



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2023042574

Datum 26 oktober 2023
Betreft Standpunt Antibacteriële toevoeging van zilver of chitosan aan verbandkleding bij matig tot ernstig constitutioneel eczeem

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies, Pakket en Kwaliteit
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
P.M. van Grunsven
T +31628314154

Onze referentie
2023042574

Geachte heer Kuipers,

Hierbij ontvangt u ter afronding van een traject van voorwaardelijke toelating (VT) het standpunt over antibacteriële toevoeging van zilver of chitosan aan verbandkleding bij matig tot ernstig constitutioneel eczeem.

In 2015 is door het Zorginstituut geconcludeerd dat 'Antibacteriële verbandkleding bij constitutioneel eczeem' niet voldeed aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Antibacteriële verbandmiddelen met zilver of chitosan voor de behandeling van kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE) is in het kader van de VT met ingang van 1 oktober 2019 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzekerden kregen deze verbandkleding vanuit de basisverzekering vergoed bij deelname aan het onderzoek dat aan de VT was gekoppeld. Dit onderzoek betrof de ABC-studie (Anti-Bacterial Clothing study).

Op basis van het huidige wetenschappelijke bewijs, voortkomend uit de ABC-studie uit het VT-traject, concludeert het Zorginstituut dat antibacteriële toevoeging van zilver of chitosan aan verbandkleding andermaal niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met matig tot ernstig CE, omdat geen meerwaarde aangetoond kon worden ten opzichte van niet-antibacteriële verbandmiddelen.

Dit document is een actualisatie van ons standpunt uit 2015 en zal spoedig gepubliceerd worden op de website van het Zorginstituut.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

Peter Siebers
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Standpunt Zvw

Antibacteriële toevoeging van zilver of chitosan aan verbandkleding bij matig tot ernstig constitutioneel eczeem

Datum 24 oktober 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016025406
Volgnummer	2023043101
Afdeling	Zorg
Team	Advies Pakket en Kwaliteit

Inleiding

Bij onduidelijkheid over de effectiviteit van een interventie-indicatiecombinatie of een vraag om verduidelijking hiervan start het Zorginstituut gewoonlijk met een screening. Dit houdt in dat de vraag wordt verhelderd, de literatuur en richtlijnen worden gescreend en de grootte van het indicatiegebied wordt nagaan. Daarnaast wordt een inschatting gemaakt van het totale kostenbeslag van de interventie. Op basis van deze screening wordt de kans ingeschat dat de interventie niet volgens de wetgeving (stand wetenschap en praktijk dan wel plegen te bieden-criterium) instroomt in het basispakket. Het Zorginstituut volstaat daarom voor de beoordeling van deze interventie-indicatiecombinatie met een marginale toetsing.

Aanleiding

Per 1 oktober 2019 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voor patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE) de behandeling met antibacteriële toevoeging van zilver of chitosan aan verbandkleding voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw).^a Verzekerden krijgen de zorg uitsluitend vergoed vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan onderzoek dat aan een voorwaardelijke toelating (VT) is gekoppeld. In dit geval gaat het om het onderzoek getiteld de 'Anti-Bacterial Clothing study' oftewel de ABC-studie. De voorwaarde is dat binnen de onderzoeksperiode gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de interventie worden verzameld.^[1]

Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van VT worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel is van het verzekerde pakket. De periode van VT loopt af uiterlijk op 31 december 2023. De resultaten van de ABC-studie zijn volgens planning op 30 juni 2023 bij Zorginstituut Nederland en aan ZonMw aangeleverd.^[2]

Het Zorginstituut ontving op 12 juli 2023 de conclusie van de klankbordgroep^b van het ABC-onderzoek. Deze luidt dat antibacteriële verbandmiddelen op basis van chitosan en zilver geen meerwaarde hebben ten opzichte van verbandmiddelen zonder antibacteriële eigenschappen bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig CE. *"Aangezien in dit project geen superioriteit is gevonden voor antibacteriële verbandmiddelen voor de behandeling van constitutioneel eczeem zal implementatie van antibacteriële verbandmiddelen niet worden nagestreefd. In de huidige situatie worden antibacteriële verbandmiddelen niet vergoed vanuit het basispakket voor de behandeling van constitutioneel eczeem. Herziening van de richtlijn 'Constitutioneel eczeem' en het bijbehorende rapport 'Verbandmiddelen bij constitutioneel eczeem' zal plaatsvinden via de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). De resultaten van dit project zullen internationaal gedeeld worden. Een verzoek tot toelating van antibacteriële verbandmiddelen voor de behandeling van matig tot ernstig eczeem tot het basispakket zal niet ingediend worden"*, aldus de klankbordgroep.

Achtergrond

In 2015 is door het Zorginstituut een uitvoerige beoordeling gedaan van de effectiviteit van antibacteriële verbandkleding bij CE.^[3] Antibacteriële toevoegingen aan verbandkleding werd tot dan toe vergoed door zorgverzekeraars ten laste van het basispakket. Er bestonden echter twijfels over de vraag of deze antibacteriële toevoegingen voldoen aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en de praktijk'. Het Zorginstituut concludeerde in 2015 dat toepassing van verbandkleding met een antibacteriële toevoeging (te weten zilver, AEM 5772/5 of chitosan) bij matig tot ernstig CE niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en de praktijk'. Er was onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van antibacteriële toevoeging aan verbandkleding bij matig tot ernstig CE. Er waren onvoldoende

^a Artikel 2.2, eerste lid, onder e, van de Regeling zorgverzekering.

^b De klankbordgroep van de ABC-studie bestaat uit leden van de onderzoeksgroep, de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE), Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), ZonMw, leveranciers van verbandpakken en het Zorginstituut.

gegevens over het effect van deze behandeling in vergelijking met verbandkleding zonder antibacteriële toevoeging, zowel op korte als lange termijn. Ook ontbraken gegevens over de veiligheid van het gebruik van antibacteriële verbandkleding op de lange termijn. Het negatieve standpunt betekende dat deze antibacteriële behandeling vanaf 1 oktober 2015 niet meer vanuit de basisverzekering werd vergoed.

Voorwaardelijke toelating

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft sinds 1 januari 2012 de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toe te laten tot het basispakket van de Zvw onder de voorwaarde dat onderzoek gedaan wordt naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit.

Na het negatieve standpunt in 2015 werd binnen deze regeling de onderzoek aanvraag voor de genoemde ABC-studie goedgekeurd, en werd verbandkleding met antibacteriële toevoeging van zilver of chitosan tijdelijk toegelaten tot het basispakket.

Positionering en interventie

De belangrijkste kenmerken van CE zijn jeuk en typische rode (erythematosquameuze) huiduitslag. De standaardbehandeling van constitutioneel eczeem bestaat uit indifferente zalven (emollientia) en topische corticosteroïden.

Verbandmaterialen, zoals verbandpakken, verbandhandschoenen en tubulaire verbanden, worden al decennia lang gebruikt als onderdeel bij de behandeling van matig en ernstig CE voor fixatie van zalven, afdekking tegen krabben en irritatie van textiel.^[4]

Sinds 2000 is antibacteriële verbandkleding op basis van zilver of chitosan geïntroduceerd als therapie voor constitutioneel eczeem. Verbandkleding met deze middelen heeft tot doel huidkolonisatie met de bacterie *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) te verminderen. De antibacteriële effecten van zilver en chitosan zijn al eerder aangetoond. Verbandmiddelen met een antibacteriële toevoeging zouden daarom meer werkzaam kunnen zijn dan verbandmiddelen zonder deze toevoeging.

