanvulling Noorse SPC voor Canoderm [25]	Multicenter, (Finland, Noorwegen, Zweden) tweefasisch RCT 1 ^e : open-label stabilisatie fase (wordt hier niet verder besproken); 2 ^e : onderhouds-fase (dubbelblind, gerandomiseerd, parallel groep). ITT analyse	Volwassenen (≥18 jaar) met atopisch dermatitis . Diagnose volgens UK working party's criteria 1994; zichtbare eczeem plekken die in totaal een oppervlak heeft groter dan 1 handpalm. Exclusie: eczeem uitsluitend op de handen.	<u>Fase 2</u> Interventiegroep (n=87): Canoderm® 2dd (test crème; olie in water emulsie met 5% ureum). Controlegroep (n=85): Miniderm® zonder glycerol 2dd (referentie crème zonder ureum)	I: Leeftijd 28 (18-82) jaar; 61% vrouw; historie met eczeem 24 (0-62) jaar; aantal recidieven in de afgelopen 12 maanden 4 (1-96); ernst van de eczeem 6 (3-9). C: Leeftijd 30 (18-66) jaar; 61% vrouw; historie met eczeem 26 (0-64) jaar; aantal recidieven in de afgelopen 12 maanden 5 (0-20); ernst van de eczeem 6 (3-9). Note: mediaan (min-max). Ernst volgens Rajka & Langeland- score sommatie.	6 maanden	1 ^e : Mediane tijd tot relaps 2 ^e : Eczeemvrije proportie (%) (Kaplan-Meier) op dag 180 2 ^e : kwaliteit van leven (EQ-5D 5-item; gemiddeld±SD) op dag 180 -bijwerkingen	I: 22 dagen C: 15 dagen Verschil: 7 dagen. HR: 0,63 (95%BI: 0,446-0,901); p=0,011 I: 26,4% C: 9,9% I:0,951±0,093 C:0,935±0,136 Kvl bij relaps: I:0,881±0,154 C:0,851±0,152	4 auteurs (inclusief de eerste auteur) is in loondienst van de financierende fabrikant. <u>Uitval:</u> I: n=3 (lost to fup) C: n=4 (waarvan 1 door bijwerkingen) Schending van protocol n=1 en n=2. Note: er is zowel een ITT analyse als een PP analyse uitgevoerd. Dit leidt tot vergelijkbare uitkomsten. Daarom geen reden tot downgraden.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Inclusie-criteria	Interventie en vergelijkende behandeling	Patiëntenkenmerk bij inclusie	Follow-up	Relevante uitkomst-maten	Resultaten	Risk of bias
Bohnsack, 1997 [20] Duitstalig	RCT dubbel-blind, intra-patient (linker vs rechter arm) onderzoek Na de 1 ^e fase van 4 weken is er nog een open-label extensie fase van 5 maanden om de verdraagbaarheid van ureum te evalueren.	Atopisch eczeem zonder recente exacerbatie. Hanifin & Rajka schaal ^{***} : ≥2 major en ≥3 minor criteria.	I: Laceran® (10% ureum w/o emulsie) C: ureum-vrije w/o emulsie	N=41; 31 vrouwen Gemiddeld 31±11 jaar.	4 weken (5 mo)	Klinische symptomen zoals beoordeeld door arts. 0=gladde huidoppervlak 1= droge doffe huid 2= geringe schilfering 3=duidelijk zichtbare schilfering.	Data op t=4 weken zijn niet als getal gerapporteerd, wel in een figuur. Op dag 8 zijn de symptomen scores tov baseline verlaagd I: van 91 (baseline) naar 63 (dag 8) C: van 88 (baseline) naar 70 (dag 8) p=0,05 Open label fase (vanaf week 4 tot 5 maanden; n=37): op week 9 zijn er 2 patiënten die een AE melden, op week 13 en week week 17 elk 1 patient. AE= jeuk of erytheem.	Totale uitval 4/41: 1 ^e fase n=3 2 ^e fase n=1.

