



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014020344

Datum 20 februari 2014
Betreft CVZ-rapport 'Alhydran (Bap Medical BV)

**College voor
zorgverzekeringen**

Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. drs. A.J. Link
T +31 (0)20 797 86 47

Onze referentie

2014020344

Bijlage


Rapport 'Alhydran
(Bap Medical BV)'

Geachte mevrouw Schippers,

In zijn vergadering van 17 februari 2014 heeft het College voor zorgverzekeringen het rapport 'Alhydran (Bap Medical BV)' besproken en vastgesteld.

Het doet ons genoegen u dit rapport aan te bieden.

Hoogachtend,


Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Alhydran (Bap Medical BV)

Vochtinbrengende (littteken) crèmes bij

- (brand)wonden
- radiodermatitis
- hand-voet syndroom

Datum 20 februari 2014
Status Definitief

Colofon

| | |
|----------------|--|
| Volgnummer | 2013080407 (zaaknummer: 2012049228) |
| Contactpersoon | Dhr. H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G +31 (0)20 797 88 36 |
| Afdeling | Zorg/Pakketbeheer |
| Auteurs | Mw. drs. A.J. Link en dhr. H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G |

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—7

- 1.1 Aanleiding—7
- 1.2 Vochtinbrengende (litteken)crèmes—8
- 1.3 Relevante ontwikkelingen—8
 - 1.3.1 Analyse complexe wondzorg—8
 - 1.3.2 Functiegerichte omschrijving verbandmiddelen—10
 - 1.3.2.1 Stoornissen in de functies van de huid—10
 - 1.3.2.2 Littekenbehandeling—10
- 1.4 Leeswijzer—11

2 Status product en huidige regelgeving—13

- 2.1 Cosmetisch product of medisch hulpmiddel?—13
- 2.2 Medische achtergrond—13
- 2.3 Wet- en regelgeving—13

3 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk—15

- 3.1 Stand van de wetenschap en praktijk—15

4 Consultatie—19

- 4.1 Inleiding—19
- 4.2 Bap Medical BV—19
- 4.3 NVDV—20

5 Conclusie—21

- 5.1 Standpunt stand van wetenschap en praktijk—21
- 5.2 Consequenties voor regelgeving—21
- 5.3 Noodzakelijk te verzekeren zorg—21

Samenvatting

BAP Medical BV heeft een fabrikantendossier over Alhydran ingediend met het verzoek te beoordelen of Alhydran als hulpmiddel via de te verzekeren prestatie 'Hulpmiddelenzorg' (Regeling zorgverzekering (Rzv) kan worden vergoed. Alhydran is een geconcentreerde medische gel-crème (zonder werkzame stof)¹ voor de behandeling (gericht op het herstel van de transepidermal waterloss (TEWL) barrière) en hydratatie (vochtregulatie) van de kwetsbare huid direct na wondsluiting. Het hulpmiddel kan worden gebruikt ter preventie en behandeling van pruritus en littekens bij (brand)wonden, behandeling van radiodermatitis, preventie van hand-voetsyndroom, preventie van chronische wonden bij perkamenthuid na chronische wonden en als nazorg bij pijnlijke en jeukende chirurgische littekens.

Op grond van de beschikbare literatuur concluderen wij dat de effectiviteit van Alhydran niet is onderzocht in methodologisch goede klinische studies. We hebben ook een bredere literatuursearch gedaan naar toepassing van vochtinbrengende (litteken)crèmes. Alleen in het geval behandeling van radiodermatitis werden vergelijkende onderzoeken (niveau B) gevonden. In de gevonden studies en reviews zijn populatie, toegepaste middelen en behandelregimes echter sterk wisselend en de resultaten niet consistent. Er zijn geen richtlijnen of standpunten aangetroffen waarin de behandeling met Alhydran wordt aanbevolen. Er zijn weliswaar enkele behandelprotocollen en consensus statements beschikbaar, maar hieruit blijkt niet dat het een interventie betreft die al langer wordt toegepast en waarover internationaal consensus bestaat over de effectiviteit. Omdat er geen redenen zijn waarom met een lagere level of evidence genoeg kan worden genomen (lager dan gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken, indien mogelijk geblindeerd) komen wij tot de conclusie dat de behandeling van Alhydran (of andere vochtinbrengende littekencrèmes) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. We merken daarbij op dat zorgverzekeraars ten onrechte enkele jaren Alhydran vanuit de basisverzekering hebben vergoed.

Aangezien Alhydran en andere vochtinbrengende (litteken)crèmes niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk, is toetsing aan de overige pakketcriteria niet aan de orde. Mocht in de toekomst blijken dat Alhydran (of een vergelijkbaar middel) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, zal het CVZ zo nodig bekijken of het noodzakelijk is om het betreffende middel te verzekeren vanuit de basisverzekering (pakketprincipe 'noodzakelijkheid'), gezien de vertoonde overeenkomst met algemeen gebruikelijke vochtinbrengende (litteken)crèmes.

Alhydran (of andere vochtinbrengende/verzachtende (litteken)crèmes) voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en komt daarom zowel onder de huidige omschrijving in de Rzv (artikel 2.15) als onder de voorgestelde functiegerichte omschrijving niet voor vergoeding in aanmerking.

¹ Hiermee bedoelen we dat er geen sprake is van een geneesmiddel.

Analyse van de Gipdatabank² laat zien dat vergoeding van Alhydran in de periode 2007 tot en met mei 2011 totaal ongeveer drie miljoen euro heeft gekost. In het laatste jaar (2010) betrof de vergoeding van Alhydran ongeveer één miljoen euro.

² GIP/College voor zorgverzekeringen

Inleiding

1.1

Aanleiding

Op 6 april 2012 heeft het CVZ een fabrikantendossier over Alhydran ontvangen van BAP Medical BV met het verzoek om te beoordelen of Alhydran als hulpmiddel via de te verzekeren prestatie 'Hulpmiddelenzorg' (Regeling zorgverzekering (Rzv)) kan worden vergoed.

Alhydran is een relatief nieuw middel en is sinds 2007 op de Nederlandse markt beschikbaar. Het is enkele jaren door zorgverzekeraars vergoed, zonder dat dit middel door zorgverzekeraars is getoetst aan de wettelijke criteria. In 2010 zijn zorgverzekeraars onder andere de verbandmiddelen in de G-standaard van Z-index nader gaan bekijken. De G-Standaard is een databank die op geïntegreerde wijze het voorschrijven, afleveren, bestellen, declareren en vergoeden van zorgproducten ondersteunt. De G-standaard wordt onder andere gebruikt door apothekers en zorgverzekeraars en bijgehouden door het bedrijf Z-index. Zorgverzekeraar zijn van mening dat er in geval van Alhydran geen sprake is van een verbandmiddel zoals omschreven in artikel 2.6, onderdeel h en artikel 2.15, onderdeel j, van de Rzv. Sinds mei 2011 hebben de zorgverzekeraars daarom dit hulpmiddel de vergoedingsstatus 'niet vergoeden' meegegeven.

Alhydran

Alhydran is een geconcentreerde medische gel-crème (zonder werkzame stof)¹ voor de behandeling (gericht om het herstel van de transepidermal waterloss (TEWL) barrière) en hydratatie (vochtregulatie) van de kwetsbare huid direct na wondsluiting. Het hulpmiddel kan worden gebruikt bij de volgende indicaties:

- preventie en behandeling van pruritus en littekens bij (brand)wonden,
- behandeling van radiodermatitis³,
- preventie van hand-voetsyndroom,
- preventie van chronische wonden bij perkamenthuid na chronische wonden
- nazorg bij pijnlijke en jeukende chirurgische littekens.

Nadat wij BAP Medical BV hadden laten weten dat we Alhydran zouden gaan beoordelen, kregen we een toenemend aantal verzoeken vanuit de industrie om producten voor wondbehandeling te beoordelen. Dit was ingegeven door het beleid van zorgverzekeraars om de vergoedingsstatus van een aantal wondzorgproducten te wijzigen. Wij waren toen bezig met een advies aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om de aanspraak op verbandmiddelen functiegericht te gaan omschrijven. In deze functiegerichte omschrijving past geen beleid om alle afzonderlijke producten te beoordelen. Daarvoor is het CVZ ook niet toegerust. We hebben daarom besloten prioriteit te geven aan de beleidsvorming rond de vraag hoe de wondzorg als te verzekeren prestatie in de Zorgverzekeringswet het beste vorm kan krijgen. Dit traject heeft in januari 2014 geleid tot een rapport aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport genaamd 'Functiegerichte omschrijving hulpmiddelen te gebruiken bij stoornissen in de functies van de huid'.

³ In de consultatie heeft Bap Medical aangegeven dat op basis van voorlopig onderzoek in 2012 ze de claim 'preventie van radiodermatitis' hebben gewijzigd in 'behandeling van dermatitis'.

In paragraaf 1.3.1 staat omschreven waarom we in geval van Alhydran besloten hebben toch tot beoordeling over te gaan.

De Vereniging van Mensen met Brandwonden heeft het afgelopen jaar tot twee keer toe het belang van Alhydran als veelbelovende en relatief goedkope interventie bij het verminderen van jeukklachten en trekkende littekens bij mensen met brandwonden bij ons onder de aandacht gebracht.

1.2 Vochtinbrengende (litteken)crèmes

We beoordelen nooit één specifiek product (merk) maar altijd een soort product met hetzelfde werkingsmechanisme en behandeldoel. Om die reden hebben we in de literatuur ook breder gezocht dan alleen naar wetenschappelijke artikelen waarin Alhydran is toegepast. We hebben in onze literatuursearch onderzoeken meegenomen waarbij vochtinbrengende (litteken)crèmes zonder werkzame stof zijn toegepast bij de door Bap Medical BV genoemde indicaties. In Engelse literatuur wordt vaak de term emollients gebruikt. We hebben ervoor gekozen te spreken van 'vochtinbrengende (litteken)crèmes' om deze groep van producten te beschrijven.

1.3 Relevante ontwikkelingen

Deze beoordeling vindt plaats terwijl de omgeving sterk in beweging is. Het is nodig om hier dieper op in te gaan om de beoordeling in deze context te kunnen begrijpen. Hieronder hebben we de relevante ontwikkelingen in het kort beschreven.

1.3.1 Analyse complexe wondzorg

De afgelopen jaren hebben we geconstateerd dat de huidige regelgeving waarin de term 'verbandmiddelen' wordt gebruikt, niet meer aansluit bij het huidige zorgproces rond wondzorg. Om de regelgeving te kunnen moderniseren hebben we UMC St. Radboud gevraagd een onderzoek te doen naar het huidige zorgproces rond wondbehandeling. UMC Radboud heeft medio 2012 het rapport 'Verkenning wondzorg in Nederland' opgeleverd. Uit het onderzoeksrapport blijkt dat meerdere aspecten van invloed zijn op de kwaliteit van wondzorg in Nederland. Het gaat niet alleen om verouderde wet- en regelgeving, maar ook om het zorgproces zelf (verantwoordelijkheden en verwijsproces). Daarnaast is er in de bestaande professionele standaarden nog een slag te maken als het gaat om welke producten er – in relatie tot de kosten – bij voorkeur dienen te worden toegepast. UMC Radboud heeft ook een quick scan uitgevoerd van reviews naar de wetenschappelijke onderbouwing van het gebruik van wondzorgproducten bij complexe wonden. Littekenbehandeling, verzorging van de huid bij radiotherapeutische behandelingen en nazorg van huiddefecten bij oncologiepatiënten zijn echter in het onderzoek van het Radboud UMC buiten beschouwing gelaten.

Vraagstukken uit Analyse Complexe Wondzorg

Op basis van onder andere dit onderzoek hebben wij een nadere analyse gemaakt van de verschillende vraagstukken, verantwoordelijkheden en oplossingsrichtingen in het document 'Analyse Complexe Wondzorg' van juni 2013. Eén van de vraagstukken in de 'Analyse Complexe Wondzorg' was de vraag op welke wijze de te verzekeren prestatie 'verbandmiddelen' in de wet- en regelgeving kon worden verankerd'.

We zijn in overleg met partijen tot de conclusie gekomen dat een functiegerichte omschrijving van de te verzekeren prestatie 'verbandmiddelen' het meest gewenst is. Het functiegericht omschrijven van deze te verzekeren prestatie leidt er toe dat de aanspraak niet langer beperkt is tot alleen de verbandmiddelen, maar ook andere wondzorgproducten (niet zijnde geneesmiddelen) tot de aanspraak kunnen gaan behoren. Het CVZ heeft hierover in januari 2014 een advies uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De minister heeft hierover nog geen besluit genomen (zie ook paragraaf 1.3.2).

Een ander vraagstuk in dit rapport is gewijd aan het gebrek aan wetenschappelijke evidence van wondzorgproducten bij complexe wondzorg. De onderzoekers stellen dat er geen wetenschappelijke basis is op grond waarvan een bepaald type verbandmateriaal ingezet dient te worden voor genezing van een complexe wond. Ook in (internationale) richtlijnen, standaarden, consensus documenten en position papers worden slechts algemene adviezen gegeven. Nergens wordt het gebruik van bepaalde productgroepen of specifieke merken verbandmateriaal aanbevolen.

De expertgroep die het onderzoek begeleidde waarschuwde ervoor niet te lichtvoetig met deze vaststelling om te gaan. Op grond van waarnemingen in de praktijk, die vaak in vakbladen worden gepresenteerd zijn diverse situaties te omschrijven die gericht zijn op comfort en welzijn van de patiënt, waarbij de voorkeur uitgaat naar bepaalde productgroepen. Wij begrijpen dat de expertgroep bezorgd is dat er te snel conclusies worden verbonden aan de vaststelling van de onderzoekers over gebrek aan wetenschappelijk bewijs. Wij menen dat de constatering over het gebrek aan wetenschappelijk bewijs in feite alleen iets zegt over hoe bestaande wondzorgproducten zich tot elkaar verhouden. Door gebrek aan evidence kan niet worden gesteld dat het ene product beter is dan het andere bij de behandeling van een bepaald type wond. Deze constatering wil niet zeggen dat geen enkel verband/wondzorgproduct 'werkt'.

Beoordeling ingeburgerde producten geen prioriteit

In het kader van risicogericht pakketbeheer heeft het beoordelen van deze in de praktijk vaak ingeburgerde producten voor het CVZ geen prioriteit. Wij hebben dan ook besloten ons te onthouden van een oordeel over de vraag of deze reeds 'ingeburgerde' producten voor complexe wondzorg voldoen aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk', zoals bedoeld in artikel 2.1, tweede lid, van het Besluit zorgverzekering. Wij zijn van mening dat product(categorie)en die een onmisbaar onderdeel uitmaken van het behandelarsenaal een plaats zouden kunnen krijgen in een kwaliteitsstandaard. Een dergelijke standaard kan ook een goede basis vormen voor verzekeraars om te beoordelen welke producten voor complexe wondzorg voor vergoeding in aanmerking zouden moeten komen.

Beoordeling Alhydran wel prioriteit

In geval van Alhydran hebben we besloten toch een volledige beoordeling uit te voeren om de volgende redenen:

- Alhydran is een relatief nieuw product, waarbij naar onze mening geen sprake is van een ingeburgerd product bij de genoemde indicaties.
- Alhydran vertoont overeenkomsten met zelfzorgproducten die voor eigen rekening en verantwoording komen.

In dit rapport toetsen we Alhydran aan de stand van de wetenschap en praktijk. We hebben de beoordeling van het wettelijke criterium stand van de wetenschap en praktijk breder getrokken dan alleen de toepassing van Alhydran. Dit hebben we gedaan omdat we in geval van hulpmiddelenzorg nooit een specifiek product opnemen in de basisverzekering. We doen daarom een algemene uitspraak over de effectiviteit van vochtinbrengende (litteken)crèmes bij de verschillende indicatiegebieden.

Gezien de vertoonde overeenkomsten met algemeen gebruikelijke vochtinbrengende (litteken)crèmes ligt een toets aan het pakketprincipe 'noodzakelijkheid' voor de hand. Mocht blijken dat Alhydran (of een vergelijkbaar middel) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en dus voor vergoeding in aanmerking komt op het moment dat de minister de voorgestelde functiegerichte omschrijving invoert, zal het CVZ bekijken of het noodzakelijk is om het betreffende middel te verzekeren⁴, gezien de vertoonde overeenkomst met algemeen gebruikelijke vochtinbrengende (litteken)crèmes.

1.3.2 *Functiegerichte omschrijving verbandmiddelen*

1.3.2.1 Stoornissen in de functies van de huid

In het rapport 'Functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor stoornissen in de functies van de huid' adviseren wij de minister van Volksgezondheid, Welzijn en sport hulpmiddelen ter behandeling van stoornissen in de functies van de huid te vergoeden, indien er sprake is van:

- een complexe wond, of een hoog risico daarop, of;
- ernstige littekens, of;
- een chronische huidaandoening.

In geval van een chronische huidaandoening zijn smeerbare middelen uitgesloten.

Indien de minister dit advies overneemt en Alhydran voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, betekent dit dat Alhydran bij de genoemde indicaties voor vergoeding in aanmerking, mits er sprake is van behandeling van ernstige littekens, een complexe wond of een hoog risico daarop.

1.3.2.2 Littekenbehandeling

In het rapport over de functiegerichte omschrijving besteden we aandacht aan littekenbehandeling. Hierin is opgenomen dat cosmetische behandelingen in principe niet uit de basisverzekering worden vergoed. In de werkwijzer van de VAGZ is opgenomen in welke gevallen behandeling van littekens (in het kader van de medisch-specialistische behandeling) wel op grond van de basisverzekering voor vergoeding in aanmerking komt. Er moet sprake zijn van aantoonbare lichamelijke functiestoornissen of vermindering, waarbij conservatieve therapie onvoldoende resultaat heeft opgeleverd. Een nadere definiëring hiervan is opgenomen in deze werkwijzer.

In het kader van de hulpmiddelenzorg is in de voorgestelde functiegerichte omschrijving opgenomen dat onder andere aanspraak bestaat op hulpmiddelen ter behandeling van stoornissen in de functies van de huid indien sprake is van ernstige littekens. In de toelichting is opgenomen dat dit het geval is bij een aantoonbare

⁴ CVZ. Pakketbeheer in de praktijk deel 3. Diemen 2013.

lichamelijke functiestoornis of een verminking als gevolg van een litteken, bijvoorbeeld bij ernstige hypertrofische littekens, ernstige keloïdvorming en ernstige littekens als gevolg van brandwonden. Hulpmiddelen die worden ingezet als onderdeel van de conservatieve behandeling van dergelijke littekens – dus voorafgaand aan de medisch specialistische behandeling als bedoeld in genoemde werkwijzer – komen voor vergoeding in aanmerking, mits ze voldoen aan het wettelijk criterium ‘stand van de wetenschap en praktijk’. In de toelichting van de voorgestelde functiegerichte omschrijving is eveneens opgenomen dat smeerbare middelen alleen voor vergoeding in aanmerking komen indien die worden toegepast bij de behandeling van complexe wonden of ernstige littekens. Het moet dan wel gaan om middelen die bewezen effectief zijn op (klinisch) relevante uitkomstmaten, zoals snellere sluiting van de wond of bij behandeling van ernstige littekens een aantoonbare vermindering van lichamelijke functiestoornissen of jeuk.

Mocht de minister ons voorstel voor de functiegerichte omschrijving van deze hulpmiddelen overnemen, kunnen crèmes/gels voor niet-cosmetische littekenbehandeling voor vergoeding in aanmerking komen. Deze middelen moeten dan wel voldoen aan het wettelijke criterium ‘stand van de wetenschap en praktijk’ (effectief zijn op (klinisch) relevante uitkomstmaten zoals hiervoor omschreven).

1.4

Leeswijzer

In hoofdstuk 2 gaan we in op de status van Alhydran. Het gaat daarbij niet alleen over de vraag ‘waar hebben we het over’, maar geeft ook de medische achtergrond en de relevante wet- en regelgeving weer. De toets aan het wettelijke criterium ‘stand van de wetenschap en praktijk’ staat in het kort beschreven in hoofdstuk 3. In dit hoofdstuk zijn ook de consultatievragen opgenomen zoals die zijn voorgelegd aan de relevante partijen. Een samenvatting van deze reacties is per consultatievraag opgenomen. In hoofdstuk 4 staan de overige reacties in het kort beschreven welke geen betrekking hadden op een specifieke consultatievraag. De conclusie is opgenomen in hoofdstuk 5.

2 Status product en huidige regelgeving

2.1 **Cosmetisch product of medisch hulpmiddel?**

We zijn begonnen met de vraag 'waar hebben we het over'. Bij producten zonder farmaceutische bestanddelen kan sprake zijn van een medisch hulpmiddel in de zin van de 'Wet op de medische hulpmiddelen' of van een cosmetisch product in de zin van het 'Warenwetbesluit cosmetische producten'. Waar het onder valt, hangt af van de bestemming die de fabrikant aan zijn product geeft. Als een fabrikant zijn product een medische bestemming meegeeft, is er sprake van een medisch hulpmiddel. Indien een fabrikant geen specifieke medische bestemming meegeeft, is er sprake van een cosmetisch product.

BAP Medical BV heeft Alhydran geregistreerd als medisch hulpmiddel, omdat dit middel speciaal is ontwikkeld voor de behandeling van de pas gesloten en kwetsbare, beschadigde huid. Alhydran is volgens de Medical Device Directive een medisch hulpmiddel klasse 1.

Er zijn echter ook verschillende vochtinbrengende (litteken)crèmes verkrijgbaar bij drogisterijen en supermarkten. Al deze producten zijn zonder recept verkrijgbaar. Deze producten vallen op dit moment niet onder de te verzekeren prestatie 'hulpmiddelenzorg', omdat sprake is van een cosmetisch product. Dat deze producten voor eigen rekening en verantwoording komen (zelfzorgproducten) wordt in het algemeen als vanzelfsprekend ervaren. De vraag of deze cosmetische producten zouden kunnen worden aangemerkt als 'verbandmiddel' in de zin van de Rzv, is dan ook nooit aan de orde geweest.

2.2 **Medische achtergrond**

Volgens de website van BAP Medical BV is Alhydran een geconcentreerde, medische, sterk vochtregulerende gel-crème voor de behandeling en hydratatie van de kwetsbare huid (direct) na wondsluiting. Het combineert de kracht van:

- vers verwerkte Aloë Vera gel en;
- hoogwaardige oliën en ingrediënten zoals Jojoba olie, vitamine E en Vitamine C.

BAP Medical BV heeft het CVZ verzocht Alhydran te beoordelen bij de volgende indicaties:

- preventie en behandeling van pruritus en littekens bij brandwonden;
- behandeling⁵ van radiodermatitis 1ste en 2de graad;
- preventie van hand-voetsyndroom bij chemotherapie;
- preventie van chronische wonden bij perkamenthuid na chronische wonden;
- nazorg bij pijnlijke en jeukende chirurgische littekens.

BAP Medical BV geeft aan dat Alhydran de kwaliteit van leven van deze patiëntengroepen bevordert doordat de jeuk vermindert, medicatie (antihistaminica) vermindert of gestopt en elasticiteit en stabiliteit van de huid verbetert.

2.3 **Wet- en regelgeving**

Artikel 10 van de Zorgverzekeringswet (Zvw) somt op voor welke risico's zorg

⁵ In de consultatie heeft Bap Medical aangegeven dat op basis van voorlopig onderzoek in 2012 ze de claim 'preventie van radiodermatitis' hebben gewijzigd in 'behandeling van radiodermatitis'.

verzekerd moet worden. De te beoordelen zorgvorm valt alleen onder de te verzekeren prestaties wanneer deze (één van) deze risico's dekt. Artikel 10 Zvw beschrijft ook als te verzekeren risico de behoefte aan hulpmiddelenzorg. Verder is in artikel 2.9, eerste lid, van het Besluit zorgverzekeringen (Bzv) geregeld dat hulpmiddelenzorg de bij ministeriële regeling aangewezen, functionerende hulpmiddelen en verbandmiddelen omvat.

Deze aanwijzing heeft plaatsgevonden in de Regeling zorgverzekering (Rzv). In artikel 2.6, Rzv zijn de aangewezen categorieën hulpmiddelen vermeld. Zoals in paragraaf 2.b reeds beschreven hebben we geconstateerd dat de huidige regelgeving waarin de term 'verbandmiddelen' wordt gebruikt, niet meer aansluit bij het huidige zorgproces rond wondzorg. De nieuwe functiegerichte omschrijving dient er voor te zorgen dat ook andere middelen die worden ingezet bij complexe wonden ook onder de te verzekeren prestaties kunnen vallen indien voldaan is aan de wettelijke criteria.

Wij onthouden ons van de vraag of Alhydran een verbandmiddel is in de zin van de Rzv. In het rapport over de functiegerichte omschrijving hebben we reeds geconcludeerd dat deze omschrijving niet meer aansluit bij de praktijk. In dit rapport zullen we wel ingaan op de vraag of Alhydran en andere vochtinbrengende (litteken)crèmes voldoen aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

In paragraaf 1.3.2.2. hebben we het standpunt ingenomen dat behandeling met Alhydran bij de genoemde indicaties in beginsel valt onder de voorgestelde functiegerichte omschrijving. Indien de minister ons voorstel voor het functiegericht omschrijven van de te verzekeren prestatie verbandmiddelen per 1 januari 2015 overneemt, is voor eventuele toelating van Alhydran (of vergelijkbare crèmes) voor behandeling van ernstige littekens en complexe wonden (of een hoog risico hierop), tot het te verzekeren pakket dus geen wijziging van de regelgeving nodig. Daarbij geldt dan uiteraard wel dat een behandeling alleen aan te merken is als te verzekeren prestatie en voor vergoeding in aanmerking komt, indien het voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

3 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

3.1 **Stand van de wetenschap en praktijk**

Het CVZ heeft in 2007 het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' uitgebracht. Dit rapport beschrijft op welke wijze wij dit wettelijke criterium beoordelen. Wij volgen hierbij de principes van evidence based evidence (EBM).

In de 'Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk Alhydran' is getoetst of Alhydran aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voldoet bij de genoemde indicaties. Deze achtergrondrapportage is als bijlage bij dit rapport gevoegd (zie bijlage 1).

In deze achtergrondrapportage komen wij tot de conclusie dat gerandomiseerde vergelijkende studies waarbij Alhydran wordt vergeleken met de gebruikelijke behandeling mogelijk zijn (bewijsklasse B). Alleen blinding zal afhankelijk van de vergelijkende behandeling in de praktijk niet altijd haalbaar zijn. Er zijn geen argumenten waarom wij genoeg zouden moeten nemen met een lager niveau van evidence.

Er is een literatuursearch verricht om de relevante klinische studies te vinden. Uit deze achtergrondrapportage blijkt het volgende.

Studies Alhydran

Er werden geen vergelijkende onderzoeken gevonden in onze literatuursearch die specifiek Alhydran onderzoeken.

Doordat onze literatuursearch breder was dan alleen de toepassing van Alhydran (namelijk ook de toepassing van vochtinbrengende (litteken)crèmes zonder farmacologisch actieve component), staan hieronder per indicatiegebied de resultaten beschreven van de relevante literatuur van onderzoeken naar deze crèmes.

Studies naar effect bij jeuk en littekens bij (brand)wonden

Er zijn ook geen vergelijkende klinische studies gevonden met de lokale toepassing van vochtinbrengende (litteken)crème bij (brand)wonden.

Studies naar effect bij radiodermatitis

De gevonden vergelijkende klinische studies met de lokale toepassing van vochtinbrengende crèmes bij radiodermatitis zijn maximaal bewijsklasse B. Het lijkt dat het toepassen van deze crèmes (los van de specifieke samenstelling) een verlichtend effect kan hebben op de symptomen van radiodermatitis. In de gevonden studies en reviews zijn populatie, toegepaste middelen en behandelregimes echter sterk wisselend en de resultaten zijn niet consistent. Een placebo-effect kan niet worden uitgesloten.

Studies naar effect bij hand-voet syndroom

Er zijn geen vergelijkende klinische studies gevonden met lokale toepassing van vochtinbrengende crèmes voor behandeling van het hand-voet syndroom.

Richtlijnen/standpunten/protocollen

Wij bekijken ook altijd of er (inter)nationale richtlijnen of standpunten zijn waarin behandeling met dit middel is opgenomen. Deze aanvulling doen we onder andere om te bekijken of het een behandeling betreft waarover internationale consensus bestaat en dus wereldwijd volop in de praktijk wordt toegepast. Een andere reden is dat de onderbouwing die is opgenomen waarom de behandeling voor te schrijven (richtlijn) of een behandeling te vergoeden (standpunt) kan bijdragen aan onze beoordeling.

Er zijn geen richtlijnen of standpunten gepubliceerd waarin de behandeling met Alhydran wordt aanbevolen. Er is een Duitse richtlijn gevonden betreffende de behandeling van hypertrofische littekens en keloïd. Hierin concludeert men dat een lokale behandeling in de vorm van zalven of crèmes niet wordt aanbevolen. Ook in een Belgische richtlijn wordt geconcludeerd dat het bewijsmateriaal te zwak is om een aanbeveling te doen over preventie of behandeling van radiodermatitis met aloë vera gel.

Behandelprotocollen en consensus statements

In het dossier van BAP Medical BV zijn wel twee behandelprotocollen opgenomen voor tweedegraads brandwonden en schaafwonden, onder andere van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis – Nederlands Kanker Instituut. Hierin is opgenomen dat na ongeveer twee weken de huid ingesmeerd dient te worden met Alhydran of een vette crème. In het algemeen is in een behandelprotocol geen (wetenschappelijke) onderbouwing opgenomen waarom voor deze middelen is gekozen. Ook in deze protocollen is geen onderbouwing opgenomen. Uit de protocollen leiden wij af dat de opstellers van het protocol van mening zijn dat er geen groot verschil in effectiviteit is tussen Alhydran en een 'vettige crème'. In het dossier van BAP Medical BV zijn ook enkele consensus statements (van behandelcentra) voor behandeling van radiodermatitis graad I en II opgenomen. Hierin is opgenomen dat de standaardbehandeling een hydraterende indifferente crème, zoals cetomacrogol crème, is. Ze geven aan dat Alhydran een alternatief hiervoor is.

Er zijn ook enkele consensus statements van behandelcentra opgenomen voor het gebruik van Alhydran ter preventie en behandeling van littekenhypertrofie.

Stand van de wetenschap en praktijk

Op grond van de beschikbare literatuur concluderen wij dat de effectiviteit van Alhydran niet is onderzocht in methodologisch goede klinische studies. We hebben ook een bredere literatuursearch naar toepassing van vochtinbrengende (litteken)crèmes uitgevoerd. Alleen in het geval behandeling van radiodermatitis werden vergelijkende onderzoeken (niveau B) gevonden. In de gevonden studies en reviews zijn populatie, toegepaste middelen en behandelregimes echter sterk wisselend en de resultaten niet consistent. Er zijn geen richtlijnen of standpunten aangetroffen waarin de behandeling met Alhydran wordt aanbevolen. Er zijn weliswaar enkele behandelprotocollen en consensus statements beschikbaar, maar hieruit blijkt niet dat het een interventie betreft die al langer wordt toegepast en waarover internationaal consensus bestaat over de effectiviteit. Om deze redenen komen wij tot de conclusie dat de behandeling van Alhydran (of andere

vochtinbrengende littekencremes) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Consultatievraag 1

Hebben wij relevante peer-reviewed wetenschappelijke artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten? Zo ja, welke?

Reacties partijen:

- De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV) heeft aangegeven dat de zoekterm 'wound' aan de literatuursearch zou kunnen worden toegevoegd om zo ook de werking van Alhydran en andere middelen bij perkamenthuid en pijnlijke en jeukende chirurgische littekens mee te nemen. De NVDV geeft aan dat de conclusie ongewijzigd zal blijven. De NVDV benoemd twee systematische reviews die voor de volledigheid aan de selectie van geschikte studies kan worden toegevoegd.
- De Nederlandse Vereniging van Plastische Chirurgie (NVPC) vindt de werkwijze van literatuuronderzoek adequaat beschreven. De NVPC is van mening dat er geen relevante studies zijn gemist.
- Bap Medical BV geeft aan dat het artikel van Hoeksema et al., 2013 in Burns is gemist. Dit artikel wordt volgens Bap Medical BV door de chief editor van Burns beschouwd als 'ground breaking' op het vlak van de kennis van littekenbehandeling.
- De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) heeft in zijn reactie aangegeven dat ze geen uitspraak kunnen doen over de consultatievragen 1 en 2 (zie hieronder).
- Ook de Vereniging van Mensen met Brandwonden heeft niet gereageerd op deze consultatievraag.

Reactie CVZ:

De twee door de NVDV genoemde studies zijn toegevoegd aan de achtergrondrapportage, maar hebben zoals NVDV al aangaf, niet geleid tot een wijziging van de conclusie. De studie van Hoeksema et al. (2013) hebben we bekeken en wij zijn van mening dat de genoemde studie niet voldoet aan de inclusiecriteria, omdat het geen klinisch wetenschappelijke studie betreft. Het onderzoek betreft toepassing van Alhydran bij gezonde proefpersonen. Op basis van deze onderzoeksresultaten kan niet gesteld worden dat Alhydran een effectieve behandeling is bij patiënten met littekens.

Consultatievraag 2

Hebben we de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?

Reacties partijen:

- De NVPC geven aan dat de artikelen goed geïnterpreteerd zijn. De studies hebben een beperkt wetenschappelijk niveau.
- Bap Medical BV is van mening dat de wetenschappelijke artikelen niet op de juiste manier zijn geïnterpreteerd, omdat gezocht is vanaf 2006 terwijl de standaard voor littekenbehandeling van voor die tijd dateert. Bovendien is een begin van onderzoek uit Rotterdam (i.v.m. jeukreductie) dat werd uitgevoerd in 2007 bij 51 patiënten niet is meegenomen. Tevens zijn indicaties voor Alhydran niet

correct.