Nadelen van antibacteriële verbandkleding kunnen de veiligheid, bijwerkingen en complicaties zijn. Allergische contactdermatitis is beschreven bij desinfecterende middelen zoals benzalkonium chloride en chloorhexidine.^[5] Zilver is een zwaar metaal; na dragen van verbandkleding met zilver werd zilverstapeling in de huid (stratum corneum) aangetoond.^[6] In zeldzame gevallen kan zilverstapeling in de huid huidverkleuring^[7] (argyrie) veroorzaken, of (neuro)toxische effecten bij zilverstapeling in het lichaam.^[8] Chitosan lijkt een veilig (natuur)product.^[9]

Procedure die het Zorginstituut volgt

In de per 1 juli 2023 gestarte beoordelingsperiode 'stand van wetenschap en praktijk'^[10] duidt het Zorginstituut ter afsluiting van het VT-traject de resultaten van de ABC-studie in relatie met recente studies en richtlijnen. Het Zorginstituut kan een uitgebreide of minder uitgebreide duiding doen.^[11] Gezien de eenduidige, negatieve uitkomsten van de ABC-studie is besloten tot een minder uitgebreide duiding, een zogeheten 'marginale toetsing'. Dit houdt onder meer in dat er geen consultatie met partijen wordt uitgevoerd en de Wetenschappelijke Advies Raad van het Zorginstituut niet geraadpleegd wordt. Hierdoor kan de beoordelingstijd korter zijn dan zes maanden.

Het Zorginstituut heeft op dinsdag 29 augustus 2023 de conceptversie van deze marginale toetsing naar aanleiding van de VT-onderzoek eenmalig voor feitelijke correctie voorgelegd aan de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (VMCE), Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de klankbordgroep van de ABC-studie. Het eindrapport met aansluitend het standpunt van het Zorginstituut is op 24 oktober 2023 vastgesteld door de Raad van Bestuur van het

Zorginstituut. Vervolgens is het rapport ter informatie naar de minister van VWS en daarna aan de betrokken partijen verzonden en tevens op de website www.zorginstituutnederland.nl gepubliceerd.

Richtlijnen

Nederland

Verbandkleding is geen onderwerp in de richtlijn Eczeem uit 2014 van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG),^[12] maar wel in de specialistenrichtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)^[4], zie bijlage 1. De module 'Effectiviteit van verbandmiddelen' is na 2014 niet meer modulair herzien. De richtlijn geeft een zwak positieve aanbeveling voor verbandkleding met of zonder antibacteriële toevoeging ten opzichte van geen verbandkleding: *"Hoewel het effect van verbandmiddelen niet wetenschappelijk is aangetoond, meldt de werkgroep (mede namens behandelaren en patiënten) positieve ervaringen met alle in tabel 1 (van de richtlijn, red.) genoemde soorten verbandmiddelen^c, met name als corticosteroïd sparende en jeukstillende therapie, zowel in 1e als in de 2e lijn. Gezien het kosten aspect echter, adviseert de werkgroep de verbandmiddelen alleen voor te schrijven bij matig tot ernstig constitutioneel eczeem in aanvulling op de behandeling met zalven/ crèmes. [...] De werkgroep doet geen uitspraak over een voorkeur voor het type verbandmiddelen."*

Internationaal

Verbandkleding met antibacteriële toevoeging is een onderwerp in vier van de elf gevonden richtlijnen over constitutioneel eczeem, zie bijlage 1. In twee van de vier richtlijnen werd verbandkleding met zilver aanbevolen bij licht of tijdelijk eczeem (eenmaal een zwak positieve aanbeveling). Verbandkleding met chitosan werd in twee richtlijnen besproken maar zonder dat er een aanbeveling over geformuleerd werd.

Literatuur

PICOT en passend onderzoeksprofiel

De centrale vraag in deze duiding is: Is antibacteriële verbandkleding (gebaseerd op zilver of chitosan) effectiever in het reduceren van CE dan verbandkleding zonder deze toevoeging? Een gebruikelijke werkwijze om te bepalen welk wetenschappelijk onderzoek relevant is voor de vraagstelling is om allereerst de zogenoemde PICOT te bepalen. Zie hiervoor bijlage 2. Daarnaast wordt een passend onderzoeksprofiel bepaald.

PICOT

In tabel 1 staan de cruciale en belangrijke uitkomsten (de 'O' van de PICOT) van onderzoek naar de indicatie-interventie combinatie, dezelfde als in het standpunt van 2015. Zie bijlage 3 voor toelichting op de te gebruiken meetinstrumenten.

^c Hieronder vallen zowel verbandmiddelen met bv. zilver en chitosan als verbandmiddelen zonder antibacteriële laag

Cruciale uitkomsten	Follow-up	Meetinstrument bij voorkeur	Klinisch relevant verschil
Ernst van het eczeem	minimaal 1 jaar	EASI [*] of SCORAD ^{**}	EASI: 6,6 ^[13]
Jeuk	minimaal 1 jaar	NRS ^{***} of VAS ^{****}	NRS: 3 ^[14]
Topische corticosteroiden gebruik	minimaal 1 jaar	Registratie	
Belangrijke uitkomsten	Follow-up	Meetinstrument bij voorkeur	
Kwaliteit van leven	minimaal 1 jaar	DLQI ^{*****}	
Complicaties/ bijwerkingen	minimaal 1 jaar	Registratie	

Tabel 1: Belangrijke en cruciale uitkomsten. ^{*}*Eczema and Area Severity Index*, ^{**}*Scoring Atopic Dermatitis index*, ^{***}*Numeric Rating Scale*, ^{****}*Visueel Analoge Schaal*, ^{*****}*Dermatology Life Quality Index*

Passend onderzoeksprofiel

Voor de vraag naar de effectiviteit is een *randomised controlled trial* (RCT) van voldoende omvang en tijdsduur het best passende onderzoeksprofiel.

Zoekstrategie en resultaten zoekstrategie

Zie voor zoekstrategie bijlage 4. Er werden negen studies en drie reviews gevonden. De studieduur varieerde van vijf tot 90 dagen. Alleen al op basis van de follow-up duur (minimaal 1 jaar voor de meting van effectiviteit, 1 jaar voor de meting van veiligheid) voldeed geen van de geselecteerde studies en reviews aan de PICOT. Zie ook bijlage 4 voor details van de geëxcludeerde studies en reviews.

Het voorliggende standpunt is dan ook volledig gebaseerd op de resultaten van de ABC-studie. Dit is het enige onderzoek dat voldoet aan de PICOT, de meting van cruciale uitkomsten en de studieduur. De kenmerken van de ACB-studie worden beschreven in bijlage 5.

Resultaten effectiviteit en veiligheid

Hieronder volgt de beoordeling van de ABC-studie en de bespreking van de resultaten. In de ABC-studie werden bij baby's, kinderen en volwassenen met matig tot ernstig CE over een periode van 1 jaar de effecten van drie interventies vergeleken: verbandkleding met toevoeging van zilver, verbandkleding met toevoeging van chitosan, en een controlegroep met niet-antibacteriële verbandkleding.