^{***} Hanifin JM, Rajka G (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm. Venerol. 92:44-47

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Inclusie-criteria	Interventie en vergelijkende behandeling	Patiëntenkenmerk bij inclusie	Follow-up	Relevante uitkomst-maten	Resultaten	Risk of bias
Hagemann, 1996 [22]	RCT, dubbel-blind, links vs rechts intra-patient study.	Volwassenen met een plaque vorm van psoriasis . ≥ 4 weken voor start van de studie worden de dermatica die de patiënten gebruikten gestaakt.	I: Basodexan S® zalf (10 % ureum) 3dd C1: vehiculum zonder ureum C2: niet behandelen (geen juiste vergelijking voor deze beoordeling)	N=10 ≥18 jaar 3 corresponderende plekken op de ledematen (≥5 cm in diameter; linkerkant vs rechterkant) worden uitgezocht.	2 weken	Ziekte activiteit: Schilfers, erytheem en induratie (verharding) worden gemeten adhv een score van 0 (geen tekenen) tot 5 (zeer ernstig). Klinische beoordeling door arts.	Ureum vs basis: Schilfering - 60% Induratie -32% Beide P<0,025 Erytheem: ns. Bijwerkingen: niet gemeld	
Pope, 1972 [24]	RCT met 4 gelijke groepen, geen links rechts vergelijking, elke patient wordt behandeld met 1 creme.	Poliklinische patiënten met ichthyosis vulgaris of X-gebonden ichthyosis. Ernst van de ziekte wordt bepaald door de aangetaste vlakken per ledemaat (max 8 per arm of been). 7-8 ernstig, 5-6 matig, ≥4 mild. ≥1 week voor start van de studie worden	I: Calmurid® 2dd (10% ureum hydrofiel creme) (n=23) C (2dd): - vette creme (n=23) - 2% salicylzuur zalf (n=23) - Boots E45® hydrofiel creme (n=23) de vette creme (geen hydrofiel basis) en de salicylzuur creme (actieve werkzame stof) vormen geen juiste vergelijking. Deze 2 armen worden bij deze beoordeling daarom	28 mannen en 13 vrouwen met IC en 47 mannen met X-gebonden ichthyosis. Verdeling van ernst (mild; matig; ernstig; zeer ernstig) I: 0; 1; 8; 13 (n=22) C: 0; 3; 9; 7 (n=19) Data van uitval niet getoond.	2 weken	Respons op behandeling (verslechterd, geen verandering, lichte verbetering, grote verbetering): gerapporteerd door de patient zelf, alsook door een groep van 3 artsen.	Beoordeeld door artsen als verbeterd: I: 18/22 (82%) C:17/19 (89%) RR: 0,9 (95% BI: 0,7-1,2) Beoordeling door patient als verbeterd: I: 17/22 (77%) C:16/19 (84%) RR: 0,9 (95% BI: 0,7-1,2) bijwerkingen is geen uitkomstmaat. → Niet gemeld.	Totaal uitval 8/92. Zij worden geexcludeerd voor de statistische analyse. Uitval per groep: I(ureum):1/23 C (E45): 4/23