Reactie CVZ:

We zijn op zoek gegaan naar studies waarbij Alhydran is vergeleken met de standaardbehandeling dan wel gebruikelijke behandeling. Om die reden is vanaf 2006 gezocht. Om te bepalen wat de standaard- dan wel gebruikelijke behandeling is, is ook voor 2006 gekeken. We hebben geen wetenschappelijke publicatie kunnen vinden over de studie uit Rotterdam. Op internet hebben we wel een 'parallelsessie brandwonden' van de WCS kunnen vinden waarin de resultaten zijn beschreven. De opzet van deze studie (geen vergelijkende studie) voldoet echter niet aan de inclusiecriteria. De resultaten zien er hoopgevend uit, echter op basis van deze studieopzet is niet te bepalen of het effect een placebo-effect is, het gevolg is van natuurlijk beloop en of het wel vergelijkbaar dan wel beter werkt dan de standaard/gebruikelijke behandeling of beter dan algemeen gebruikelijke cosmetische vochtinbrengende crèmes. Alle indicaties zijn meegenomen zoals in het dossier van Bap Medical BV genoemd (zie achtergrondrapportage).

4 Consultatie

4.1 Inleiding

Hieronder hebben we kort samengevat de reacties van partijen weergegeven die niet specifiek een reactie waren op één van de consultatievragen. De volledige reacties van deze partijen zijn als bijlage bijgevoegd.

4.2 Bap Medical BV

Term vochtinbrengende/verzachtende crème:

Bap Medical BV heeft aangegeven de term vochtinbrengende/verzachtende crème/gel een te sterke vereenvoudiging te vinden van de eigenschappen van Alhydran. Ook de definitie van Alhydran zou niet goed zijn.

Reactie CVZ:

We beschouwen Alhydran als een crème zonder werkzame stof¹ dat ingezet wordt als littekencrème maar ook als crème bij radiodermatitis en hand-voet syndroom. We beoordelen nooit één specifiek product (merk) maar altijd een soort product met hetzelfde werkingsmechanisme en behandeldoel. Om die reden hebben we ook breder gezocht dan alleen wetenschappelijke artikelen waarin Alhydran is toegepast. We hebben in onze literatuursearch alle onderzoeken meegenomen waarbij (litteken)crèmes zonder werkzame stof bij de door Bap Medical BV genoemde indicaties worden toegepast. In Engelse literatuur wordt vaak de term emollients gebruikt. We hebben in ons rapport gekozen voor de algemene omschrijving 'vochtinbrengende (litteken)crèmes'. Hier scharen we dus ook de littekencrèmes onder. Het is niet bedoeld om de eigenschappen van Alhydran sterk te vereenvoudigen. De toevoeging 'litteken' aan crème is niet overal consequent doorgevoerd. De term verzachtend hebben we ook weggelaten om de omschrijving korter te maken. Hierop hebben we het rapport aangepast.

Het breder zoeken naar literatuur kan ook in het voordeel werken van een specifiek product. Indien er kwalitatief goede studies aanwezig zouden zijn geweest, waarin een vergelijkbaar product is onderzocht, zou dit juist positief kunnen bijdragen aan onze beoordeling van het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. De definitie van Alhydran zoals opgenomen in de inleiding is letterlijk overgenomen uit het dossier zoals die door Bap Medical BV is ingediend. Maar we zullen de toevoeging 'gericht om het herstel van de transepidermal waterloss (TEWL) barrière' toevoegen.

Vergelijking standaard-/gebruikelijke behandeling en vergelijking andere littekencrèmes

Bap Medical BV geeft aan dat het CVZ een verkeerde vergelijking trekt door een meerwaarde te willen zien ten opzichte van littekencrèmes die bij drogisterijen verkocht worden en voor eigen rekening komen. Bap Medical BV is van mening dat er niet vergeleken moet worden met andere vochtinbrengende crèmes, maar wel met de standaard in littekenbehandeling, namelijk siliconenverbanden en – gels.

Reactie CVZ:

Voor de beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk' vergelijken wij inderdaad een nieuwe interventie met de standaardbehandeling dan wel gebruikelijke behandeling. We hebben geconcludeerd dat er bij alle indicaties geen sprake is van

een onderbouwde standaardbehandeling.

Doordat Alhydran wat betreft samenstelling en toepassing lijkt op vochtinbrengende (litteken)crèmes (zelfzorgproducten) die voor eigen rekening komen, hebben we in verband met het principe 'noodzakelijkheid' een vergelijking gemaakt met de algemeen gebruikelijke cosmetische (litteken)crèmes die voor eigen rekening komen. In het rapport hebben we duidelijker uitgelegd wanneer waarmee vergeleken is.

4.3

NVDV

De NVDV geeft aan de achtergrondrapportage en het consultatiedocument uitvoerig bestudeerd te hebben en van mening zijn dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om dit product toe te laten tot de basisverzekering.

5 Conclusie

5.1 Standpunt stand van wetenschap en praktijk

Op grond van de beschikbare literatuur concluderen wij dat de effectiviteit van Alhydran niet is onderzocht in methodologisch goede klinische studies. We hebben ook een bredere literatuursearch naar toepassing van vochtinbrengende (litteken)crèmes uitgevoerd. Alleen in het geval behandeling van radiodermatitis werden vergelijkende onderzoeken (niveau B) gevonden. In de gevonden studies en reviews zijn populatie, toegepaste middelen en behandelregimes echter sterk wisselend en de resultaten niet consistent. Er zijn geen richtlijnen of standpunten aangetroffen waarin de behandeling met Alhydran wordt aanbevolen. Er zijn weliswaar enkele behandelprotocollen en consensus statements beschikbaar, maar hieruit blijkt niet dat het een interventie betreft die al langer wordt toegepast en waarover internationaal consensus bestaat over de effectiviteit. Omdat er geen redenen zijn waarom met een lagere level of evidence genoeg kan worden genomen (lager dan gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken, indien mogelijk geblindeerd) komen wij tot de conclusie dat de behandeling van Alhydran (of andere vochtinbrengende littekencrèmes) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

We merken op dat zorgverzekeraars ten onrechte enkele jaren Alhydran vanuit de basisverzekering hebben vergoed. Zoals eerder gemeld, hebben verzekeraars vergoeding van dit middel gestopt. Analyse van de GIPdatabank⁶ laat zien dat met vergoeding van Alhydran in de periode 2007 tot en met mei 2011 in totaal ongeveer drie miljoen euro gemoeid was. In het laatste jaar (2010) betrof de vergoeding van Alhydran ongeveer één miljoen euro.

5.2 Consequenties voor regelgeving

Bij geen van de genoemde indicaties voldoet Alhydran (of andere vochtinbrengende (litteken)crèmes) aan de stand van de wetenschap en praktijk. Alhydran komt, ook indien de minister de voorgestelde functiegerichte omschrijving overneemt, niet voor vergoeding in aanmerking vanuit de basisverzekering omdat Alhydran bij de genoemde indicaties niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5.3 Noodzakelijk te verzekeren zorg

Mocht in de toekomst blijken dat Alhydran (of een vergelijkbaar middel) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en dus voor vergoeding in aanmerking komt op het moment dat de minister de voorgestelde functiegerichte omschrijving invoert, zal het CVZ bekijken of het noodzakelijk is om het betreffende middel te verzekeren⁷, gezien de vertoonde overeenkomst met algemeen gebruikelijke vochtinbrengende (litteken)crèmes.

Het is dus relevant om bij nog op te zetten studies niet alleen te vergelijken met de gebruikelijke behandeling, maar in verband met het pakketprincipe 'noodzakelijkheid' ook met een cosmetisch vochtinbrengende (litteken)crème. Alleen indien er sprake is van meerwaarde ten opzichte van algemeen gebruikelijke cosmetische crèmes en de kosten dermate hoog zijn dat het middel financieel

⁶ GIP/College voor zorgverzekeringen

⁷ CVZ. Pakketbeheer in de praktijk deel 3. Diemen 2013.

ontoegankelijk wordt, zal het CVZ adviseren dat er sprake is van noodzakelijk te verzekeren zorg. Indien hieraan niet is voldaan, zullen wij de minister adviseren om deze middelen uit te sluiten van de functiegerichte omschrijving.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter Raad van Bestuur

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Arnold Moerkamp', written over the typed name.

Arnold Moerkamp

Reacties van partijen

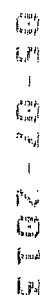
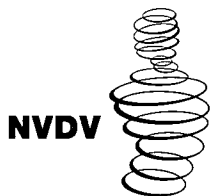
1.NVDV

2.Bap medical

3.NFK

4.Brandwonden

5.NVPC



College voor Zorgverzekeringen
t.a.v. mevrouw A. Link
Eekholt 4
1112 AH DIEMEN

Datum: 2 juli 2013
Referentie: 2013-2035CM
Betreft: reactie consultatie Alhydran

Geachte mevrouw Link,

Dank voor het ontvangen van het concept medische achtergrondinformatie over Alhydran en het begeleidende consultatiedocument. Namens de NVDV kunnen ondergetekenden u het volgende berichten.

Op dit moment is de CVZ met onder andere de NVDV in overleg over het functiegericht voorschrijven. Na uitvoerige bestudering van het rapport "*achtergrondinformatie beoordeling stand van de wetenschap en praktijk Alhydran gel-creme bij brandwonden, radiodermatitis en hand-voet syndroom*" en het "*consultatiedocument Alhydran*", zijn wij van mening dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om dit product toe te laten. Daarnaast zien we geen kostenbesparend voordeel en is er geen noodzaak voor een nieuw product.

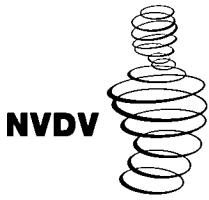
De fabrikant heeft gevraagd om te beoordelen of Alhydran voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de onderzochte indicaties.

Er is een uitgebreide literatuursearch verricht, echter binnen deze search is ons inziens nog niet voldoende gekeken naar de werking van Alhydran op de preventie van chronische wonden bij perkamenthuid en pijnlijke en jeukende chirurgische littekens (zoals beide vermeld op pagina 3). De zoekterm "wound" zou toegevoegd kunnen worden. Overigens zal dan de conclusie ongewijzigd blijven.

Onderstaande literatuur zou toegevoegd kunnen worden aan de selectie van geschikte studies:

- Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, Kongkaew C. The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: a systematic review. Burns. 2007 Sep;33(6): 713-8

../2



- Dat AD, Poon F, Pham KB, Doust J Aloe vera for treating acute and chronic wounds. Cochrane database 2012.

Zoals u reeds in uw e-mail d.d. 21 juni 2013 aangeeft, *"lijkt het er voor zover nu is te overzien op dat Alhydran (nog) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk."* De NVDV deelt deze conclusie

In de hoop u voldoende te hebben geïnformeerd, verblijven wij,

met vriendelijke groet,

Dr. Bibi van Montfrans, vice-voorzitter NVDV

Dr. Ilse Kroft, Domeingroep Vaten

College voor Zorgverzekeraars
Postbus 320
1110 AH Diemen
Afdeling: Zorg Dichtbij – Pakketbeheer
& Kwaliteitsinstituut
Drs. Mw. A.J. Link
en H.J. Gaasbeek Janzen, arts M&G

Apeldoorn, 20/07/2013

Geachte CVZ medewerkers,

In reactie op uw voorstel tot consultatiedocument “Alhydran” met volgnummer 2013058365, willen wij van BAP uit toch enkele zaken aanbrengen in verband met dit zeer grondige, maar ons inzien toch onvolledige consultatiedocument en achtergrondrapportage. Om het overzichtelijk te houden hebben wij onze opmerkingen gegroepeerd volgens de onderdelen in jullie consultatiedocument. De opmerkingen uit het consultatiedocument staan vet en schuin gedrukt, onze antwoorden zijn eronder opgenomen.

Recente klinische artikelen of studie-informatie werden toegevoegd aan dit bericht, om CVZ ook toe te laten een werkelijk actueel zicht te krijgen op de stand van wetenschap en praktijk binnen en buiten Europa.

Ter inleiding:

Algemene opmerking bij dit onderzoek:

- Alhydran wordt door CVZ beschouwd als een vocht-inbrengende crème of een verzachtende crème, terwijl het ontwikkeld werd als littekenproduct en als alternatief voor siliconen gels en –verbanden. Het wordt dus binnen een verkeerde klasse van producten vergeleken, met de daarbij behorende verschillende klassen van onderbouwing van medisch bewijs.
- De omschrijving “Vocht-inbrengend” is een te sterke vereenvoudiging van de eigenschappen van Alhydran, omdat de occlusiviteit (verlaging van de TEWL bij de pas gesloten huid of in andere woorden het afdekkend vermogen van Alhydran), het jeukstillend

- vermogen en het herstel van de elasticiteit van de huid even belangrijke componenten van de werking van het product zijn.
- Doelstelling van de ontwikkeling van Alhydran is vanaf 2002 geweest:
 - Een betere en makkelijkere medische littekenbehandeling te verkrijgen
 - Een goedkopere littekenbehandeling te verkrijgen gezien vanuit de functionele benadering van de littekenproblematiek
 - Sneller een betere levenskwaliteit van de patiënt te bewerkstelligen tijdens en na de behandeling (in vergelijking met de bestaande standaarden).
 - Verder stellen wij ons vanuit BAP de vraag hoe 'ingeburgerd' in zowel consultatiedocument als achtergrondrapportage wordt gedefinieerd? Dit is een nogal arbitraire term die een basale rol speelt bij de beoordeling van het CVZ. Met de gebruikte definitie wordt als het ware een waterscheiding aangebracht tussen producten die 'er al waren' en diegene die 'nieuw' zijn (waarbij de producten 'die er al waren' – bvb de siliconengels en verbanden) anders worden beoordeeld dan de 'nieuwe' producten. Waarom deze waterscheiding juist nu wordt aangebracht en bijvoorbeeld niet in 2011, hadden wij graag objectief gerechtvaardigd gekregen door CVZ.
 - Dat Alhydran (ook internationaal) vaak initieel als als een cosmetische crème wordt gezien heeft meer met de “look” van het product dan met de wetenschappelijke werking te maken. Eens men deze visuele barrière kan doorprikken, en kan kijken naar de werking van het product, wordt Alhydran aanvaard als medisch hulpmiddel, binnen de categorie “wound dressings”.

Inleiding

1.a. Aanleiding

De gebruikte formulering voor Alhydran is niet helemaal korrekt. Juister is:

“Alhydran is een geconcentreerde medische gel-crème voor de behandeling (gericht op het herstel van de transepidermal waterloss (TEWL) barrière) en hydratatie (vochtregulatie) van de kwetsbare huid direct na wondsluiting.”

Op dit moment wordt Alhydran niet meer vergoed door zorgverzekeraars. Dit was wel het geval gedurende de 4 jaar tussen 2007 en 2011.

De definitie van wat als “verbandmiddel” omschreven wordt dateert van de periode van de gaasverbanden. Sinds 15 jaar zijn er vormen van verbanden ontstaan op de markt op basis van gel of zelfs in spray vorm. Alhydran is binnen deze oorspronkelijke categorie van verbandmiddelen een afgeleid product dat de fysische constellatie van een sterk geconcentreerde crème heeft. Overheden en zorgverzekeraars wereldwijd worstelen steeds meer met dit gegeven, en passen steeds meer hun definitie aan, weg van de fysieke “verband look” van een verbandmiddel, die sterk achterhaald is. Mooie voorbeelden zijn het Japanse Ministry of Health (MHLW) en de Global Medical Device Nomenclature agency in de U.K. (Luton) die dit probleem onderkennen en hun definities proberen aan te passen.

Ter illustratie geven wij u hieronder de classificatie van verbandmiddelen die op dit moment in Japan door JMDN (Japanse Medical Device Nomenclature) wordt gebruikt voor Alhydran:

| | |
|-----------------------|---|
| Product name | ALHYDRAN |
| Classification Japan | Medical Device class 1 |
| Generic name in Japan | Liquid Bandage JMDN code: 33584000 |
| JMDN definition | Protection and care of damaged skin and for use as dressing for burns. Liquid, semi-liquid state or combination of liquid and powders fits with intended use. |

Date and source: 15th of November 2012, extract of MHLW advice, translated from Japanese to English.

GMDN Agency heeft tot op vandaag slechts zijn definitie van “silicone dressing” uitgebreid van “sheets” naar “gels and sheets”, wat BAP nog pas als eerste stap beschouwt.

“Wij zijn bezig met een advies aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport om de aanspraak op verbandmiddelen functiegerichte te gaan omschrijving. In deze functiegerichte omschrijving past geen beleid om alle afzonderlijke producten te beoordelen.”

Dit is op zich een goede ontwikkeling, die de mogelijkheid geeft om de ernstige, klinische onderbouwde bedrijven te onderscheiden van de niet klinisch onderbouwde bedrijven, en die de kwaliteit van de zorg aanzienlijk kan doen stijgen, mét lagere kosten voor de volledige behandeling voor zowel zorgverzekeraars als voor de patiënt.

Een deel van het probleem bestaat uit het niet oordeelkundig definiëren van de verschillende subgroepen onder de hoofdgroepen verbandmiddelen, waardoor de “restgroepen” veel te groot worden. De wijze waarop het Japanse MLHW dit heeft opgelost, is ons inziens één van de meest correcte wijzen van definitie die op dit moment wereldwijd te vinden is.

De Vereniging van Mensen met Brandwonden heeft het afgelopen jaar tot twee keer toe het belang van Alhydran als veelbelovende en relatief goedkope interventie bij het verminderen van jeukklachten en trekkende littekens bij mensen met brandwonden bij ons onder de aandacht gebracht.

Hetzelfde speelt op dit moment in België waar KCE in samenwerking met alle brandwondencentra op dit moment een studie verricht naar de noodzakelijke producten voor de nazorg van brandwonden (en eventueel andere indicaties). Resultaten van deze studie worden verwacht eind 2013. Daarnaast wordt op het European Burns Association (EBA) congres 2013 in Wenen een poster en bijhorend behandelingsprotocol voorgesteld voor de ideale nazorg van brandwonden. Dit wordt verzorgd vanuit het UZ Gent, in samenwerking met de Belgische Brandwondenstichting. Dit protocol zal beschikbaar zijn vanaf augustus/september 2013. De volledige studieresultaten van KCE worden verwacht in het begin van 2014.

Ook in Duitsland en in Frankrijk, waar geen vergoeding is voor nazorgproducten, komt vanuit de grootste patiëntengroepen voor brandwondenpatiënten, de roep om tenminste de essentiële producten (zoals littekencremes) gedurende een beperkte periode en voor een vooraf bepaald volume beschikbaar te stellen aan de patiënt.

Initiatieven hiervoor werden genomen door Cicatrix (www.cicatrix.de) ten aanzien van BFARM (D) en ook door de Franse

patiëntenvereniging (www.assocbrules-france.org) ten aanzien van de H.A.S. (F).

Steeds meer landen komen op voor een functiegerichte omschrijving van de vergoeding. Samen met de Belgische Brandwondenvereniging (www.brandwonden.be) en de Europese brandwondenpatiëntenvereniging (www.ebca.org) zijn zij voortrekkers in Europa.

Binnen deze functiegerichte omschrijving wordt eveneens meer belang gehecht aan het op tijd (= onmiddellijk na wondsluiting) starten met littekenbehandeling, en bijgevolg met het preventief behandelen van littekens. Medici zijn ze immers internationaal steeds meer van overtuigd dat een snelle, pro-actieve behandeling van littekens betere resultaten geeft dan curatieve behandelingen (als het litteken al ontstaan is), met bovendien veel lagere kosten tot gevolg.

1.b. Relevante ontwikkelingen

1.b.1. Analyse complexe wondzorg

“UMC Radboud heeft ook een quick scan uitgevoerd van reviews naar de wetenschappelijke onderbouwing van het gebruik van wondzorgproducten bij complexe wonden. Littekenbehandeling, verzorging van de huid bij radiotherapeutische behandelingen en nazorg van huiddefecten bij oncologiepatiënten zijn echter in het onderzoek van het Radboud UMC buiten beschouwing gelaten.”

Daar knelt precies de schoen, en daardoor kan een product als Alhydran ook niet correct beoordeeld worden. De behandelingen die in dit onderzoek buiten beschouwing werden gelaten, zijn namelijk precies de hoofdindicaties van Alhydran. BAP vraagt zich hiermee ook terecht af hoe brandwonden dan wel geclassificeerd worden, als complexe wond, chronische wond, ...?

“We zijn in overleg met partijen tot de conclusie gekomen dat een functiegerichte omschrijving van de te verzekeren prestatie ‘verbandmiddelen’ het meest gewenst is. “

Dit is precies wat KCE in België doet, omdat het geheel van alle producten m.b.t. een welbepaalde functie belangrijker is dan de afzonderlijke producten. Daarom probeert KCE bvb het volledige nazorgtraject van brandwonden in kaart te brengen. Nazorg is in het totaal van kosten gedurende de eerste drie jaar van de behandeling van brandwondenpatiënten met 160.000 eur op een totaal van 250.000 eur voor een patient met minimaal 20% TVLO, de grootste kostenpost (bron: schattingen op basis van ebca en vzw pinocchio in België) .

Zo leidt het gebruik van Alhydran met zekerheid tot een besparing op het gebruik van siliconenverbanden en andere nazorg bij brandwonden (bijv. anti-histamine producten, fysiotherapie) en leidt dit tot een betere levenskwaliteit voor de patiënt (zie poster Dr Ziegenthaler, Bad Klosterlausnitz in bijlage).

“Ook in (internationale) richtlijnen, standaarden, consensus documenten en position papers worden slechts algemene adviezen gegeven. Nergens wordt het gebruik van bepaalde productgroepen of specifieke merken verbandmateriaal aanbevolen.”

Dat klopt, al wordt in het artikel m.b.t. het werkingsmechanisme van littekenproducten dat nu “in press” is in Burns, duidelijk gesteld welk product beter werkt dan andere producten binnen de studie.”

Wereldwijd wordt steeds meer geaccepteerd dat de 2 belangrijkste parameters voor littekenvorming de reductie van TEWL en hydratatie zijn. Uit het artikel in “Burns” wordt op wetenschappelijke en objectieve wijze aangetoond dat Alhydran op zijn minst een identieke en zelfs een betere werking heeft dan bijv Dermatix, Kelo-Cote en Scarban. Voor de zorgverzekeraars zelf is het interessant om weten dat bvb Dermatix een AIP van 1,99 €/ml heeft en Alhydran een AIP van 0,76 €/ml voor een completer effect van zowel TEWL reductie, jeukvermindering én hydratatie, waar siliconen klinisch slechts zorgen voor hydratatie.

Veel medici zijn zich hier niet van bewust, en blijven voorschrijven wat ze al meer dan 10 jaar doen zonder na te denken over nieuwe producten die leiden tot betere therapie én betere kostenbeheersing.

“Wij begrijpen dat de expertgroep bezorgd is dat er te snel conclusies worden verbonden aan de vaststelling van de onderzoekers over gebrek aan wetenschappelijk bewijs. Wij menen dat de constatering over het gebrek aan wetenschappelijk bewijs in feite alleen iets zegt over hoe bestaande wondzorgproducten zich tot elkaar verhouden. Door gebrek aan evidence kan niet worden gesteld dat het ene product beter is dan het andere bij de behandeling van een bepaald type wond. Deze constatering wil niet zeggen dat geen enkel verband/wondzorgproduct ‘werkt’. “

Het gebrek aan bewijs speelt inderdaad bij de overgrote meerderheid van de verbandmiddelen, waarbinnen de littekenproducten nog over relatief veel meer evidence beschikken dan de klassieke verbandmiddelen. Wat BAP ervaren heeft is dat er vooral een gebrek was aan objectieve meetmethoden, om de efficiëntie te kunnen meten en/of vergelijken, en dat er een grote discrepantie bestaat in de medische wereld tussen wat enerzijds bepaalde categorieën medici vragen aan medisch bewijs om een nieuw product te aanvaarden en wat ze zelf als slechte klinisch onderbouwde praktijk gebruiken bij producten die helemaal niet onderbouwd zijn.

BAP ondervindt bijvoorbeeld in verschillende landen dat voornamelijk dermatologen een grote reeks klinische studies eisen in verband met Alhydran, terwijl ze als substituuut voor een product als Alhydran vaak een eigen magistrale bereiding samenstellen op basis van één ingrediënt van een formule, terwijl noch voor dat ene ingrediënt noch voor de gehele magistrale bereiding studies bestaan. Dit is op zijn minst niet echt een evenwaardige behandeling vanuit het standpunt van de zekerheid van effect van de behandeling patiënt. Deze handelswijze

komt echter niet alleen bij dermatologie voor, ook bij de apotheek zelf die vanuit zijn substitutierecht de patent een mindere kwaliteit product verstrekt voor een hogere marge voor zichzelf. Ook dit valt uit eenvoudig onderzoek af te leiden, en is ethisch niet goed te keuren. Bovendien haalt Alhydran vanuit het standpunt van de levenskwaliteit van de patiënt ook betere resultaten.

Ook in de studie van het werkingsmechanisme dat werd gepubliceerd in Burns, werd meer dan een jaar besteed aan het zoeken naar een objectieve en neutrale meetmethode die alle subjectiviteit kon uitsluiten, en tegelijk ook de verschillen in fysionomie van de patiënten kon opvangen. Elk litteken is immers verschillend, maar de effectiviteit van de behandeling moet beoordeeld worden op basis van dezelfde factoren.

“Wij hebben ons gebogen over de vraag of we dit beleid van ‘niet beoordelen’ willen verbreden naar andere producten voor behandeling van stoornissen in de huid. In principe willen we ingeburgerde producten die worden toegepast bij littekenbehandeling niet gaan beoordelen aan de stand van de wetenschap en praktijk. In geval van Alhydran hebben we besloten toch een volledige beoordeling uit te voeren om de volgende redenen:

- ***Alhydran is een relatief nieuw product, waarbij naar onze mening geen sprake is van een ingeburgerd product bij de genoemde indicaties. “***

Hoe wordt “ingeburgerd” gedefinieerd? Op basis van tijdsduur? wanneer is iets ingeburgerd? Na 10 jaar gebruik, 20 jaar, 5 jaar? Alhydran wordt sinds 2002 in het UZ Gent (B), en sinds 2007 in alle brandwondencentra in België gebruikt ter vervanging van zowel siliconenproducten als hydraterende producten, met duizenden patiënten in behandelingen. Of wordt “ingeburgerd” gedefinieerd op basis van opname in het product in de standaardbehandeling? Alhydran heeft aanleiding gegeven tot standaardisatie in de nazorg van brandwonden in België, waarbij elk centrum i.p.v. 25 verschillende producten voor nazorg, nog slechts 2 producten behield: Alhydran (eerste keuze voor nazorg) en een goedkoper maar minderwaardig alternatief, in alle protocollen. Ter ondersteuning hebben wij de behandelprotocollen van UZ Gent (B) en van het Militair hospitaal in Neder-over-Heembeek te Brussel (B ter beschikking, die wij op vraag van CVZ graag overhandigen. Ook in alle brandwondencentra in Nederland was Alhydran standaardbehandeling geworden tot het uit de vergoeding werd verwijderd.

**1.b.2. Functiegerichte omschrijving
verbandmiddelen**

Littekenbehandeling

“In de werkwijzer van de VAGZ is opgenomen in welke gevallen behandeling van littekens (in het kader van de medisch-specialistische behandeling) wel op grond van de basisverzekering voor vergoeding in aanmerking komt. Er moet sprake zijn van aantoonbare lichamelijke functiestoornissen of verminking, waarbij conservatieve therapie onvoldoende resultaat heeft opgeleverd. “

Op blz 17 van het VAGZ document worden de twee behandelingen aangegeven die voor vergoeding in aanmerking komen. Dit zijn:

1. excisie, laser of radiotherapie.
2. corticosteroidinjecties

Deze beide behandelingen zijn typische behandelingen voor keloïde littekens, die minder dan 5% van alle wereldwijde littekens uitmaken. 95% van alle littekens zijn hypertrofe littekens, en daarvoor bestond tot voor kort de wereldwijde standaard uit drukkledij en siliconetherapie.

Precies deze siliconetherapie wordt nu verbeterd door het geheel of gedeeltelijk vervangen van de siliconen door Alhydran, vanaf het moment van de volledige wondsluiting. Het VAGZ document maakt dus een definitie van littekenbehandeling voor de allereerste vormen van littekens en de allerdurste vormen van behandeling.

Bij de behandeling van hypertrofe littekens lost Alhydran, zonder het effect van de therapie te verliezen, alle gekende problemen van siliconenverbanden op, namelijk:

- Het zweten onder siliconenverbanden, waardoor de verbanden loskomen
- Jeuk onder siliconenverbanden
- Maceratie onder siliconeverbanden
- Een slechte geur onder de verbanden
- moeilijke hygiëne van de huid en van (wasbare) siliconenverbanden
- Minder goede therapietrouw van de patiënten
- Soms moeilijk op de huid te fixeren.

Deze gegevens komen uit meerdere patiënten bevestigingen in België en Nederland, vanuit de nazorg en worden ook in de literatuur bevestigd. Alhydran kan door zijn specifieke generieke vorm en concentratie, samen met zijn efficiëntie en gebruiksgemak, deze nadelen opvangen.

Ten opzichte van de huidige marktleiders op vlak van siliconengels in Nederland heeft Alhydran dan weer volgende voordelen:

- Het kleeft niet
- Het heeft geen lange droogtijd
- Het glanst niet
- Siliconengels zijn klinisch niet nuttig voor grote gebieden volgens diverse brandwonden specialisten
- Siliconengels zijn moeilijk te gebruiken in combinatie met drukpakken, doordat de drukpakken de siliconengels door wrijving verwijderen tijdens het dragen
- Alhydran is veel minder duur voor grote oppervlakten dan siliconengels.

Bijkomende vraag: wat is onvoldoende resultaat van conservatieve therapie (na 1 jaar met overblijvende verminking, lichamelijke functiestoornis)? Als jeuk niet weggaat op duurzame wijze met de gekende producten, en met Alhydran wel? Wat is dit dan?

Als de huidbarriere (TEWL en hydratatie samen) niet grondig hersteld wordt met conservatieve therapie en met Alhydran wel, is dat dan van belang? In het geval van brandwonden en zelfs nazorg van huiddefecten ten gevolge van kankertherapie kan zeker gesproken worden van aantoonbare lichamelijke functiestoornissen, die verholpen en/of verbeterd worden dankzij Alhydran..

“Mocht de minister ons voorstel voor de functiegerichte omschrijving van deze hulpmiddelen overnemen, kunnen crèmes/gels voor niet-cosmetische littekenbehandeling voor vergoeding in aanmerking komen. Deze middelen moeten dan wel voldoen aan het wettelijke criterium ‘stand van de wetenschap en praktijk’. “

Precies op deze plaats hoort Alhydran thuis, en voldoet het, zoals blijkt uit het gepubliceerde artikel in Burns, aan de meest actuele stand van de wetenschap en de praktijk.

Sinds 1982 heeft niemand ooit de efficiëntie van siliconen gels en siliconenverbanden met een andere generieke vorm van littekenproduct zoals Alhydran vergeleken. Het staat echter vast dat wereldwijd siliconetherapie al dan niet samen met druk de standaard vormen voor littekenbehandeling. Een artikel dat dit bvb bevestigt is “Treatment of Abnormal scars – the place of silicones” uit 2010, verschenen in Aesthetic dermatology, en geschreven door Jean Guilbaud, en dat gesponsord werd door Advanced Bio-Technologies (Kelo-Cote).

De standaard in niet-cosmetische littekenbehandeling wordt echter nog steeds gevormd door de “International clinical recommendation on Scar management” uit de Plastic and reconstructive surgery review van

2002, van de hand van Thomas Mustoe. Deze wereldwijd aanvaarde richtlijn kreeg nog van Mustoe zelf nog een update in 2008 "The role of the epidermis in the control of scarring: evidence for mechanism of action for silicone gel". Beide artikelen zijn toegevoegd in bijlage bij dit antwoord. Het nog te verschijnen artikel in Burns over het werkingsmechanisme van Alhydran ten opzichte van siliconengels en -verbanden is nog een verder kennisontwikkeling op wat reeds bekend was, omdat het op een objectieve wijze de kennis uit deze twee bovenvermelde artikelen uitdiept en de verschillende producten binnen de siliconetherapie op directe en wetenschappelijke wijze met elkaar vergelijkt, op die parameters die het meest fundamenteel zijn voor de littekenbehandeling.

Stoornissen in de functies van de huid

"In het consultatiedocument van de functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor stoornissen in de functies van de huid, hebben we twee functies van de huid opgenomen, namelijk de beschermende functie van de huid (o.a. huidkwaliteit) en de herstelfunctie van de huid (o.a. littekenvorming en de vorming van keloid). De functie van de huid genaamd 'gewaarwordingen verband houdend met de huid (o.a. jeuk, tintelingen en branderig gevoel)' hebben we in ons consultatiedocument vooralsnog niet opgenomen omdat er naar onze mening geen hulpmiddelen op de markt zijn die binnen de huidige regelgeving voor vergoeding in aanmerking zouden moeten komen en onder deze ICF-classificatie vallen. Deze beoordeling kan hierin verandering aanbrengen. "

Wat is dan onvolledig? De ICF classificatie of de functiegerichte omschrijving? Het probleem van de jeuk en de (non-efficiëntie) van de bestaande behandelingen zoals hulpmiddelen/geneesmiddelen voor jeukreductie is gekend en wordt samen met het belang van de jeuk voor de nazorg uitvoering behandeld in volgende artikelen:

- Itching following burns: epidemiology and predictors, N.E.E. Van Loey, BJD, 2007
- Pruritus in patients with small burn injuries, Burns 2007, M. Casaer e.a.

Klinische studies op vlak van jeukreductie van pharmaceuticals, maar vooral praktijkervaringen tonen aan dat Alhydran op dit vlak een ijzersterk product is. Wij verwijzen hier naar de Abstract uit het EBA abstract book van 2007 van Henk van Kempen (BWC Rotterdam) alsook naar het abstract van UZ Gent op EBA 2007. Beide abstracts met bijhorende posters zijn nogmaals toegevoegd bij dit document.

Consultatievraag 1 *Hebben wij relevante peer-reviewed wetenschappelijke artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten? Zo ja, welke?*

Wij verwijzen hierbij naar artikel in Burns dat door de chief editor van Burns zelf beschouwd wordt als “ground breaking” op vlak van de kennis van littekenbehandeling. Het artikel is bijgevoegd.