Methodologische kwaliteit

De methodologische kwaliteit^[15] (op basis van de beoordeling van de *risk of bias*) van de ABC-studie lijkt goed te zijn, met uitzondering van incomplete gegevens over de uitkomsten vanwege missende waarden en lost-to-follow up van patiënten. De uitval na 3, 6 en 12 maanden was het grootst in de chitosangroep (van ongeveer 26% na 3 maanden tot 44% na 12 maanden) en het kleinst in de controlegroep (respectievelijk van ongeveer 15% tot ongeveer 17%). Zie bijlage 6 voor *risk of bias* tabel. Het is niet waarschijnlijk dat dit de resultaten vertekend heeft, aangezien alle uitkomstmaten dezelfde kant op wijzen.

Effecten interventie op de cruciale uitkomsten van de PICOT

Ernst van het eczeem

Alle drie de onderzoeksgroepen hadden vergelijkbare resultaten op de verschillende meetmomenten. De grootste afname van de ernst van het eczeem, gemeten met de EASI, trad op in de eerste vier weken en persisteerde tot 52 weken. Het minimaal klinisch relevante verschil voor de EASI-score was 6,6.^[13] Er werden gedurende de studie geen klinisch relevante of statistisch significante verschillen tussen de drie onderzoeksgroepen gevonden (zie tabel 2).

Cruciale uitkomst	Studie-arm		t=0	t=4 wk	t=26 wk	Verskil met niet-antibacteriële verbandkleding 0-26 wk	t=52 wk	Verskil met niet-antibacteriële verbandkleding 0-52 wk
Ernst eczeem (EASI)	Niet-antibacteriële verbandkleding	<i>n</i>	53	42	47		45	
		mediaan (IQR)	11,8 (8,9-19,3)	4,3 (2,4-11,2)	4,2 (2,1-7,6)	<i>n.v.t.</i>	3,6 (1,5-7,4)	<i>n.v.t.</i>
	Verbandkleding met chitosan	<i>n</i>	49	35	39		28	
		mediaan (IQR)	11,3 (7,7-14,1)	5,0 (3,0-9,4)	3,0 (1,2-7,4)	<i>p</i> =0,85	4,4 (2,1-6,6)	<i>p</i> =0,53
	Verbandkleding met zilver	<i>n</i>	55	45	43		38	
		mediaan (IQR)	11,6 (8,4-16,5)	5,0 (3,0-9,1)	4,6 (2,4-8,0)	<i>p</i> =0,43	5,8 (2,8-9,0)	<i>p</i> =0,58

Tabel 2: Resultaten Ernst van het eczeem in ABC-studie.

Jeuk

Jeuk, gemeten met de NRS, nam eveneens het meest af in de eerste vier weken van de studie en persisteerde tot het eind van de studie. Dit gold voor alle drie de onderzoeksgroepen. Het minimaal klinisch relevante verschil in NRS-score is 3.^[14] Er werden geen statistisch significante of klinisch relevante verschillen tussen de drie onderzoeksgroepen gevonden in het voordeel van chitosan of zilver (zie tabel 3).

Cruciale uitkomst	Studie-arm		t=0	t=4 wk	t=26 wk	Verskil met niet-antibacteriële verbandkleding 0-26 wk	t=52 wk	Verskil met niet-antibacteriële verbandkleding 0-52 wk
Jeuk (NRS)	Niet-antibacteriële verbandkleding	<i>n</i>	43	46	41		38	
		mediaan (IQR)	7,0 (5,0-8,0)	4,0 (1,5-7,0)	4,0 (1,8-7,0)	<i>n.v.t.</i>	3,0 (1,0-7,0)	<i>n.v.t.</i>
	Verbandkleding met chitosan	<i>n</i>	43	33	34		33	
		mediaan (IQR)	7,0 (5,0-8,0)	5,0 (2,3-6,5)	5,1 (3,0-7,0)	<i>p</i> =0,13	7,0 (2,0-8,0)	<i>p</i> =0,12
	Verbandkleding met zilver	<i>n</i>	47	41	32		37	
		mediaan (IQR)	6,5 (3,0-8,0)	4,0 (1,0-6,0)	2,8 (1,0-4,9)	<i>p</i> =0,98	3,0 (2,0-6,0)	<i>p</i> =0,50

Tabel 3: Resultaten Jeuk in ABC-studie.

Topische corticosteroiden gebruik

Deze geneesmiddelen werden in het verloop van de studie op minder dagen per week gebruikt (zie tabel 4). Daarnaast werd steeds langer gedaan met een tube van 30 gram, en hadden patiënten minder sterke corticosteroiden nodig. Dit gold voor alle drie de onderzoeksgroepen. Er werden geen klinisch relevante of statistisch significante verschillen tussen de drie onderzoeksgroepen gevonden.

Cruciale uitkomst	Studie-arm		t=0	t=4 wk	t=26 wk	Verskil met niet-antibacteriële verbandkleding 0-26 wk	t=52 wk	Verskil met niet-antibacteriële verbandkleding 0-52 wk
Topische corticosteroiden gebruik (dg/wk)	Niet-antibacteriële verbandkleding	<i>n</i>	51	47	42		32	
		mediaan (IQR)	4 (3-4)	4 (3-5)	3 (1-4)	<i>n.v.t.</i>	2 (0-4)	<i>n.v.t.</i>
	Verbandkleding met chitosan	<i>n</i>	46	40	36		26	
		mediaan (IQR)	3 (1-7)	4 (2-5)	2 (1-4)	<i>p</i> =0,98	2 (0-3)	<i>p</i> =0,65
	Verbandkleding met zilver	<i>n</i>	53	48	40		33	
		mediaan (IQR)	4 (1-7)	4 (2-6)	2 (2-4)	<i>p</i> =0,28	3 (2-4)	<i>p</i> =0,68

Tabel 4: Resultaten Topische corticosteroidengebruik in ABC-studie.

Effecten interventie op belangrijke uitkomsten van de PICOT

Kwaliteit van leven

De dermatologische kwaliteit van leven werd met drie leeftijdsgebonden vragenlijsten van de DLQI gemeten (<4 jaar, 4 tot <16 jaar en ≥16 jaar). Daardoor ontstonden per onderzoeksarm drie subgroepen. Er werden geen statistisch significante of klinisch relevante verschillen tussen de drie onderzoeksgroepen gevonden in het voordeel van chitosan of zilver.