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Inclusie-criteria	Interventie en vergelijkende behandeling	Patiëntenkenmerk bij inclusie	Follow-up	Relevante uitkomst-maten	Resultaten	Risk of bias
		de dermatica die de patiënten gebruikten gestaakt.	buiten beschouwing gelaten.					
Tadini, 2011 [23]	Singel-blind intra-patient (links vs rechts) RCT in 2 centra in Italië. Superioriteitstest. ITT met LOCF	Patiënten 0-65 jaar met milde of matige ichthyosis vulgaris (IV), dwz SRRC* score >6 en ≥30% van de huidoppervlak is aangedaan. 5 dagen voor start van de studie worden de dermatica die de patiënten gebruikten gestaakt. *SRRC: <i>Scaling, Roughness, Redness and Cracks.</i>	I: Ureadin Rx 10® 2dd (lotion met 10% ureum) C: Dexeryl® 2dd (vochtinbrengende creme met glycerol en paraffine)	N=30 (13 vrouwen); Gemiddeld 25 jaar (range 8-65; sd 19); diagnose van IV bevestigd. Gemid SRRC (sd) bij baseline: 9,5 (1,9)	4 weken	1° SRRC: een 5-punten schaal (0=geen symptoom tot 4: extreem ernstig) die schilfers, ruwheid roodheid en barsten van de huid evalueert (door arts). Maximale score is 20 (ernstige ziekte). 2°: globale werkzaamheid (GW) en globale tolerantie (GT): VAS score door patient (0=slecht tot 10=voortreffelijk).	Afname van SRRC score (gemid (sd)) na 4 weken tot: I: 3,3 (1,8) C: 5,7 (2,5) Abs. verschil I vs C: -2,3 (95% BI: van -3,4 tot -1,3). P<0,001 <u>GW</u> I: 8,9 C: 7,3 (p=0,0001) <u>GT</u> I: 8,1 (range 10-3) C: 8,4 (range 10-3) Verschil niet significant. Bijwerkingen: 2 in ureum en 1 in controle groep (drop-outs).	Uitval: 3/30 (10%) tgv bijwerking. Patient is niet geblinderd. Glycerol kan ook een positief effect hebben, in dat geval wordt het effect van ureum onder-gewaardeerd.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Inclusie-criteria	Interventie en vergelijkende behandeling	Patiëntenkenmerk bij inclusie	Follow-up	Relevante uitkomst-maten	Resultaten	Risk of bias
Wilhelm, 1998 [21] Duitstalig	RCT, dubbel-blind, contralateraal (links vs rechts) studie	Atopische dermatitis (in subacute fase, lichte tot matige ernst, met droge huid) Ernst: gedef vlg's UK working party's Diagnostic criteria for AD	I: Laceran® (10% ureum zalf; w/o emulsie) 2dd op de voorzijde van de onderarm C:corresponderende vehiculum (zonder ureum) 2dd op voorzijde van de onderarm.	N=80 18-55 jaar 73% vrouw 65% heeft ≥1 acute exacerbatie in het afgelopen jaar; 72,5% heeft matige tot ernstige jeuk 97,5% extreem droge huid.	4 weken	Klinische status van atopische dermatitis obv roodheid, trekkerigheid, induratie/papels; en subjectieve symptomen. PS dit is een secundaire uitkomstmaat van de studie. Primaire maat was de watergehalte in corneum. 2 ^e : rapportage door patient 3 ^e : Bijwerkingen	Score op baseline → t=4 weken I: 4,05 → 2,15 C: 4,11 → 2,78 Verschil: I: min 1,9 C: min 1,3 P<0,001 (ANCOVA) Subjectieve symptomen van de huid: geen verschil (I: 31,% vs C: 32,5%). Pt oordeel over werkzaamheid: 61% (I) verbetering van huidtoestand, tov 48% (in C); p<0,001 Wilcoxon test. licht brandend gevoel is gerapporteerd door 4 (ureum) en 5 (controle) patiënten.	Randomisatie vlg GCP richtlijn, geen allocation concealment genoemd, kan blinding teniet doen en hierdoor selectiebias. 3/80 uitval: 2 door een acute exacerbatie van eczeem en 1 bleek niet te voldoen aan de inclusiecriteria.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies op basis van full-text