Consultatievraag 2 *Hebben we de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?*

Wij menen van niet, want er wordt opgezocht vanaf 2006, terwijl de standaard voor littekenbehandeling van voor die tijd dateert. Bovendien wordt een begin van onderzoek dat in Rotterdam i.v.m. jeukreductie werd gevoerd in 2007 op 51 patiënten, niet meegenomen. Tevens zijn de correcte/echte indicaties voor Alhydran niet in het onderzoeksveld opgenomen, namelijk nazorg van brandwonden als complexe wonden, littekenbehandeling, verzorging van de huid bij radiotherapeutische behandelingen en nazorg van huiddefecten bij oncologiepatiënten. Doordat deze problemen lang verzwegen werden, en ondergeschikt waren aan de hoofdbehandelingen waar ze het gevolg van zijn, zijn ze relatief recent en bestaat hier nog weinig of geen therapie voor.

Consultatievraag 3 *Bent u van mening dat er een relevant verschil is tussen Alhydran en andere vochtinbrengende/verzachtende crèmes? Zo ja, kunt u dit onderbouwen?*

Jawel. Wij verwijzen hierbij naar de motivatie van waaruit Alhydran werd ontwikkeld, als littekenbehandeling niet als hydraterende crème. Ook is het belangrijk om te wijzen op een eerste reeks, nog niet gepubliceerde metingen met behulp van digitale biopsies (met behulp van MPT Flex Dermalinspect toestellen in Jena (D), waar duidelijk een verschil in impact van Alhydran versus siliconengels en cosmetische (vochtinbrengende) crèmes werd vastgesteld. Deze resultaten worden nu verwerkt. Doordat de studies mbt de digitale biopsies nog in de beginfase zit werden deze gegevens nog niet gepubliceerd. Bij de metingen worden deeltjes van Alhydran tot op 0,03mm van de huid vastgesteld en wordt er een onderscheid vastgesteld tussen de impact van Alhydran op het stratum basale van de huid, ten opzichte van

cosmetische producten (Nivea, Eucerin,) en siliconengels (Dermatix, Kelo-Cote). De resultaten van deze verkennende studie dienen echter eerst volledig verwerkt en aangevuld te worden met verdere metingen bij meer patiënten.

Consultatievraag 4 *Bent u van mening dat er in geval van Alhydran of andere vochtinbrengende crèmes sprake is van noodzakelijk te verzekeren zorg? Zo ja, kunt u dit onderbouwen?*

Opnieuw dient gesteld te worden dat Alhydran niet mag beschouwd worden als vochtinbrengende crème maar moet worden gezien als littekenbehandeling. Andere hulpmiddelen in deze categorie zijn de eerder genoemde crèmes/gels. Uit het artikel in Burns blijkt dat Alhydran minimaal dezelfde occlusiviteit en hydraterende eigenschappen heeft als vloeibare siliconen gels. De indicaties die in dit rapport genoemd worden (brandwonden, nazorg van huiddefecten tgv kankertherapie, chronische wondomgeving en problematische chirurgische littekens, dienen aangehouden te worden. Alhydran is simpelweg niet te gebruiken voor alles.

Het is niet zo met Alhydran dat er vanaf de start van de verkoop op de Nederlandse markt, verkocht werd via alle beschikbare en algemene niet medische kanalen (oa drogist). In tegendeel. 98 % van de verkoop van Alhydran gaan via apotheek in Nederland. Doordat farmaceutische groothandels soms ook direct of indirect aan andere kanalen leveren, valt dit niet 100% uit te sluiten dat er af en toe Alhydran buiten het apotheek kanaal vallen. Ditzelfde geldt trouwens ook voor wel vergoede concurrenten zoals Scarban, Dermatix, etc....(zie online-drogist.nl, farmaline.nl, etc...)

BAP vindt het zelf belangrijk dat voor de bovengenoemde indicaties, en na advies van een arts, kan beslist worden het product in te zetten voor littekenpreventie of –behandeling. Specifiek voor de Alhydran indicaties is het bovendien belangrijk voor de algemene zorgkwaliteit van de patiënten die al hard getroffen worden door andere kosten welke niet meer vergoed worden. Gewone vochtinbrengende cremes kunnen via drogistrijen of zelfs supermarkten verdeeld worden, maar daar is BAP voor Alhydran als gespecialiseerd littekenproduct (niet als vochtinbrenger) zeker geen voorstander van.

2. Status product en huidige regelgeving

2.a. Cosmetisch product of medisch hulpmiddel?

BAP Medical BV heeft Alhydran geregistreerd als medisch hulpmiddel, omdat dit middel speciaal is ontwikkeld voor de behandeling van de pas gesloten en kwetsbare, beschadigde huid. Alhydran is volgens de Medical Device Directive een medisch hulpmiddel klasse 1.

Dit is ondertussen door meer dan 20 landen onafhankelijk van elkaar bevestigd.

Landen waar dit ondertussen is gebeurd zijn: België, Duitsland, Frankrijk, Oostenrijk, Egypte, Marokko, Polen, Roemenië, United Kingdom, Slovaakse Republiek, Czech Republic, Turkije, Saudi Arabië, Kuwait, Israël, Griekenland, Japan.

Landen die ondertussen Alhydran vergoeden zijn: België (intramuraal), Griekenland, Czech Republic, Saudi Arabië, Kuwait. BAP staat dicht bij een vergoeding in United Kingdom, Frankrijk en Turkije.

Er zijn echter ook verschillende vochtinbrengende /verzachtende (litteken)crèmes/gels verkrijgbaar bij drogisterijen en supermarkten. Al deze producten zijn zonder recept verkrijgbaar. Deze producten vallen op dit moment niet onder de te verzekeren prestatie 'hulpmiddelenzorg', omdat geen sprake is van een verbandmiddel in de zin van de Rzv, maar als voornaamste reden omdat sprake is van een cosmetisch product dat voor eigen rekening en verantwoording kan worden aangeschaft (zelfzorgproducten).

Dit argument vinden wij bij BAP lastig, omdat cfr supra gemeld wordt dat littekenproducten uit de vergoeding zoals Scarban, Dermatix, etc... wel vergoed worden en eveneens via drogisterij of andere kanalen verkocht worden. Controleren kan eenvoudig via www.online-drogist.nl, www.mijnhuidonline.nl; www.farmaline.nl, etc

Bij de beoordeling van Alhydran of andere vochtinbrengende/verzachtende crèmes vinden wij het van belang dat wetenschappelijk is aangetoond dat behandeling met deze nieuwe middelen tot een klinisch relevante verbetering leidt ten opzichte van andere vochtinbrengende/verzachtende (litteken) crèmes/gels.

Hier slaat CVZ de bal o.i. mis wegens een verkeerde vergelijkingsbasis. CVZ plaatst Alhydran binnen de verkeerde

categorie, nl. de vochtinbrengende/verzachtende creme i.p.v. Alhydran te beschouwen als 'uitwendig hulpmiddelen te gebruiken bij stoornissen in de herstelfunctie en beschermende functie van de huid' (litteken-vorming). Het artikel in Burns bevestigt dit andere perspectief door Alhydran op te nemen in een vergelijkingsstudie van hulpmiddelen binnen deze categorie (littekenbehandeling) en de effectiviteit van Alhydran bij de littekenbehandeling te vergelijken met siliconengels. Hieruit blijkt, zoals eerder gesteld, duidelijk dat vloeibare siliconen gels en Alhydran minimaal vergelijkbare occlusieve en hydraterende werkzaamheden hebben. Er wordt geconcludeerd dat een goed gebalanseerde littekencrème zoals Alhydran siliconengels uiteindelijk zelfs geheel of gedeeltelijk kan vervangen bij de behandeling van littekens.

De vergelijking dient immers niet gemaakt met “andere vochtinbrengende crèmes” maar wel met “de aanwezige standaard in littekenbehandeling, namelijk siliconenverbanden en –gels. Het artikel in Burns dat eerstdaags officieel zal verschijnen, geeft hier een heel volledig en deskundig antwoord op. Daaruit blijkt duidelijke dat de werking van Alhydran versus siliconengels en –verbanden, minstens even goed is en zelfs beter. Maar aan andere prijzen per ml dan de prijs van siliconengels. Volgens de AIP in NL kost een tube Dermatix gel bvb 29,83 eur, excl BTW voor 15ml, of 1,99 eur/ml, waar Alhydran in AIP slechts 22,79 eur kost voor de duurste verpakking van 30ml, of 0,76 eur/ml. Deze prijs voor Alhydran per ml, zakt verder tot 0,36 eur/ml voor de 100ml verpakking en tot 0,20 eur/ml voor de 250ml verpakking van Alhydran. Bovendien is er minder van nodig voor de doeltreffende behandeling, en worden de gekende nadelen van siliconengels en –verbanden vermeden.

2.b. Medische achtergrond

BAP Medical BV heeft het CVZ verzocht Alhydran te beoordelen bij de volgende indicaties:

- ***preventie en behandeling van pruritus en littekens bij brandwonden;***
- ***preventie van radiodermatitis 1^{ste} en 2^{de} graad;***
Op basis van voorlopig onderzoek in 2012 hebben we dit gewijzigd naar '*behandeling*' van radiodermatitis, omdat er geen duidelijke indicatie is dat Alhydran radiodermatitis kan voorkomen, wel indicatie m.b.t. behandelen ervan. De eerste duidelijke lessen dat we trekken uit deze studie, is dat het beter is om tot de avond voor de voormiddag bestraling Alhydran te gebruiken, en na de bestraling tot 4 uur te wachten tot het effect van de bestraling is uitgewerkt op de buitenste lagen van de huid. Dit geeft in de praktijk betere resultaten.

- ***preventie en behandeling van hand-voetsyndroom bij chemotherapie;***
De beschikbare informatie bestaat hier uit gebruikerservaringen, zowel binnen als buiten Nederland. We verwijzen hierbij naar het consensusdocument uit het oorspronkelijke CVZ dossier (bijlage 3 en 4), alsook naar enkele hospitalen in België die Alhydran als standaard opgenomen hebben voor de behandeling van HVS (bvb. AZ Groeninge, campus Loofstraat, Kortrijk).
- ***preventie van chronische wonden bij perkamenthuid rondom chronische wonden;***
We verwijzen hierbij naar de eerste case studie van Ziekenhuis Groep Antwerpen, uit de 16p brochure van BAP Medical “Overview of clinical and case studies”, reeds in uw bezit.
- ***nazorg bij pijnlijke en jeukende chirurgische littekens.***
We verwijzen hierbij naar bijlage 3 en 4 van het oorspronkelijke CVZ dossier.

Doordat BAP Medical als kleine, gespecialiseerde onderneming zijn onderzoek faseert, zijn er op dit ogenblik nog niet van alles klinische studies aanwezig. De eerste focus was brandwonden, gevolgd door de littekenbehandeling van problematische chirurgische littekens en de behandeling van neveneffecten op de huid van kankerbehandelingen. Over deze indicaties bestaan reeds veel case studies, maar weinig echte klinische studies. Het is wel de bedoeling dit onderzoek de volgende jaren verder te zetten.

3. Pakketprincipes

3.a. Effectiviteit

Er werden geen artikelen gevonden in onze literatuursearch die specifiek Alhydran onderzoeken.

Een actuele literatuursearch zou leiden tot het belangrijke artikel in Burns, ondanks het feit dat het online staat sinds midden mei 2013. Wellicht heeft de search van CVZ net de publicatie van dit artikel gemist. Wij hebben dit artikel toegevoegd bij dit bericht. In een andere klinische studie in uitvoering wordt de code "BC-096" gebruikt voor een studie op donor sites.

Er zijn geen vergelijkende klinische studies gevonden met de lokale toepassing van verzachtende/vochtinbrengende (litteken)crème/gel bij (brand)wonden.

Dit is dus voor littekens niet meer van toepassing wegens toekomstig artikel in Burns. Ook de poster presentatie op basis van een evaluatie van 75 patiënten gedurende 4 weken intensieve behandeling in de Moritz kliniek. Ook deze poster wordt toegevoegd aan dit document.

De gevonden vergelijkende studies met de lokale toepassing van verzachtende/vochtinbrengende crèmes bij radiodermatitis zijn maximaal bewijsklasse B. Het lijkt dat het toepassen van deze crèmes/gels (los van de specifieke samenstelling) een verlichtend effect kan hebben op de symptomen van radiodermatitis. In de gevonden studies en reviews zijn populatie, toegepaste middelen en behandelregimes echter sterk wisselend en de resultaten zijn niet consistent. Een placebo-effect kan niet worden uitgesloten.

De studies die zijn verschenen hebben betrekking op aloe vera cremes maar niet op een complex waarin aloe vera maar één component is. Bij heel veel ziekenhuizen is op het vlak van kankerbehandeling en de nazorg ervan geen placebo vergelijking toegestaan om ethische redenen.

Er zijn echter indicaties dat bij hogere dosissen radiotherapie, er wel degelijk nut kan zijn voor skin care met aloe vera gebaseerde producten. Een artikel is "Evidence-based skin care management in radiation therapy, uit "Seminars in Oncology Nursing, vol 22, Nr 3, August 2006, p 163. Hierin worden de op dat moment beschikbare therapiën naast elkaar geplaatst. De conclusie is dat er nog een standaardbehandeling is. Pas in 2007 werd Alhydran gelanceerd.

BAP heeft echter sinds dit jaar een opzet klaar om in verschillende buitenlandse centra een vergelijking te maken met nationale standaard

therapiën voor de behandeling van radiodermatitis. Zo wordt er in de volgende centra met hetzelfde protocol een studie opgezet:

- Tokyo (NCC): vergelijking Azunol – Alhydran
- Parijs: vergelijking Biafin – Alhydran
- Keulen: vergelijking Bepanthen - Alhydran

Met het oog op de standaardizatie van de protocollen wereldwijd worden op dit moment nog enkele meetmethoden gestandaardiseerd in steekproefselectie. De start van deze studies wordt verwacht eind 2013.

Er zijn geen vergelijkende studies gevonden met lokale toepassing van verzachtende/vochtinbrengende crèmes voor behandeling van het hand-voet syndroom.

Dat klopt ook. Er is slechts één beschrijvend boekje gevonden vanuit het medische standpunt met de probleembeschrijving “state of the art” van het HVS, zelfs al is het boekje al van 2003. Dit probleem werd nog niet in kaart gebracht, maar is er wel. Het effect van HVS ten gevolge van oncolytica wordt vaak onderschat. De enige merken die het o.i. in hun gekende nevenwerkingen opnemen zijn Caelix en Xeloda. De enige standaardtherapie die worldwide bekend is, is de reductie van de chemodosis. Dit blijkt ook uit het enige ons bekende boekje vanuit voetnoot 22 uit het oorspronkelijke CVZ dossier, geschreven door de heren Julien Lambert (Dermatologie UZ Antwerpen (B)) en Luc Dirix (oncologie – AZ St Augustinus Wilrijk (B)). De studies die zijn verschenen in peer reviewed magazines hebben betrekking op aloe vera cremes maar niet op een complex waarin aloe vera maar één component is.

Er zijn geen richtlijnen of standpunten gepubliceerd waarin de behandeling met Alhydran wordt aanbevolen. Er is een Duitse richtlijn gevonden betreffende de behandeling van hypertrofische littekens en keloïd. Hierin concludeert men dat een lokale behandeling in de vorm van zalven of crèmes niet wordt aanbevolen.

Dit is op zijn minst uit zijn context getrokken. Op pagina 10 van deze richtlijn wordt voorgeschreven met topische therapie te werken in combinatie met kompressie. Wat op pagina 19 staat van deze richtlijn, en wat overgenomen werd in de achtergrondrapportage van dit dossier op pagina 28 heeft betrekking op de behandeling van keloïd littekens. En dat klopt als het in de juiste context wordt bekeken. Keloïd littekens kunnen immers niet door druk- en of topische behandeling met siliconen of Alhydran worden behandeld, zonder eerst corticosteroïden of cryotherapie te gebruiken. Alhydran heeft, net als siliconengels en –verbanden, na deze ingrepen enkel nut in de preventie, net als de duurdere druktherapie. Bij hypertrofische littekens is een topische behandeling met of zonder druk altijd nuttig.

Ook in een Belgische richtlijn wordt geconcludeerd dat het bewijsmateriaal te zwak is om een aanbeveling te doen over preventie of behandeling van radiodermatitis met aloë vera gel.

Ook hier zijn verschillende studies die aloë vera op zich bekijken, maar geen enkele met een aloë vera complex product zoals Alhydran. De beschikbare studies met pure aloë vera zoals die van Richardson “Aloe Vera for Preventing Radiation-Induced skin reactions: a systematic literature review” uit 2005. De conclusie die hieruit afgeleid wordt is maar een deel van wat beschreven werd, want er staat ook dat dit artikel niet echt op “real science” gebaseerd is want: “Lack of detail regarding the aloë vera products used in these clinical trials, together with their methodological limitations, suggest that an appropriately powered RCT using standardized aloë vera product compared with the current best practice is required.”

En dat is net wat BAP aan het opzetten is, cfr supra. Alle evidence, of het nu voor calendula creme is of voor andere producten in dit veld, haalt nooit een A level bij de studieclassificatie. BAP weet ook dat AVL – NKI in Amsterdam ook volop data uit een studie met Alhydran aan het verwerken is. Een voorstudie in Parijs (Centre National de Cancer), heeft geleerd dat ook de wijze waarop Alhydran gebruikt wordt, de resultaten kan beïnvloeden, door de hoge concentratie actieve stoffen in Alhydran.

Alle landen, inclusief Nederland en België, zijn op dit moment op zoek naar een ideale therapie voor deze nazorg, maar vandaag is die er nog niet.

Uit de protocollen leiden wij af dat de opstellers van het protocol van mening zijn dat er geen groot verschil in effectiviteit is tussen Alhydran en een ‘vettige crème’.

Dat klopt niet. Vet is geen hydratatie, omdat het niet doet wat het in de huid moet doen, namelijk de huidbarrière herstellen (TEWL naar beneden brengen en tegelijk de huid hydrateren)

In het dossier van BAP Medical BV zijn ook enkele consensus statements (van behandelcentra) voor behandeling van radiodermatitis graad I en II opgenomen. Hierin is opgenomen dat de standaardbehandeling een hydraterende indifferente crème, zoals cetomacrogol crème, is. Ze geven aan dat Alhydran een alternatief hiervoor is.

Binnen radiotherapie zijn in Europa en daarbuiten (incl US, Canada, Japan, Brazilië,...) geen standaardbehandelingen aanwezig, wegens gebrek aan evidence voor elke behandeling. BAP wil daar met gerichte studies kennis over verzamelen. Als men de klinische bewijskracht van

cetomagrol crème bekijkt, is die ook niet echt aanwezig.

Er zijn in het basisdossier van CVZ ook enkele consensus statements van behandelcentra opgenomen voor het gebruik van Alhydran ter preventie en behandeling van littekenhypertrofie.

Consultatievraag 1:

Hebben wij relevante peer-reviewed wetenschappelijke artikelen gemist of ten onrechte uitgesloten? Zo ja, welke?

Zie hierboven. Binnen radiotherapie en HVS is men nog volop met de juiste probleemdefinitie bezig. BAP is op de hoogte van één studie in verwerking in AVL-NKI, onder leiding van Dr Nicola Russell, en stimuleert zelf andere centra in drie andere landen om meer kennis op dit vlak te verzamelen in vergelijking met de standaardbehandelingen in deze landen op vlak van de nazorg van radiodermatitis na borstkanker.

Consultatievraag 2:

Hebben we de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?

Niet echt. CVZ of zijn adviseurs beschouwen Alhydran eveneens als een puur aloe vera product, maar dat is het niet. Aloe vera op zich blijkt in praktijktesten immers slechts de eerste 45 minuten te hydrateren en daarna begint het de huid bij behandeling met een aloe vera creme (zonder andere elementen als in Alhydran) te deshydrateren. Dat verhoogt de huidschade ipv deze te verlagen.

3.b. Noodzakelijkheid

3.b.1. Inleiding

**Algemeen
gebruikelijk**

**Om te beoordelen of een hulpmiddel algemeen
gebruikelijk is, beantwoordt het CVZ de
volgende vragen:**

**Is het hulpmiddel speciaal bedoeld voor
mensen met een functioneringsprobleem?**

JA

**Wordt het hulpmiddel (nagenoeg) alleen in
medisch speciaalzaken verkocht en is voor
de aanmeting specifieke deskundigheid**

vereist?

JA, het gebeurt in meer dan 98% van de gevallen in Nederland. De distributie verloopt enkel via medische groothandel.

**Financieel
toegankelijk**

Om te beoordelen of een hulpmiddel financieel toegankelijk is, beantwoordt het CVZ de volgende vragen:

- **Substitueert het hulpmiddel voor algemeen gebruikelijke middelen;**

Alhydran bespaart op het gebruik van siliconenverbanden en –gels, op anti-histamine medicatie en op fysiotherapie

- **Zijn de kosten (of meerkosten in verband met een aan de handicap aangepaste uitvoering) dermate hoog dat het hulpmiddel financieel ontoegankelijk wordt?**

In het totale pakket van nazorg van brandwonden zijn deze kosten een belangrijke en langdurige uitgavenpost.

Nu er in de richtlijnen geen specifieke middelen worden geadviseerd en uit onderzoek niet is gebleken dat Alhydran tot betere resultaten leidt dan een reguliere vochtinbrengende/ verzachtende crèmes/gels, maken we bij de toets aan de criteria ‘algemeen gebruikelijk’ en ‘financieel toegankelijk’ geen onderscheid tussen deze producten.

Opnieuw dient hier gesteld dat appels met peren worden vergeleken. Alhydran dient met littekencremes vergeleken te worden, en niet met vochtinbrengende cremes.

**Algemeen
gebruikelijk**

3.b.2. Algemeen gebruikelijk

- **Is het hulpmiddel speciaal bedoeld voor mensen met een functioneringsprobleem? Littekencremes die verkrijgbaar zijn in drogisterijen zijn niet speciaal bedoeld voor**

mensen met een functioneringsprobleem, maar zijn voor cosmetische toepassing. Andere vochtinbrengende/ verzachtende crèmes zijn eveneens niet speciaal bedoeld voor mensen met een functioneringsprobleem.

Alhydran is bedoeld voor mensen met littekens na (brand)wonden, radiodermatitis en hand-voet syndroom, maar lijkt zich niet te onderscheiden van andere vochtinbrengende en verzachtende crèmes. Toepassing kan zowel cosmetisch zijn als ter behandeling van een functioneringsprobleem.

Inderdaad, en dat is ook de bedoeling van BAP zoals hierboven reeds geformuleerd. Vandaar het belang voor ons van een voorschrift om een gecontroleerde distributie te kunnen verzekeren, maar vooral ook een deskundig advies op het gebied van gebruik.

- ***Wordt het hulpmiddel (nagenoeg) alleen in medisch speciaalzaken verkocht en is voor de aanmeting specifieke deskundigheid vereist? Zoals in de vorige paragraaf is beschreven zijn er veel vochtinbrengende/verzachtende crèmes/gels als zelfzorgmiddel bij de drogisterij verkrijgbaar ter preventie en behandeling van littekens. Ook Alhydran is bij drogisterijen te verkrijgen, maar bijvoorbeeld ook bij bol.com. Er is geen specifieke deskundigheid nodig voor de toepassing van deze producten.***

Het merendeel van de Alhydran verkopen (> 98%) wordt via apotheek verkocht. Een hele kleine minderheid slechts via andere kanalen, cfr drogisterijen of online winkels, cfr supra.

Consultatievraag 3 Bent u van mening dat er een relevant verschil is tussen Alhydran en andere vochtinbrengende/ verzachtende crèmes? Zo ja, kunt u dit onderbouwen?

Zie supra. Alhydran is een littekenproduct mét klinisch bewijs.

Financieel toegankelijk

3.b.3. Financieel toegankelijk

Om te beoordelen of een hulpmiddel financieel toegankelijk is, beantwoordt het CVZ de volgende vragen:

- ***Substitueert het hulpmiddel voor algemeen gebruikelijke middelen? Ja, Alhydran lijkt zich niet te onderscheiden van andere vochtinbrengende/verzachtende crèmes is en substitueert voor zelfzorgproducten die voor eigen rekening en verantwoording komen. Deze middelen zijn financieel toegankelijk.***

Zie hierboven. Prijsverschillen tussen cosmetische producten (bv Nivea, 5 € bij de drogist) en Alhydran zijn zeer groot in het nadeel van Alhydran. Prijsverschillen zijn eveneens zeer groot in het voordeel van Alhydran in de vergelijking met andere littekenproducten zoals siliconengels of –verbanden.

- ***Zijn de kosten (of meerkosten in verband met een aan de handicap aangepaste uitvoering) dermate hoog dat het hulpmiddel financieel ontoegankelijk wordt? Omdat de meerwaarde van Alhydran ten opzichte van deze zelfzorgproducten niet is aangetoond, is er ook geen sprake van eventuele meerkosten.***

Uit analyse van diverse nationale verenigingen van brandwondenpatiënten blijkt dat de meerderheid van de patiënten kansarmen zijn die door de behandelkosten geen recht krijgen op een eerlijke nazorg en een nieuwe kans op re-integratie in de maatschappij. Zie jaarverslagen van de Nederlandse Brandwondenstichting, Mensen met Brandwonden, het jaarverslag van de vzw Pinocchio, etc....Alleen al voor deze mensen loont het de moeite een uitzondering te maken. Brandwondenpatiënten hebben meestal trouwens levenslang nazorg nodig, wat dan ook vanuit dit oogpunt de kosten hoog maakt. Zelfzorgproducten, zoals bijvoorbeeld cosmetica op zich alleen, lossen ook niet alle problemen op, en vereisen vaak ook nog de intensievere toepassing van anti-histaminica en

fysiotherapie, wat dan weer het totale plaatje financieel moeilijker toegankelijk maakt..

Kortom littekencrèmes en vochtinbrengende/ verzachtende crèmes zijn voor de genoemde doelgroepen financieel toegankelijk.

Alhydran maakt professionele littekenbehandeling met siliconengels en –verbanden goedkoper met een minstens identiek resultaat. Dat leidt tot mogelijke kostenbesparingen bij de zorgverzekeraars. Het is niet zo dat Alhydran altijd de siliconenproducten volledig zal vervangen, maar wel dat het het gebruik van dure siliconetherapie aanzienlijk beperkt.

**Conclusie
noodzakelijkheid**

Op basis van het toetsen aan het pakketcriterium ‘noodzakelijkheid’ zoals omschreven in het Beoordelingskader hulpmiddelenzorg komen wij tot het oordeel dat bij Alhydran op dit moment geen sprake is van noodzakelijk te verzekeren zorg. Op het moment dat de meerwaarde van Alhydran wetenschappelijk is aangetoond, is ook een herbeoordeling van het pakketprincipe noodzakelijkheid op zijn plaats.

M.b.t. de werking van Alhydran tijdens de nazorg van brandwonden en littekens wordt BAP betrokken in de nodige studies. Voor de andere indicaties bestaat geen referentie of zijn er geen goede studies, en daarom investeert BAP specifiek bij die indicaties in het opbouwen van meer wetenschappelijke bewijs.

Consultatievraag 4 *Bent u van mening dat er in geval van Alhydran of andere vochtinbrengende crèmes sprake is van noodzakelijk te verzekeren zorg? Zo ja, kunt u dit onderbouwen?*

Ja. De behoefte aan goede zorg bij brandwondenpatiënten is zeer hoog, en de financiële middelen meestal beperkt omdat de grote meerderheid van brandwondenpatiënten geteld worden in de lagere sociale klassen. Daarom is er m.b.t. een nieuwe standaard in littekenbehandeling (Alhydran ipv siliconenproducten) zeker sprake van noodzakelijk te verzekeren zorg.

De meningen van wetenschappelijke verenigingen en van patiëntenverenigingen zijn op dit vlak steeds belangrijker aan het worden. Zo denkt ook bijvoorbeeld het Vlaamse V.V.R.O. aan het opnemen van Alhydran in hun protocols, van zodra er een minimum van klinische studies aanwezig is.

3.c. Overige pakketprincipes

Kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid Zoals uit de voorgaande paragrafen is gebleken, lijkt Alhydran niet te voldoen aan de pakketprincipes 'effectiviteit' en 'noodzakelijkheid'. Toetsing aan de overige pakketprincipes is hierdoor niet meer relevant.

Effectiviteit t.o.v. andere littekencremes is door het artikel in Burns zeker aangetoond. De noodzakelijkheid volgens ons eveneens, zeker voor kwetsbare groepen in de maatschappij.

Indien CVZ of zijn werkgroepleden graag nog meer gedetailleerde informatie wenst, is BAP zeker bereid om met de auteurs van het artikel uit Burns langs te komen, ter verduidelijking van onze positie.

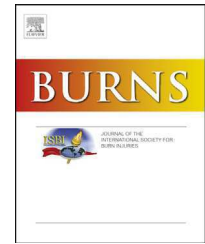
Wij staan vanzelfsprekend ter beschikking om samen met jullie een onderbouwde selectie te maken voor die functionele indicaties waar Alhydran kan vergoed worden.

Met vriendelijke groeten,

Dominiek Viaene
Managing Director BAP Medical

Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/burns

Scar management by means of occlusion and hydration: A comparative study of silicones versus a hydrating gel-cream

Henk Hoeksema^{1,*}, Marie De Vos¹, Jozef Verbelen, Ali Pirayesh, Stan Monstrey

Department of Plastic and Reconstructive Surgery – Burn Centre, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 29 March 2013

Keywords:

Scar
Scar treatment
Silicone
Silicone gel
Fluid silicone gel
Silicone gel sheets
Hydrating gel-cream
Moisturizers
Hydration
Occlusion
Trans epidermal water loss

ABSTRACT

Despite the worldwide use of silicones in scar management, its exact working mechanism based on a balanced occlusion and hydration, is still not completely elucidated. Moreover, it seems peculiar that silicones with completely different occlusive and hydrating properties still could provide a similar therapeutic effect.

The objective of the first part of this study was to compare the occlusive and hydrating properties of three fluid silicone gels and a hydrating gel-cream. In a second part of the study these results were compared with those of silicone gel sheets.

Tape stripped skin was used as a standardized scar like model on both forearms of 40 healthy volunteers. At specific times, trans epidermal water loss (TEWL) and the hydration state of the stratum corneum were measured and compared with intact skin and a scar-like control over a 3–4 h period.

Our study clearly demonstrated that fluid silicone gels and a hydrating gel-cream have comparable occlusive and hydrating properties while silicone gel sheets are much more occlusive, reducing TEWL values far below those of normal skin.

A well-balanced, hydrating gel-cream can provide the same occlusive and hydrating properties as fluid silicone gels, suggesting that it could eventually replace silicones in scar treatment.

© 2013 Elsevier Ltd and ISBI. All rights reserved.

1. Introduction

Perkins et al. [1] used silicone inlays in combination with pressure therapy to convey uniform pressure to any scar. After application of silicone gel sheets as the main part of the treatment in 20 patients, they were the first to introduce silicone as a possible therapy for burn scars and contractures. Since then (1983), a lot of articles have been published on the efficacy of silicone and the possible mechanisms of action.

In several randomized controlled trials (RCTs) silicones have been reported to significantly improve the following

scar characteristics: elasticity [2], color [3,4], hardness [3–5], extensibility [3], height [6], smoothness [4], elevation [4], blood flow [7], volume [7], pruritus [7], redness [5], thickness [8], pliability [6,8] and pigmentation [6]. It has also been demonstrated that there is no difference between the different brands of silicone gel sheets [3,4]. These results are also supported by other (comparative) clinical trials [9–24].

Although a review article in 2006 indicated that the majority of the silicone-related studies was of suboptimal quality, due to limited sample sizes, suspicion of bias and a lack of control groups [25], still a lot of clinical trials nowadays

* Corresponding author at: Department of Plastic and Reconstructive Surgery – Burn Centre, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, B-9000 Gent, Belgium. Tel.: +32 9 332 54 42; fax: +32 9 332 38 99.

E-mail address: hendrik.hoeksema@uzgent.be (H. Hoeksema).

¹ Both authors are shared first authors of this publication.
0305-4179/\$36.00 © 2013 Elsevier Ltd and ISBI. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2013.03.025>

recommend silicone gel sheeting as an effective method to prevent and to treat abnormal scarring.

There was a wide variety however as to the treatment period of the trials reported in the literature, ranging from 2 months to one year or more [10,15] but there was more uniformity as to the length of application on a daily basis. Most authors suggest that silicone gel sheets should be worn progressively for longer periods until at least 12 h per day are reached [2,10,11].

Although most trials indeed seem to confirm the efficacy of silicone gel sheeting, a few studies have failed to do so. Wittenberg et al. [7] found no significant difference between scar sections treated with silicone gel sheeting and the control sections. Li-Tsang et al. [26] showed that both pressure in combination with silicone gel sheeting and pressure alone are significant in reducing scar thickness. This was not the case for silicone gel sheeting alone. Steinstraesser et al. [27] came to a similar conclusion that silicone gel sheeting or silicone spray and pressure improve the Vancouver Scar Scale, but the improvement was not different from pressure alone.

Niessen et al. [28] published a clinical trial that failed to establish the prophylactic effect of silicone gel sheeting. The investigators did not provide a clear explanation but suggested that the treatment might have started too early, i.e. immediately after surgery. However, this is in contradiction with other studies reporting that an early start within days after wound closure is crucial [29,30].

As to the disadvantages of silicone therapy, the most commonly reported adverse effects of silicone gel sheeting are transient rashes, superficial maceration leading to skin breakdown [2,5,6,13,31] and skin irritation at the scar site [6,7]. These are often due to poor hygiene and resolve promptly after treatment withdrawal. Other side effects of the treatment include persistent pruritus of the scar and a foul smell underneath the sheet [32].

Silicone gel sheets can also be difficult to apply on uneven or irregular surfaces or near joints because of the increased mobility [4]. Fixation by tape is often necessary to obtain adequate skin contact and compliance can be compromised because of the appearance on exposed areas [3]. Therefore, equally effective formulations of silicone were developed to facilitate their use and acceptability [33]. A fluid and transparent silicone gel applied from a tube is currently available for use in scar management on exposed or mobile body parts and should be applied twice daily for a variable period of time [21,33].

Recent RCTs suggest that these fluid silicones are as effective as silicone gel sheeting for treatment and prevention of abnormal scarring [21,34,35]. An overall improvement in scar quality was reported [35], as well as a decrease in roughness and itchiness of scar tissue [36] and a significantly flatter, less red, more pliable and less painful scar [34]. A significant reduction in occurrence of abnormal scarring was found, which confirms that fluid silicone gel is equally effective in the prevention of abnormal scarring [34,37].