Complicaties/ bijwerkingen

Bijwerkingen en complicaties (zoals impetigo of dermatitis) werden gedurende de studie in totaal 14 keer gemeld. Er waren geen ernstige complicaties en twee matig ernstige complicaties; een allergische reactie en een exacerbatie van astma. De allergische reactie werd niet beschouwd als gerelateerd aan de behandeling. Daarnaast waren er nog 12 milde complicaties zoals impetigo, erysipelas, dermatitis, schimmelinfectie of waterwratjes. De bijwerkingen waren niet ernstig en verschilden niet statistisch significant of klinisch relevant tussen de drie behandelgroepen. Wat betreft de veiligheid van de zilvertoevoeging aan verbandkleding werd na 52 weken bij een deelnemer 0,4 mcg/l zilver in de urine gedetecteerd, maar deze zilverconcentratie was onder de referentiewaarde van 1,0 mcg/l.^[16]

Bespreking

Conclusie resultaten ABC-studie

De ABC-studie was de enige studie van voldoende methodologische kwaliteit en duur om de effectiviteit aan te tonen van antibacteriële verbandkleding met toevoeging van zilver of chitosan ten opzichte van verbandkleding zonder deze antibacteriële toevoeging. Antibacteriële verbandkleding op basis van zilver of chitosan bleek gedurende 12 maanden geen meerwaarde te hebben bij patiënten met matig tot ernstig CE; de ernst van het eczeem nam niet meer of sneller af dan bij niet-antibacteriële verbandkleding. In alle drie behandelgroepen verbeterde met name in de eerste vier weken de ernst van het CE. Verbandkleding met zilver en chitosan was veilig.

Conclusie 'stand van de wetenschap en praktijk'

Dit standpunt is een actualisatie van het standpunt uit 2015.^[3] Op basis van het huidige wetenschappelijke bewijs concludeert het Zorginstituut dat een antibacteriële toevoeging van zilver of chitosan aan verbandkleding andermaal niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE).

Kosteneffectiviteit vanuit ABC-studie

Het aantonen van de kosteneffectiviteit van verbandkleding met antibacteriële toevoeging ten opzichte van niet-antibacteriële verbandkleding was niet nodig, omdat geen meerwaarde is aangetoond.

Ingangsdatum

Dit standpunt gaat in op 24 oktober 2023.

Consequenties voor de praktijk

Van ABC-studie naar reguliere praktijk

Uit de resultaten van de ABC-studie volgt, in overeenstemming met genoemde richtlijnen en literatuur, dat verbandmiddelen met zilver of chitosan als antibacteriële toevoeging ten opzichte van niet-antibacteriële verbandmiddelen geen meerwaarde hebben bij de behandeling van patiënten met matig tot ernstig CE.

Waarborgen passende zorg

Zoals in hoofdstuk 1.1 al door de NVDV is aangegeven, is het van belang dat de resultaten van de ABC-studie internationaal gedeeld worden en dat de module 'Effectiviteit van verbandmiddelen' uit de specialistenrichtlijn van de NVDV^[4] op korte termijn wordt aangepast.

Verbandkleding zonder antibacteriële toevoeging

De effectiviteitsbepaling van verbandkleding zónder antibacteriële toevoeging was geen onderdeel van de ABC-studie en van de huidige duiding. De vergoedingsstatus hiervan wijzigt niet.

Bijlage 1 Nederlandse en internationale richtlijnen

In onderstaande tabel staat een overzicht van richtlijnen over constitutioneel eczeem. In de linker kolom van de tabel staan jaartal van de richtlijn en organisatie. In de middelste kolom van deze tabel zijn vermeld de *Titel van de richtlijn*, de gevonden passages in verband met verbandkleding met zilver of chitosan, en de Referentie vermeld. In de rechter kolom staat vermeld of verbandkleding is besproken, en zo ja of er sprake is van 'geen', een 'negatieve' of 'positieve', 'zwakke' of 'sterke' aanbeveling voor verbandkleding met zilver of chitosan.

Jaartal en organisatie	Titel / Gevonden passages verbandkleding met zilver en chitosan t.o.v. zonder antibacteriële toevoeging / Referentie	Aanbeveling
NEDERLANDSE RICHTLIJNEN		
2014 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)	<i>NHG-Standaard Eczeem (M37) (2014).</i> Verbandkleding niet besproken. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/eczeem	Geen verbandkleding besproken
2014 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), Federatie Medisch Specialisten	<i>Specialistenrichtlijn Constitutioneel eczeem (deels revisie 2019, niet module 3.17 Effectiviteit van verbandmiddelen)</i> Zilver of chitosan: Hoewel het effect van verbandmiddelen niet wetenschappelijk is aangetoond, heeft de werkgroep positieve ervaringen met alle in tabel 1 genoemde soorten verbandmiddelen, met name als corticoidsparende en jeukstillende therapie, zowel in 1 als in de 2 lijn. Gezien het kosten aspect echter, adviseert de werkgroep de verbandmiddelen alleen voor te schrijven bij matig tot ernstig CE in aanvulling op de behandeling met zalven/ crèmes. De werkgroep adviseert het effect van de behandeling na 3 maanden te evalueren. De werkgroep doet geen uitspraak over een voorkeur voor het type verbandmiddelen. De werkgroep kan op basis van de beschikbare evidence geen uitspraak doen over de veiligheid van zilververbanden bij de behandeling van eczeem. Gezien de positieve ervaring van het gebruik van zilververbanden van zorgverleners en patiënten is meer onderzoek hiernaar wenselijk. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/constitutioneel_eczeem/lokale_therapie_ce/effectiviteit_van_verbandmiddelen_bij_ce.html?query=verbandmiddelen#recommendations	Zwak positieve aanbeveling voor verbandkleding met of zonder antibacteriële toevoeging (onder andere zilver of chitosan)
INTERNATIONALE RICHTLIJNEN		
2018 European Dermatology Forum (EDF)	<i>Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I.</i> Zilver of chitosan: Silver-impregnated textiles have shown significant antimicrobial activity. Some functional textiles (silver-coated, ...) as well as Chitosan, may possibly improve AE manifestations. There seem to be some concern about the safety of silver-coated textiles in infants and toddlers.	Zilver: Wel besproken, geen aanbeveling Chitosan: Wel besproken, geen aanbeveling

	<p>Summary of evidence: Antiseptic textiles have a moderate clinical effect on AE. (2b) (zie ook part II)</p> <p><u>Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2018;32(5):657-682. doi:10.1111/jdv.14891</u></p>	
2018 European Dermatology Forum (EDF)	<p><i>Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II.</i></p> <p>Zilver: Treatment recommendation in children and adults: silver coated textiles in mild or transient eczema. (zie ook part I)</p> <p>Chitosan niet besproken</p> <p><u>Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2018;32(6):850-878. doi:10.1111/jdv.14888</u></p>	<p>Zilver: Positief aanbevolen (bij licht of tijdelijk eczeem) Chitosan: Niet besproken</p>
2020 European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) European Academy of Dermatology and Venerology (EADV)	<p>ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children.</p> <p>Zilver: The ETFAD recommends considering high-quality silver garments to AD patients tending to strong colonization or infection with <i>S. aureus</i>. Treatment recommendation in children and adults: silver coated textiles in mild or transient eczema.</p> <p>Chitosan wel besproken, geen aanbeveling.</p> <p><u>Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020;34(12):2717-2744. doi:10.1111/jdv.16892</u></p>	<p>Zilver: Zwakke positieve aanbeveling (bij licht of tijdelijk eczeem) Chitosan: Wel besproken, geen aanbeveling.</p>
2020 Chinese Society of Dermatology Immunology	<p><i>Guidelines for Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis in China (2020).</i></p> <p>Verbandkleding niet besproken.</p> <p><u>Atopic dermatitis working group, Immunology Group, Chinese Society of Dermatology, Xu Yao et al. <i>International Journal of Dermatology and Venereology</i> (2021) 4:1. doi: 10.1097/JD9.000000000000143</u></p>	<p>Geen verbandkleding besproken</p>
2021 Australasian College of Dermatologists	<p><i>Consensus statement. Management of atopic dermatitis in adults.</i></p> <p>Verbandkleding niet besproken.</p> <p><u>Adapted from: Smith S, Baker C, Gebauer K, et al. <i>Atopic dermatitis in adults: An Australian management consensus.</i> <i>Australas J Dermatol.</i> 2020;61(1):23-32. doi:10.1111/ajd.13124</u></p>	<p>Geen verbandkleding besproken</p>
2021 Multidisciplinaire richtlijn Thailand	<p><i>Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis.</i></p>	<p>Geen verbandkleding besproken</p>