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Reden van exclusie
Norrlid, 2015 [26]	Kosteneffectiviteitsstudie. Onderliggende studies zijn reeds beoordeeld of voldoen niet aan de PICOT.
Lindh 2015 [27] ⁺⁺⁺	Systemisch Review. Onderliggende studies zijn reeds beoordeeld of voldoen niet aan de PICOT.
Luger 2014 [28]	Systemisch Review. Onderliggende studies zijn reeds beoordeeld of voldoen niet aan de PICOT.
Pan 2013 [29]	Systemisch Review. Onderliggende studies zijn reeds beoordeeld of voldoen niet aan de PICOT.
Hernández-Martin 2013 [30]	Systemisch Review. Onderliggende studies zijn reeds beoordeeld of voldoen niet aan de PICOT.
Schweiger 2012 [31]	Voldoet niet aan de omschrijving van interventie.
Sadick 2010 [32]	Voldoet niet aan de omschrijving van interventie.
Lóden 2010 [33]	Voldoet niet aan de omschrijving van de vergelijkende behandeling (niet smeren)
Bissonette 2010 [34]	Voldoet niet aan de omschrijving van de vergelijkende behandeling (5% vs 10% ureum)
Wirén 2009 [35]	Voldoet niet aan de omschrijving van de vergelijkende behandeling (niet smeren)
Naldi 2007 [36]	Systemisch Review. Geen objectieerbare klinische data over ureum aanwezig.
Lóden 2003 [37]	Review artikel zonder nieuwe klinische data (bevat geen RCT data)
Gånemo 1999 [38]	Voldoet niet aan de omschrijving van de vergelijkende behandeling
Küster, 1998 [39]	In het artikel is aangegeven dat de meest aangedane ledemaat wordt behandeld met de interventie crème Laceran®. Hieruit blijkt dat het toch niet om een gerandomiseerde studie gaat.
Ferrando 1986 [40]	Full text artikel niet beschikbaar
Fredriksson 1975 [41]	Voldoet niet aan de omschrijving van de vergelijkende behandeling (ureum crème pH 6 vs pH3)
Pigatto, 1996 [42]	Geen objectieerbare klinische data aanwezig.
Vilaplana 1994 [43]	Voldoet niet aan de omschrijving van uitkomstmaten (alleen TEWL)
Shiratori 1977 [44]	Full text artikel niet beschikbaar

⁺⁺⁺ Hoewel het artikel van Lindh 2015 geen nieuwe klinische data bevat, is in het supplement gerapporteerd over het risico op bias van de individuele studies. Deze input is bij de huidige beoordeling betrokken.

Bijlage 4: Risk of Bias van individuele studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personell (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (clinical outcomes)	Incomplete outcome data (attrition bias) (clinical outcomes)	Blinding of outcome assessment (detection bias) (adverse events)	Incomplete outcome data (attrition bias) (adverse events)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Åkerström 2015 [19]	-	-	-	-	-	-	-	-	+ ⁺⁺⁺
Tadini 2011 [23]	-	-	?	?	-	?	?	-	-
Pope 1972 [24]	-	-	-	?	- ^{§§§}	NA	NA	-	-
Hageman 1996 [22]	?	?	?	?	-	?	-/?	-	-
Bohnsack 1997 [20]	-	-****	-	?	-	NA	NA	-	-
Wilhelm 1998 [21]	-	-****	-	-	-	-	-	-	-

- low risk; + high risk; ? unknown; NA not applicable

⁺⁺⁺ Mogelijke funding bias: (eerste) auteur in loondienst van financierende fabrikant.

^{§§§} Er zijn in totaal 8/92 patiënten die uitvallen (slechts 2 van de 4 behandelgroepen zijn relevant voor deze beoordeling): 1 /23 in de ureumgroep en 4/23 in de controle E45 groep.

^{****} De uitgangswaarden voor de ernst van de dermatose van links versus rechts is nagenoeg gelijk. Selectie bias lijkt daarom minder relevant. Aangezien het beiden intra-patiënt RCT's betreffen is het zeer onwaarschijnlijk dat ontbreken van *allocation concealment* heeft geleid tot een disbalans in ongemeten prognostische factoren.

Bijlage 5: GRADE tabel dermatosen met ontstekingscomponent

Vraagstelling: Wat is de effectiviteit van een indifferente basis met 5-10% ureum ten opzichte van een indifferente basis zonder ureum bij patiënten met een droge huid ten gevolge van een ontstekingsdermatose (constitutioneel eczeem of psoriasis)?