Although Perkins et al. [1] introduced the silicone-based treatment more than two decades ago and despite the multitude of research that has been published on this topic, there is still no final word on its exact mechanism of action.

Quinn [10] suggested a direct effect of low-molecular-weight silicone fluid on the skin as a possible explanation, but this is not likely to be the mechanism of action, because silicone oil alone has minimal effects on scarring and biopsies could not find any foreign body reaction in scar tissue [2,10,38]. Pressure and blood flow have also been excluded as possible mechanisms of action [10,39]. Other hypotheses are increased surface temperature [39], increased oxygen tension [29] and the creation of a static electrical field [15,40–42]. However, literature does not provide sufficient evidence to prove any of these theories.

The most popular explanation for the mechanism of action of silicones is hydration and occlusion. Quinn [10] were the first to demonstrate that the stratum corneum could accumulate water when covered with a silicone gel sheet and thus can act as a water reservoir. Although this is difficult to visualize directly, a significant increase in water loss from the stratum corneum was seen for a period of 15–20 min after removing the silicone gel [39,43].

Practically all studies since then have confirmed the importance of occlusion and hydration which are now general regarded as the mechanism of action of silicones [5,29,38,44–51]. The positive effects of hydration could be explained by a decrease in capillary activity, resulting in a decrease in collagen deposition [52]. Another suggestion was that hydration increases diffusion of soluble factors, most likely cytokines, which are important factors in cell proliferation, migration and matrix synthesis [53]. Chang et al. [48] supported the occlusion and hydration hypothesis from another point of view. Silicone could act on the epidermis through influencing its keratinocytes and thus initiate signaling cascades affecting the dermal fibroblasts and their collagen and glycosaminoglycan production [49,50]. This hypothesis has been confirmed by the *in vitro* observation that keratinocytes release soluble factors, presumably cytokines, which induce a decrease in collagen synthesis by fibroblasts [49,51].

All these results suggest that hydration and occlusion are responsible for the modulation of the keratinocytes which affects the skin fibroblasts and their production of excessive collagen. [54,55]. However, most of these studies are also indicating that silicone as such is not obligatory to obtain hydration and occlusion [45]. Some studies are showing equally good results with completely occlusive dressings [56] although it is generally accepted that semi-occlusive dressings are preferable to prevent over-hydration [57]. Still, Wigger-Alberti et al. [56] published a clinical trial in which they compared the effectiveness of silicone gel sheeting versus a polyurethane dressing. They found a significant reduction in the clinical signs of hypertrophic scarring, but the results of the polyurethane dressing were more pronounced and better tolerated than the silicone gel sheets.

In view of these unclarities concerning the exact role of silicone, we hypothesized that the silicone component as such may not be necessary to obtain adequate occlusion and hydration which are considered to be the most important features in silicone scar treatment. We therefore set up a prospective, open controlled, comparative trial to investigate to what degree hydration and occlusion are indeed provided with silicone gels and compared these results to the hydrating and occlusive properties of a hydrating gel-cream. Additionally,

another prospective open controlled study was performed to investigate the occlusive and hydrating properties of two thick and two thin silicone gel sheets and compare them with the results of the silicone gels and the hydrating gel-cream.

2. Materials and methods

2.1. Enrollment

A total of forty healthy volunteers were enrolled in a prospective, open controlled, comparative trial comparing silicone gel with a hydrating gel-cream (part one) and eight of these healthy volunteers were also included in a separate controlled comparative study of silicone gel sheets (part two). Enrollment began in July 2011 after the trial was approved by the local ethical committee at the Ghent University Hospital, and the trial was completed in March 2012.

2.2. Inclusion criteria

The volunteers were eligible for the study if they were eighteen years or older and had intact skin on their inner forearms. Participation was only approved after the volunteers had read and signed the informed consent.

The participants were asked not to put any hydrating creams on their forearms for at least one day before the trial and to wear something warm but not covering the forearms during the trial because all these factors could easily influence the hydration state of the stratum corneum and the applied products.

Because hair can influence the measurements of the Corneometer CM 825[®] (Courage and Khazaka, Germany) [58], all excessive hair was removed from the forearm prior to the start of the trial. This was only necessary in two male participants and was done with a clipper.

To guarantee similar conditions for all included subjects, everybody stayed in the same two rooms where temperature and relative humidity were controlled ($23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$; $36\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$) for the entire duration of the study [59].

2.3. Experimental design

2.3.1. Test areas (Fig. 1)

In the first part of the prospective open controlled comparative trial, in which three silicone gels and a hydrating gel-cream were tested, two test areas were defined, one on each inner forearm of the participants. These test areas were divided into four subareas ($2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$), one control subarea of normal skin and one stripped only subarea (=scar-like control) and two stripped subareas for the application of each of the four test products. For the second part of the study two subareas on each inner forearm were added for application of each of the four silicone sheets. Fig. 1 is a photograph from our study, showing the different test areas.

2.3.2. Tape stripping

Our initial plan was to perform this study in patients with abnormal scar formation after deep burns as it is generally accepted that in these scars the function of the stratum

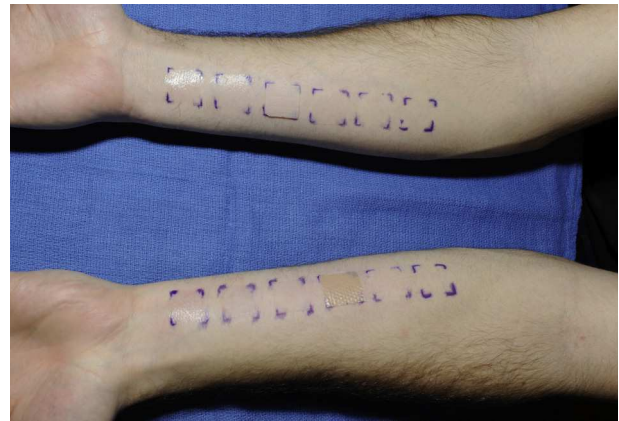


Fig. 1 – Test areas.

corneum is disrupted and TEWL is increased after healing and can take longer than one year to recover to basal levels [33,60–62]. However, in a small feasibility study on scars after split thickness skin grafts, we observed such a wide variety of TEWL values in different scars and even within a single scarred area, that an objective comparison of the capacity of different products to decrease TEWL would be extremely difficult. In addition, most scars did not have a surface area large enough to test four to six different products simultaneously.

Since our main goal was to study the occlusive and hydrating qualities of the test products in a standardized way, we decided to use a more uniform and reliable ‘scar-like’ model with a – consistently – increased TEWL and decreased hydration state of the stratum corneum. This scar-like model was created by ‘tape-stripping’ of the skin in healthy volunteers and was ideally suited to mimic the two main properties of abnormal scarring (increased TEWL and decreased hydration state of the stratum corneum), as described in the literature [63,64]. It was not our purpose to create an artificial scar model with a similar composition as in real scars: tape stripping is a technique (extensively used in the dermatological literature) by which the upper layer of the stratum corneum is removed in order to create a model ideally suited to investigate the occlusive and hydrating capability of each product [63].

2.3.3. Products

The tested products were:

1. Three silicone gels

- Dermatix[®] (Meda Pharmaceuticals, Belgium)
- Kelo-Cote[®] (InTe Medical, Belgium)
- BAP Scar Care[®] Gel (BAP Medical, Belgium)

Kelo-Cote[®] and Dermatix[®] are two widely used silicone gels, while BAP Scar Care[®] Gel is a newer silicone gel which differs from the other two as it also contains Vitamin E.

A hydrating gel-cream

- Alhydran[®] (BAP Medical, Belgium)

Alhydran[®] is an oil in water emulsion with Aloe Vera Gel as its main ingredient. It is a concentrated moisture regulating gel-cream, which contains freshly processed pure Aruba Aloe Vera gel as well as high quality oils and ingredients such as mineral oil, decyl oleate, sorbitan stearate, propylene glycol, jojoba oil, and vitamin A, C, E and B12. The working mechanism of this product is a combination of the moisturizing effect of the Aloe Vera gel with a moderate occlusion effect of the special fatty ingredients of the cream. The main reason why this specific hydrating gel-cream was chosen lies in the fact that it has been intensively used for more than six years to hydrate scars in all our patients. Another major reason was that almost every single burns patient in our center – by far – preferred Alhydran[®] above any other moisturizing product.

2. Two thick silicone gel sheets (± 1.3 mm)
 - Scarban[®] Elastic (Tricolast, Belgium)
 - BAP Scar Care S[®] (BAP Medical, Belgium)
3. Two thin silicone gel sheets (± 0.3 mm)
 - Mepiform[®] (Molnlycke Health Care, Belgium)
 - BAP Scar Care T[®] (BAP Medical, Belgium).

Application of the products for the first part of the study: A drop of each product, just enough to cover the area, was applied after stripping of the skin.

Twenty minutes later each area was gently dabbed once with a soft disposable tissue.

Application of the products for the second part of the study: application of the products used in the first study was the same. Silicone gel sheets were cut just to the size of the subareas (4 cm^2) and applied after stripping of the areas and measurement of TEWL.

2.3.4. Measurements

Tewameter TM 300[®] (Courage + Khazaka electronic GmbH, Germany)

The measurement of TEWL is the most important parameter for evaluating the efficiency of the skin barrier function. Many international scientific studies have demonstrated its importance in dermatological and cosmetological application [65,66]. The measurement of TEWL which allows an early determination of even the slightest damage in the skin barrier function is based on the diffusion principle in an open chamber, which is the only method to assess TEWL continuously without influencing the skin surface. The effect of air turbulences inside the probe is minimized by the small size of the probe head and the low weight of the probe has no influence on the skin surface.

According to scientific publications, the Tewameter TM300[®] is one of the standard devices used worldwide [67]. The hand held probe was applied stable and with minimal pressure on the skin. Special attention was paid to prevent air convection in the room by avoiding unnecessary movements and additionally we avoided to breathe out into the direction of the head of the probe, which could have influenced the results.

The TEWL calculation has been conducted using the following Tewameter settings: calculation of the average value of the last 5 measurements, automatic cessation of

the measurement when reaching a standard deviation of 0.5. For this study, the measurement value has been determined as follows: The mean value of the last 5 measurements was added to the last measured value and divided by 2.

Corneometer CM825[®] (Courage + Khazaka electronic GmbH, Germany)

The Corneometer CM 825[®] has provided a well established method to determine, in a reproducible and accurate way, the hydration level of the stratum corneum. This is documented by the numerous publications in the dermatologic and cosmetologic literature in which the terms 'corneometry' and skin hydration measurements are inseparable [68].

The measuring principle of the Corneometer CM825[®] is based on capacitance measurement of a dielectric medium, which has the advantages that products applied to the skin only have minimal influence on the measurements. Also, the measurement depth is very small (in the first 10–20 μm of the stratum corneum). This is important because the influence of deeper skin layers (e.g. from the blood vessels) is to be avoided when investigating the epidermal hydration.

The high quality electronics of the probe provide temperature stability and exclude interference with the measurement of the base capacity and power supply fluctuations. A spring in the probe head ensures constant pressure on the skin, enabling exact, reproducible measurements which do not influence the skin.

All these advantages made the Corneometer CM 825[®] the most reliable instrument to determine the hydration state of the stratum corneum.

In our protocol the mean out of three measurements per subarea was used.

2.3.5. Design

In order to make the skin more scar-like as to the generally accepted increase in TEWL, we performed a stripping of the skin with Corneofix[®] F20 adhesive foil (Courage and Khazaka, Germany) which was applied to 3 of the 4 subareas of each arm. The adhesive foil was pressed firmly against the skin for five seconds, with a special tool consisting of a handle and a flat lower surface (stamp). The adhesive foil was then slowly removed from the subarea. This stripping, repeated 20 times per subarea, caused a controlled removal of the upper layer of the stratum corneum resulting in an artificial increase in TEWL, resembling real scar tissue. This procedure was always performed by the same investigator in order to obtain comparable results [66,67].

This prospective, open controlled, comparative trial consisted of a single test per volunteer, lasting about 5 h.

2.3.6. Part one

After an acclimatization period of 30 min, the baseline values were measured with the Tewameter TM300[®] and the Corneometer CM825[®] on every subarea, followed by the stripping of the skin on each subarea except for the unstripped control subareas. 5 min after stripping the TEWL was determined on every subarea to objectify its increase after stripping, followed by the application of the four products on their respective subarea. During the next 3 h, the TEWL was measured every hour and the water content of the stratum corneum was determined at the end of the test, after 3 h.

2.3.7. Part two

For the second part of the study the protocol remained the same except for the following small modifications: two subareas were added to each forearm test area to apply the silicone gel sheets and after 3 h, the silicone gel sheets were removed. Additionally 5 min and again 1 h after removal of the silicone gel sheets the TEWL and the water content of the stratum corneum was measured in all areas. This means that in this setting, the duration of the study was extended with 1 h compared to the first study.

A schematic overview of the design of the study is seen in Fig. 2.

2.4. Statistical analysis (only for part one)

A few basic statistical analyses were performed to facilitate working with the data and to keep the number of statistical tests to a minimum (because every test carries a margin of error). This means that we calculated the mean from the measurements in the control subareas and the stripped subareas for the TEWL and the water content of the stratum corneum, after ascertaining that there were no statistical differences between these intra-subarea and inter-subarea values.

The Friedman test was used for the comparative analysis of the data obtained in one subarea over time (t0, baseline measurement; t1, after stripping; t2, 1 h after application; t3, 2 h after application; t4, 3 h after application).

The Wilcoxon matched pairs signed ranks test was used for the comparative analysis of the data between subareas or in the same subarea to clarify the results of the Friedman test.

The statistical software used is SPSS 19.0 and the confidence level used is 95% (significance level is $p < 0.05$).

3. Results

3.1. Part 1: prospective open controlled comparative trial with silicone gels and a hydrating gel-cream

3.1.1. Trans-epidermal water loss

Forty healthy volunteers (23 females and 17 males) were included in this trial, with only one participant who failed to finish the trial because of illness. The mean age was 27 years (range, 19–61 years).

First we analyzed the data, looking at the changes in time and comparing the data with the control subarea and the stripped subarea:

The Friedman test ($p < 0.05$) for repeated measurements gave a significant decrease in TEWL, starting from t2 (=1 h after stripping), and this for all the tested products.

After comparing each applied subarea to the control subareas of normal skin, using the Wilcoxon test ($p < 0.05$), a significantly higher TEWL for each applied subarea was observed.

Compared to the control subareas of stripped skin (further called stripped subarea), the Wilcoxon test ($p < 0.05$) found a significantly lower TEWL for Alhydran[®] and BAP Scar Care[®] Gel, but not for Dermatix[®] and Kelo-Cote[®] as shown in Fig. 3.

When comparing the applied subareas with each other using the Wilcoxon Matched pairs signed rank test ($p < 0.05$) we found that Alhydran[®] and BAP Scar Care[®] Gel are equally occlusive. Both products last longer than Dermatix[®] and Kelo-Cote[®]. 1 h and 2 h after stripping no difference could be observed between the test products but 3 h after stripping the areas treated with Alhydran[®] and BAP Scar Care[®] Gel showed a significantly lower TEWL than areas treated with Dermatix[®] and Kelo-Cote[®] as shown in Table 1 and Fig. 3.

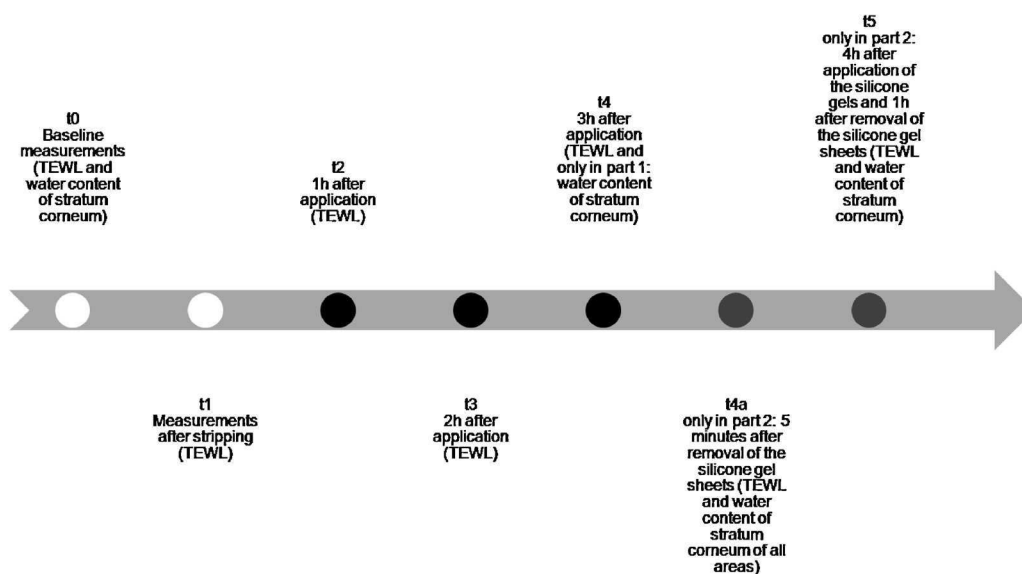


Fig. 2 – Timeline of both prospective open controlled comparative trials: white dots: without product, black dots: applied products, gray dots: silicone gel sheets removed, silicone gels and hydrating gel-cream remained untouched.

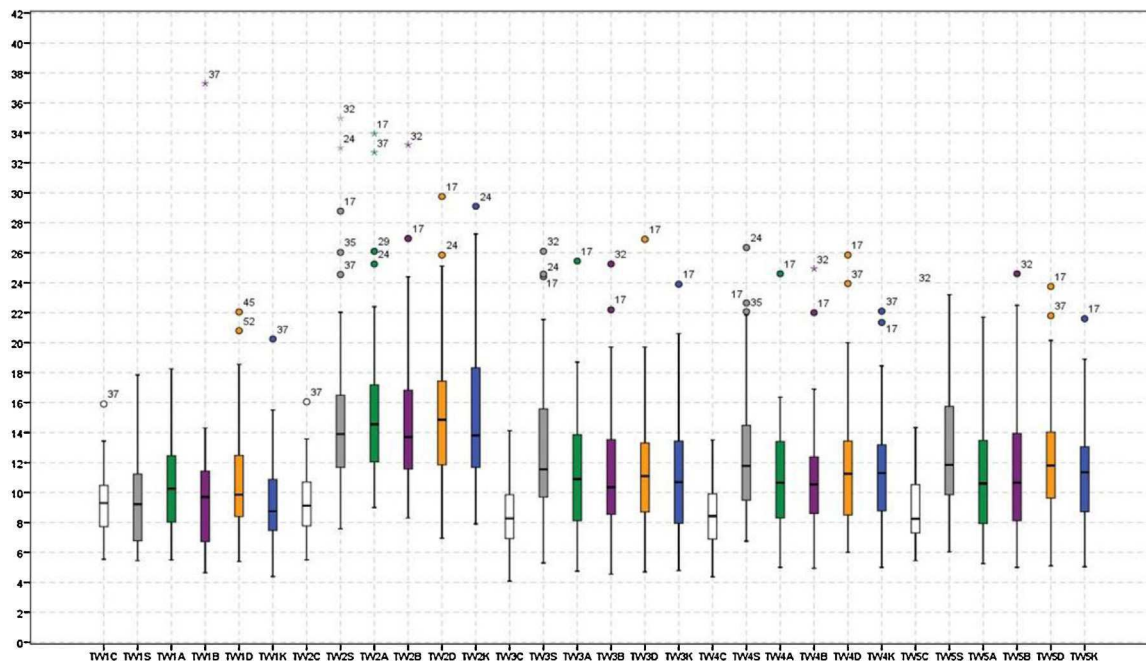


Fig. 3 – Overview TEWL (TW) part one: control (C, white), stripped (S, gray), Alhydram (A, green), BAP Scar Care Gel (B, violet), Dermatrix (D, orange), Kelo-Cote (K, blue) subarea; 1 = t0 → 5 = t4.

3.1.2. Hydration state of stratum corneum

Fig. 4 gives a schematic presentation of the results of the hydration state of the stratum corneum for the tested products.

Using the Friedman test ($p < 0.05$) for repeated measurements, we observed that Kelo-Cote[®] was the only product unable to increase the water content of the stratum corneum compared to the baseline measurement before application of the product.

We also compared the applied subareas with each other using the Wilcoxon Matched pairs signed rank test ($p < 0.05$).

We observed that Alhydram[®] and BAP Scar Care[®] Gel are equally increasing the water content of the stratum corneum. Dermatrix[®] and Kelo-Cote[®] are also increasing the water content, but significantly less than Alhydram[®] and BAP Scar Care[®] Gel as shown in Table 2 and Fig. 4.

3.2. Part 2: prospective open controlled comparative trial with silicone gel sheets

Eight healthy volunteers (5 females and 3 males) were included in this trial (these volunteers also participated in the first part of the trial). The mean age was 22 years of age (20–24 years).

This trial was set up to investigate the occlusive and hydrating properties of two thick silicone gel sheets (Scarban[®] Elastic and BAP Scar Care S[®]) and two thin silicone gel sheets (Mepiform[®] and BAP Scar Care T[®]) and to compare them with the results of the first part of the study. Baseline measurements of TEWL and water content were measured. TEWL was also measured after stripping just before application of the products. Further TEWL was measured during application and 5 min and 1 h after removal of the sheets. Water content was measured for the second time 1 h after removal of the sheets.

To illustrate the trends in TEWL and water content for the silicone gel sheets and to compare these trends with the data of the silicone gels and hydrating gel-cream from the first study, the following graphics were designed. These graphics make it possible to interpret the results of the prospective open controlled comparative trial of silicone gels and a hydrating gel-cream (part one) in a wider context.

3.2.1. Trans-epidermal water loss

Fig. 5 gives a schematic presentation of the results of the TEWL for the tested products.

Table 1 – Results part one – TEWL.

| | BAP Scar Care [®] Gel | Dermatrix [®] | Kelo-Cote [®] |
|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| Alhydram [®] | Not significantly different | Not significantly different in t2 and t3 Significantly lower in t4 | Not significantly different in t2 and t3 Significantly lower in t4 |
| BAP Scar Care [®] Gel | x | Not significantly different in t2 and t3 Significantly lower in t4 | Not significantly different in t2 and t3 Significantly lower in t4 |
| Dermatrix [®] | x | x | Not significantly different |
| Kelo-Cote [®] | x | x | x |

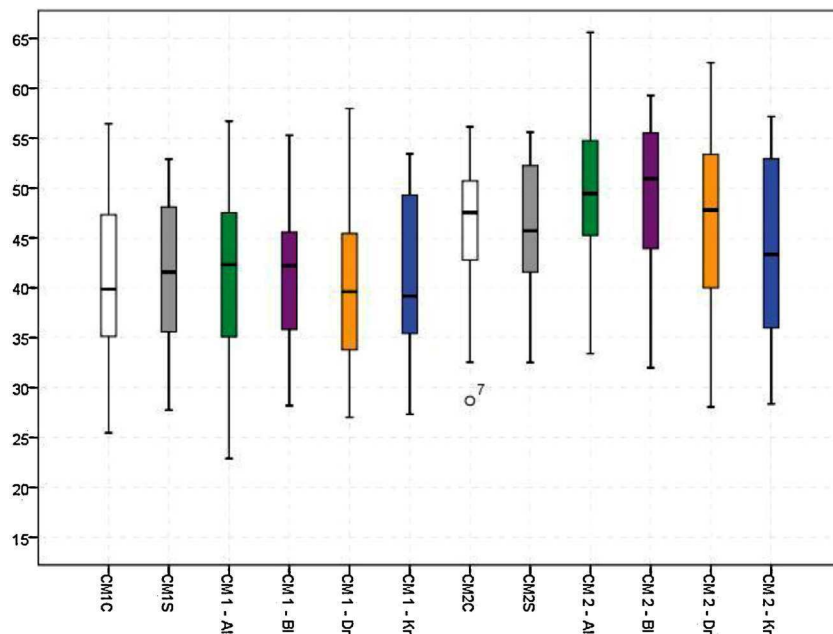


Fig. 4 – Overview hydration state of stratum corneum (CM) part one: control (C, white), stripping (S, gray), Alhydran (A, green), BAP Scar Care Gel (B, violet), Dermatrix (D, orange), Kelo-Cote (K, blue); 1 = t0 → 2 = t4.

This graphic shows clearly that after stripping of the normal skin, the TEWL loss increases. After the initial increase after stripping, the TEWL of the untreated stripped area decreases gradually.

After application of the silicone gels and the hydrating gel-cream, we see the same trends as in the prospective open controlled comparative trial above.

For the silicone gel sheets we observed that the two thick silicone gel sheets are most occlusive while applied and then the thin silicone gel sheets. After removal of the silicone gel sheets the TEWL increases rapidly to comparable values of silicone gels and the hydrating gel-cream.

3.2.2. Hydration of stratum corneum

Fig. 6 gives a schematic presentation of the results of the hydration state of the stratum corneum for the tested products.

This graphic illustrates the changes in water content over the duration of the study. 3 h after application of the products the water content is clearly higher compared to the control subarea and the baseline measurements. The thick silicone gel sheets give the highest water contents 3 h after application. The water content of the thin silicone gel sheets is comparable to the water contents of the silicone gels and the

hydrating gel-cream. After removal of the silicone gel sheets, it seems the water content of these areas decreases. So 1 h after removal of the silicone gel sheets, values of all products are comparable.

4. Discussion

Over the years, silicones in various forms with various properties have become a first-line prophylaxis and treatment option for abnormal scars. Despite its universal acceptance and its worldwide use, several questions or even doubts regarding the role of silicone in scar management still remain.

Already the literature does not seem to provide an unequivocal answer to the first and most basic question: does silicone really work? While the majority of publications have reported good to excellent results with silicones, several other studies demonstrated only minor improvements [14] or even no effect at all [28,32]. Still, the effectiveness of silicones in the treatment of hypertrophic and keloid scars has remained unchallenged and even the excellent review of O'Brien and Pandit [25], which clearly reported about the low level of evidence of silicones, has not influenced the world wide use of silicones.

| Table 2 – Results part one – hydration state of stratum corneum. | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | BAP Scar Care [®] Gel | Dermatrix [®] | Kelo-Cote [®] |
| Alhydran [®] | Not significantly different | Not significantly different | Significantly higher |
| BAP Scar Care [®] Gel | x | Significantly higher | Significantly higher |
| Dermatrix [®] | x | x | Not significantly different |
| Kelo-Cote [®] | x | x | x |

Please cite this article in press as: Hoeksema H, et al. Scar management by means of occlusion and hydration: A comparative study of silicones versus a hydrating gel-cream. Burns (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2013.03.025>

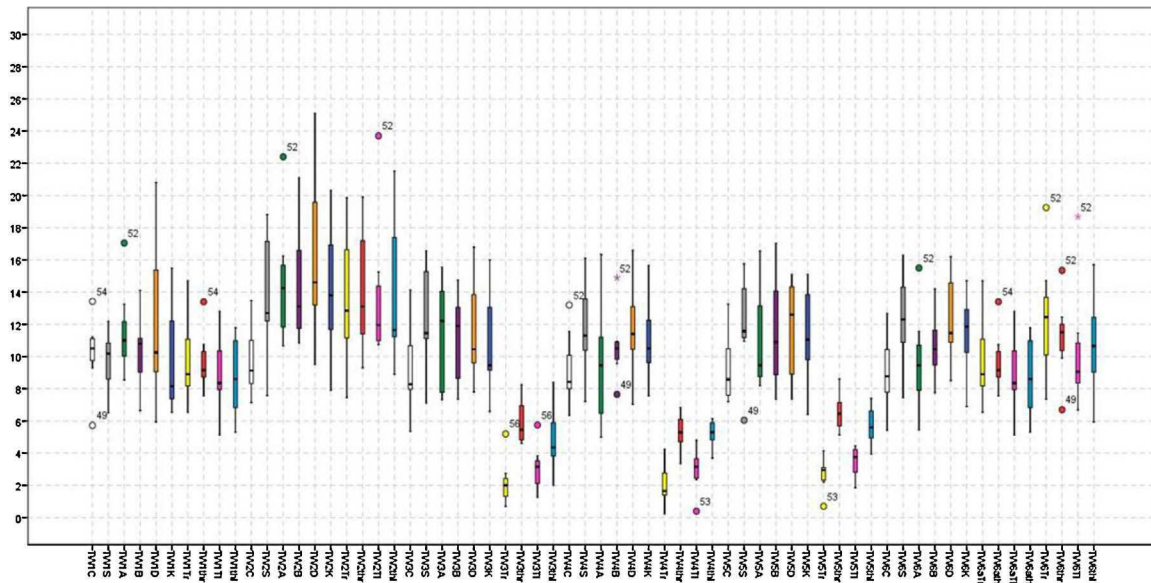


Fig. 5 – Overview TEWL (TW) part two: control (C, white), Stripped (S, gray), Alhydran (A, green), BAP Scar Care Gel (B, violet), Dermatrix (D, orange), Kelo-Cote (K, blue), Scarban Elastic (yellow), BAP Scar Care T (red), BAP Scar Care S (pink), Mepiform (light blue) subarea; 1 = t0 → 6 = t5 (6a = t4a).

A second unanswered question concerns the similarities and the differences of the wide variety of products which belong to this group of ‘silicones’. Indeed, although different silicone products such as silicone cushions, silicone patches, thick and thin silicone gel sheets, creams containing silicone oil, silicone sprays and fluid silicone gels are generally considered to be ‘equally’ effective in scar treatment, there is only limited evidence in the literature to support this [25,33].

The use of silicone products is mainly based on silicone gel sheets, but is also focusing more and more on fluid silicone gels. Several studies have demonstrated similar results in the treatment of scars with silicone gel sheets compared to fluid silicone gels, making silicone gel applied from a tube a more or less accepted method of scar treatment nowadays [20,35–37].

A third remaining question concerns the working mechanism of silicone: what exactly is the role of occlusion and

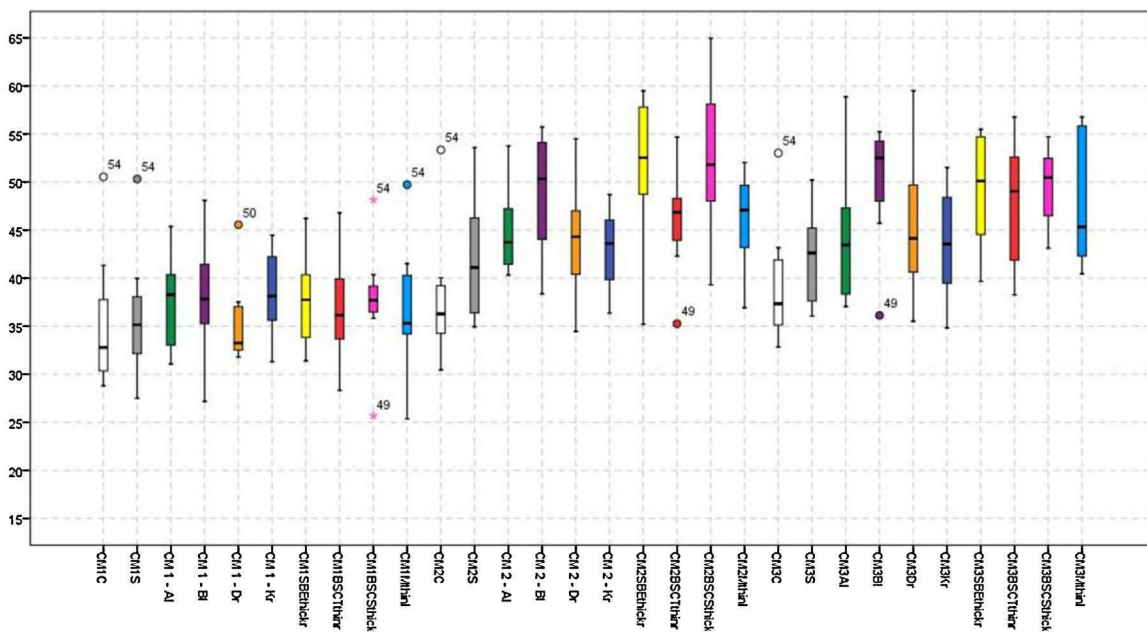


Fig. 6 – Overview hydration state of stratum corneum (CM) part two Control (C, white), Stripping (S, gray), Alhydran (A, green), BAP Scar Care Gel (B, violet), Dermatrix (D, orange), Kelo-Cote (K, blue), Scarban Elastic (yellow), BAP Scar Care T (red), BAP Scar Care S (pink), Mepiform (light blue); 1 = t0 → 2 = t4 → 3 = t5.

hydration which are nowadays universally considered as the two most important features to explain the beneficial effects of silicone on scar tissue [38].

Indeed, it has been shown that after healing of a deep dermal or full-thickness wound the function of the stratum corneum remains disrupted, resulting in an increased TEWL in hypertrophic scars and keloids. Silicone has been shown in many studies to improve abnormal scar formation by decreasing TEWL [10,29]. However, the wide variety of TEWL values reported in the literature (and also noticed in the scars of our feasibility study) questions if silicone therapy is equally effective for these different kinds of abnormal scars [61,62].

Still, reliable research has shown that adequate hydration of the stratum corneum is an effective method to prevent or treat hypertrophic scars or keloids. With regards to hydration, Suetake et al. [46] in 2000 concluded that the semi-occlusive nature of silicone gel sheeting improves scars by providing adequate but not excessive hydration. With these data in mind it seems only reasonable to question the fact that silicone products with a wide range of occlusiveness can be equally effective and can all provide this so called adequate or balanced hydration [69]. Indeed, what precise degree of occlusion and hydration is exactly required to have a therapeutic effect and above what level exactly is it becoming 'excessive'?

This lack of a clear definition for the required degree of occlusiveness and hydration as well as the variable outcomes in a lot of studies regarding different silicone products [45,48], led us to hypothesize that silicone as such might not be obligatory to obtain these therapeutic effects on scar tissue. Indeed it seems only logical to suppose that if occlusion (and hydration) are the main features of the mechanism of action, then also another (semi)-occlusive and hydrating agent without silicone might have similar or even better effects on scar tissue. In order to test our hypothesis, we set up a prospective, open controlled clinical trial to compare the degree of occlusion and hydration of silicones with those of a hydrating gel-cream which has been used enthusiastically by all our burns patients for many years.