	<p>Verbandkleding niet besproken.</p> <p><u>Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyaron R, et al. <i>Asian Pac J Allergy Immunol.</i> 2021;39(3):145-155. doi:10.12932/AP-010221-1050</u></p>	
2021 Japanese Dermatological Association	<p><i>English Version of Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2021.</i></p> <p>Verbandkleding niet besproken.</p> <p><u>Saeki H, Ohya Y, Furuta J, et al. <i>J Dermatol.</i> 2022;49(10): e315-e375. doi:10.1111/1346-8138.16527</u></p>	Geen verbandkleding besproken
2022 European Dermatology Forum (EDF)	<p><i>European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations</i></p> <p>Antibacteriële verbandkleding niet besproken, wel gewone verbandkleding.</p> <p><u>Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2022;36(11):1904-1926. doi:10.1111/jdv.18429</u></p>	Zilver: Niet besproken Chitosan: Niet besproken
2023 American Academy of Dermatology (AAD)	<p><i>Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies</i></p> <p>Verbandkleding niet besproken.</p> <p><u>https://www.jaad.org/article/S0190-9622(23)00004-X/fulltext</u></p>	Geen verbandkleding besproken
2023 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	<p><i>Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. 2007, last updated 2023.</i></p> <p>Verbandkleding niet besproken.</p> <p><u>https://www.nice.org.uk/guidance/cg57</u></p>	Geen verbandkleding besproken
2023 AWMF, Duitsland: Deutsche Leitlinien	<p><i>S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AD)</i></p> <p>Zilver: In acht RCT wurden behandelte Textilien (Seide, Silber, Borretschöl und Ethylen-Vinylalkohol-Fasern) versus Placebo untersucht; wegen des heterogenen Designs wurden die Studien nicht gepoolt, wobei es zur Verbesserung des Schweregradscores der AD SCORAD in jeweils zwei Studien mit Seiden und Silber-Textilien kam. Die Autoren schlossen, dass die Evidenz für eine Empfehlung für den Einsatz von Funktionstextilien in der AD-Behandlung schwach ist.</p> <p>Chitosan niet besproken.</p> <p><u>https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027</u></p>	Zilver: besproken, niet aanbevolen Chitosan: Niet besproken

Bijlage 2 PICOT

De PICOT zorgt voor een precieze definiëring en afbakening van de:

P (*patient*) = de relevante patiëntenpopulatie: baby's, kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem (CE)

I (*intervention*) = de te beoordelen interventie: verbandkleding met antibacteriële toevoeging chitosan of zilver

C (*comparison*) = de interventie waarmee wordt vergeleken (controle-interventie): verbandkleding zonder antibacteriële toevoeging

O (*outcome*) = de relevante cruciale en belangrijke uitkomsten

T (*time*) = relevante follow-up duur: minimaal 1 jaar (52 weken) voor beoordeling van effectiviteit en veiligheid

De PICOT in deze duiding is gebaseerd op de PICOT van de duiding uit 2015 met hetzelfde onderwerp,^[3] met een adaptatie in **I** en **T**. De interventie (I) betreft alleen de antibacteriële toevoeging van zilver of chitosan aan verbandkleding, en niet van AEM 5772/5^d. In de PICOT van 2015 was de follow-up (T) voor de beoordeling van het effect drie tot zes maanden. In de PICOT van dit standpunt staat de effectiviteit op lange termijn meer centraal.

^d Zijden verbandkleding met AEM 5772/5 is niet meegenomen in de ABC-studie en daarom ook niet in de PICOT. De fabrikanten DermaSilk® www.dermasilk.co.uk en DreamSkin® www.dreamskinhealth.co.uk gaven destijds aan dat deze toevoeging uitsluitend ter bescherming van de stof diende, hetgeen op de website van de producent, www.aegis-environmental.com, bevestigd wordt.

Bijlage 3 Toelichting meetinstrumenten

Ernst van het eczeem

De *Eczema Area and Severity Index* (EASI)^[17] heeft een range van 0 tot 72. Hoe hoger de score, des te ernstiger is het CE. Bij een score van 6-22.9 is er sprake van matig CE, bij 23.0-72.0 ernstig CE. Het minimaal klinisch relevante verschil voor de EASI-score is 6,6.^[13] Zie verderop in deze bijlage een nadere toelichting van de EASI.

Ook de *Scoring Atopic Dermatitis index* (SCORAD)^[18] wordt gebruikt om de ernst van het eczeem te meten, en heeft een range van 0 tot 103. De score bestaat uit de onderdelen 'area', 'intensity' en 'symptoms'. Hoe hoger de score, hoe ernstiger het CE.

Jeuk

De *Numeric Rating Scale*^[19] (NRS) heeft een range van 0 tot 10. Hoe hoger de score, hoe meer jeuk de afgelopen 24 uur. Voor jeuk beoordeeld met de NRS (of VAS) is de *minimal important change* (MIC) drie punten.^[14]

De Visueel Analoge Schaal (VAS) is een liniaal van 10 cm, met links 'geen pijn', en rechts 'ergst denkbare pijn'.

Dermatologische kwaliteit van leven

De *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)^[20] bestaat uit drie leeftijdsgebonden vragenlijsten (<4 jaar, 4 tot <16 jaar en ≥ 16 jaar). Elke vragenlijst bestaat uit 10 vragen over de perceptie van de patiënt van de impact van de huidziekte op de kwaliteit van leven in de afgelopen week.^[20] Iedere vraag bestaat uit vier mogelijke antwoorden: 'niet', 'weinig', 'veel', 'zeer veel' (of 'niet relevant'). De score range is 0 tot 30. Hoe lager de score, hoe meer dermatologische kwaliteit van leven wordt ervaren over de afgelopen week.

Nadere toelichting EASI

Er zijn aparte scoringsformulieren voor kinderen en volwassenen (≥ 8 jaar) vanwege verschillen in het relatieve huidoppervlak per regio. Het scoren van de EASI duurt ongeveer 6 minuten wanneer deze wordt uitgevoerd door een getrainde onderzoeker.

Voor de berekening van de totaalscore wordt uitgegaan van een score per lichaamsregio waarna deze bij elkaar worden opgeteld. Dit gaat als volgt: Voor elk van de 4 lichaamsregio's apart geeft de beoordelaar allereerst aan, hoe groot het aangedane gebied is (score van 1-6). Vervolgens geeft de beoordelaar een score (van 0-3) voor de intensiteit van 4 tekenen van eczeem. Deze scores worden bij elkaar geteld en met een getal vermenigvuldigd zodat de totaalscore maximaal 72 is. Hieronder staat dit verder toegelicht.