Setting: Eerste lijn

Literatuur: Hagemann [22], Bohnsack [20], Wilhelm [21] en Åkerström [19]

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Impact	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
Klinische verschijnselen beoordeeld door arts (follow-up: gemiddeld 2-4 weken; vastgesteld met: puntenschaal (verschillend tussen de studies))									
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^{1,2}	ernstig ³	niet gevonden	-Hagemann et al: intra-patiënt RCT n=10. 10% Basodexan®x (I) vs basis zonder ureum (C): Schilfering: RRR: 60%, verharding: RRR 32% (p<0,03). Geen sign. effect op erytheem. -Bohnsack et al.: intra-patiënt RCT; n=41. 10% Laceran (I; W/O emulsie) vs basis zonder ureum (C): Score ernst AD (0-3 per patiënt, hoger is slechter). Vergelijking gemiddelde totaalscore alle patiënten I: 91 naar 63 (31% lager). C: 88 naar 70 punten (20% lager); (p=0,05). Artikel vermeldde sign. verschil na dag 8 (t/m week 4) maar geen sign. toets uitgevoerd nadien. -Wilhelm et al. intra-patiënt RCT. n=80 Laceran (I: W/O emulsie), vehikel zonder ureum (C). Ernst AD op basis van roodheid/trekkerigheid /verharding (score 0-4 per item; hoger is slechter; max 12). I:4,05 naar 2,15 (-1,9). C: 4,11 naar 2,78 (-1,3). P<0,001.	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
Symptomen gerapporteerd door patiënt (follow-up: 4 weken; vastgesteld met: wel of geen verbetering)									

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Impact	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ⁴	ernstig ⁵	niet gevonden	-Wilhelm et al: intra-patiënt RCT. n=80 Laceran® (I:W/O emulsie) vs basis zonder ureum (C): geen verschil in de symptomen jeuk en trekkerigheid van de huid. Subjectieve symptomen bij alle patiënten I: 31,2% C: 32,5%. Verbetering van huidtoestand: 61% (I), 48% (C) p<0,001.	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
kwaliteit van leven (follow-up: 180±14 dagen; vastgesteld met: EQ-5D 5-items bij patiënten die geen relaps hebben (eczeemvrij))									
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ⁶	niet gevonden	-Åkerström et al. Kwaliteit van leven op t=180 dagen: I:0,951±0,093; C:0,935±0,136; n.s.	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Bijwerkingen t.g.v. studiemedicatie (follow-up: 14-180 dagen; vastgesteld met: klinische evaluatie)									
3	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ⁷	niet ernstig	niet gevonden	-Åkerström: inter-patiënt RCT. n=87 5% Canoderm® (I); n=85 vs Miniderm zonder glycerol (C). Bijwerkingen leidend tot staken: I: 5 (6%) C: 3 (3%). Ernstige bijwerkingen: I: 0, C: 1. -Hagemann: intra-patiënt RCT n=10 10% Basodexan® (I) vs basis zonder ureum (C): Bijwerkingen: niet gemeld zijn in beide groepen. -Wilhelm et al. intra-patiënt RCT; n=80. Laceran® (I: W/O emulsie) vs basis zonder ureum (C). I: n=4, C: n=5 (brandend gevoel).	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Tijd tot relaps (follow-up: 180±14 dagen; vastgesteld met: toename van SCORAD)									
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ⁸	ernstig ⁹	niet gevonden	Mediane tijd tot relaps: 22 dagen (I) en 15 dagen (C). HR 0,63; 95% BI: 0,45-0,90.	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK

HR: Hazard Ratio; **RR:** Risk Ratio; **RRR:** relatieve risico reductie

1. De studies hebben een korte follow-up van 2-4 weken.
2. De gebruikte uitkomstmaten verschillen tussen de studies. De meetmethoden zijn soms subjectief (verbeterd of niet) en allen niet gevalideerd.
3. Totaal aantal patiënten is laag, betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantie grens.
4. Korte follow-up van 4 weken.
5. Tegengesteld effect op symptomen.
6. Op t=180 dagen zijn er maar 23/172 patiënten vrij van eczeem.
7. Twee van de drie studies hebben een korte follow-up (en 1 studie geeft informatie omtrent bijwerkingen op de langere termijn van 6 maanden).
8. Relaps werd beoordeeld op basis van toename van SCORAD (klinische verschijnselen is een cruciale uitkomstmaat) en de SCORAD is niet gepubliceerd in het artikel.
9. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinisch relevante grens (HR 0,75).