As previously demonstrated, the barrier function of the skin, and changes of that barrier function, can be evaluated by measuring the TEWL with the Tewameter TM300[®], so the measurements were done before, during and after application of the different products. Similarly the hydration state of the stratum corneum was measured with the Corneometer CM825[®], before application and 3 h after application of the products. In the second part of the study the hydration state was also measured after 4 h.

With these standardized measurements both the barrier function and the water content of the stratum corneum can be expressed in exact numbers, therefore we were able to investigate to what degree occlusion and hydration were provided by the fluid silicone gels, by the hydrating gel-cream and by the silicone gel sheets.

In the first part of the study we investigated whether or not three fluid silicone gels have the expected hydrating and occlusive properties as reported previously in many studies [38], and if the hydrating gel-cream possesses occlusive and hydrating properties comparable to those of the silicone gels,

which could support our hypothesis that the silicone component is indeed not necessary in scar management.

For the occlusive component, the results demonstrated that all four products did have an occlusive effect, since they all reduced the TEWL compared to the baseline measurement on their subarea (after stripping).

BAP Scar Care[®] Gel (silicone gel) and Alhydran[®] (hydrating gel-cream) are more occlusive because they reduced the TEWL significantly, whereas Dermatix[®] and Kelo-Cote[®] failed to create a 'significant' difference. None of the products could decrease the TEWL enough to reach the normal skin values of the unstripped control subarea, but the graphic in Fig. 1 shows that the difference was minimal.

Further comparison of the different products also demonstrated that Alhydran[®] and BAP Scar Care[®] Gel also seem to last longer than Dermatix[®] and Kelo-Cote[®], since the first two products resulted in a significantly lower TEWL than the last 2, 3 h after application.

As for the hydration component, our results clearly demonstrated that two out of three silicone gels, BAP Scar Care Gel and Dermatix[®] and the hydrating gel cream Alhydran[®] increased the hydration state of the stratum corneum significantly.

We observed that BAP Scar Care[®] Gel created a significantly higher increase in hydration than Dermatix[®] and Kelo-Cote[®] and that Alhydran[®] creates a significantly higher increase in hydration than Kelo-Cote[®].

Since a hydrating gel-cream demonstrated an equally or even better occlusive and hydrating effect on scar-like tissue when compared to silicone gels, the results of this comparative study confirmed our hypothesis that silicone might not be the sole nor an essential component for the hydration and occlusion of scars and thus for scar management.

In view of these results, the complete lack of attention or scientific interest in the role of moisturizers in scar management is very surprising since most patients with scars, and probably all burns patients with widespread hypertrophic scars, do apply some kind of moisturizer on a daily basis or even several times a day. We were not able to find any explanation why in comparative studies investigating the beneficial effect of silicones, the additional effect of these hydrating creams has never been taken into account. However, our study shows that it could make a major difference.

Mustoe [33] in 2008 mentioned that few studies have investigated the effects of moisturizers on abnormal scars and that no effects on scar elevation or erythema are reported. He concluded that these findings support the hypothesis that normalization of the skin barrier function and not simply hydration of the stratum corneum may be the important component of the mechanism of action of silicone therapy in reducing abnormal scarring. But from the dermatological literature it is known that moisturizers can have multiple components, including occlusive ingredients and humectants, and therefore could be equally effective in this normalization of the skin barrier function [70-72]. The occlusive ingredients (oily substances) will impede water loss and the humectants (glycerin, propylene glycol, etc.) are compounds that attract water from the dermis into the stratum corneum. Moisturizers that contain only humectants will draw water into the stratum

corneum but will not prevent the hydrated stratum corneum from losing its increased water content. For the treatment of scars with a defective barrier this is an important issue as the use of moisturizers with only humectants will contribute to a drying function of the outer layer of the skin and should be avoided [73].

It has also been reported that a scar attempts to heal itself by synthesizing lipids and that the skin responds to an increase in TEWL by up regulating epidermal lipid synthesis [74]. Experiments have shown that increasing TEWL by only 1% can stimulate lipid synthesis and therefore repair of barrier function [75]. A possible explanation for the 'subjective' excellent results as experienced in our burns patients with hypertrophic scarring using the hydrating gel-cream could therefore be explained by a reduction of the TEWL values to values just above these of normal skin and the increase of hydration as shown in our study.

As for the second part of the study with silicone gel sheets, all the products, silicone gels, hydrating gel-cream and silicone gel sheets decrease the TEWL over time, compared to the baseline measurements in their subarea. Compared to the intact control subarea, the silicone gels and the hydrating gel-cream cannot decrease their TEWL to values identical to normal skin. In contrast to silicone gels and the hydrating gel-cream, silicone gel sheets decrease the TEWL to values significantly lower than the intact control subarea, at least before removal of the sheet. Later on, their TEWL values quickly rise to comparable and even higher levels than the control subarea.

When comparing the different silicone gel sheets, we notice that the thick silicone gel sheets, (Scarban[®] Elastic and BAP Scar Care S[®]) reduce the TEWL significantly more than the thin ones, (BAP Scar Care T[®] and Mepiform[®]) and that, after removal of the sheets the results become comparable to each other.

It is clear that the gel sheets are the most occlusive of the tested products during their application, but after removal of the sheets the results become comparable to the gels and hydrating gel-cream in less than an hour, in some cases even in less than 5 min (Scarban[®] Elastic, BAP Scar Care T[®]).

The hydration state of the stratum corneum is increased by all the products compared to the baseline measurements in their subarea. Compared to the stripped subarea the thick silicone gel sheets are the only ones which could increase the hydration state of the stratum corneum over the 4 h. The thin silicone gel sheets, the Alhydran[®] gel-cream and BAP Scar Care[®] Gel showed an increase in one of the measurements (after 3 h or after 4 h) and Dermatix[®] and Kelo-Cote[®] could not evoke an increase in hydration state at all compared to the stripped subarea. Compared to the control subarea, all the products showed an increase in hydration, except for Kelo-Cote[®].

When comparing the silicone gel sheets to each other, the thick silicone gel sheets are clearly the most hydrating, followed by the thin silicone gel sheets.

Our second study showed that silicone sheets will decrease the TEWL to values far below (thick sheets) or just below (thin sheets) the TEWL values of normal skin and that hydration of the skin was substantially increased. Due to these high levels of occlusion, repair of the barrier function might be delayed

similar to completely impermeable dressings that have been shown to reduce the TEWL to zero and therefore preventing the start of reparative lipid synthesis [71]. In scar management these thick sheets will increase the water content of the skin to sometimes unacceptable levels of over-hydration [46] and therefore maceration of the fragile skin is frequently observed.

5. Conclusion

In this comparative study we have evaluated the role of silicone in the treatment of scars by specifically investigating *occlusion and hydration*, the two most likely features in the mechanism of action of silicones in scar management. Through objective measurement of TEWL and hydration state of the stratum corneum, we have demonstrated that a well-balanced, hydrating gel-cream can provide the same occlusive and hydrating properties as fluid silicone gels, which supports our hypothesis that the silicone component as such may not be essential in scar treatment.

An additional comparative study with the three fluid silicone gels, the hydrating gel-cream and four silicone gel sheets showed that the silicone gel sheets significantly reduce the TEWL to much lower values than the normal skin while applied, but that the results rapidly become comparable after removing the sheets. We believe this high degree of occlusion might explain the frequently encountered adverse events associated with the use of silicone gel sheets like maceration, skin breakdown and irritation, which do not occur during or after fluid silicone gel treatment or treatment with a hydrating gel cream.

If indeed, as reported in numerous articles, a 'balanced' degree of occlusion and hydration is essential to bring the TEWL back to values slightly above the level of normal skin, both fluid silicone gels and a hydrating gel-cream can have a similar therapeutic effect.

Future research on semi-occlusive and hydrating agents is required to confirm whether or not moisturizing agents may be equally effective as silicones in scar management and therefore be preferred above expensive, sticky silicone gels and impractical, too occlusive and sometimes overhydrating silicone sheets.

Acknowledgement

We would like to thank the company Courage + Khazaka electronic GmbH from Cologne in Germany, for their support and advice regarding the proper preparation of the protocol and the correct use of their skin testing equipment.

REFERENCES

- [1] Perkins K, Davey RB, Wallis KA. Silicone gel: a new treatment for burn scars and contractures. *Burns* 1983;9(3):201-4.
- [2] Ahn ST, Monafó WW, Mustoe TA. Topical silicone gel: a new treatment for hypertrophic scars. *Surgery* 1989;106(4):781-6. discussion 6-7.

- [3] Carney SA, Gason CG, Gowar JP, Stevenson JH, McNee J, Groves AR, et al. Cica-Care gel sheeting in the management of hypertrophic scarring. *Burns* 1994;20(2):163-7.
- [4] Lee SM, Ngim CK, Chan YY, Ho MJ. A comparison of Sil-K and Epiderm in scar management. *Burns* 1996;22(6):483-7.
- [5] de Oliveira GV, Nunes TA, Magna LA, Cintra ML, Kitten GT, Zarpellon S, et al. Silicone versus nonsilicone gel dressings: a controlled trial. *Dermatol Surg* 2001;27(8):721-6.
- [6] Colom Majan JI. Evaluation of a self-adherent soft silicone dressing for the treatment of hypertrophic postoperative scars. *J Wound Care* 2006;15(5):193-6.
- [7] Wittenberg GP, Fabian BG, Bogomilsky JL, Schultz LR, Rudner EJ, Chaffins ML, et al. Prospective, single-blind, randomized, controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser and silicone gel sheeting in hypertrophic scar treatment. *Archiv Dermatol* 1999;135(9):1049-55.
- [8] Li-Tsang CWP, Lau JCM, Choi J, Chan CCC, Jianan L. A prospective randomized clinical trial to investigate the effect of silicone gel sheeting (Cica-Care) on post-traumatic hypertrophic scar among the Chinese population. *Burns* 2006;32(6):678-83.
- [9] Wessling N, Ehleben CM, Chapman V, May SR, Still Jr JM. Evidence that use of a silicone gel sheet increases range of motion over burn wound contractures. *J Burn Care Rehabil* 1985;6(6):503-5.
- [10] Quinn KJ. Silicone gel in scar treatment. *Burns* 1987;13(Suppl.):S33-40.
- [11] Ohmori S. Effectiveness of silastic sheet coverage in the treatment of scar keloid (hypertrophic scar). *Aesthet Plast Surg* 1988;12(2):95-9.
- [12] Mercer DW, Smith GS, Cross JM, Russell DH, Chang L, Cacioppo J. Effects of lipopolysaccharide on intestinal injury; potential role of nitric oxide and lipid peroxidation. *J Surg Res* 1996;63(1):185-92.
- [13] Ahn ST, Monafo WW, Mustoe TA. Topical silicone gel for the prevention and treatment of hypertrophic scar. *Archiv Surg* 1991;126(4):499-504.
- [14] Gold MH. Topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. A dermatologic experience. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19(10):912-6.
- [15] Hirshowitz B, Ullmann Y, Harshai Y, Vilenski A, Peled IJ. Silicone occlusive sheeting (Sos) in the management of hypertrophic and keloid scarring, including the possible mode of action of silicone, by static electricity. *Eur J Plast Surg* 1993;16(1):5-9.
- [16] Gold MH. A controlled clinical trial of topical silicone gel sheeting in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(3):506-7.
- [17] Fulton Jr JE. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg* 1995;21(11):947-51.
- [18] Berman B, Flores F. Comparison of a silicone gel-filled cushion and silicon gel sheeting for the treatment of hypertrophic or keloid scars. *Dermatol Surg* 1999;25(6):484-6.
- [19] Eishi K, Bae SJ, Ogawa F, Hamasaki Y, Shimizu K, Katayama I. Silicone gel sheets relieve pain and pruritus with clinical improvement of keloid: possible target of mast cells. *J Dermatol Treat* 2003;14(4):248-52.
- [20] Murison M, James W. Preliminary evaluation of the efficacy of Dermatrix silicone gel in the reduction of scar elevation and pigmentation. *J Plast Reconstr Aesthet* 2006;59(4):437-9.
- [21] Chernoff WG, Cramer H, Su-Huang S. The efficacy of topical silicone gel elastomers in the treatment of hypertrophic scars, keloid scars, and post-laser exfoliation erythema. *Aesthet Plast Surg* 2007;31(5):495-500.
- [22] Karagoz H, Yuksel F, Ulkur E, Evinc R. Comparison of efficacy of silicone gel, silicone gel sheeting, and topical onion extract including heparin and allantoin for the treatment of postburn hypertrophic scars. *Burns* 2009;35(8):1097-103.
- [23] Rhee SH, Koh SH, Lee DW, Park BY, Kim YO. Aesthetic effect of silicone gel on surgical scars in Asians. *J Craniofac Surg* 2010;21(3):706-10.
- [24] Muangman P, Aramwit P, Palapinyo S, Opananon S, Chuangsuwanich A. Efficacy of the combination of herbal extracts and a silicone derivative in the treatment of hypertrophic scar formation after burn injury. *Afr J Pharm Pharmacol* 2011;5(3):442-6.
- [25] O'Brien L, Pandit A. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1).
- [26] Li-Tsang CWP, Zheng YP, Lau JCM. A randomized clinical trial to study the effect of silicone gel dressing and pressure therapy on posttraumatic hypertrophic scars. *J Burn Care Res* 2010;31(3):448-57.
- [27] Steintraesser L, Flak E, Witte B, Ring A, Tilkorn D, Hauser J, et al. Pressure garment therapy alone and in combination with silicone for the prevention of hypertrophic scarring: randomized controlled trial with intraindividual comparison. *Plast Reconstruct Surg* 2011;128(4):e306-13.
- [28] Niessen FB, Spauwen PHM, Robinson PH, Fidler V, Kon M. The use of silicone occlusive sheeting (Sil-K) and silicone occlusive gel (epiderm) in the prevention of hypertrophic scar formation. *Plast Reconstruct Surg* 1998;102(6):1962-72.
- [29] Gilman TH. Silicone sheet for treatment and prevention of hypertrophic scar: a new proposal for the mechanism of efficacy. *Wound Repair Regen* 2003;11(3):235-6.
- [30] Ricketts CH, Martin L, Faria DT, Saed GM, Fivenson DP. Cytokine mRNA changes during the treatment of hypertrophic scars with silicone and nonsilicone gel dressings. *Dermatol Surg* 1996;22(11):955-9.
- [31] Cruz-Korchin NI. Effectiveness of silicone sheets in the prevention of hypertrophic breast scars. *Ann Plast Surg* 1996;37(4):345-8.
- [32] Nikkonen MM, Pitkanen JM, Al-Qattan MM. Problems associated with the use of silicone gel sheeting for hypertrophic scars in the hot climate of Saudi Arabia. *Burns* 2001;27(5):498-501.
- [33] Mustoe TA. Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management. *Aesthet Plast Surg* 2008;32(1):82-92.
- [34] Chan KY, Lau CL, Adeeb SM, Somasundaram S, Nasir-Zahari M. A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective clinical trial of silicone gel in prevention of hypertrophic scar development in median sternotomy wound. *Plast Reconstruct Surg* 2005;116(4):1013-20.
- [35] Signorini M, Clementoni MT. Clinical evaluation of a new self-drying silicone gel in the treatment of scars: a preliminary report. *Aesthet Plast Surg* 2007;31(2):183-7.
- [36] van der Wal MB, van Zuijlen PP, van de Ven P, Middelkoop E. Topical silicone gel versus placebo in promoting the maturation of burn scars: a randomized controlled trial. *Plast Reconstruct Surg* 2010;126(2):524-31.
- [37] de Giorgi V, Sestini S, Mannone F, Papi F, Alfaioli B, Gori A, et al. The use of silicone gel in the treatment of fresh surgical scars: a randomized study. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(6):688-93.
- [38] Sawada Y, Sone K. Treatment of scars and keloids with a cream containing silicone oil. *Br J Plast Surg* 1990;43(6):683-8.
- [39] Musgrave MA, Umraw N, Fish JS, Gomez M, Cartotto RC. The effect of silicone gel sheets on perfusion of hypertrophic burn scars. *J Burn Care Rehabil* 2002;23(3):208-14.

- [40] Weiss DS, Eaglstein WH, Falanga V. Exogenous electric current can reduce the formation of hypertrophic scars. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15(12):1272-5.
- [41] Har-Shai Y, Lindenbaum E, Tendler M, Gamliel-Lazarovich A, Feitelberg L, Hirshowitz B. Negatively charged static electricity stimulation as a possible mechanism for enhancing the involution of hypertrophic and keloid scars. *Isr Med Assoc J* 1999;1(3):203-5.
- [42] Amicucci G, Schietroma M, Rossi M, Mazzotta C. Silicone occlusive sheeting vs silicone cushion for the treatment of hypertrophic and keloid scars. A prospective-randomized study. *Ann Ital Chir* 2005;76(1):79-83. Bendaggio occlusivo al silicone vs cuscino al silicone nel trattamento delle cicatrici ipertrofiche e cheloidee. Studio prospettico-randomizzato..
- [43] Van den Kerckhove E, Stappaerts K, Boeckx W, Van den Hof B, Monstrey S, Van der Kelen A, et al. Silicones in the rehabilitation of burns: a review and overview. *Burns* 2001;27(3):205-14.
- [44] Phillips TJ, Gerstein AD, Lordan V. A randomized controlled trial of hydrocolloid dressing in the treatment of hypertrophic scars and keloids. *Dermatol Surg* 1996;22(9):775-8.
- [45] Bielew HC, Berman B. Effects of a water-impermeable, non-silicone-based occlusive dressing on keloids. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(1):113-4.
- [46] Suetake T, Sasai S, Zhen YX, Tagami H. Effects of silicone gel sheet on the stratum corneum hydration. *Br J Plast Surg* 2000;53(6):503-7.
- [47] Kloeters O, Tandara A, Mustoe TA. Hypertrophic scar model in the rabbit ear: a reproducible model for studying scar tissue behavior with new observations on silicone gel sheeting for scar reduction. *Wound Repair Regen* 2007;15Suppl1:S40-5.
- [48] Chang CC, Kuo YF, Chiu HC, Lee JL, Wong TW, Jee SH. Hydration, not silicone, modulates the effects of keratinocytes on fibroblasts. *J Surg Res* 1995;59(6):705-11.
- [49] Garner WL. Epidermal regulation of dermal fibroblast activity. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(1):135-9.
- [50] Nickoloff BJ, Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(4):535-46.
- [51] Harrison CA, Gossiel F, Bullock AJ, Sun T, Blumsohn A, Mac Neil S. Investigation of keratinocyte regulation of collagen I synthesis by dermal fibroblasts in a simple in vitro model. *Br J Dermatol* 2006;154(3):401-10.
- [52] Katz BE. Silicone gel sheeting in scar therapy. *Cutis* 1995;56(1):65-7.
- [53] Beranek JT. Why does topical silicone gel improve hypertrophic scars – a hypothesis. *Surgery* 1990;108(1):122.
- [54] Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(2):560-71.
- [55] Stavrou D, Weissman O, Winkler E, Yankelson L, Millet E, Mushin OP, et al. Silicone-based scar therapy: a review of the literature. *Aesthet Plast Surg* 2010;34(5):646-51.
- [56] Wigger-Alberti W, Kuhlmann M, Wilhelm D, Mrowietz U, Eichhorn K, Ortega J, et al. Efficacy of a polyurethane dressing versus a soft silicone sheet on hypertrophic scars. *J Wound Care* 2009;18(5):208-14.
- [57] Saulis AS, Chao JD, Telser A, Mogford JE, Mustoe TA. Silicone occlusive treatment of hypertrophic scar in the rabbit model. *Aesthet Surg J/Am Soc Aesthet Plast Surg* 2002;22(2):147-53.
- [58] Courage + Khazaka electronic GmbH. Information and Operating Instruction for the Corneometer Stand-alone and with software, 2010.
- [59] Rogiers V. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Physiol* 2001;14:117-28.
- [60] Suetake T, Sasai S, Zhen YX, Ohi T, Tagami H. Functional analyses of the stratum corneum in scars: sequential studies after injury and comparison among keloids, hypertrophic scars, and atrophic scars. *Archiv Dermatol* 1996;132:1453-8.
- [61] Park SJ, Kim JM, Lee CH, Lee CJ. Evaluation of the skin barrier function by TEWL measurement in hypertrophic scars and keloids [in Korean]. *Korean J Dermatol* 2000;38:176-82.
- [62] Kim YJ, Kim MY, Lee PK, Kim HO, Park YM. Evaluation of natural change of skin function in split-thickness skin grafts by noninvasive bioengineering methods. *Dermatol Surg* 2006;32(11):1358-63.
- [63] Escobar-Chávez JJ, Merino-Sanjuán V, López-Cervantes M, Urban-Morlan Z, Piñón-Segundo E, Quintanar-Guerrero D, et al. The tape-stripping technique as a method for drug quantification in skin. *J Pharm Pharm Sci* 2008;11(1):104-30.
- [64] Löffler H, Dreher F, Maibach HI. Stratum corneum adhesive stripping: influence of anatomical site, application pressure, duration and removal. *Br J Dermatol* 2004;151:746-52.
- [65] Rosado C, Pinto P, Rodrigues LM. Comparative assessment of the performance of two generations of Tewameter[®]: TM210 and TM300. *Int J Cosmet Sci* 2005;27:237-41.
- [66] De Paepe K, Houben E, Adam R, Wiesemann F, Rogiers V. Validation of the VapoMeter, a closed unventilated chamber system to assess transepidermal water loss vs. the open chamber Tewameter[®]. *Skin Res Technol* 2005;11:61-9.
- [67] Roelandt T, Roseeu WD, Hachem JP. Practical use and significance of transepidermal water loss measurements. In: Fluhr JW, editor. *Practical aspects of cosmetic testing*. 1st ed., Germany: Springer; 2011.
- [68] Hester SL, Rees CA, Kennis RA, Zoran DL, Bigley KE, Wright SA, et al. Evaluation of corneometry (skin hydration) and transepidermal water-loss measurements in two canine breeds. *Am Soc Nutr Sci* 2004;134(8):2110S-3.
- [69] O'Shaughnessy KD, De La Garza M, Roy NK, Mustoe TA. Homeostasis of the epidermal barrier layer: a theory of how occlusion reduces hypertrophic scarring. *Wound Repair Regen* 2009;17(September-October (5)):700-8.
- [70] Rougier A, Dupuis D, Lotte C, Roguet R, Schaefer H. In vivo correlation between stratum corneum reservoir function and percutaneous absorption. *J Invest Dermatol* 1983;81:275-8.
- [71] Lodén M. The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(6):672-88.
- [72] Flynn TC, Petros J, Clark RE, Viehman GE. Dry skin and moisturizers. *Clin Dermatol* 2001;19(4):387-92.
- [73] Harte D, Gordon J, Shaw M, Stinson M, Porter-Armstrong A. The use of pressure and silicone in hypertrophic scar management in burns patients: a pilot randomized controlled trial. *J Burn Care Res* 2009;30(4):632-42.
- [74] Draelos ZD. Therapeutic moisturizers. *Dermatol Clin* 2000;18(4):597-607.
- [75] Jackson EM. Moisturizers: adjunct therapy and advising patients. *Am J Contact Dermat* 1996;7(4):247-50.



Mevr. drs. A.J. Link
Adviseur Pakketbeheer & Kwaliteitsinstituut CVZ
Postbus 320
1110 AH Diemen

Datum : 22 juli 2013
Kenmerk : 2013-048-PE-923
Betreft : Consultatie Alhydran

Geachte mevrouw Link

Onderstaand vind u de reactie van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) op het consultatie document voor Alhydran.

Kanker is een levensbedreigende aandoening waarvoor therapie wordt ingezet die gepaard gaat met veel bijwerkingen. De kwaliteit van leven van kankerpatiënten wordt verhoogd wanneer deze adequaat worden behandeld. Onder de ernstige bijwerkingen van bestraling valt radiodermatitis, iets wat onder andere bij hoofdhals tumor patiënten vaak voorkomt. Ook hand-voet syndroom kan ernstige vormen aannemen. Dosisverlaging kan een oplossing zijn maar dat gaat uiteraard ten koste van de anti-tumor activiteit. Daarom is behandeling van de bijwerkingen een veel beter optie. Alle mogelijkheden die bijdragen aan een betere kwaliteit van leven voor kankerpatiënten dienen te worden ingezet

De NFK vindt dan ook dat behandeling van de bijwerkingen onderdeel uit zou moeten maken van het verzekerde pakket. In het onderhavige geval gaat het om hulpmiddelen voor stoornissen in de functies van de huid. Zoals in het consultatie document wordt aangegeven is CVZ van plan deze middelen in de toekomst te laten vallen onder een functiegerichte omschrijving en verwacht zij in januari 2014 hiervoor een systeemadvies op te leveren.

Wij pleiten ervoor om dit advies dusdanig vorm te geven dat niet farmacologische middelen ter behandeling van radiodermatitis, hand-voet syndroom maar ook allerlei andere vormen van huidtoxiciteit agv chemotherapie (pruritis, erythema, dermatitis etc) hieronder vallen. Wanneer dat toevoeging behoeft (zoals in het consultatie document aangegeven) van de functie 'gewaarwordingen van de huid' dan dient zulks te geschieden.

Wat betreft de specifieke vragen die in het consultatiedocument gesteld worden: wij kunnen geen uitspraak doen over de vragen 1 en 2 (volledigheid van de geraadpleegde literatuur en interpretatie daarvan), simpelweg omdat ons de tijd en middelen ontbreken hier nader onderzoek naar te doen. We hebben geprobeerd in onze achterban de ervaringen met Alhydran te verzamelen maar dat heeft nagenoeg niets opgeleverd. Ook niet ten aanzien van een mogelijk verschil tussen Alhydran en andere middelen. Contact met de brandwondenstichting leverde op dat

dat voor brandwonden patiënten anders ligt en wij verwijzen graag naar hun reactie. De vraag is in hoeverre het positieve effect ervaren door brandwonden patiënten ge-extrapoleerd kan worden naar radiodermatitis en hand-voet syndroom.

Wij gaan ervan uit dat complexe wondzorg en alle daarvoor benodigde middelen (inclusief alhydran indien nodig voor specifieke patiënten) voldoende vergoed zullen worden middels de functiegerichte omschrijving en dat dit geborgd wordt door toevoeging van de functie 'gewaarwordingen van de huid' aan de functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor stoornissen in de functies van de huid.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Evers', with a long horizontal stroke extending to the right.

Pauline Evers
Beleidsmedewerker geneesmiddelen NFK



VERENIGING VAN
MENSEN MET BRANDWONDEN

Postbus 264, 1940 AG Beverwijk
Tel: 0628 924 494
Fax: 020 - 453 55 86
info@mensenmetbrandwonden.nl

College voor Zorgverzekeringen
T.a.v. Mevr. drs. A.J. Link
Sector Zorg
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Beverwijk, 31 juli 2013

Betreft: 1. Uitnodiging Consultatie Alhydran – juni 2013
2. Rapport Analyse complexe wondzorg – 24 juni 2013

Geachte mevrouw Link,

Dank voor de gelegenheid die de Vereniging van Mensen met Brandwonden wordt geboden om te reageren op het consultatiedocument Alhydran (volgnummer 2013058365).

Eerder maakten we al kenbaar dat de Vereniging van Mensen met Brandwonden zich ernstige zorgen maakt over het feit dat een aantal nazorgproducten –waaronder Alhydran- niet meer worden vergoed door zorgverzekeraars. Nu moeten brandwondenpatiënten de hoge kosten van medische crèmes voor de nazorg van brandwonden, die ze soms jarenlang moeten gebruiken, zelf betalen. Op pagina 2 geven wij een kostenindicatie als voorbeeld.

Welk product er specifiek wordt vergoed voor mensen met brandwonden is met de kennis van vandaag minder relevant. Wel *dát* er wat wordt vergoed om de veelal grote huidoppervlakken te beschermen tegen weersinvloeden en de impact van jeuk. Dit zal voor de rest van zijn/ haar leven zijn, een leven waarin theoretisch de kwaliteit niet van hetzelfde niveau is als zonder ongeval zou zijn geweest. Menigeen heeft moeten inleveren, zowel letterlijk (een gave huid) en figuurlijk (andere leefstijl), als financieel. Wij pleiten daarom, voor deze relatief kleine groep mensen, voor een blijvende vergoeding van vocht inbrengende/ verzachtende crèmes, waaronder Alhydran, als nazorg bij diepe c.q. uitgebreide brandwonden. Als achtergrondinformatie willen we het volgende document onder de aandacht brengen www.mensenmetbrandwonden.nl/images/stories/pdf/broch_Jeuk1.pdf met als inleiding: Wie bedenkt een effectief middel tegen jeuk bij brandwonden? Dit is een rapportage van een expertmeeting in oktober 2012 als reactie op het rapport 'Nieuw en Nodig' van de Gezondheidsraad in 2011. Daarin presenteerde zij een investeringsagenda voor onderzoek naar innovatieve en relevante medische producten. Eén van die gewenste producten was, aldus de Gezondheidsraad, een middel tegen jeuk bij brandwonden.

Omdat het op dit moment ontbreekt aan hét product tegen Jeuk voor de gehele populatie mensen met brandwonden, blijkt Alhydran wel een revolutionair c.q. afdoende alternatief te zijn. Lotgenoten adviseren elkaar hierover. Echter, niet alle mensen met brandwonden hebben dezelfde huid, dezelfde jeuk-sensatie en dus ook niet hetzelfde voordeel bij Alhydran. Ter illustratie staat in de bijlage een korte weergave van de beleving van mensen met brandwonden over hun ervaringen met Alhydran.

Hierna reageren wij op specifieke passages zoals weergegeven in het consultatiedocument Alhydran (volgnummer 2013058365) ook wel genoemd 'voorrapport'. Deze reacties zijn ter ondersteuning aan CVZ, opdat CVZ een antwoord kan formuleren op de voorgelegde consultatievragen.

Pag. 4 Voorrapport - Hoe om te gaan met bewijs litteken behandeling:

Alhydran is een relatief nieuw product, waarbij naar onze mening geen sprake is van een ingeburgerd product bij de genoemde indicaties.

Reactie: Correct. Een nieuw product kan niet de status 'ingeburgerd' hebben. Zeker in het geval van een kleine groep zoals onze achterban. Op jaarbasis komen er potentieel rond de 500 mensen met brandwonden bij die ernstige na-effecten (zullen gaan) ervaren. Voordat er evidence based een uitspraak kan worden gedaan. Suggestie: geef het veld meer tijd & ruimte voor nader onderzoek op toepasbaarheid en uniciteit.

Pag. 5 Voorrapport Functiegerichte omschrijving verbandmiddelen:

... Er moet sprake zijn van aantoonbare lichamelijke functiestoornissen of verminking, waarbij conservatieve therapie onvoldoende resultaat heeft opgeleverd. ...

Reactie: De littekens van brandwonden zijn een gevolg van een verminking en leiden tot lichamelijke functiestoornissen die het dagelijks leven ernstig verstoren, zeker als er geen of een minder effectief nazorgproduct op wordt aangebracht. De overlevingskansen na een ernstige verbranding zijn de laatste jaren sterk toegenomen, waardoor meer mensen leven met (ernstige) littekenvorming. De kennis daarover heeft pas de laatste jaren een vlucht genomen. Therapieën zijn dan ook (nog) niet eenduidig, zeker als het gaat om brandwonden die recent tot litteken zijn geworden versus die van een aantal decennia terug.

Pag. 5 Voorrapport Functiegerichte omschrijving verbandmiddelen:

... Hulpmiddelen die worden ingezet als onderdeel van de conservatieve behandeling van dergelijke littekens – dus voorafgaand aan de medisch specialistische behandeling als bedoeld in genoemde werkwijzer – komen voor vergoeding in aanmerking, ...

Reactie: Littekens als gevolg van ernstige c.q. diepe brandwonden (minimaal 2^e graads) dienen dagelijks van een laagje vet te worden voorzien als gevolg van het onvoldoende werken van de eigen talgklieren. Die handelingen staan los van de medisch specialistische (vervolg) behandeling(en). Dus altijd.

Wij pleiten daarom voor het laten vervallen van de zinsnede '- dus voorafgaand aan de medisch specialistische behandeling als bedoeld in genoemde werkwijzer-', zodat de voorwaarde als volgt kan worden: *... Hulpmiddelen die worden ingezet als onderdeel van de conservatieve behandeling van dergelijke littekens komen voor vergoeding in aanmerking, ...*

In het voorrapport worden een aantal vragen geponeerd waarop wij een casus als reactie willen geven. Dit betreft op pagina 11 - 3.b.2: '*... bedoeld voor mensen met een functioneringsprobleem?*' en '*... is voor de aanmeting specifieke deskundigheid vereist?*' Ook betrekken we hierbij consultatievraag 4: *Bent u van mening dat er in geval van vocht inbrengende crèmes sprake is van noodzakelijk te verzekeren zorg? Zo ja, kunt u dit onderbouwen?* Onderstaand kostenvoorbeeld is de reactie op deze drie vraagstellingen.

Voorbeeld kosten indicatie:

Als voorbeeld een man die ruim 50 jaar geleden brandwonden opliep waarvan veel 2^e en 3^e graads brandwonden over bijna zijn gehele lichaam.

Stel hij verbruikt 1 tube Alhydran per week a €27,--. Dat is $27 * 52 = €1.404,--$ op jaarbasis. Dat is gecumuleerd over de afgelopen 50 jaar ruim: €70.000,-- aan littekencrèmes. Die kosten zijn voor sommige mensen dermate hoog dat zo een hulpmiddel financieel ontoegankelijk wordt. Vaak hebben mensen met brandwonden, voor wie het belang van crème-gebruik het grootst is, functiebeperkingen. Hieruit vloeit voort dat het genereren van een eigen inkomen zijn beperkingen kent. Voor hen geldt de financiële drempel dan dubbel. Voor hen is niet crèmen geen optie, tenzij ze een uitgedroogde jeukende huid acceptabel vinden. In zulke situaties is het geen kwestie dat er enige deskundigheid van toepassing is bij gebruik, veel deskundigen (plastisch chirurgen en brandwonden chirurgen) adviseren het gebruik van een goede crème voor de verzorging van littekens na brandwonden.