Lichaamsregio's

1. Hoofd en nek
2. Romp (inclusief genitale gebied)
3. Armen
4. Benen (inclusief billen)

Omvang van het gebied

Visuele inschatting van de grootte van het gebied in elk van de 4 lichaamsregio's afzonderlijk:

- 1 (1%-9%)
- 2 (10 %-29%)
- 3 (30%-49%)
- 4 (50%-69%)
- 5 (70%-89%) en
- 6 (90%-100%).

Ernst over 4 tekenen van constitutioneel eczeem

Vervolgens wordt elke regio afzonderlijk beoordeeld op 4 tekenen:

1. erytheem (roodheid);
2. oedeem;

3. ontvelling (krabben); en
4. lichenificatie.

Elk teken krijgt een intensiteitsscore toegewezen van 0 tot 3, waarbij:

- 0 = afwezig;
- 1 = mild;
- 2 = matig; en
- 3 = ernstig.

Tussen de punten 1 en 3 kunnen halve punten worden gebruikt (bijv. 1,5 en 2,5 maar niet 0,5), aangezien elk aanwezig teken als minimaal mild moet worden beschouwd. Het is belangrijk op te merken dat alleen ontstoken gebieden bij de beoordeling moeten worden betrokken.

Tekst mede gebaseerd op <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9154300/pdf/der-33-187.pdf>

Bijlage 4 Literatuur: zoekstrategie en resultaten

Zoekstrategie in de wetenschappelijke literatuur

De zoekstrategie naar RCT's en systematische reviews is uitgevoerd in de databases Embase, Medline en Cochrane Central voor de periode tot 26 april 2023. De belangrijkste zoektermen waren 'atopic dermatitis' voor de aandoening, 'undergarment' en 'bandages' voor de interventie en 'randomized controlled trial' en 'systematic review' voor het studieontwerp, en varianten daarop. Systematische reviews vormden een bron om aanvullende RCT's te vinden. Er is géén taalrestrictie toegepast.

De volgende zoektermen zijn gebruikt:

Embase (vanaf 1971 tot heden)

('constitutional eczema'/exp OR 'atopic dermatitis'/exp OR 'neurodermatitis'/exp OR (neurodermatit* OR ((atopic*) NEAR/2 (eczema* OR dermatit*)):ab,ti) **AND** ('protective clothing'/de OR 'textile'/exp/mj OR 'bandages and dressings'/de/mj OR 'bandage'/exp/mj OR (garment* OR undergarment* OR cloth* OR fabric OR fabrics OR textile* OR ((fiber OR fibers) NOT (diet*)) OR bandage* OR dressing*):ab,ti) **NOT** ((animal/exp OR animal*:de OR nonhuman/de) NOT ('human'/exp)) **NOT** ([Conference Abstract]/lim) **AND** ('systematic review'/de OR 'randomized controlled trial'/exp OR (randomi* OR ((systematic*) NEAR/3 (review*))) OR meta-analys* OR metaanaly*):ab,ti OR 'Cochrane Database Syst Rev'/ta)

Medline (1946 tot heden)

(exp "Dermatitis, Atopic"/ OR exp "Neurodermatitis"/ OR (neurodermatit* OR ((atopic*) ADJ2 (eczema* OR dermatit*))).ab,ti.) **AND** ("Protective Clothing"/ OR "Textiles"/ OR exp *"Bandages"/ OR (garment* OR undergarment* OR cloth* OR fabric OR fabrics OR textile* OR ((fiber OR fibers) NOT (diet*)) OR bandage* OR dressing*).ab,ti.) **NOT** (exp animals/ NOT humans/) **NOT** (news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt. **AND** ("Randomized Controlled Trial".pt. OR "Systematic Review".pt. OR (randomi* OR ((systematic*) ADJ3 (review*))) OR meta-analys* OR metaanaly*).ab,ti.)

Cochrane (1992 tot heden)

((neurodermatit* OR ((atopic*) NEAR/2 (eczema* OR dermatit*)):ab,ti) **AND** ((garment* OR undergarment* OR cloth* OR fabric OR fabrics OR textile* OR ((fiber OR fibers) NOT (diet*)) OR bandage* OR dressing*):ab,ti) **AND** ((randomi* OR ((systematic*) NEAR/3 (review*))) OR meta NEXT/1 analys* OR metaanaly*):ab,ti)

Resultaten zoekstrategie

De zoekstrategie resulteerde in 140 publicaties. Na het ontdebellen werden van 75 referenties de titels en abstracts gescreend. Hiervan werden 65 studies uitgesloten voor verdere analyse. Redenen voor exclusie waren onder meer een andere patiëntenpopulatie, zoals gezonde mensen, een interventie met andere antibacteriële verbandkleding dan zilver of chitosan (zoals zink), of andere verbandmethoden zoals *wet wrap*. Daarnaast werden publicaties gevonden zonder passende studieopzet zoals over de theorie van verbandkleding met antibacteriële werking, in vitro studies, of studies zonder controlegroepen. Naast de 10 overgebleven publicaties werden nog twee studies verkregen vanuit een review. Van de 12 uiteindelijk geselecteerde publicaties (negen studies en drie reviews) werd de volledige publicatie bestudeerd. Deze 12 referenties rapporteerden over effectiviteit en/of veiligheid van antibacteriële verbandkleding met chitosan of zilver bij patiënten met CE.

Standpunt 2015: vijf studies en een review

Vijf studies^[21-25] en een review^[26], allen met zilver als toevoeging, waren al bij het standpunt uit 2015^[3] gevonden. Vier studies betroffen RCT's, en er was een *case-control* studie.^[21] Met betrekking tot chitosan als toevoeging werden in 2015 geen geschikte studies gevonden. De studieduur van de studies varieerde van 2 weken tot 90 dagen. In de gevonden systematische review^[26] werden vijf studies met een studieduur van 2 tot 12 weken besproken. De vijf

studies en de review voldeden in de huidige zoekstrategie ieder geval niet aan de minimale studieduur van 12 maanden (T van PICOT), en werden dan ook geëxcludeerd voor analyse. Zie tabel.