Bijlage 6: GRADE tabel verhoorningsstoornissen

Vraagstelling: Wat is de effectiviteit van een indifferente basis met 5-10% ureum ten opzichte van een indifferente basis zonder ureum bij patiënten met een droge huid ten gevolge van een verhoorningsstoornis (ichthyosis)?

Setting: Eerste lijn

Literatuur: Tadini [23], Pope [24]

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Impact	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
klinische verschijnselen zoals beoordeeld door arts (follow-up: 2-4 weken; vastgesteld met: SRRC-schaal; verbeterd ja/nee)									
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ¹	ernstig ^{2,3,4}	ernstig ⁵	niet gevonden	-Tadini et al. intra-patiënt RCT; n=30. Verbetering klinische verschijnselen via SRRC schaal (0-16). Hoger is slechter. Na 4 weken gemiddeld verschil in SRRC -2,3 (95% BI: -3,4 tot -1,3) tussen de behandelgroepen, ten gunste van ureum (2,3 op schaal van 16 = 14% beter, 95% BI: 8 - 21%). -Pope et al.: inter-patiënt trial. Wel verbeterd volgens patiënt: ureum 18/22 (82%), E45 17/19 (89%). RR: 0,9 (95% BI: 0,71 - 1,17). Invloed van uitval op het relatieve risico (1 in ureum groep, 4 in E45 groep). Range proportie ureum: 18/23 - 19/23 Range proportie E45: 17/23 - 21/23. Meest gunstige situatie voor ureum: ureum 19/23 versus E45 17/23: RR 1,12 (95% BI: 0,82 - 1,52). Meest ongunstige situatie voor ureum: ureum 18/23 versus E45 21/23: RR 0,86 (95% BI: 0,67 - 1,10).	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Symptomen gerapporteerd door patiënt (follow-up: 2-4 weken; vastgesteld met: VAS-schaal; verbeterd ja/nee)									

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Impact	Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren			
2	gerandomiseerde trials	niet ernstig	ernstig ⁶	ernstig ^{2,3,4}	ernstig ^{7,8}	niet gevonden	-Tadini et al. intra-patiënt RCT; n=30. Verbetering klinische symptomen op basis VAS schaal (0-10). Hoger is beter. Na 4 weken gemiddeld verschil in VAS-score 1,6; p=0,0001. (16%). -Pope et al. inter-patiënt RCT. Wel verbeterd volgens patiënt: ureum 17/22 (77%), E45 16/19 (84%). RR: 0,87 (95% BI: 0,66 – 1,15). Invloed van uitval op het relatieve risico (1 in ureum groep, 4 in E45 groep): Range proportie ureum: 17/23 – 18/23. Range proportie E45: 16/23 – 20/23. Meest gunstige situatie voor ureum: ureum 18/23 versus E45 16/23: RR 1,13 (95% BI: 0,80 – 1,59). Meest ongunstige situatie voor ureum: ureum 17/23 versus E45 20/23: RR 0,85 (0,64 – 1,14).	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
bijwerkingen (follow-up: 4 weken; vastgesteld met: klinische evaluatie)									
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ⁹	niet ernstig	niet gevonden	Uitval door bijwerkingen: 2 patiënten in de interventiegroep en 1 patiënt in de controle groep.	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

- Resultaten wijzen niet in dezelfde richting. De studie van Tadini geeft verbetering aan en Pope geen verschil. Indien missende data in de studie van Pope worden verwerkt verschilt de richting van het effect.
- Glycerol en paraffine (in controle crème in studie van Tadini) kunnen ook een positief effect hebben. Het gemeten effect van ureum is daarom een onderschatting. Geen reden tot downgraden.
- De gebruikte uitkomstmaten verschillen tussen de 2 studies. De meetmethoden zijn niet gevalideerd en soms subjectief (verbeterd of niet).
- Korte follow-up van 4 weken (Tadini) en 2 weken (Pope).
- Het betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantie grens.
- Resultaten wijzen niet in dezelfde richting.
- Indeling van de beoordeling op respons komt niet helemaal overeen met de studieopzet. Verslechtering en geen effect worden als 2 verschillende groepen genoemd en zouden apart getoond moeten worden. Dat is achteraf bij elkaar genomen zonder verdere toelichting.
- Het is niet duidelijk wat het verschil is tussen '*improved*' en '*marked improved*' en hiermee de klinische relevantie.
- Korte follow-up en een klein aantal gebeurtenissen (3 events).