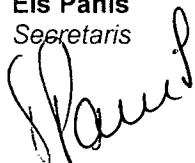
Rapport Analyse complexe wondzorg

Van deze gelegenheid maken wij graag gebruik om onze verwondering uit te spreken over het feit dat in een ander door CVZ uitgegeven rapport, het rapport '*Analyse complexe wondzorg*¹', over complexe wondzorg is geschreven zonder inbreng van medici uit de brandwondenzorg. Op pagina 9 staat weliswaar geschreven dat brandwonden minder frequent voorkomen dan de andere genoemde complexe wonden. Echter, bij diepe brandwonden is de complexiteit wel zodanig dat specialistische zorg noodzakelijk is voor een goede wondgenezing. Zonder goede wondgenezing ontstaan minder fraaie littekens en is de kans op contracturen groot en/of een verminderde kwaliteit van leven. Dat leidt tot een verhoogde zorgvraag; dus uiteindelijk hogere kosten. Om dan 'verbandmiddelen' functiegericht te gaan omschrijven zonder de inbreng vanuit deze discipline vinden wij een omissie. Hopelijk kan hierin nog worden bijgestuurd voordat het 'systeemadvies' dit najaar wordt uitgebracht.

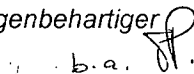
Hopende op een wijziging van de zienswijzen van CVZ, in het voordeel van de groep die wij vertegenwoordigen, wachten we uw reactie met belangstelling af.

Met vriendelijke groet,
namens Vereniging van Mensen met Brandwonden

Els Panis &
Secretaris



Hendriët Wanders
Belangenbehartiger



Bijlage: ervaringen van mensen met brandwonden over Alhydran

¹ Analyse complexe wondzorg d.d. 24juni 2013, volgnr. 2013077516 – College voor Zorgverzekeringen.



VERENIGING VAN
MENSEN MET BRANDWONDEN

0
4
:
0
0
:
6
3
:
4
4

In afschrift aan:

- **Prof. dr. P.P.M. van Zijlen**, *Bijzonder hoogleraar Brandwondengeneeskunde VUmc Amsterdam*
p/a/ RKZ - Vondellaan 13 - 1942 LE Beverwijk
- **Jan Dokter**, *Medisch coördinator Brandwondencentrum, Rotterdam*
Maasstad Ziekenhuis, Maasstadweg 21 - 3079 DZ Rotterdam
- **Dr. Gerard Beerhuizen**, *Chirurg-intensivist Brandwondencentrum Groningen*
Martini Ziekenhuis, Postbus 30033, 9700 RM Groningen
- **Dr. Jos Vloemans**, *Medisch manager Brandwondencentrum, Rode Kruis Ziekenhuis Beverwijk*
RKZ - Vondellaan 13 - 1942 LE Beverwijk
- **Mw. Sabine Uitslag**, *Voorzitter Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten*
Postbus 693, 4200 AR Gorinchem

VMBG Amsterdam
Postbus 205740
Tel: 0628 924 494
Fax: 020 - 453 55 86
info@mensenmetbrandwonden.nl

Ervaringen van mensen met brandwonden over Alhydran

Casus één:

Een vrouw van nu eind veertig die rond haar dertigste door vuur is verbrand met een totaal verbrand lichaamsoppervlak van rond de 50%, voornamelijk derdegraads brandwonden.

Jaren van behandelingen volgden met de nodige reconstructieoperaties (totaal zo een 15 keer). Op dit moment zijn er nog steeds uitgebreide littekens van kin tot knie. Zij heeft voornamelijk op de rug last van jeuk en uitdroging van de huid doordat er in de getransplanteerde huid geen talgklieren meer aanwezig zijn.

Om het kapot gaan van de huid te voorkomen en ter bestrijding van de jeuk smeerde zij dagelijks haar rug in met Alhydrangel. Hierdoor is het jeukprobleem bestreden en barste de huid ook niet meer als gevolg van uitdroging. Andere crèmes of lotions helpen niet afdoende tegen de jeuk en/of geven een overgevoeligheidsreactie in de vorm van nog meer jeuk.

Deze vrouw heeft jaren gezocht naar een voor haar prettige crème. In 2007 werd zij door lotgenoten getipt over de zeer goede werking van Alhydran. Bijkomend voordeel was dat deze werd vergoed door de ziektekostenverzekering, omdat de benodigde hoeveelheden crème per dag een exorbitante aanslag plegen op haar maandbudget; zij moet rondkomen van een uitkering. Helaas besloot de regering Alhydran uit het pakket te halen met alle gevolgen van dien. Zij moet fors bezuinigen op haar financiën die al niet ruim bemeten zijn om voornamelijk niet wakker te liggen van de jeuk. Dit geeft lijdensdruk in het dagelijkse praktische leven.

Nu mevrouw geen Alhydran meer tot haar beschikking heeft, gaat de kwaliteit van leven achteruit doordat zij ook tijdens de nachtelijke uren jeuk krijgt als er niet gesmeerd wordt wat tekort aan slaap tot gevolg heeft. Dit uit zich in oververmoeidheid overdag met als gevolg dat zij psychisch ondermaats functioneert. Een andere crème of lotion die geen allergische reactie geeft is niet afdoende tegen de jeuk, dus dat is geen oplossing. De specifieke werking van Alhydran heeft bij haar een verbetering gebracht die nu tenietgedaan wordt doordat zij het zich financieel niet kan veroorloven het zelf te betalen. Kortom: het niet vergoeden van Alhydran zet haar leven op de kop.

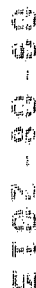
Casus twee: Vrouw (30), die 5 jaar geleden brandwonden kreeg.

Sinds juni van dit jaar krijg ik de Alhydran gel die ik voor mijn brandwonden meer vergoed. Ik heb getracht dit op te vangen door meer siliconenp
werkt toch minder goed tegen de jeuk. Een combinatie van Alhydran
voor mij het beste. Het brandwondencentrum beloofd mij al 4 jaar d
verdwijnen, maar de pijn is ondanks drukpakken, massages en cortico
niet minder geworden. Daarom verwacht ik nog geruime tijd een ver
hebben. Wilt u zo vriendelijk zijn om mij direct te informeren zodra
worden? Graag verneem ik van u welke crème of gel dezelfde werkin
vergoed wordt.



NVPC

Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
handchirurgie, reconstructieve en esthetische chirurgie



College voor Zorgverzekeringen
t.a.v. mevr. Link
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Datum: 1 augustus 2013
Onderwerp: Consultatie 'Alhydran' voor CvZ

Geachte mevrouw Link,

Kennis is genomen van de uitgebreide en goedverzorgde rapportage van CvZ.

De expertise betreft met name de indicaties preventie en behandeling van pruritis en littekens bij brandwonden nazorg bij pijnlijke en jeukende chirurgische littekens.

Vraag 1. Hebben wij relevante peer-reviewed wetenschappelijke artikelen gemist of onterecht uitgesloten?

De werkwijze van literatuuronderzoek is adequaat beschreven en lijkt dan ook te volstaan. Naar onze beoordeling zijn geen relevante studies gemist.

Vraag 2. Hebben wij de wetenschappelijke artikelen inhoudelijk op de juiste manier geïnterpreteerd?

De artikelen zelf lijken goed geïnterpreteerd te zijn.
De studies hebben een beperkt wetenschappelijk niveau.
Een adequate meta-analyse is op dit moment niet mogelijk.

Vraag 3. Bent u van mening dat er een relevant verschil is tussen Alhydran en andere vochtinbrengende/verzachtende crèmes? Zo ja, kunt u dit onderbouwen?

Naar onze interpretatie worden met 'andere vochtinbrengende/verzachtende crèmes' de crèmes en gels bedoeld die bij de drogist te verkrijgen zijn. In dat geval is ons antwoord positief ten behoeve van Alhydran.

De laatste jaren is er een aanzienlijke vooruitgang geboekt ten aanzien van het inzicht in de klachten van de patiënt. Door het ontwikkelen van evaluatiemethoden waarbij het oordeel van de patiënt gevraagd werd bleek jeuk veel belangrijker te zijn voor de kwaliteit van het litteken dan altijd verondersteld was. Nog meer dan de functioneel beperkende klachten zoals contracturen en stugheid blijkt jeuk invloed te hebben op het welbevinden en functioneren van de patiënten met brandwonden. Voordien werd door de artsen veel te weinig aandacht besteed aan de impact van jeuk. Er werd niet actief naar gevraagd en vaak



NVPC

Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
handchirurgie, reconstructieve en esthetische chirurgie



werd de aandacht gericht op zichtbare functionele klachten van de (uitgebreide) littekens die ook beter behandelbaar waren.

Niet zozeer het vochtinbrengend vermogen als wel het verminderen van jeuk blijkt dan ook uit de recente praktijk een belangrijk focus te zijn voor middelen als Alhydran.

Jeuk is nog steeds lastig te behandelen, zeker bij mensen met uitgebreide brandwonden, en juist middelen als Alhydran lijken daar succesvol in te kunnen te zijn. Vanuit de patiënten en klinische ervaringen zijn duidelijke aanwijzingen dat duurdere oplossingen (met meer bijwerkingen) voorkomen kunnen worden.

Zoals uit het literatuuronderzoek van het rapport af te leiden is, laat de statistische onderbouwing thans nog te wensen over. Maar de ontwikkelingen op het wetenschappelijk gebied gaan snel. Bovendien is het ook niet voor niks dat de Vereniging voor Mensen met Brandwonden de aanvraag van harte ondersteunt.

Als het gaat om PROM's is er nu een goede uitkomstmaat: pruritis. Er zijn inmiddels meerdere methoden om dit analyseren (enkele zijn beschreven in het rapport).

Vraag 4. Bent u van mening dat er in het geval van Alhydran of andere vochtinbrengende crèmes sprake is van noodzakelijk te verzekeren zorg? Zo ja kunt u dit onderbouwen?

Voor de patiënten met uitgebreide brandwonden en andere uitgebreide huiddefecten zoals necrotiserende fasciitis is jeuk een groot probleem. Voor deze mensen, zeker degene met uitgebreide littekens (soms wel tot ruim tachtig procent van het lichaamsoppervlak), is de kans op problematische littekenvorming groot. Gezien de uitgebreidheid van de te verzorgen gebieden (en dus de kosten voor nazorg) zullen de te dragen kosten per individu zeker een rol moeten spelen.

Op basis van het literatuuronderzoek kan de conclusie getrokken worden dat het gebruik van middelen als Alhydran thans niet wetenschappelijk voldoende onderbouwd zijn.

Maar er is het laatste decennium enorm vooruitgang geboekt wat betreft de wetenschappelijk brandwonden gerelateerd onderzoek (m.n. ook in Nederland). Maar ook dan kan niet alles meteen langs de nieuwe wetenschappelijke meetlat gelegd worden. Goed onderzoek kost veel tijd. Zowel methodologisch als ook ethisch doen zich bovendien een aantal problemen voor die er niet aan hebben bij gedragen dat het vraagstuk omtrent de behandeling van b.v. jeuk reeds is opgelost.

Het voorstel vanuit de NVPC is om de komende drie-vier jaar de betreffende expertgroepen voor specifieke indicaties de mogelijkheid te geven om met gerichte vraagstellingen werkzaamheid van specifieke producten verder te onderbouwen. Het onderzoek kan op basis van gerichte vraagstellingen daarop gefocust worden.

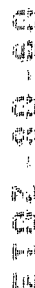
Het zou dan kunnen gaan om relatief beperkte groepen. Wat betreft de kosten is het juist voor de mensen met uitgebreide littekens, waarbij zich de meeste klachten zullen voordoen, de nood voor dergelijke producten juist het hoogst. Voor velen van hen zijn immers de kosten voor producten zoals Alhydran vaak te hoog.

De Nederlandse gezondheidszorg verandert snel. Zo snel dat er mogelijk ongunstige en achteraf moeilijk te repareren beslissingen genomen gaan worden met verlies aan kwaliteit.



NVPC

Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
handchirurgie, reconstructieve en esthetische chirurgie



Wij onderstrepen dan ook een passage uit het CvZ rapport waarin de expertgroep aangeeft dat er niet te lichtvoetig geoordeeld zal moeten worden over deze materie.

Met vriendelijke groet,

Nederlandse Vereniging van Plastische Chirurgie

Beoordeeld door: Prof. dr. Paul PM van Zijlen, plastisch chirurg
Rode Kruis Ziekenhuis, Beverwijk



Achtergrondrapportage beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Alhydran gel-crème bij (brand)wonden, radiodermatitis en
hand-voet syndroom

Datum 20 februari 2014
Status Definitief

Colofon

| | |
|----------------|--|
| Projectnaam | Alhydran |
| Volgnummer | 2013080497 (zaaknummer 2012049228) |
| Contactpersoon | Dhr H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G +31 (0)20 797 88 36 |
| Afdeling | Zorg/Pakketbeheer |
| ICD-10 code | L29.8 Overige gespecificeerde pruritus L91.0 Keloidlitteken L58 Radiodermatitis L27.1 Gelokaliseerde huidruptie door geneesmiddelen |
| Auteurs | dhr H.M. Gaasbeek Janzen, arts M&G en mw. drs. A.J. Link |

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

| | |
|----------|---|
| 1 | Inleiding—7 |
| 1.1 | Aanleiding—7 |
| 1.2 | Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk—7 |
| 1.3 | Medische achtergrond—9 |
| 1.3.1 | Indicatiegebied—9 |
| 1.3.2 | Samenstelling Alhydran (Aloë vera) gel-crème—9 |
| 1.3.3 | Werkingsmechanisme—9 |
| 1.3.4 | (Patho)fysiologie—10 |
| 1.3.5 | Prevalentie en incidentie—11 |
| 1.3.6 | Spontaan beloop—11 |
| 1.3.7 | Standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling—12 |
| 1.3.8 | (Nieuwe) interventie—13 |
| 1.4 | Vraagstelling literatuuronderzoek—13 |
| 1.4.1 | Vraagstelling—13 |
| 1.4.2 | Patiëntenpopulatie—14 |
| 1.4.3 | Relevante uitkomstmaten—14 |
| 1.4.4 | Relevante follow-up duur—14 |
| 1.4.5 | Vereiste methodologische studiekekenmerken—15 |
| 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 |
| 3.1.1 | (brand)Wonden—19 |
| 3.1.2 | Radiodermatitis—19 |
| 3.1.3 | Hand-voetsyndroom—19 |
| 3.2 | Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies—19 |
| 3.3 | Effectiviteit—20 |
| 3.4 | Standpunten en richtlijnen—20 |
| 4 | Bespreking—21 |
| 4.1 | (brand)Wonden—21 |
| 4.2 | Radiodermatitis—21 |
| 4.3 | Hand-voet syndroom—22 |
| 4.4 | Richtlijnen/standpunten/protocollen—22 |
| 4.5 | Conclusie—23 |
| 5 | Inhoudelijke consultatie—25 |
| 5.1 | Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV)—25 |
| 5.2 | Nederlandse Vereniging van Plastische Chirurgie (NVPC)—25 |
| 6 | Standpunt stand van wetenschap & praktijk—27 |
| 6.1 | Conclusie stand van wetenschap & praktijk—27 |

Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies—29

Bijlage 2: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch—35

Bijlage 3: Overzicht van standpunten—40

Bijlage 4: Informatie uit het fabrikantendossier BAP Medical—41

Bijlage 5: Literatuurlijst—45

Samenvatting

Dit rapport betreft een beoordeling van stand van de wetenschap en praktijk van Alhydran en andere vochtinbrengende (litteken)crèmes (zonder werkzame stof)¹ bij de volgende indicaties:

- A. Preventie en behandeling van pruritus en littekens bij brandwonden;
- B. Behandeling van radiodermatitis 1^{ste} en 2^{de} graad;
- C. Preventie van hand-voetsyndroom bij chemotherapie;
- D. Preventie van chronische wonden bij perkamenthuid na chronische wonden;
- E. Nazorg bij pijnlijke en jeukende chirurgische littekens

Alhydran bevordert, volgens BAP Medical BV, de kwaliteit van leven van deze patiënten doordat:

- Alhydran de jeuk bij brandwonden en radiotherapiepatiënten vermindert;
- Antihistaminica medicatie verminderd of gestopt kan worden bij brandwonden en radiotherapiepatiënten;
- Verbetering van elasticiteit en stabiliteit van de huid bij nazorg van brandwonden en tijdens radiotherapie of chemotherapie leidt tot beter patiëntencomfort.

Alhydran is een relatief nieuw middel en is sinds 2007 op de Nederlandse markt beschikbaar. Het is enkele jaren door zorgverzekeraars vergoed, zonder dat dit middel door zorgverzekeraars is getoetst aan de wettelijke criteria. In 2010 zijn zorgverzekeraars de verbandmiddelen in de G-standaard van Z-index (declaratiesysteem) nader gaan bekijken. Ze zijn tot de conclusie gekomen dat Alhydran geen verbandmiddel is in de zin van de Regeling zorgverzekering. Sinds medio 2011 hebben de zorgverzekeraars daarom dit hulpmiddel de vergoedingsstatus 'niet vergoeden' meegegeven.

Er zijn geen (gerandomiseerde) vergelijkende klinische studies gevonden die specifiek de toepassing van Alhydran onderzoeken. Er zijn daarnaast ook geen vergelijkende klinische studies gevonden met de lokale toepassing van vochtinbrengende (litteken)crèmes bij (brand)wonden of hand-voet syndroom. De gevonden vergelijkende studies met de lokale toepassing van vochtinbrengende crèmes bij radiodermatitis zijn maximaal bewijsklasse B. In de gevonden studies en reviews zijn populatie, toegepaste middelen en behandelregimes echter sterk wisselend en de resultaten niet consistent. Er zijn geen richtlijnen of standpunten aangetroffen waarin de behandeling met Alhydran wordt aanbevolen. Er zijn weliswaar enkele behandelprotocollen en consensus statements beschikbaar, maar hieruit blijkt niet dat het een interventie betreft die al langer wordt toegepast en waarover internationaal consensus bestaat over de effectiviteit. Omdat er geen redenen zijn om met een lagere level of evidence genoeg te nemen (lager dan gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken, indien mogelijk geblyndeerd) komen wij tot de conclusie dat de behandeling van Alhydran (of andere vochtinbrengende littekencrèmes) op dit moment niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

¹ Hiermee bedoelen we dat er geen sprake is van een geneesmiddel.

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie en de Nederlandse Vereniging van Plastische Chirurgie hebben gebruik gemaakt van de inhoudelijke consultatie. Zij kunnen zich vinden in onze conclusie dat er onvoldoende wetenschappelijke bewijs is om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van deze hulpmiddelen bij de genoemde indicaties.

De Wetenschappelijke Advies Raad is in oktober/november 2013 schriftelijk geraadpleegd en heeft deze achtergrondrapportage akkoord bevonden.

Alhydran en andere vochtinbrengende (litteken)crèmes voldoen op dit moment, naar het oordeel van het CVZ, op dit moment niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Op 6 april 2012 heeft het CVZ een fabrikantendossier over Alhydran ontvangen van BAP Medical BV met het verzoek om te beoordelen of Alhydran als hulpmiddel via de te verzekeren prestatie 'Hulpmiddelenzorg' (Regeling zorgverzekering (Rzv)) kan worden vergoed. De reden voor dit verzoek van BAP Medical BV is het gevolg van het feit dat zorgverzekeraars per 1 mei 2011 Alhydran niet langer meer vergoeden.

Alhydran is een relatief nieuw middel en is sinds 2007 op de Nederlandse markt beschikbaar. Het is enkele jaren door zorgverzekeraars vergoed, zonder dat dit middel door zorgverzekeraars is getoetst aan de wettelijke criteria. In 2010 zijn zorgverzekeraars onder andere de verbandmiddelen in de G-standaard van de Z-index nader gaan bekijken. De G-Standaard is een databank die op geïntegreerde wijze het voorschrijven, afleveren, bestellen, declareren en vergoeden van zorgproducten ondersteunt. De G-standaard wordt onder andere gebruikt door apothekers en zorgverzekeraars en wordt bijgehouden door het bedrijf Z-index. Zorgverzekeraar kwamen tot de conclusie dat er geen sprake is van een verbandmiddel zoals omschreven in artikel 2.6, onderdeel h en artikel 2.15, onderdeel j, van de Rzv. Sinds mei 2011 hebben de zorgverzekeraars daarom dit hulpmiddel de vergoedingsstatus 'niet vergoeden' meegegeven.

Alhydran

Alhydran is een geconcentreerde medische gel-crème voor de behandeling (gericht om het herstel van de transepidermal waterloss (TEWL) barrière) en hydratatie (vochtregulatie) van de kwetsbare huid direct na wondsluiting. Er is geen werkzame stof opgenomen in Alhydran en om die reden is er geen sprake van een geneesmiddel. Het product wordt onder andere gebruikt voor nazorg van de huid en littekens na (brand)wonden, radiodermatitis en hand-voet syndroom.

Deze achtergrondrapportage richt zich op de vraag of Alhydran of andere vochtinbrengende (litteken)crèmes voldoen aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij de genoemde indicaties.

1.2 Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Het CVZ heeft in 2007 het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' uitgebracht. Dit rapport beschrijft op welke wijze wij dit wettelijke criterium beoordelen. Hieronder hebben wij in het kort onze werkwijze weergegeven.

Wij volgen bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk de principes van evidence based evidence (EBM). De EBM-methode komt voort uit de klinische praktijk en kan als volgt worden gedefinieerd: 'Evidence based medicine is het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal om beslissingen te nemen voor individuele patiënten'. Deze methode is goed bruikbaar om vast te stellen of zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij neemt het CVZ in aanmerking dat het criterium stand van de wetenschap en praktijk één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormt (het gaat dus niet om twee afzonderlijke criteria; stand van de wetenschap en stand van de praktijk). De EBM-methode combineert beide elementen van het wettelijke

criterium. Zij vormt immers de integratie van goede medische praktijk en wetenschappelijke inzichten.

Bij de EBM-methode gaat het zowel om beoordeling van internationale literatuur en wetenschappelijke onderzoeken als om kennis nemen van de gepubliceerde expert-opinie (mening van deskundigen). Kern van de EBM-methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van level of evidence), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Door deze hiërarchie duidelijk te maken wordt de sterkte van het wetenschappelijk bewijs op transparante wijze aangegeven. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

De te beoordelen interventie vergelijken wij met de standaardbehandeling en indien die niet aanwezig is met de gebruikelijke behandeling. Behandelingen voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk indien één studie van A1-niveau² of tenminste twee studies op A2-niveau met concordante uitkomsten beschikbaar zijn. In situaties waarin er geen studie van niveau A1 of afgeronde studies van A2-niveau gepubliceerd zijn, betreft het CVZ in zijn beoordeling evidence van lagere orde. Er gelden in dat geval wel een aantal voorwaarden/kanttekeningen:

- de betreffende studies en bronnen moeten qua uitkomst consistent en actueel zijn;
- nagegaan moet worden waarom er geen evidence van hoger niveau beschikbaar is;
- er dienen plausibele, zwaarwegende argumenten te zijn waarom geen bewijskracht van het hoogste niveau bestaat.

Alleen dan kan op basis van lagere evidence de conclusie worden getrokken dat er sprake is van zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Plausibele, zwaarwegende argumenten kunnen zijn: RCT niet ethisch verantwoord, blinding niet mogelijk, het betreft een zeldzame aandoening, starten met RCT is achterhaald of het betreft een interventie die al langer wordt toegepast en waarover internationale consensus bestaat over de effectiviteit, maar waarnaar in het verleden geen gerandomiseerd onderzoek is gedaan.

De minister heeft aangegeven dit beoordelingskader voor stand van de wetenschap en praktijk te onderschrijven³.

² A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

³ <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2008/02/13/pakketbeheer-cvz-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-de-praktijk.html>.

1.3 Medische achtergrond

1.3.1 *Indicatiegebied*

Bij het verzoek om te beoordelen of Alhydran als hulpmiddel binnen de Zvw kan worden vergoed heeft de fabrikant (BAP Medical) een dossier aangeleverd. De fabrikant heeft gevraagd om te beoordelen of Alhydran voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de volgende indicaties:

- A. Preventie en behandeling van pruritus en littekens bij brandwonden;
- B. Behandeling van radiodermatitis 1ste en 2de graad;
- C. Preventie van hand-voetsyndroom bij chemotherapie;
- D. Preventie van chronische wonden bij perkamenthuid na chronische wonden;
- E. Nazorg bij pijnlijke en jeukende chirurgische littekens.

Alhydran bevordert volgens BAP de kwaliteit van leven van patiënten met brandwonden, radiotherapiepatiënten met radiodermatitis, chemotherapiepatiënten met het hand-voet syndroom, patiënten met chronische wonden en patiënten met ernstige en pijnlijke littekens na chirurgische ingrepen doordat:

- Alhydran de jeuk bij brandwonden en radiotherapiepatiënten vermindert;
- Antihistaminica medicatie verminderd of gestopt kan worden bij brandwonden en radiotherapiepatiënten;

Verbetering van elasticiteit en stabiliteit van de huid bij nazorg van brandwonden en tijdens radiotherapie of chemotherapie leidt tot beter patiëntencomfort.

In bijlage 4 is meer informatie uit het door de fabrikant ingediende dossier opgenomen over de indicaties van Alhydran, de behandeling met Alhydran en de studies zoals opgenomen in het fabrikantendossier.

1.3.2 *Samenstelling Alhydran (Aloë vera) gel-crème*

Volgens de website van BAP Medical ⁴ is Alhydran een geconcentreerde, medische, sterk vochtregulerende gel-crème voor de behandeling en hydratatie van de kwetsbare huid (direct) na wondsluiting. Het combineert de kracht van:

- vers verwerkte, zuivere Aloë Vera Gel (Aruba Aloë Barbadosensis) en;
- hoogwaardige oliën en ingrediënten zoals Jojoba olie, Vitamine E, Vitamine C.

Alhydran, voorheen EpiVera, bevat: Aruba Aloë vera gel, aqua, mineral oil, cetearyl alcohol, decyl oleate, polysorbate 60, sorbitan stearate, propylene glycol, tocopheryl acetate, ascorbic acid, jojoba oil, diazolidinyl urea, methylparaben, propylparaben, disodium EDTA.⁵ Het bevat geen farmacologische bestanddelen.

Bap Medical BV geeft aan dat aloïne (component van de aloë vera plant en farmacologisch ingrediënt) speciaal voor de productie van Alhydran uit de plant is verwijderd vanwege de negatieve impact van aloïne op de huid.

1.3.3 *Werkingsmechanisme*

Het wondgenezingsproces bestaat uit 3 fasen:

- inflammatoire of ontstekingsfase;
- fibroplasie of hyperplasiefase;
- maturatiefase of uitrijpingsfase.

⁴ <http://www.bap-medical.com/ALHYDRAN.php> benaderd juli 2012

⁵ www.farmaline.nl

Alhydran kent volgens BAP Medical zijn toepassing als verbandmiddel binnen de maturatiefase van de wond.

BAP Medical is van mening dat Alhydran binnen deze maturatiefase een afdekkende functie heeft⁶. Bap Medical vindt ook dat Alhydran (net als het afdekkende effect van siliconenverbanden en -gels) zorgt voor een verhoogde hydratatie van de epidermis (stratum corneum), waardoor minder signalen (cytokines) afgescheiden worden die de onderliggende fibroblasten van het litteken gaan stimuleren. Dit resulteert in een versnelde maturatie, een stabiel litteken, minder functionele bezwaren (contracturen, jeuk, spanningsgevoel van de huid) en een verkleinde kans op recidief van de wond, aldus BAP Medical. In tegenstelling tot de klassieke (en veel duurdere) siliconetherapie, waarmee meestal pas na 2 tot 4 weken kan begonnen worden, kan Alhydran reeds de dag na wondsluiting aangewend worden. BAP Medical geeft aan dat hoe sneller met de behandeling van het litteken gestart kan worden, hoe effectiever de behandeling en hoe beter het resultaat.

Volgens BAP Medical heeft Alhydran binnen deze maturatiefase ook een functie van vochtabsorptie en fixatie⁶: Door de werking van Alhydran wordt een betere fixatie/absorptie van het vocht in de huid (stratum corneum) bewerkstelligd. Daarnaast wordt een verminderde vochtafscheiding waargenomen door de barrièrefunctie ten gevolge de aanwezige hydrofobe bestanddelen in de Alhydran gel-crème (verminderde Trans Epidermal Water Loss/TEWL).

1.3.4

(Patho)fysiologie

Pruritus / jeuk, droge huid en littekens bij (brand)wonden:

Jeuk is een symptoom met een heterogene groep aan oorzaken. Jeuk bij brandwondenpatiënten is voornamelijk pruritoceptieve (acute) jeuk van de huid die ontstoken, droog of op andere wijze beschadigd is. Het signaal van pruritogene mediators (histamine e.a.) wordt aan het centrale zenuwstelsel doorgegeven via C zenuwvezels.^{i ii}

De pathofysiologie van het ontstaan van littekens is niet goed bekend.

Buitensporige littekens ontstaan bij een verstoord wondgenezingsproces waarbij weefselherstel en regeneratie mechanismen zijn verstoord, bijvoorbeeld bij een infectie, een slechte algehele conditie of een slechte doorbloeding van het wondgebied.ⁱⁱⁱ

Radiodermatitis 1ste en 2de graad:

Radiodermatitis is een ontsteking of beschadiging van de huid als gevolg van blootstelling aan ioniserende straling die, afhankelijk van de duur van de blootstelling, acuut of chronisch is⁷. Radiodermatitis kan optreden bij radiotherapie. Erytheem is meestal de eerste zichtbare verschijning. Gradering van radiodermatitis:

Radiodermatitis graad 1: erytheem, irritatie

Radiodermatitis graad 2: droge desquamatie, pijn

Radiodermatitis graad 3: vochtige epidermolysen

Ioniserende straling beschadigt het erfelijke materiaal van de cellen. Er is sprake

⁶ In het CVZ-rapport uit 2009 'Verbandmiddelen: welke materialen en welke indicatiecriteria' hebben wij het standpunt ingenomen dat een hulpmiddel als verbandmiddel in de zin van de Regeling zorgverzekering kan worden aangemerkt indien het een product betreft voor wondverzorging en - preventie met als functies reiniging, vochtabsorptie, afdekking en fixatie.

⁷ <http://www.medicinfo.nl/%7B5d1b8dab-3a51-496e-a4e4-d1e393b1a777%7D> (26-04-2013)

van proliferatieve celdood, de cel sterft af bij een volgende celdeling.^{iv v}

Hand-voetsyndroom bij chemotherapie:

Bij hand-voetsyndroom kunnen handen en/of voeten pijnlijk zijn, rood en gezwollen en kunnen tintelen of doof aanvoelen. De huid kan afschilferen en er kunnen zweren of blaren op de huid ontstaan. Het hand-voetsyndroom is geassocieerd met de toepassing van chemotherapeutica. Het 5-fluoro-uracil (5-FU) wordt het vaakst verantwoordelijk gesteld. De pathogenese is niet bekend.^{vi}

1.3.5 *Prevalentie en incidentie*

Jeuk

De incidentie van jeuk bij herstel van kleine brandwonden is groot (35% matige en 14% ernstige jeuk).^{vii}

Milde tot ernstige jeuk komt na 3 maanden voor bij 87% van de brandwondenpatiënten, na 12 maanden bij 70% en na 24 maanden bij 67%.^{viii}

Littekens

In studies over hypertrofische littekenvorming na brandwonden varieert de prevalentie tussen 32 and 72%.^{ix}

Hypertrofische littekens: De incidentie van hypertrofische littekens is 40 – 70% na chirurgie tot 91% na brandwonden.

De incidentie van keloïd varieert van 6% en tot 16% in Afrikaanse populaties.ⁱⁱⁱ

Radiodermatitis

Van de radiotherapiepatiënten krijgt 84% radiodermatitis graad 1, 2, of 3.^x

Hand-voet syndroom

De exacte incidentie van het hand-voetsyndroom (HVS) is niet bekend. Bij 5-FU varieert de incidentie van 6 – 67%.^{xi}

1.3.6 *Spontaan beloop*

Pruritus / jeuk, droge huid en littekens bij (brand)wonden

Acute jeuk bij brandwonden komt tot ongeveer 6 maanden na wondsluiting voor, chronische jeuk lijkt op te treden in een subgroep brandwondenpatiënten (diepe brandwonden, meerdere herstel operaties, vroege symptomen van post-traumatische stress stoornis) tot 2 jaar na het oplopen van de brandwonden.ⁱⁱ

Jeuk na brandwonden kan tot 2 jaar een probleem blijven in een grote groep brandwondenpatiënten. Alhoewel de frequentie en intensiteit afneemt rapporteert na 2 jaar 67% nog steeds lichte tot matige jeukklachten.^{viii}

De incidentie van jeuk bij herstel van kleine brandwonden is groot maar het is moeilijk te voorspellen welke patiënten 'at risk' zijn.^{vii}

Hoe dieper de huid werd geraakt, hoe langer de vorming van littekens zal duren en hoe groter het risico voor de patiënt op hypertrofie van de huid en keloïd. Littekens van ernstige brandwonden zijn heel specifiek. Dit type litteken blijft evolueren nadat de wonden geheeld zijn; het uitzicht ervan verandert gemiddeld tot 2 jaar na het ongeval.^{xii}

Hypertrofische littekens ontstaan binnen 4 tot 8 weken. Er is een fase van snelle

groei tot ongeveer 6 maanden en vervolgens gedurende enkele jaren langzame regressie.^{xii, iii}

Keloïd ontwikkelt zich in de jaren ook na kleinere verwondingen. Er is geen spontane regressie.ⁱⁱⁱ

Het keloïde litteken blijft zich, anders dan het hypertrofische litteken, uitbreiden tot voorbij de oorspronkelijke grenzen van het litteken. Bepaalde factoren bevorderen het optreden van keloïdvorming, zoals de jonge leeftijd en donkere huidpigmentatie.^{xii}

Radiodermatitis 1ste en 2de graad:

De reactie van de huid begint enkele weken na de eerste bestraling met roodheid, daarna ontstaat pigmentatie. Een enkele keer ontstaan blaren. Gewoonlijk genezen huidreacties binnen vier tot zes weken na afloop van de bestraling. Soms blijft de huid nog maanden iets donkerder.^v

Hand-voetsyndroom bij chemotherapie

Meestal treedt het hand-voetsyndroom vrij snel op na het starten van de therapie. Vaak is er eerst een tintelend gevoel (dysesthesie) na enkele dagen gevolgd door pijnlijk erytheem. Soms kan de huid barsten en in ernstige gevallen kan blaarvorming optreden. Na aanpassen van de therapie zullen de symptomen afnemen.^{vi}

1.3.7

Standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling

Er is geen standaardbehandeling voor jeuk bij (brand) wonden, symptomen worden met een combinatie van middelen behandeld: Jeuk » antihistaminica, cosmetische crèmes.⁸

Zachariah (2012)^{xiii} geeft aan dat, naast verzachtende (vochtinbrengende) middelen (emollients), de huidige standaard behandeling van jeuk na brandwonden bestaat uit het geven van antihistaminica die als enkelvoudige therapie slechts bij 20% van de patiënten effect heeft.