Studies standpunt 2015	P	I	C	O: cruciale uitkomsten	T: follow-up minstens 12 maanden
Klinische studie					
Gauger 2003 Geen RCT: Vergelijkende studie	Gelokaliseerd of gegeneraliseerd atopisch eczeem	Zilver	Niet-antibacterieel	Ernst (SCORAD)	2 weken
Gauger 2006 RCT	Gegeneraliseerd atopisch eczeem	Zilver	Niet-antibacterieel	Ernst (SCORAD) Topische cort.	2 weken
Juenger 2006 RCT	Acute fase van atopisch eczeem	Zilver	Niet-antibacterieel	Ernst (SCORAD)	56 dagen
Park 2012 RCT	Milkd tot matig atopisch eczeem	Zilver	Niet-antibacterieel	Ernst (SCORAD)	4 weken
Araujo 2013 RCT	Atopisch eczeem met actieve laesies	Zilver	Niet-antibacterieel	Ernst (SCORAD) Topische cort. Jeuk (VAS)	90 dagen
Review					
Lopes 2013 systematische review, meta-analyse + GRADE Gauger 2003, Gauger 2006, Juenger 2006, Fluhr 2010, Park 2012	Clinical diagnosis atopic dermatitis, no restriction severity	Zilver	Niet-antibacterieel	Ernst (SCORAD) Jeuk (VAS) Topische cort.	2 tot 12 weken

Nieuwgevonden: vier studies en twee reviews

Er werden vier nieuwe vergelijkende studies gevonden, waarvan drie met zilver^[27-29] en een met chitosan^[30] als toevoeging. Een studie met zilver als toevoeging betrof geen RCT.^[29] De studieduur van de studies varieerde van 5 dagen tot 8 weken. Drie studies hadden geen cruciale uitkomsten. Een van de twee gevonden reviews bleek een narratieve review te zijn.^[31] De in deze review besproken studies hadden een studieduur van 5 tot 90 dagen. De in de gevonden Cochrane systematische review^[5] geanalyseerde RCT's hadden een studieduur van 2 weken tot 90 dagen. Aangezien de vier studies en de reviews in ieder geval niet voldeden aan de minimale studieduur van 12 maanden (T van PICOT), werden zij geëxcludeerd voor de huidige analyse. Zie tabel.

Studies nieuw gevonden	P	I	C	O: cruciale uitkomsten	T: follow-up minstens 12 maanden
Klinische studie					
Lopes 2015 RCT	Atopic dermatitis	Chitosan	Niet-antibacterieel	Ernst (SCORAD) Jeuk (VAS)	8 weken
Fluhr 2010 RCT enkelblind	Atopic dermatitis met mild tot matig eczeem op de armen	Zilver	Niet-antibacterieel	Geen cruciale uitkomst	8 weken
Daeschlein 2010 RCT	Acuut atopisch eczeem, ernst niet vermeld	Zilver	Niet-antibacterieel	Geen cruciale uitkomst	4 weken
Pluut 2015 Geen RCT: links-rechts vergelijking	Atopisch eczeem, ernst niet vermeld	Zilver	Niet-antibacterieel	Geen cruciale uitkomst	5 dagen
Review					
Cochrane 2019 systematische review met meta-	Children and adults with eczema	Chitosan (Lopes 2015)	Niet-antibacterieel	Ernst (SCORAD)	2 weken tot 90 dagen

analyse Gauger 2006, Juenger 2006, Fluhr 2010, Daeschlein 2010, Araujo 2013, Lopes 2015		Zilver (de andere studies)			
Jaros 2020 narratieve review Gauger 2003, Gauger 2006, Juenger 2006, Fluhr 2010, Daeschlein 2010, Park 2012, Araujo 2013, Lopes 2015, Pluut 2015	Atopische dermatitis	zie de afzonderlijke studies	zie de afzonderlijke studies	zie de afzonderlijke studies	5 dagen tot 90 dagen

Onderzoek in trialregisters

Om na te gaan of er mogelijk nog lopend onderzoek gaande is, werden op 27 juni 2023 23 trial registers doorzocht naar mogelijk lopende RCT's naar verbandkleding met zilver of chitosan. Primair werd gezocht op WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), deze bevat data van 20 klinische onderzoeksregisters, inclusief het Nederlandse trial register (<https://trialssearch.who.int/>). Drie trial registers zijn niet opgenomen in de WHO ICTRP, te weten die van Zwitserland, Canada en de Filippijnen. Deze zijn apart doorzocht. De zoekstrategie was breed en bestond uitsluitend uit termen voor constitutioneel eczeem gecombineerd met (antibacteriële) verbandkleding.

In totaal werden er 31 registraties gevonden. Vier leken mogelijk relevant. Twee daarvan waren reeds bij ons bekend^[28, 30] en derde betrof de ABC-studie.^[32] De vierde registratie betrof een studie naar een mouw met chitosan vs. een placebomouw bij patiënten met constitutioneel eczeem en een FU van 3 weken. Deze studie was teruggetrokken. Deze zoektocht leverde dus geen nieuwe studies op voor analyse.

Bijlage 5 ABC-studie

Vraagstelling ABC-studie

Deze luidde: Is antibacteriële verbandkleding (gebaseerd op zilver of chitosan) effectiever in het reduceren van de ernst van het CE dan verbandkleding zonder deze toevoeging?^[32]

Methode

Studie-opzet

De ABC-studie betrof een dubbelblind gerandomiseerd pragmatisch^e onderzoek van 1 jaar (52 weken) bij baby's, kinderen en volwassenen met matig tot ernstig CE.

De volgende behandelingen werden vergeleken:

- verbandkleding met toevoeging van zilver (Binamed® antibacteriële therapeutische kleding, bestaande uit micro-modal, lycra en geweven zilverdraden);
- verbandkleding met toevoeging van chitosan (Dermacura® antibacteriële therapeutische kleding bestaande uit 98% TENCEL® C en 2% elastane. 1% chitosan was toegevoegd aan de TENCEL® C);
- verbandkleding zonder antibacteriële toevoeging (Binamed® therapeutische kleding, bestaande uit micro-modal en lycra).

Uitkomstmaten

Primaire uitkomst van de ABC-studie was de ernst van het CE, gemeten met de EASI.^[17]

Secundaire uitkomsten waren onder meer jeuk gemeten met de *Numeric Rating Scale* (NRS),^[19] topische corticosteroïden gebruik (op basis van registratie), CE specifieke kwaliteit van leven gemeten met de *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)^[20] en complicaties/bijwerkingen (op basis van registratie). Zie bijlage 3 voor een toelichting op de meetinstrumenten.

Metingen en analyse

Metingen werden verricht op 0, 4, 12, 26 en 52 weken. De analyse werd verricht volgens het *intention-to-treat* principe.

Randomisatie en studiepopulatie

Er werden 171 patiënten gerandomiseerd en 159 patiënten geïncludeerd (54 in de controlegroep, 50 in de chitosangroep en 55 in de zilvergroep).

Kenmerken geïncludeerde patiënten

Bij aanvang van de studie was veertig procent van de deelnemers 0-5 jaar, 30% was 6-17 jaar, en 29% was 18 jaar of ouder. Iets meer dan de helft van patiënten was vrouw. Het CE was bij 84% van de deelnemers gelokaliseerd op de ledematen, en bij 64% op de romp. De mediane^f EASI score was 11,6 (interkwartielafstand 8,4-16,8). Indifferente zalven vormden bij 94% van de patiënten de huidige behandeling, topische corticosteroïden bij 82% van de patiënten en topische calcineurineremmers bij 17%. Bij 71% van de deelnemers was de dermatoloog de behandelaar, de kinderarts bij 5% en de huisarts bij 14% van de patiënten. Tien procent van de patiënten deed aan zelfmanagement. De *baseline* karakteristieken verschilden niet noemenswaardig tussen de drie interventiearmen.

^e Pragmatisch wil zeggen dat in het onderzoek zoveel mogelijk aansluit bij de zorg zoals zorgverleners die in klinische praktijk plegen. Dit verhoogt de generaliseerbaarheid van de uitkomsten van het onderzoek naar de klinische praktijk.

^f De mediane EASI score is weergegeven, aangezien de score niet normaal verdeeld was. Dit gold ook voor de cruciale uitkomsten jeuk en topisch corticosteroïden gebruik.