8 Literatuurlijst

- ¹ IGZ. Circulaire grootschalig bereiden door apothekers. Geraadpleegd op 4 mei 2016 via <http://www.igz.nl/onderwerpen/curatieve-gezondheidszorg/apotheken/>
- ² <http://www.eucerin.nl/metapaginas/zoek?q=ureum>
- ³ CBG. SPC Calmurid, eerste verlening van vergunning mei 1972. Beschikbaar via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h06423.pdf>
- ⁴ CBG. SPC Calmurid OTC, eerste verlening van vergunning april 1996. Beschikbaar via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h20297.pdf>
- ⁵ Dermatica op recept; apotheekbereidingen in de therapie van huidaandoeningen. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Den Haag. 2011: 18.
- ⁶ <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- ⁷ <http://www.huidarts.com/>
- ⁸ NHG. Farmacotherapeutische richtlijn xerosis. Via: http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Xerosis_text.html
- ⁹ <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442459211> (pagina 199).
- ¹⁰ Mathers, C; Vos, T; Stevenson, C. The burden of disease and injury in Australia. 1999, AIHW Cat No. PHE-17, The Australian Institute of Health and Welfare, Canberra.
- ¹¹ World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf
- ¹² Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. J Invest Dermatol 2014.
- ¹³ <https://www.gipdatabank.nl/>
- ¹⁴ NHG-standaard eczeem. Beschikbaar via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-eczeem>
- ¹⁵ NVDV behandelrichtlijn constitutioneel eczeem. Beschikbaar via <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014.pdf>
- ¹⁶ NHG standaard Psoriasis. Beschikbaar via <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/psoriasis#idp2692528>
- ¹⁷ Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, et al. EASI, (objective) SCORAD and POEM fora topic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy 2012; 67: 99-106.
- ¹⁸ Zorginstituut Nederland, Diemen. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Januari 2015. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>
- ¹⁹ Åkerström U, Reitamo S, Langeland T, et al.. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. Acta Derm Venereol. 2015 May;95(5):587-92.
- ²⁰ Bohnsack K, Tausch I, Gassmuller J, et al. Efficacy on the symptom 'dry skin' and long-term dermal tolerance of Laceran Lotion 10% Urea in patients with atopic dermatitis. <ORIGINAL> WIRKSAMKEIT AUF DAS SYMPTOM 'TROCKENE HAUT' UND LANGZEITVERTRÄGLICHKEIT VON 10% UREA BEI PATIENTEN MIT ATOPISCHM EKZEM. Zeitschrift fur Hautkrankheiten 1997; 72: 34-9