In een (niet systematische) literatuur review over jeuk bij brandwondenpatiënten geven Brooks et al (2008) aan dat geen van de bestaande standaard therapieën erg effectief is. Orale antihistaminica werken bij slechts 20% van de patiënten en verzachtende middelen (emollients) hebben maar een beperkt effect. In een behandel algoritme wordt het toepassen van lokale verzachtende middelen, zoals eenvoudige vochtinbrengende middelen met aloë vera of lanoline, als eerstelijns therapie vermeld.^{xiv} Het lokaal toepassen van verzachtende middelen (emollients) wordt veel gebruikt om tijdelijk de jeuk bij brandwonden te verlichten.^{xv}

Voor de behandeling van littekenweefsel zijn druktherapie en siliconentherapie of een combinatie het meest bekend.⁹ O'Brien et al (2008)^{xvi} schreven een systematisch review (Cochrane) naar het effect van siliconen gel/sheeting als (preventieve) behandeling van hypertrofische littekens en keloïdvorming. Deze Cochrane review geeft aan dat er geen 'harde' uitspraken zijn te doen over de effectiviteit van de toepassing van siliconensheets en -gels bij het voorkomen en behandelen van hypertrofische littekens en keloïdvorming. De onderzoeken die in deze review zijn betrokken zijn van lage kwaliteit met een hoog risico op bias.

⁸ Dossier BAP Medical BV

⁹ dossier BAP Medical

In het rapport 'Functiegerichte omschrijving hulpmiddelen te gebruiken bij stoornissen in de functies van de huid' geven wij aan dat wij de effectiviteit van de toepassing van siliconensheets en -gels niet hebben beoordeeld, maar dat een recente Cochrane review aangeeft dat er zwak bewijs is voor de effectiviteit van deze toepassing bij het voorkomen en behandelen van hypertrofische littekens en keloïdvorming. Wij zullen op korte termijn gaan beoordelen of siliconetherapie een behandeling conform de stand van de wetenschap en praktijk is.

Behandeling van radiodermatitis 1ste en 2de graad:

Er is geen standaardbehandeling voor radiodermatitis.^{xvii,xviii} Algemene consensus is dat de meerderheid van de patiënten geen specifieke therapie nodig heeft en symptomatisch voordeel heeft van neutrale vochtinbrengende crèmes en zalven. De huid vochtig houden lijkt essentieel bij de preventie van huidreacties. Als (lokale) behandeling worden barrière crèmes, lanoline, steroïde (1%) crèmes, aloë vera en andere hydrofiele substanties aanbevolen.^{v,xix}

Preventie van hand-voetsyndroom bij chemotherapie:

Belangrijkste behandeling van huidproblemen bij chemotherapie is het reduceren van de cytostatica dosis.¹⁰ Er zijn geen gespecialiseerde hydraterende producten beschikbaar. De behandeling is meestal ondersteunend met maatregelen om pijn en ongemak te verminderen en secundaire infectie te voorkomen. Verzachtende / vochtinbrengende middelen kunnen de symptomen weliswaar verlichten maar kunnen niet worden aanbevolen als vervanging voor het onderbreken van de behandeling of het verminderen van de dosis.^{xx} Son (2009) vat de stappen in de behandeling van HVS samen als patiënt educatie, aanbrengen van zalf, dosis (CT) reductie en onderbreken van de CT behandeling.^{xxi} Qiao (2012)^{xxii} geeft aan dat regelmatig gebruik van vochtinbrengende middelen kan helpen. Wrijving en warmte op de huid moet worden vermeden.

We kunnen concluderen dat er bij alle indicaties geen sprake is van een onderbouwde standaardbehandeling.

1.3.8 *(Nieuwe) interventie*

Lokale toepassing van Alhydran crème-gel. Alhydran heeft volgens BAP Medical, naast een groot afdekkend vermogen, tevens een vochtinbrengende werking op de huid.

1.4 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.4.1 *Vraagstelling*

Voldoet de toepassing van Alhydran of andere vochtinbrengende (litteken)crèmes aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de indicaties:

- Preventie en behandeling van pruritus, erytheem en littekens van de huid bij (brand)wonden (na sluiting);
- Behandeling van radiodermatitis 1^{ste} en 2^{de} graad;
- Preventie van hand-voetsyndroom bij chemotherapie?

We hebben de indicaties A, D en E zoals genoemd in paragraaf 1.b.1.

¹⁰ dossier BAP Medical

samengevoegd tot één indicatie.

1.4.2 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met jeuk en/of littekens bij (brand)wonden, patiënten met radiodermatitis, patiënten met het hand-voetsyndroom (HVS).

1.4.3 *Relevante uitkomstmaten*

Ongeacht de indicatie is kwaliteit van leven een relevante uitkomstmaat. Zowel generieke als ziektegerelateerde kwaliteit van leven vragenlijsten zullen wij bij de beoordeling betrekken. Uiteraard dienen de vragenlijsten wel gevalideerd te zijn. Hieronder staan nog enkele voor de indicatie specifieke uitkomstmaten die wij relevant vinden. Dit zijn zowel klinische uitkomstmaten als patiëntgerelateerde uitkomstmaten. Relevante patiëntuitkomsten betrekken wij ook bij een beoordeling mits deze geobjectiveerd zijn door middel van vergelijkend onderzoek.

Pruritus en littekens van de huid bij (brand)wonden:

Mate van jeuk:

- Itch man scale: beschrijvende schaal met 5 punten voor de mate van intensiteit van de jeuk ontwikkeld door Blakeney en Marvin in 2000. Het is de enige gevalideerde schaal voor jeuk bij (kinderen) met brandwonden.^{ii, xiii, xxiii}
- Visual Analog Scale (VAS) voor jeuk: meest gebruikte schaal voor het meten van jeuk.^{xiii, xxiii}

Littekens:

- Vancouver Scar Scale VSS: wordt beschouwd als de standaard manier om littekens te beoordelen, voor het eerst beschreven door Sullivan et al. in 1990. Het is een gevalideerde subjectieve schaal. VSS subscores zijn: doorbloeding, soepelheid, pigmentatie en littekenhoogte.
- Patient and Observer Scar Assessment Scale POSAS: een gevalideerde subjectieve vragenlijst om de kwaliteit van littekens te beoordelen. Het bestaat uit twee schalen met 6 items die worden gescoord op een 10-punts schaal.^{xxiv, xxv}
- DermaSpectrometer scar colour: gestandaardiseerde litteken beoordeling van pigmentatie, doorbloeding, dikte, pijn en jeuk.

Behandeling van radiodermatitis 1ste en 2de graad:

Gradering van radiodermatitis:

Radiodermatitis graad 1: erytheem, irritatie

Radiodermatitis graad 2: droge desquamatie, pijn

Radiodermatitis graad 3: vochtige epidermolyse

Preventie van hand-voet syndroom bij chemotherapie:

Gradering van HVS (WHO):

Graad I: dysesthesie of paresthesie

Graad II: pijnloze zwelling of erytheem. Last bij vasthouden van voorwerpen en bij wandelen.

Graad III: pijnlijk erytheem en zwelling

Graad IV: afschilfering, ulceratie, blaarvorming, ernstige pijn.

1.4.4 *Relevante follow-up duur*

Follow-up: jeuk en littekens bij (brand)wonden mede gezien het natuurlijk verloop

> 6 maanden na wondsluiting.

Bij radiodermatitis en HVS is sprake van een direct effect, follow-up tijd niet aan de orde.

1.4.5 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Zoals in paragraaf 1.2 beschreven, is uitgangspunt dat de effectiviteit van een nieuw te beoordelen interventie is aangetoond in één studie van A1-niveau of tenminste twee studies op A2-niveau waarbij de te beoordelen interventie is vergeleken met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling. In paragraaf 1.3.7. concluderen wij dat er bij de genoemde indicaties geen sprake is van een standaardbehandeling. In dat geval dient het middel vergeleken te zijn met de gebruikelijke behandeling.

- De gebruikelijke behandeling bij jeuk is het gebruik van anti-histamine en (cosmetische) verzachtende en vochtinbrengende crèmes. De gebruikelijke behandeling van littekenweefsel is druktherapie of siliconetherapie of een combinatie hiervan.
- De meerderheid van de patiënten met radiodermatitis heeft geen specifieke therapie nodig. Deze patiëntengroep heeft symptomatisch voordeel van neutrale vochtinbrengende crèmes en zalven.
- Belangrijkste behandeling van hand-voet-syndroom bij chemotherapie is het reduceren van de cytostatica dosis.¹¹ Er zijn geen gespecialiseerde hydraterende producten beschikbaar. De behandeling is meestal ondersteunend met maatregelen om pijn en ongemak te verminderen en secundaire infectie te voorkomen. Verzachtende / vochtinbrengende middelen kunnen de symptomen van hand-voet-syndroom weliswaar verlichten maar kunnen niet worden aanbevolen als vervanging voor het onderbreken van de behandeling of het verminderen van de dosis.^{xxvi}

We hebben gekeken of er argumenten zijn waarom wij met een lagere level of evidence genoeg zouden kunnen nemen (zie paragraaf 1.2). We concluderen het volgende.

Een RCT is uitvoerbaar en ethisch verantwoord, alleen blinding zal afhankelijk van de vergelijkende behandeling in de praktijk niet altijd haalbaar zijn. Het betreft geen zeldzame aandoening en het starten van een RCT is niet achterhaald, omdat geen sprake is van een ingeburgerde behandeling. Het betreft ook geen interventie die al langer wordt toegepast waarover internationale consensus bestaat over de effectiviteit.

Wij zijn van mening dat gerandomiseerde vergelijkende studies waarbij Alhydran wordt vergeleken met de gebruikelijke behandeling, mogelijk zijn. Alleen blinding zal afhankelijk van de vergelijkende behandeling in de praktijk niet altijd haalbaar zijn. Er zijn geen argumenten waarom wij genoeg zouden moeten nemen met een lager niveau van evidence.

¹¹ dossier BAP Medical

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoektermen

We hebben in augustus 2012 drie literatuursearches verricht met de zoektermen (aloe[tiab] OR aloe[mesh] OR silicones[tiab] OR silicone[tiab] OR silicones[mesh] OR emollient[tiab] OR emollients[tiab] OR moisturizers[tiab] OR moisturizer[tiab] OR gel[tiab] OR gels[tiab] OR phytotherapy[mesh]) en respectievelijk:

- ("pruritus"[MeSH] OR "pruritus"[tiab] OR "cicatrix"[MeSH] OR "cicatrix"[tiab] OR "scars"[tiab]) AND ("burns"[MeSH] OR "burns"[tiab]) Limits: Publication date from 2006/01/01, Clinical Trial, Comparative Study, Randomized Controlled Trial, Practice Guideline, Meta-Analysis
- (radiodermatitis[mesh] OR radiodermatitis[tiab] OR (radiat*[tiab] AND dermatit*[tiab])) Limits: vanaf 2006
- ("Hand-Foot Syndrome"[Mesh] OR ("Hand-foot-syndrome"[tiab]) OR (Palmopantar[tiab] AND Erythrodysesthes*[tiab]) OR (Acral[tiab] AND Erythema[tiab]))

Deze zoekstrategie is herhaald op 19 april 2013. Deze search heeft geen nieuwe relevante artikelen opgeleverd. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

2.2 Databases & websites

De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode van januari 2006 (gezien beschikbaarheid Alhydran) tot 19 april 2013 (search jeuk en littekens bij (brand)wonden en search radiodermatitis). In de search hand-voetsyndroom is uiteindelijk geen tijdslimiet gebruikt.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten:

AETNA, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services, FDA, IQWiG, G-BA, Gezondheidsraad, Regence Group, KCE, NICE, en de HTA-database (CRD)

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor: National Guideline Clearinghouse (NGC), TRIP-database, CBO, IQWiG, NICE.

2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:
Gerandomiseerde vergelijkende studie, systematische review of richtlijn;
Indicatie jeuk / littekens bij (brand)wonden, radiodermatitis of hand-voetsyndroom;
Toepassing van gels / crèmes zonder farmacologisch actieve component.

De volgende exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:
Niet gerandomiseerde vergelijkende studies;
standaard siliconetherapie;
gel / crème met (farmacologisch) actieve component.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

We hebben geen publicaties gevonden die aan onze zoekcriteria voldeden waarin specifiek Alhydran is onderzocht.

3.1.1 *(brand)Wonden*

In de search gericht op jeuk en littekens bij brandwonden werden negen klinische studies gevonden en vier reviews. Op basis van de abstract zijn alle klinische studies uitgesloten, geen van de studies voldeed aan de inclusiecriteria. Alle vier de reviews bleken niet systematisch te zijn uitgevoerd en zijn om die reden uitgesloten. De Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venerologie heeft twee systematische reviews bijgevoegd. De studies behandelen echter niet de voor deze rapportage gezochte uitkomstmaten.

Twee in de search gevonden lopende studies betreffen:

- Een niet gerandomiseerde open label studie van het academisch ziekenhuis in Gent naar het effect van Alhydran gel-crème in vergelijking met siliconengel op huidocclusie en hydratatie (trans epidermal water loss (TEWL) en vochtgehalte van het stratum corneum) bij vrijwilligers en patiënten met genezen brandwonden.
- Een, eveneens in het academisch ziekenhuis in Gent lopende, prospectieve dubbelblinde RCT naar het effect van 4 verschillende crèmes op het ontstaan van littekens van de donorgebieden bij brandwond patiënten.

3.1.2 *Radiodermatitis*

In de search gericht op radiodermatitis werden 17 artikelen gevonden. Op basis van de abstract vielen vier artikelen af. Er zijn 13 artikelen full text bestudeerd waarvan één meta-analyse en zes klinische onderzoeken en vijf reviews. Na lezing vielen nog zeven artikelen af. In bijlage 2 is opgenomen waarom de verschillende studies niet zijn betrokken bij de beoordeling. Uit referenties is één systematische review van klinische onderzoeken toegevoegd.

3.1.3 *Hand-voetsyndroom*

In de search gericht op het hand-voetsyndroom werden twee artikelen gevonden. Op basis van de abstract vielen beide artikelen af.

De geselecteerde studies zijn weergegeven in tabellen 1, 2 en 3.

3.2 **Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies**

Er zijn geen (gerandomiseerde) vergelijkende klinische studies gevonden met de lokale toepassing van vochtinbrengende/verzachtende crème/gel op de relevante uitkomstmaten bij (brand) wonden of het hand-voetsyndroom.

De gevonden vergelijkende studies bij radiodermatitis zijn maximaal bewijsklasse B. In hoofdstuk 4 staan de resultaten van deze studies beschreven.

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in tabellen 1, 2 en 3.

3.3 Effectiviteit

Er is te weinig gepubliceerd bewijsmateriaal om een uitspraak te doen over de effectiviteit van lokale toepassing van vochtinbrengende/verzachtende crème/gel bij (brand)wonden, radiodermatitis of het hand-voetsyndroom.

3.4 Standpunten en richtlijnen

Er is één richtlijn gevonden. Deze betreft de behandeling van brandwonden. In referenties is een Duitse richtlijn voor de behandeling van hypertrofische littekens en keloïd gevonden.^{xxvii}

Na de search in augustus 2012 is nog een GCP rapport gepubliceerd door het Belgische KCE (2012) over preventie en behandeling van nevenwerkingen van chemotherapie en radiotherapie.^{xxviii}

De gevonden richtlijnen zijn weergegeven in bijlage 3.

Er zijn geen standpunten gevonden.

In het dossier van BAP Medical zijn twee behandelprotocollen opgenomen voor tweedegraads brandwonden en schaafwonden en enkele consensus statements van behandelcentra voor behandeling van radiodermatitis.

4 Bespreking

4.1 (brand)Wonden

Er zijn geen vergelijkende klinische studies gevonden met de lokale toepassing van vochtinbrengende (litteken)crèmes op de relevante uitkomstmaten bij (brand)wonden. Er zijn geen vergelijkende studies gevonden die specifiek de toepassing van Alhydran onderzoeken. Twee systematische reviews naar de toepassing van aloë vera bij brandwonden geven aan dat er kwalitatief goede studies dienen te komen om te bepalen of aloë vera een effectieve behandeling is bij brandwonden.

De conclusie van de Cochrane review van Dat et al. (2012) over de toepassing van aloë vera bij brandwonden, was dat aloë vera mucilage de genezing van brandwonden niet verbeterde vergeleken met zilver sulfadiazine (1 kleine studie [n=38] met RR: 1.41, 95% CI 0.70 – 2.85). Uit de review bleek dat er niet genoeg bewijs beschikbaar is van voldoende kwaliteit om het gebruik van aloë vera te ondersteunen als behandeling van acute en chronische wonden. De andere systematische review van Maenthasing et al. (2007) betrok vier (gerandomiseerde) vergelijkende studies in zijn review. Op basis van twee studies is een meta-analyse uitgevoerd waaruit naar voren kwam dat de groep behandeld met aloë vera 8.79 dagen eerder genezen waren dan de controlegroep (p=0.006). Daarbij zijn de studies van beperkte kwaliteit (beperkte beschrijving randomisatie, niet geblindeerd). Er zijn kwalitatief goede onderzoeken nodig om te bepalen of aloë vera effectief is bij de behandeling van brandwonden.

Wij zijn van mening dat er te weinig kwalitatief goede gepubliceerde studies zijn om een uitspraak te doen over de effectiviteit van lokale toepassing van vochtinbrengende (litteken)crèmes bij (brand)wonden.

4.2 Radiodermatitis

Er zijn geen vergelijkende studies gevonden die specifiek de toepassing van Alhydran onderzoeken. De gevonden publicaties met de lokale toepassing van vochtinbrengende (litteken)crèmes bij radiodermatitis zijn maximaal bewijsklasse B. De gevonden publicaties bestonden uit twee RCT's en enkele systematische reviews van ten minste één RCT. De RCT's voldeden niet aan alle kenmerken van een A2 studie.

Het lijkt dat het lokaal toepassen van vochtinbrengende/ verzachtende crèmes/gels, los van de specifieke samenstelling, een verlichtend effect kan hebben op de symptomen van radiodermatitis. In de gevonden studies en systematische reviews zijn populatie, toegepaste middelen en behandelregimes echter sterk wisselend. Daarnaast zijn de resultaten niet consistent. Een placebo effect kan niet worden uitgesloten.

Op basis van de literatuur is de effectiviteit van lokale toepassing van op aloë vera gebaseerde crème-gel, zoals Alhydran, ter preventie of behandeling van radiodermatitis niet eenduidig aangetoond.

4.3 Hand-voet syndroom

Er zijn geen vergelijkende klinische studies gevonden met de lokale toepassing van vochtinbrengende/verzachtende crèmes bij het hand-voetsyndroom. Er zijn geen vergelijkende studies gevonden die specifiek de toepassing van Alhydran onderzoeken.

Wij zijn van mening dat er te weinig gepubliceerde studies zijn om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van lokale toepassing van vochtinbrengende crème bij het hand-voet syndroom.

4.4 Richtlijnen/standpunten/protocollen

We hebben bekeken of er (inter)nationale richtlijnen of standpunten zijn waarin behandeling met dit middel is opgenomen. Deze aanvulling doen we onder andere om te bekijken of het een behandeling betreft waarover internationale consensus bestaat en dus wereldwijd volop in de praktijk wordt toegepast. Een andere reden is dat de onderbouwing die is opgenomen waarom de behandeling voor te schrijven (richtlijn) of een behandeling te vergoeden (standpunt) kan bijdragen aan onze beoordeling.

Er zijn geen richtlijnen of standpunten gepubliceerd waarin de behandeling met Alhydran wordt aanbevolen. Er is een Duitse richtlijn gevonden betreffende de behandeling van hypertrofische littekens en keloïd.^{xxvii} Hierin concludeert men dat een lokale behandeling in de vorm van zalven of crèmes niet wordt aanbevolen. Ook in een Belgische richtlijn wordt geconcludeerd dat het bewijsmateriaal te zwak is om een aanbeveling te doen over preventie of behandeling van radiodermatitis met aloë vera gel.^{xxviii}

In het dossier van BAP Medical BV zijn wel twee behandelprotocollen opgenomen voor tweedegraads brandwonden en schaafwonden, onder andere van het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis – Nederlands Kanker Instituut. Hierin is opgenomen dat na ongeveer twee weken de huid ingesmeerd dient te worden met Alhydran of een vette crème. In het algemeen is in een behandelprotocol geen (wetenschappelijke) onderbouwing opgenomen waarom voor deze middelen is gekozen. Ook in deze protocollen is geen onderbouwing opgenomen. Uit de protocollen leiden wij af dat de opstellers van het protocol van mening zijn dat er geen groot verschil in effectiviteit is tussen Alhydran en een 'vettige crème'.

In het dossier van BAP Medical BV zijn ook enkele consensus statements (van behandelcentra) voor behandeling van radiodermatitis graad I en II opgenomen. Hierin is opgenomen dat de standaardbehandeling een hydraterende indifferente crème, zoals cetomacrogol crème, is. Ze geven aan dat Alhydran een alternatief hiervoor is.

Er zijn ook enkele consensus statements van behandelcentra opgenomen voor het gebruik van Alhydran ter preventie en behandeling van littekenhypertrofie.

Wij achten het niet waarschijnlijk dat de niet-gerandomiseerde open label studie van het academisch ziekenhuis in Gent zal bijdragen aan de vraag of Alhydran een

effectieve behandeling is bij de genoemde indicaties vanwege de naar onze mening niet klinisch relevante uitkomstmaten die zijn gekozen in dit onderzoek en het onderzoek niet gerandomiseerd is.

Het andere lopende onderzoek, eveneens in het academisch ziekenhuis in Gent zal afhankelijk van de precieze opzet en uitvoering mogelijk wel bijdragen aan de beantwoording of Alhydran een effectieve behandeling is bij de genoemde indicaties.

4.5

Conclusie

Op grond van de beschikbare literatuur concluderen wij dat de effectiviteit van Alhydran niet is onderzocht in methodologisch goede klinische studies. We hebben ook een bredere literatuursearch naar de toepassing van vochtinbrengende (litteken)crèmes uitgevoerd. Alleen in het geval van behandeling van radiodermatitis hebben wij vergelijkende onderzoeken (niveau B) gevonden. In de gevonden studies en reviews zijn populatie, toegepaste middelen en behandelregimes echter sterk wisselend en de resultaten niet consistent. Er zijn geen richtlijnen of standpunten aangetroffen waarin de behandeling met Alhydran wordt aanbevolen. Er zijn weliswaar enkele behandelprotocollen en consensus statements beschikbaar, maar hieruit blijkt niet dat het een interventie betreft die al langer wordt toegepast en waarover internationaal consensus bestaat over de effectiviteit. Omdat er geen redenen zijn om met een lagere level of evidence genoeg te nemen (lager dan gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken, indien mogelijk geblindeerd) komen wij tot de conclusie dat de behandeling van Alhydran (of andere vochtinbrengende littekencrèmes) op dit moment niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Inhoudelijke consultatie

We achten het van belang dat deskundigen uit het veld de opgeschreven kennis toetsen en van commentaar voorzien. Daarom hebben wij deskundigen gevraagd het rapport nauwkeurig te lezen en aan te geven waar aanvullingen of verbeteringen nodig zijn voor een objectieve weergave van de feiten. Ook hebben we gevraagd of we relevante studies en/of literatuur hebben gemist. De volgende organisaties zijn inhoudelijk geconsulteerd:

- * Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie (NVDV);
- * Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO);
- * Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC);
- * Nederlandse Internisten Vereniging (NIV).

Van de NVDV en de NVPC hebben we een reactie ontvangen. Een samenvatting van deze reacties is hieronder opgenomen. De volledige reacties zijn als bijlage bij het hoofd rapport 'Alhydran (Bap Medical BV)' (volgnummer 2013080407) opgenomen.

5.1 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Na uitvoerige bestudering van de achtergrondrapportage en het consultatiedocument is de NVDV van mening dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om dit product toe te laten tot de basisverzekering. De NVDV is van mening dat er een uitgebreide literatuursearch is verricht, maar de zoekterm 'wound' zou nog kunnen worden toegevoegd in verband met preventie van chronische wonden bij perkamenthuid en pijnlijke en jeukende chirurgische littekens. De NVDV heeft nog twee referenties^{xxix, xxx} van relevante systematische reviews bijgevoegd. De NVDV geeft aan dat het toevoegen van de zoekterm en het toevoegen van deze twee referenties niet tot een andere conclusie zal leiden. De NVDV deelt de conclusie dat Alhydran nog niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

- Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, et al. The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: a systematic review. *Burns*. 2007 Sep; 33(6):713-8.
- Dat AD, Poon F, Pham KB, et al. Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Chochrane database* 2012.

5.2 Nederlandse Vereniging van Plastische Chirurgie (NVPC)

De NVPC heeft kennisgenomen van de uitgebreide en goedverzorgde rapportage van het CVZ. De expertise van de NVPC betreft met name de indicaties:

- preventie en behandeling van pruritis en littekens bij brandwonden;
- nazorg bij pijnlijke en jeukende chirurgische littekens.

Naar de mening van de NVPC zijn geen relevante studies gemist en lijken de artikelen goed geïnterpreteerd. De studies hebben een beperkt wetenschappelijk niveau.

6 Standpunt stand van wetenschap & praktijk

6.1 Conclusie stand van wetenschap & praktijk

Alhydran en andere vochtinbrengende (litteken)crèmes voldoen niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de volgende indicaties:

- Preventie en behandeling van pruritus en littekens bij brandwonden;
- Behandeling van radiodermatitis 1^{ste} en 2^{de} graad;
- Preventie van hand-voetsyndroom bij chemotherapie;
- Preventie van chronische wonden bij perkamenthuid na chronische wonden;
- Nazorg bij pijnlijke en jeukende chirurgische littekens.

De Wetenschappelijke Advies Raad is in oktober/november 2013 schriftelijk geraadpleegd en heeft deze achtergrondrapportage akkoord bevonden.

Bijlage 1: Overzicht geselecteerde studies

Tabel 1 Overzicht geselecteerde studies

Preventie en behandeling van pruritus en littekens van de huid bij (brand)wonden na sluiting

| Eerste auteur, Jaar van publicatie | Type Onderzoek, follow-up duur | Aantal patiënten | Interventie en vergelijkende behandeling | Indicatie | Relevante uitkomstmaten | Resultaten | Commentaar ¹² | Risk of bias ¹³ | Bewijsklasse ¹⁴ |
|------------------------------------|--------------------------------|--|---|-------------|--|---|--------------------------|---|----------------------------|
| Maenthaisong 2007 | SR | 371 (4 studies, waarvan 2 RCT's, 1 vergelijkende studie en één vergelijkende studie waarin randomisatie niet beschreven was) | Aloë vera vs. conventionele behandelingen zoals vaseline gaas of sulfadiazine crème of framucetin crème | Brandwonden | Tijd tot wond genezen is of % succes genezen brandwond | Meta-analyse time to wound healing (2 studies) 8.79 dagen sneller dan controlegroep (95% CI: 2.51, 15.07 days; p=0.006). De andere 2 studies: 95% succesrate versus 83% controlegroep. Dag 5: 2.7 (+/- 0.62 versus 1.29 (+/- 0.17) controle en dag 8: 5.84 (+/- 0.027) en 3.95 (+/- 0.33) controle. | | Hoog, niet gerandomiseerd of randomisatie niet beschreven, patiënten waren eigen controle. Geen van de studies gaf aan of evaluator geblindeerd was, zeker gezien de subjectieve uitkomstmaat | A/B |

¹² Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

¹³ Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

¹⁴ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

| | | | | | | | | |
|----------|----|-----------------|---|--------------|--|--|--------------|-----|
| Dat 2012 | SR | 347 (5 studies) | Aloë vera vs. silver sulfadiazine of framycetin crème | Brandwonden, | Tijd tot genezing en % van patiënten dat volledig geneest. | <p>Brandwonden: 1) met aloë vera 12,9 dagen sneller (18 dagen) ivm framycetin. 2) na 19 dagen 100% van aloë vera volledig genezen itt 80% met sulfadiazine. RR 1.24, (95% CI 1.03 to 1.50), mean wound healing time 15.9 +/- 2 dagen aloë vera versus 18.73 +/- 2.65 in sulfadiazine. Patienten die niet waren genezen waren uitgesloten van deze analyse. 3) 5% genezen in aloë vera itt 39% van sulfadiazine (follow up niet vermeld), niet significant. RR 1.41 95% (ci 0.70 to 2.85).</p> | Unclear risk | A/B |
|----------|----|-----------------|---|--------------|--|--|--------------|-----|

Tabel 2 Overzicht geselecteerde studies

Behandeling van radiodermatitis 1ste en 2de graad

| Eerste auteur, Jaar van publicatie | Type Onderzoek, follow-up duur | Aantal patiënten | Interventie en vergelijkende behandeling | Indicatie | Relevante uitkomstmaten | Resultaten | Commentaar ¹⁵ | Risk of bias ¹⁶ | Bewijsklasse ¹⁷ |
|------------------------------------|------------------------------------|--|--|---|-------------------------|---|--|---|----------------------------|
| Richardson 2005 ^{xxxi} | Systematische review | Resultaten niet gecombineerd vanwege variatie in patiënten populatie (1 kinderen, 4 volwassenen), interventies (behandelmodaliteit en) en uitkomstmaten (verschillende schalen, beoordeling door verpleging/patiënt) | Aloë vera gel vs andere crème/gel, placebo of geen behandeling. | Door bestraling geïnduceerde huidreacties bij kankerpatiënten | Radiodermatitis (graad) | Vijf gepubliceerde RCT's (Bosley 2003, Heggie 2002, Olsen 2001, Williams 1996 {Burk 1993}) Waarvan 3 vergelijkend met geen behandeling of placebo) | Conclusie van auteurs: Er is geen bewijsmateriaal uit klinisch onderzoek dat suggereert dat locale toepassing van aloë vera gel effectief is bij preventie of beperken van bestraling geïnduceerde huidreacties bij kankerpatiënten. | Patiënten waren veelal hun eigen controle en blinding onduidelijk en/of kleine studies. | Gebaseerd op B |
| Kassab 2009 ^{xxvii} | Systematisch review / meta-analyse | N=402 (3 studies) | Homeopathische middelen vs placebo, andere actief middel, gebruikelijke behandeling of geen behandeling. | Nadelige effecten van behandelingen van kanker | | Drie RCT's (van 8) gericht op effecten van radiotherapie. Hiervan 1 studie [Pommier 2004] met laag risico op bias over lokale (zalf) therapie bij 254 | Auteurs concluderen dat voorlopige data de werkzaamheid van calendula als profylaxe voor acute radiodermatitis ondersteunen. | Patiënten gemotiveerd (geur) niet geblijnd in de betreffende studie [Pommier 2004] | Gebaseerd op 1 A/B studie. |

¹⁵ Inclusief opmerkingen over beoordeling van kwaliteit van de studie met name bij niet vergelijkende studies.

¹⁶ Te bepalen aan de hand van vragenlijst/tabellen (volgnr. 2010019636). Kans op vertekening in de resultaten: hoog, laag, onduidelijk.

¹⁷ Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

| Eerste auteur, Jaar van publicatie | Type Onderzoek, follow-up duur | Aantal patiënten | Interventie en vergelijkende behandeling | Indicatie | Relevante uitkomstmaten | Resultaten | Commentaar ¹⁵ | Risk of bias ¹⁶ | Bewijsklasse ¹⁷ |
|------------------------------------|--------------------------------|------------------|--|---|---|---|--|---|----------------------------|
| Pinnix 2012 ^{xxviii} | RCT (fase III) | N=74 | Hyaluron zuur emulsie vs controle (petreolatum) gel (best supportive care) | Graad 2 radiodermatitis of hoger bij bestraling van borstkankerpatiënten. | Gradering dermatitis, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) ¹⁸ | Bij hyaluronzuur significant meer dermatitis graad 2 of hoger dan bij controle gel; 61,5% (40/65) vs. 47,7% (31/65) | Studie voortijdig afgesloten bij 74 patiënten (van 92 geplande). Conclusie van auteurs is dat er geen voordeel gevonden is van de toepassing van hyaluronzuur gel ter voorkoming van graad 2 of hoger radiodermatitis. | Patiënten waren eigen controle. Behandelaars en beoordelaars geblindeerd. Studie voortijdig afgebroken. | B |
| Ribet 2008 ^{xxix} | Open label RCT | N=69 | Avène bron water gel [99% bronwater] (n=35) vs. trolamine creme (n=34). | (Preventie van) Radiodermatitis bij borstkanker (n=61), hoofd-hals kanker (n=8) | Tekenen van radiodermatitis. Secundair: incidentie pruritus en pijn. | Eerste objectieve radiodermatitis tekenen mediaan na 31 dagen (gel) vs, 29 dagen (controle). Mediane | Profylactische toepassing. Auteurs concluderen dat de werkzaamheid van de gel vergelijkbaar is met controle | Hoog. Open label studie (niet geblindeerd). | B |

¹⁸ descriptive terminology and multimodality grading system for reporting the acute and late effects of cancer treatment that can be used for uniform reporting of adverse events (incl. radiation dermatitis)

| Eerste auteur, Jaar van publicatie | Type Onderzoek, follow-up duur | Aantal patiënten | Interventie en vergelijkende behandeling | Indicatie | Relevante uitkomstmaten | Resultaten | Commentaar ¹⁵ | Risk of bias ¹⁶ | Bewijsklasse ¹⁷ |
|------------------------------------|--------------------------------|------------------|--|---|-------------------------|--|---|---|---------------------------------|
| | | | | | | incidentie pruritus 46 dagen vs. 27 dagen, pijn 44 vs. 22 dagen. | (crème) profylaxe van radiodermatitis. Pruritus werd significant langer uitgesteld in de gel groep. | | |
| Chargari 2009 ^{xxxv} | Literatuur review | | Preventieve behandelingen waaronder aloë vera. | Preventie van radiodermatitis | Gradering dermatitis | Auteurs concluderen dat geen voordeel is aangetoond van het profylactisch toepassen van aloë vera | | Waarschijnlijk niet systematisch. Zoekcriteria niet gemeld. | Gebaseerd op voorname lijk B |
| Feily 2009 ^{xxxvi} | Systematische review | | Aloë vera producten | Dermatologische problemen waaronder radiodermatitis | Niet aangegeven | Wat betreft radiodermatitis is de conclusie van de auteurs: Lokale toepassing van aloë vera biedt geen effectieve preventie tegen radiodermatitis | Algemene conclusie is dat klinische effectiviteit van toepassing van aloë vera producten bij diverse dermatologische problemen niet voldoende en diepgaand is onderzocht. | Systematisch maar zoekcriteria niet gemeld. | Gebaseerd op AZ (1), B (1) en C |
| McQuestion 2006 ^{xxxvii} | Literatuur review | | Lokale, waaronder aloë vera en calendula crème) of orale middelen. | Preventie en behandeling van radiodermatitis | Gradering | Conclusie auteurs is dat er onvoldoende bewijs is om specifieke lokale of orale middelen aan te bevelen voor preventie of behandeling van radiodermatitis. | | Waarschijnlijk niet systematisch. Zoektermen niet gemeld. | Gebaseerd op B |

Tabel 3 Overzicht geselecteerde studies

Preventie van hand-voetsyndroom bij chemotherapie

Er zijn geen relevante klinische studies gevonden.

Bijlage 2: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

Werkzaamheid van Alhydran

Indicaties: radiodermatitis, wondgenezing, preventie van jeuk en littekens bij brandwonden, preventie van hand-voetsyndroom na chemotherapie
Searchdatum: 22-08-2012

Medline (Pubmed)

De zoekterm Alhydran geeft geen resultaat in Medline.

Jeuk en littekens bij brandwonden

(aloe[tiab] OR aloe[mesh] OR silicones[tiab] OR silicone[tiab] OR silicones[mesh] OR emollient[tiab] OR emollients[tiab] OR moisturizers[tiab] OR moisturizer[tiab] OR gel[tiab] OR gels[tiab] OR phytotherapy[mesh])
AND
("pruritus"[MeSH] OR "pruritus"[tiab] OR "cicatrix"[MeSH] OR "cicatrix"[tiab] OR "scars"[tiab])
AND
("burns"[MeSH] OR "burns"[tiab])
Limits: Publication date from 2006/01/01, Clinical Trial, Comparative Study, Randomized Controlled Trial, Practice Guideline, Meta-Analysis

Clinical Trials

- 1 Armendariz-Borunda J, Lyra-Gonzalez I, Medina-Preciado D, et al. A controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of pathological skin scarring caused by burns in pediatric patients. *Ann Plast Surg* 2012; 68(1): 22-8.
Pub. type: Comparative Study Controlled Clinical Trial Journal Article **geëxcludeerd**: pirfenidone is farmacologisch actieve stof.
- 2 Steintraesser L, Flak E, Witte B, et al. Pressure garment therapy alone and in combination with silicone for the prevention of hypertrophic scarring: randomized controlled trial with intraindividual comparison. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128(4): 306e-13e.
Pub. type: Comparative Study Journal Article Randomized Controlled Trial **geëxcludeerd**: geen toepassing van gel/crème anders dan siliconen.
- 3 Ahuja RB, Gupta R, Gupta G, et al. A comparative analysis of cetirizine, gabapentin and their combination in the relief of post-burn pruritus. *Burns* 2011; 37(2): 203-7.
Pub. type: Journal Article Randomized Controlled Trial **geëxcludeerd**: onderzoek naar geneesmiddelen
- 4 Van der Wal MBA, van Zuijlen PP, van de Ven P, et al. Topical silicone gel versus placebo in promoting the maturation of burn scars: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(2): 524-31.
Pub. type: Comparative Study Journal Article Randomized Controlled Trial **geëxcludeerd**: geen toepassing van gel/crème anders dan siliconen.
- 5 Li-Tsang CWP, Zheng YP, Lau JCM. A randomized clinical trial to study the effect of silicone gel dressing and pressure therapy on posttraumatic hypertrophic scars. *J Burn Care Res* 2010; 31(3): 448-57.
Pub. type: Journal Article Randomized Controlled Trial **geëxcludeerd**: geen toepassing van gel/crème anders dan siliconen.

- 6 Karagoz H, Yuksel F, Ulkur E, et al. Comparison of efficacy of silicone gel, silicone gel sheeting, and topical onion extract including heparin and allantoin for the treatment of postburn hypertrophic scars. *Burns* 2009; 35(8): 1097-103.
Pub. type: Comparative Study Journal Article Randomized Controlled Trial **geëxcludeerd**: toepassing van gel/crème met actieve ingrediënten
- 7 Harte D, Gordon J, Shaw M, et al. The use of pressure and silicone in hypertrophic scar management in burns patients: a pilot randomized controlled trial. *J Burn Care Res* 2009; 30(4): 632-42.
Pub. type: Journal Article Randomized Controlled Trial **geëxcludeerd**: geen toepassing van gel/crème anders dan siliconen.
- 8 Momeni M, Hafezi F, Rahbar H, et al. Effects of silicone gel on burn scars. *Burns* 2009; 35(1): 70-4.
Pub. type: Journal Article Randomized Controlled Trial **geëxcludeerd**: geen toepassing van gel/crème anders dan siliconen.
- 9 Li-Tsang CWP, Lau JCM, Choi J, et al. A prospective randomized clinical trial to investigate the effect of silicone gel sheeting (Cica-Care) on post-traumatic hypertrophic scar among the Chinese population. *Burns* 2006; 32(6): 678-83.
Pub. type: Journal Article Randomized Controlled Trial **geëxcludeerd**: geen toepassing van gel/crème anders dan siliconen.
- Reviews**
- 1 Juckett G and Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *Am Fam Physician* 2009; 80(3): 253-60.
Pub. type: Journal Article Review **geëxcludeerd**: geen systematische evaluatie
- 2 Bloemen MCT, van der Veer WM, Ulrich MMW, et al. Prevention and curative management of hypertrophic scar formation. *Burns* 2009; 35(4): 463-75.
Pub. type: Journal Article Review **geëxcludeerd**: geen systematische evaluatie
- 3 Brooks JP, Malic CC, Judkins KC. Scratching the surface--Managing the itch associated with burns: a review of current knowledge. *Burns* 2008; 34(6): 751-60. Pub. type: Journal Article Review **geëxcludeerd**: geen systematische evaluatie
- 4 Berman B, Viera MH, Amini S, et al. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children. *J Craniofac Surg* 2008; 19(4): 989-1006. Pub. type: Journal Article Review **geëxcludeerd**: geen systematische evaluatie

radiodermatitis

(aloe[tiab] OR aloe[mesh] OR silicones[tiab] OR silicone[tiab] OR silicones[mesh] OR emollient[tiab] OR emollients[tiab] OR moisturizers[tiab] OR moisturizer[tiab] OR gel[tiab] OR gels[tiab] OR phytotherapy[mesh])
AND
(radiodermatitis[mesh] OR radiodermatitis[tiab] OR (radiat*[tiab] AND dermatit*[tiab]))
Limits: vanaf 2006

Meta-analyse

- 1 Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, et al. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD004845. Pub. type: Journal Article Meta-Analysis Review

Clinical trials

- 1 Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, et al. Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4): 1089-94. Pub. type: Clinical Trial, Phase III Journal Article Randomized Controlled Trial
- 2 Becker-Schiebe M, Mengs U, Schaefer M, et al. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis : results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011; 187(8): 485-91.
Pub. type: Comparative Study Controlled Clinical Trial Journal Article **geëxcludeerd**: niet gerandomiseerd

- 3 Kirova YM, Fromantin I, De Rycke Y, et al. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol* 2011; 100(2): 205-9. **geëxcludeerd:** geen toepassing van gel/crème zonder actieve stof
Pub. type: Clinical Trial, Phase III Journal Article Randomized Controlled Trial
- 4 Ribet V, Salas S, Levecq JM, et al. [Interest of a sterilised anti-burning gel in radiation dermatitis: results of a comparative study]Interet d'un gel sterile anti-brulure dans les radiodermites : resultats d'une etude comparative. *Ann Dermatol Venerol* 2008; Spec No 1, 5-10.
Pub. type: English Abstract Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial
- 5 Macmillan MS, Wells M, MacBride S, et al. Randomized comparison of dry dressings versus hydrogel in management of radiation-induced moist desquamation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3): 864-72.
actieve stof. Pub. type: Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial
- 6 Merchant TE, Bosley C, Smith J, et al. A phase III trial comparing an anionic phospholipid-based cream and aloe vera-based gel in the prevention of radiation dermatitis in pediatric patients. *Radiat Oncol* 2007; 2, 45. Pub. type: Journal Article
geëxcludeerd: niet gerandomiseerd

Reviews

- 1 Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician* 2010; 82(4): 381-8, 394.
Pub. type: Journal Article Review. **geëxcludeerd:** geen systematische evaluatie
- 2 Benomar S, Boutayeb S, Lalya I, et al. [Treatment and prevention of acute radiation dermatitis] Traitement et prevention des radiodermites aiguës. *Cancer Radiother* 2010; 14(3): 213-6. Pub. type: English Abstract Journal Article Review **geëxcludeerd:** geen systematische evaluatie
- 3 Chargari C, Fromantin I, Kirova YM. [Importance of local skin treatments during radiotherapy for prevention and treatment of radio-induced epithelitis] Interet des applications cutanees en cours de radiotherapie pour la prevention et le traitement des epithelites radio-induites. *Cancer Radiother* 2009; 13(4): 259-66. Pub. type: English Abstract Journal Article Review
- 4 Feily A and Namazi MR. Aloe vera in dermatology: a brief review. *G Ital Dermatol Venerol* 2009; 144(1): 85-91. Pub. type: Journal Article Review
- 5 McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs* 2006; 22(3): 163-73. Pub. type: Journal Article Review

overige studies

- 1 Modesto A, Modesto A, Faivre JC, et al. [Evaluation and management of acute radiation dermatitis.] Evaluation et prise en charge de la toxicite cutanee en cours de radiotherapie. *Cancer Radiother* 2012; aheadofprint jul 18.
Pub. type: JOURNAL ARTICLE **geëxcludeerd:** geen systematische evaluatie
- 2 Uzaraga I, Gerbis B, Holwerda E, et al. Topical amitriptyline, ketamine, and lidocaine in neuropathic pain caused by radiation skin reaction: a pilot study. *Support Care Cancer* 2012; 20(7): 1515-24.
Pub. type: Journal Article **geëxcludeerd:** geen toepassing van gel/crème
- 3 Perez YL, Medina JA, Perez IL, et al. Prevention and treatment of radiodermatitis using a non-adhesive foam dressing. *J Wound Care* 2011; 20(3): 130-5.
Pub. type: Journal Article **geëxcludeerd:** geen toepassing van gel/crème
- 4 MacBride SK, Wells ME, Hornsby C, et al. A case study to evaluate a new soft silicone dressing, Mepilex Lite, for patients with radiation skin reactions. *Cancer Nurs* 2008; 31(1): E8-14.
Pub. type: Journal Article **geëxcludeerd:** geen toepassing van gel/crème
- 5 Aistars J and Vehlow K. Radiation dermatitis. *Oncology (Williston Park)* 2007; 21(8 Suppl): 41-3.
Pub. type: Case Reports **geëxcludeerd:** geen vergelijkende studie

Hand-voetsyndroom

(aloe[tiab] OR aloe[mesh] OR silicones[tiab] OR silicone[tiab] OR silicines[mesh] OR emollient[tiab] OR emollients[tiab] OR moisturizers[tiab] OR moisturizer[tiab] OR gel[tiab] OR gels[tiab] OR phytotherapy[mesh])
AND
("Hand-Foot Syndrome"[Mesh] OR ("Hand-foot-syndrome"[tiab] OR (Palmoplantar[tiab] AND Erythrodysesthes*[tiab]) OR (Acral[tiab] AND Erythema[tiab]))

1. Hueso L, Sanmartin O, Nagore E, et al. [Chemotherapy-induced acral erythema: a clinical and histopathologic study of 44 cases] Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clinico e histopatologico de 44 casos. Actas Dermosifiliogr 2008; 99(4): 281-90.
Pub. type: English Abstract Journal Article
2. Kern E, Schmidinger M, Locker GJ, et al. [Management of capecitabine-induced hand-foot syndrome by local phytotherapy] Management des Capecitabin induzierten Hand-Fuss-Syndroms durch lokale Phytotherapie. Wien Med Wochenschr 2007; 157(13-14): 337-42.
Pub. type: Comparative Study

Lopende studies

Measurement and Comparison of the Occlusive and Hydrating Capacity of Three Silicone Gels and One Gel Cream. NCT01413789. Gent.
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01413789>

Aruba Aloe Formula F-BC-096 in the Treatment of Split Thickness Donor Site After Wound Closure. NCT01213420. Gent.
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01213420>

Update 19-04-2013

Jeuk en littekens bij brandwonden

1. Ahuja RB and Gupta GK. A four arm, double blind, randomized and placebo controlled study of pregabalin in the management of post-burn pruritus. Burns 2013; 39: 24-9. Pub. type: Journal Article
geëxcludeerd: toepassing geneesmiddel

radiodermatitis

1. Di Franco R, Sammarco E, Calvanese MG, et al. Preventing the acute skin side effects in patients treated with radiotherapy for breast cancer: the use of corneometry in order to evaluate the protective effect of moisturizing creams. Radiat Oncol 2013; 8: 57.
Pub. type: Journal Article
geëxcludeerd: andere doelstelling dan bewijzen effectiviteit
2. Iervolino V, Di Costanzo G, Azzaro R, et al. Platelet gel in cutaneous radiation dermatitis. Support Care Cancer 2013; 21: 287-93.
Pub. type: Journal Article
geëxcludeerd: geen toepassing van gel/crème zonder farmacologisch bestanddeel
3. Modesto A, Faivre JC, Granel-Brocard F, et al. [Evaluation and management of acute radiation dermatitis]
Pub. type: English Abstract
geëxcludeerd: beschrijvend artikel Journal Article

Hand-voet-syndroom

Enkel 2 artikelen in het Japans

Bijlage 3: Overzicht van standpunten

| Organisatie | Aanbevelingen | Datum |
|---|---|--------------|
| European Burns Association | EBA practice guidelines for burn care | 2011 |
| Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ¹⁹ | Eine rein topische Anwendung in Form von Cremes oder Salben wird nicht empfohlen. | 2012 |
| GCP KCE 2012 | Het bewijsmateriaal is te zwak om een aanbeveling te doen over preventie of behandeling van radiodermatitis met aloë vera gel | Dec 2012 |

¹⁹ Therapie pathologischer Narben (hypertrophe Narben und Keloide) AWMF-Register Nr. 013/030 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-030l_S1_Pathologische_Narben_2012-04.pdf

Bijlage 4: Informatie uit het fabrikantendossier BAP Medical

Brandwonden:

BAP geeft aan dat Alhydran bij brandwonden de jeuk vermindert, verbetert de kwaliteit van het litteken onmiddellijk na wondsluiting verbetert en preventief werkt op nieuwe huidbeschadigingen door verbeterde hydratatie en herstel van de elasticiteit van de huid.

Alhydran kan gebruikt worden voor de behandeling van de zeer droge en kwetsbare huid rondom chronische wonden, het kan niet gebruikt worden op open wonden. Behandeling met Alhydran verbetert de elasticiteit en verlaagd de kwetsbaarheid van de omliggende huid en wondranden bij het aanbrengen en verwijderen van verbanden, Daardoor wordt de oorzaak van nieuwe wonden in de omgeving van de bestaande wond geminimaliseerd en kan de wond op zijn geheel sneller dichtgemaakt worden.

BAP stelt dat uit studies onder Europese brandwondencentra (2008) en het rapport van de Gezondheidsraad 'Medische producten: nieuw en nodig!' (2011) blijkt dat er een grote behoefte bestaat aan een product dat het probleem van pruritus (ernstige jeuk) bij patiënten met brandwonden aanpakt. Op basis van ervaringen en eerste studies zien brandwondencentra Alhydran als een veelbelovende oplossing bij pruritus, trekkende littekens en roodheid bij ernstige brandwonden. Bovendien zien brandwondencentra Alhydran als een therapie met zeer beperkte kosten in vergelijking tot siliconentherapie en dat de vroege inzet van Alhydran de stap naar siliconen kan beperken en/of voorkomen.

In België zou Alhydran worden vergoed bij patiënten met brandwonden in medisch-specialistische centra. Bij het dossier is ter ondersteuning van de aanvraag een brief van de vereniging van mensen met brandwonden gevoegd. Daarin staat dat Alhydran wordt gezien als een veelbelovende (op basis van ervaringen en eerste case studies), relatief goedkope, interventie bij het verminderen van jeukklachten en trekkende littekens na ernstige brandwonden.

Radiodermatitis:

Alhydran herstelt volgens BAP de elasticiteit van de huid na bestralingen en vermindert jeuk, roodheid en chronische droogheid waardoor kwetsbare zones van het lichaam beter herstellen.

BAP geeft aan dat radiotherapeutische centra meerwaarde zien van Alhydran bij de preventie van radiodermatitis 1^{ste} en 2^{de} graad en bij de preventie van open wonden ten gevolge van radiotherapie.

Hand-voet syndroom bij chemotherapie

Reductie van de dosis cytostatica wordt momenteel als enige mogelijkheid gezien bij de behandeling van hand-voet syndroom. Wellicht kan inzet van Alhydran voorkomen dat de dosis moet worden aangepast, aldus BAP.

Oncologische centra zien Alhydran als veelbelovend bij de preventie van het Hand-voet syndroom ten gevolge van chemotherapeutische behandelingen.

Afgeronde preliminaire klinische en case studies zoals opgenomen in het fabrikantendossier:

- Monstrey S, Hoeksema H. Study on the evolution of itching, redness and flexibility in the after care of burn patients. University hospital Ghent dep. Plastic surgery, burn centre. Pre-pilot study 2007 (n=200);
- Van Kempen H. Itching is there a remedy? Rotterdam general hospital, burn centre. Case cohort study 2007 (n=51);
- Ziegenthaler H. Effect of scar treatment products on unpleasant physical manifestations in patients suffering from extensive burn scarring. Moritz clinic, burns rehabilitation centre. Case cohort study 2012 (n=75);
- Giovannini U. Case cohort study on the use of Alhydran in the after care of keloid scars treated by means of cryoshape therapy. HHM Metz/Nancy. Case cohort study 2010 (n=12);
- Case study on old scald scar. Ankara Turkey. Case study 2008 (n=1);
- Case study on flame burn. UZ Ghent Belgium. Case study 2007 (n=1);
- Vulnerable skin around chronic wounds. ZNA Antwerp Belgium. Case study 2007 (n=1);
- Second degree burn after fireworks incident. Oranjestad Aruba. Case study 2008 (n=1);

- Donor site treated with Suprathel and Alhydran. UZ Ghent Belgium. Case study 2007 (n=1);
- Radiotherapie aftercare. Huisartsenpost Zwolle&Vechtstreek Zwolle. Case study 2009 (n=1);
- Treatment of radiation area during an after radiation therapy. NKI/Antoni van Leeuwenziekenhuis Amsterdam. Case study 2009 (n=1);
- Treatment of erosive skin during local treatment with 5-Fluocaril. Twente hospital group Hengelo. Case study 2009 (n=1).

Klinische studies in uitvoering:

- Aruba Aloe formula F-BC-096 in the treatment of split thickness donor site after wound closure. UZ Ghent Belgium. Double blind, multicentre RCT completed 6/2012 (n=60);
- Vergelijking van het werkingsmechanisme van Alhydran tov 3 siliconengels en 4 siliconenverbanden. UZ Gent. RCT completed 03/2012 (n=48);
- The impact of Alhydran in the optimising of the after care for burn patients. Moritz clinic Bad Klosterlausnitz Germany. 360o QOL study completed 2012 (n=150);
- Reduction of scars due to caesarians. HHM Metz. RCT completed 2013 (n=60);
- Pilot study to determine the utility of a VAS to assess patient's experience of radiation dermatitis whilst on treatment with Alhydran cream. NKI/AvL Amsterdam. Prospective pilot study completed 2010 (n=30);
- Study on the use of Alhydran in the prevention and treatment of radiodermatitis. St Luke's hospital Cork Ireland. Completed 12/2012 (n=20).

Behandelduur:

In een bijlage bij een mailbericht aan het CVZ (d.d. 14 april 2010 volgnummer 2010052495) geeft de fabrikant aan dat Alhydran is te gebruiken bij:

- Brandwonden, littekenbehandelingen, donorsites. Brandwonden zijn bij uitstek chronische wonden die maanden tot jaren behandeling vereisen.
- Radiotherapie nazorg. Radiotherapienazorg beslaat een periode van minimaal 3 maanden, doch meestal langer.
- Nazorg chemotherapie. Chemotherapienazorg neemt een periode van minimaal 6 maanden tot meer dan één jaar in beslag.

Werkingsmechanisme

Alhydran heeft naast een groot afdekkend vermogen tevens een vochtinbrengende werking op de huid. Alhydran heeft in de rijpingsfase van de wond primair een afdekkende werking. Door de waterafstotende laag wordt Trans Epidermal Water Loss (vochtverlies) voorkomen. Uit metingen in het Universitair ziekenhuis te Gent blijkt Alhydran vergelijkbaar met siliconengels. Daarnaast zorgen de polysacchariden voor toevoegen van vocht. Maturing van het litteken zal beter verlopen met als resultaat minder hypertrofie en een stabiel litteken.

Doelgroepen en aantallen patiënten voor de toepassing van Alhydran zijn:

- Brandwondenpatiënten (BAP schat in dat jaarlijks 12757 patiënten in aanmerking komen voor Alhydran);
- Traumapatiënten na uitgebreide weke delen effecten;
- Radiotherapiepatiënten en chemotherapiepatiënten (BAP schat dat 33-50% van de radiotherapiepatiënten [51506 in 2010] last heeft van jeuk, extreme droogheid en verlies aan stevigheid en elasticiteit van de huid heeft, exacte cijfers over HVS bij chemotherapiepatiënten zijn moeilijk te achterhalen maar geschat bij 10% van patiënten die oncolytica krijgen [59817 in 2009]);
- Patiënten met chronische wonden (BAP schat dat 10% van het aantal patiënten met chronische wonden [ongeveer 205000 per jaar] huidproblemen [droogheid, kwetsbaarheid, erytheem, jeuk] heeft;
- Patiënten met (ernstig) jeukende en trekkende chirurgische littekens (BAP schat, op basis van schattingen van het aantal invasieve plastisch-chirurgische operaties, aantal littekens van keizersnede en aantal littekens ten gevolge van borstoperaties bij borstkanker, dat jaarlijks tussen de 7660 en 11030 patiënten voor Alhydran in aanmerking komen).

Doel van de behandeling is:

- Verbeteren van de huidspanning / elasticiteit van de huid.
- Sneller verdwijnen van de roodheid / droogheid van littekens.
- Vermindering van de jeuk.

Symptomen

- Een te geringe elasticiteit van de huid bij brandwonden patiënten, radiodermatitis patiënten en hand-voet syndroom patiënten kan een verminderde beweeglijkheid van gewrichten geven en verminderde kwaliteit van leven (pijn, ADL problemen). Een droge huid is minder flexibel en scheurt makkelijker. De huid is vatbaarder voor bacteriologische infecties.

- Jeuk of pruritus is een probleem bij brandwonden patiënten in de periode na de wondsluiting. Het kan de revalidatie vertragen en de levenskwaliteit negatief beïnvloeden.

- Radiodermatitis kan optreden bij radiotherapie. Erytheem is meestal de eerste zichtbare verschijning.

Gradering van radiodermatitis:

Radiodermatitis graad 1: erytheem, irritatie

Radiodermatitis graad 2: droge desquamatie, pijn

Radiodermatitis graad 3: vochtige epidermolyse

- Huidreacties, zoals het hand-voet syndroom (palmar-plantar erythrodysesthesia), kunnen optreden bij chemotherapie (5FU, capecitabine, doxorubicine [Caelyx]). Andere huidproblemen die kunnen optreden bij chemotherapie zijn: hyperpigmentatie, erytheem, dermatitis, gevoeligheid. Gradering van HVS (WHO):

Graad I: dysesthesie of paresthesie

Graad II: pijnloze zwelling of erytheem. Last bij vasthouden van voorwerpen en bij wandelen.

Graad III: pijnlijk erytheem en zwelling

Graad IV: afschilfering, ulceratie, blaarvorming, ernstige pijn.

Neveneffecten

BAP heeft in juni 2007 Alhydran laten analyseren op mogelijke kansen voor allergieën door het UZ Leuven. Het totaal aantal vastgestelde allergieën ligt onder de 1%. (dossier BAP)

(Wetenschappelijke) onderbouwing door Bap Medical

BAP stelt dat uit studies naar voren komt dat Alhydran vanuit klinisch (en economisch) opzicht meerwaarde heeft. Uit eerste testen in het universitair ziekenhuis te Gent blijkt dat Alhydran qua afdekkende en vochtbehoudende functie minimaal een gelijke effectiviteit heeft als siliconenverbanden en siliconengels. Publicatie van andere studies, zoals de multicenter RCT waarin Alhydran vergeleken wordt met de meest gebruikte cosmetische producten (NCT01213420), werden later in 2012 verwacht.

Bap medical is van mening dat een dubbelblinde RCT waarin Alhydran wordt vergeleken met bestaande (goed werkende) druktherapie ethisch niet haalbaar is (dossier BAP). Bap Medical is daarom van mening dat moet worden teruggevallen op 4 bestaande studies (2 x UZ Gent, 1x BWC Rotterdam; 51 brandwondenpatiënten met jeuk 3 maanden vervolgd. Gemiddelde VAT NRS score van 6,7 bij start nam af tot 2,4 na 3 maanden. Conclusie is dat Alhydran effectief is in de reductie van jeuk. [van Kempen HJ, Oen IMM. Itching is there a remedy? A pilotstudy with rehydration gel-creme in burnpatients. EBA 2007 Abstractbook:86] en 1x Moritz Klinik Bad Klosterlausnitz).

In de consensus statements van het Medisch Centrum Alkmaar en het NKI /AvL wordt de rol van Alhydran in de behandeling van radiodermatitis graad 1 en 2 beschreven. (Rutten EHJM. Consensus statement positionering Alhydran bij radiatie dermatitis graad I en II. Medisch Centrum Alkmaar 2010 en Russell NS. Statement. Netherlands Cancer Insitute-Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis 2010)

BAP heeft het initiatief genomen om een klinische studie op te zetten in Israel om de preventieve behandeling van het hand-voet syndroom met Alhydran te onderzoeken. (Prevention of hand-foot syndrome in cancer patients receiving cytostatic treatment by application of Alhydran creme, RCT, open label, two arm, Tel Avisi Dr Ilan Ron 2010)

Behandeling met Alhydran verbetert de elasticiteit en verlaagd de kwetsbaarheid van de omliggende huid en wondranden bij het aanbrengen en verwijderen van verbanden, Daardoor wordt de oorzaak van nieuwe wonden in de omgeving van de bestaande wond geminimaliseerd en kan de wond op zijn geheel sneller dichtgemaakt worden. (Case studie Ziekenhuis Netwerk Antwerpen (NZA) pagina 14)

Het HMM Metz heeft Alhydran opgenomen in een protocol voor de behandeling van littekens na mammareducties of – reconstructies. (Giovannini U. L'utilisation de l'aloë vera dans le prise en charge des cicatrices chirurgicales: expérience personnelle et revue de la littérature. Juni 2011 HMM Metz, France abstract sur le 31ième Congrès national SFETB).

Voor verdere onderbouwing wordt een RCT opgestart met de vergelijking tussen Alhydran en huidige standaardtherapieën. Publicatie werd in de lente 2012 verwacht. De resultaten van deze studie zijn nog niet in onze search naar voren gekomen en ook nog niet gepubliceerd op de website van BAP Medical.

Gebruikelijke behandeling

BAP geeft als gebruikelijke behandelingen aan:

| | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Huidspanning / elasticiteit | → siliconengel of –verband. |
| Droogheid | → cosmetische crèmes |
| Erytheem | → siliconengel of –verband. |

Er zijn geen RCT's of onderzoeken onder grote groepen naar de effectiviteit van deze behandelingen.

Bijlage 5: Literatuurlijst

- ⁱ Brooks JB, Malic CC, Judkins KC. Scratching the surface – managing the itch associated with burns: a review of current knowledge. *Burns* 2008;34:751-60
- ⁱⁱ Goutos I. Burns pruritus – a study of current practices in the UK. *Burns* 2010;36:42-8
- ⁱⁱⁱ Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011;17:113-25
- ^{iv} Waelkens J. Wonden veroorzaakt door radiotherapie. *Medisch weekblad wondverzorging* 2009;467(16):4
- ^v Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:28-46
- ^{vi} Lambert J, Dirix L. Het hand/voet syndroom. Brochure Roche Brussel 2003
- ^{vii} Casaer M, Kums V, Wouters PJ, et al. Pruritus in patients with small burn injuries. *Burns*. 2008;34(2):185-91
- ^{viii} Van Loey NEE, Bremer M, Faber AW, et al. Itching following burns: epidemiology and predictors. *Br J Derm* 2008;158:95-100
- ^{ix} Lawrence JW, Mason ST, Schomer KMA, et al. FACS Epidemiology and Impact of Scarring After Burn Injury: A Systematic Review of the Literature. *J Burn Care Res* 2012;33(1):136–146
- ^x Osako T, Oguchi M, Kumeda M, et al. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy. *Jap J Clin Oncol* 2008;38:334-8
- ^{xi} Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1(4):225-235
- ^{xii} Van den Kerkckhove E (responsible). Brandwondenlittekens en rehabilitatie in de nazorg van de brandwondenpatiënt. <http://www.brandwonden.be/index.php/brandwondenlittekens-en-rehabilitatie/nl> benaderd januari 2013
- ^{xiii} Zachariah JR, Rao AL, Prabha R, et al. Post burn pruritus--a review of current treatment options. *Burns*. 2012 Aug;38(5):621-9
- ^{xiv} Brooks JB, Malic CC, Judkins KC. Scratching the surface – managing the itch associated with burns: a review of current knowledge. *Burns* 2008;34:751-60
- ^{xv} Goutos I, Dziejulski P, Richardson PM. Pruritus in burns: review article. *J Burn Care Res* 2009;30:221-8
- ^{xvi} O'Brien L, Pandit A. Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD003826
- ^{xvii} Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician* 2010; 82(4): 381-8, 394.
- ^{xviii} Benomar S, Boutayeb S, Lalya I, et al. [Treatment and prevention of acute radiation dermatitis] Traitement et prevention des radiodermites aigues. *Cancer Radiother* 2010; 14(3): 213-6
- ^{xix} Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Shillington D. Novel approaches to radiotherapy-induced skin reactions: a literature review. *Complement Ther Clin Pract*. 2005 Nov;11(4):224-31
- ^{xx} Scheithauer W, Blum J. REVIEW ARTICLE Coming to Grips With Hand-Foot Syndrome Insights From Clinical Trials Evaluating Capecitabine. *Oncology* 2004;18(9)
- ^{xxi} Son HS, Lee WY, Lee WS, et al. Compliance and effective management of the hand-foot syndrome in colon cancer patients receiving capecitabine as adjuvant chemotherapy. *Yonsei Med J*. 2009;50(6):796-802
- ^{xxii} Qiao J, Fang H. Mphil. Hand-foot syndrome related to chemotherapy *CMAJ* 2012. DOI:10.1503/cmaj.111309
- ^{xxiii} Morris V, Murphy LM, Rosenberg M, et al. Itch Assessment Scale for the Pediatric Burn Survivor *J Burn Care Res* 2012;33(3):419-24
- ^{xxiv} Bloemen MCT, van der Veer WM, Ulrich MMW, et al. Prevention and curative management of hypertrophic scar formation. *Burns* 2009; 35(4): 463-75
- ^{xxv} Draaijers, L. J., Tempelman, F. R., Botman, Y. A, et al. The patient and observer scar assessment

scale: A reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1960–1965 (discussion 1966–1967)

^{xxvi} Scheithauer W, Blum J. REVIEW ARTICLE Coming to Grips With Hand-Foot Syndrome Insights From Clinical Trials Evaluating Capecitabine. *Oncology* 2004;18(9)

^{xxvii} Nast A, Eming S, Fluhr J, et al. German S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(10):747-62

^{xxviii} Verleye L, van de Wetering F, Heus P, Scholten R, Vlayen J. Ondersteunende therapie bij kanker – deel 2: preventie en behandeling van nevenwerkingen van chemotherapie en radiotherapie. Good clinical practice (GCP) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2012. KCE Reports 191A

^{xxix} Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N, Niruntraporn S, et al. The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: a systematic review. *Burns*. 2007 Sep; 33(6):713-8.

^{xxx} Dat AD, Poon F, Pham KB, et al. Aloe vera for treating acute and chronic wounds. *Chochrane database* 2012.

^{xxxi} Richardson J, Smith JE, McIntyre M, et al. Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review. *Clin Oncol* 2005;17:478-84.

^{xxxii} Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, et al. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD004845

^{xxxiii} Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, et al. Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4): 1089-94.

^{xxxiv} Ribet V, Salas S, Levecq JM, et al. [Interest of a sterilised anti-burning gel in radiation dermatitis: results of a comparative study]

Interet d'un gel sterile anti-brulure dans les radiodermites : resultats d'une etude comparative. *Ann Dermatol Venereol* 2008; Spec No 1, 5-10.

^{xxxv} Chargari C, Fromantin I, Kirova YM. [Importance of local skin treatments during radiotherapy for prevention and treatment of radio-induced epithelitis] Interet des applications cutanees en cours de radiotherapie pour la prevention et le traitement des epitheliites radio-induites. *Cancer Radiother* 2009; 13(4): 259-66

^{xxxvi} Feily A and Namazi MR. Aloe vera in dermatology: a brief review. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144(1): 85-91

^{xxxvii} McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy. *Semin Oncol Nurs* 2006; 22(3): 163-73