- ²¹ Wilhelm KP and Scholermann A. Efficacy and tolerability of a topical preparation containing 10% urea in patients with atopic dermatitis. <ORIGINAL> WIRKSAMKEIT UND VERTRAGLICHKEIT EINER TOPISCHEN ZUBEREITUNG MIT 10% UREA (LACERAN (R)) SALBE 10% UREA) BEI NEURODERMITIS. Aktuelle Dermatologie 1998; 24: 26-30.
- ²² Hagemann I, Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. Acta Derm Venereol. 1996 Sep;76(5):353-6.
- ²³ Tadini G, Giustini S, Milani M. Efficacy of topical 10% urea-based lotion in patients with ichthyosis vulgaris: a two-center, randomized, controlled, single-blind, right-vs.-left study in comparison with standard glycerol-based emollient cream. Curr Med Res Opin. 2011 Dec;27(12):2279-84.
- ²⁴ Pope FM, Rees JK, Wells RS, Lewis KG. Out-patient treatment of ichthyosis: a double-blind trial of ointments. Br J Dermatol. 1972 Mar;86(3):291-6.
- ²⁵ Statens legemiddelverk. Urea (Canoderm) til behandling av Atopisk Eksem. Refusjonsrapport. Hamar, 2015. Geraadpleegd in april 2016 via <http://tinyurl.com/jsm6bsb>.
- ²⁶ Norrlid H, Hjalte F, Lundqvist A, et al. Cost-effectiveness of Maintenance Treatment with a Barrier-strengthening Moisturizing Cream in Patients with Atopic Dermatitis in Finland, Norway and Sweden. Acta Derm Venereol. 2016 Mar 1;96(2):173-6.
- ²⁷ Lindh JD, Bradley M. Clinical Effectiveness of Moisturizers in Atopic Dermatitis and Related Disorders: A Systematic Review. Am J Clin Dermatol. 2015 Oct;16(5):341-59.
- ²⁸ Luger T, Seite S, Humbert P, et al. Recommendations for adjunctive basic skin care in patients with psoriasis. Eur J Dermatol. 2014 Mar-Apr;24(2):194-200.
- ²⁹ Pan M, Heinecke G, Bernardo S, et al. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. Dermatol Online J. 2013 Nov 15;19(11):20392.
- ³⁰ Hernández-Martin A, Aranegui B, Martin-Santiago A, et al. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2013 Oct;69(4):544-549.e8.
- ³¹ Schweiger D, Baufeld C, Drescher P, et al. Efficacy of a new tonic containing urea, lactate, polidocanol, and glycyrrhiza inflata root extract in the treatment of a dry, itchy, and subclinically inflamed scalp. Skin Pharmacol Physiol 2013; 26: 108-18.
- ³² Sadick NS, Coutanceau C, Sibaud V, et al. Efficacy and safety of a new topical keratolytic treatment for localized hyperkeratosis in adults. J Drugs Dermatol. 2010 Dec;9(12):1512-7.
- ³³ 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 Nov;90(6):602-6
- ³⁴ Bissonnette R, Maari C, Provost N, et al. A double-blind study of tolerance and efficacy of a new urea-containing moisturizer in patients with atopic dermatitis. J Cosmet Dermatol. 2010 Mar;9(1):16-21.
- ³⁵ Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F, et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Nov;23(11):1267-72.
- ³⁶ Naldi L, Rzany B. Psoriasis (chronic plaque). BMJ Clin Evid. 2009 Jan 9;2009.pii: 1706.
- ³⁷ Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. Am J Clin Dermatol. 2003;4(11):771-88.
- ³⁸ Gånemo A, Virtanen M, Vahlquist A. Improved topical treatment of lamellar ichthyosis: a double-blind study of four different cream formulations. Br J Dermatol. 1999 Dec;141(6):1027-32.
- ³⁹ Küster W, Bohnsack K, Rippke F, et al. Efficacy of urea therapy in children with ichthyosis. A multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind, semilateral study. Dermatology. 1998;196(2):217-22.
- ⁴⁰ Ferrando J. [Clinical trial of a topical preparation containing urea, sunflower oil, evening primrose oil, wheat germ oil and sodium pyruvate, in several hyperkeratotic skin conditions]. Med Cutan Ibero Lat Am. 1986;14(2):133-7. Spanish.

⁴¹ Fredriksson T, Gip L. Urea creams in the treatment of dry skin and hand dermatitis. *Int J Dermatol.* 1975 Jul-Aug;14(6):442-4.

⁴² Pigatto PD, Bigardi AS, Cannistraci C, et al. 10% urea cream (Laceran) for atopic dermatitis: A clinical and laboratory evaluation. *Journal of dermatological treatment* 1996; 7: 171-5.

⁴³ Vilaplana J, Mohr P, Weichenthal M, et al. International multicentric study on efficacy and tolerance of external treatment of chronic eczemas with a 10% urea preparation. *Aktuelle Dermatologie* 1994; 20: 227-32

⁴⁴ Shiratori A, Izaki M, Tamada T, et al. A Double-Blind Study on Clinical Efficacy of Urea Ointment. *Rinsho Hyoka* 1977; 5: 103-25.