Bijlage 6 Risk of bias beoordeling van de ABC-studie

De methodologische kwaliteit van de ABC-studie is beoordeeld aan de hand van de *Cochrane Risk of Bias tool*. Antwoordopties waren 'Low RoB', 'High RoB' of 'Unclear RoB'. De beoordeling is gebaseerd op de informatie in het onderzoeksverslag met conceptmanuscript^[2] en het gepubliceerde studieprotocol.^[32]

Domain	Judgement	Support for judgement
Selection bias		
1. Random sequence generation	Low RoB	"ALEA Clinical software was used for randomization (random block size randomization, blocks of 3 and 6)."
2. Allocation concealment	Low RoB	Degenen die de patiënten includeerden waren niet op de hoogte van de randomisatievolgorde, aangezien die door de computer werd bepaald.
Performance bias		
3. Blinding of patients and personnel	Low RoB	"All labels and brand names are removed from the therapeutic clothing ("unlabeled"). In addition, the clothing will be provided by mail by a third party to ensure blinding." "Furthermore, the type of therapeutic clothing is not described in the digital patient file and the treating clinician has no access to the CRFs until study completion."
Detection bias		
4. Blinding of outcome assessment	Low RoB	"Blinded assessors were unaware of treatment allocation until completion of all study procedures."
Attrition bias		
5. Incomplete outcome data	High RoB	"A limitation of our study was the number of patients that were lost to follow up and the missing data." De uitval door <i>missings</i> en <i>lost-to-follow-up</i> na 3, 6 en 12 maanden was het grootst in de chitosangroep (van ongeveer 26% na 3 maanden tot 44% na 12 maanden) en het kleinst in de controlegroep (van ongeveer 15% tot ongeveer 17%).
Reporting bias		
6. Selective reporting	Low RoB	Er is een studieprotocol. Alle vooraf gespecificeerde primaire en secundaire uitkomsten zijn gerapporteerd.
Other bias		
7. Other sources of bias	Low RoB	De studie lijkt geen andere bronnen van bias te hebben.

Literatuurlijst

1. Zorginstituut. Voorwaardelijke toelating van medische zilverkleding en antibacteriële verbandkleding met chitosan toevoeging bij kinderen en volwassenen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem. Diemen: 2019. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/zintuigen-en-huid/voorwaardelijke-toelating-van-medische-zilverkleding-en-antibacteriele-verbandkleding-met-chitosan-toevoeging-bij-constitutioneel-eczeem>.
2. ABC-studie. Effectiviteit van antibacteriële verbandmiddelen bij constitutioneel eczeem, ZonMw project 843004017. Den Haag: 2023. Geraadpleegd via <https://projecten.zonmw.nl/nl/project/effectiviteit-van-antibacteriele-verbandmiddelen-bij-constitutioneel-eczeem>.
3. Zorginstituut. Standpunt antibacteriële verbandkleding bij constitutioneel eczeem. Diemen: 2015. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2015/09/29/standpunt-antibacteriele-verbandkleding-bij-constitutioneel-eczeem>.
4. NVDV. Constitutioneel eczeem- Effectiviteit van verbandmiddelen bij CE. Utrecht: 2014. Geraadpleegd via <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/constitutioneel-eczeem/lokale-therapie-ce/effectiviteit-van-verbandmiddelen-bij-ce.html>.
5. George SM, Karanovic S, Harrison DA, et al. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of eczema. Cochrane Database Syst Rev 2019; 2019.
6. Bianco C, Visser MJ, Pluut OA, et al. Characterization of silver particles in the stratum corneum of healthy subjects and atopic dermatitis patients dermally exposed to a silver-containing garment. Nanotoxicology 2016; 10: 1480-91.
7. Beutler BD, Lee RA and Cohen PR. Localized cutaneous argyria: Report of two patients and literature review. Dermatol Online J 2016; 22.
8. Antsiferova-AA K-P, Koval'chuk-MV. Effect of different forms of silver on biological objects. Nanotechnol Russia 2022; 17(2): 155-64.
9. Chuah LH, Loo HL, Goh CF, et al. Chitosan-based drug delivery systems for skin atopic dermatitis: recent advancements and patent trends. Drug Deliv Transl Res 2023; 13: 1436-55.
10. Zorginstituut. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. Diemen: 11 april 2023. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
11. Zorginstituut. Geraadpleegd via <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/verduidelijking-van-het-basispakket>.
12. NHG. NHG-Standaard Eczeem (M37). Utrecht: 2014. Geraadpleegd via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/eczeem>.
13. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, et al. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. Allergy 2012; 67: 99-106.
14. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. Acta Derm Venereol 2016; 96: 978-80.
15. Cochrane. Geraadpleegd via <https://methods.cochrane.org/bias/risk-bias-tool>.
16. Perrelli G and Piolatto G. Tentative reference values for gold, silver and platinum: literature data analysis. Sci Total Environ 1992; 120: 93-6.
17. Harmonizing-Outcome-MEasures-for-Eczema. Geraadpleegd via <http://www.homeforeczema.org/documents/easi-user-guide-jan-2017-v3.pdf>
18. Geraadpleegd via <https://dermnetnz.org/topics/scorad>.
19. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe

- atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2019; 181: 761-9.
20. Cardiff. Geraadpleegd via <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index>.
 21. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, et al. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003; 207: 15-21.
 22. Gauger A, Fischer S, Mempel M, et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 534-41.
 23. Juenger M, Ladwig A, Staecker S, et al. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD). *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 739-50.
 24. Park KY, Jang WS, Yang GW, et al. A pilot study of silver-loaded cellulose fabric with incorporated seaweed for the treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 512-5.
 25. Araújo CP, Gomes J, Vieira AP, et al. A proposal for the use of new silver-seaweed-cotton fibers in the treatment of atopic dermatitis. *Cutaneous Ocul Toxicol* 2013; 32: 268-74.
 26. Lopes C, Silva D, Delgado L, et al. Functional textiles for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 603-13.
 27. Fluhr JW, Breternitz M, Kowatzki D, et al. Silver-loaded seaweed-based cellulosic fiber improves epidermal skin physiology in atopic dermatitis: Safety assessment, mode of action and controlled, randomized single-blinded exploratory in vivo study. *Exp Dermatol* 2010; 19: e9-e15.
 28. Daeschlein G, Assadian O, Arnold A, et al. Bacterial burden of worn therapeutic silver textiles for neurodermitis patients and evaluation of efficacy of washing. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23: 86-90.
 29. Pluut OA, Bianco C, Jakasa I, et al. Percutaneous penetration of silver from a silver containing garment in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. *Toxicol Lett* 2015; 235: 116-22.
 30. Lopes C, Soares J, Tavaría F, et al. Chitosan coated textiles may improve atopic dermatitis severity by modulating skin staphylococcal profile: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2015; 10: e0142844.
 31. Jaros J, Wilson C and Shi VY. Fabric Selection in Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 467-82.
 32. Ragamin A, Fieten KB, Tupker RA, et al. The effectiveness of antibacterial therapeutic clothing based on silver or chitosan as compared with non-antibacterial therapeutic clothing in patients with moderate to severe atopic dermatitis (ABC trial): study protocol for a pragmatic randomized controlled trial. *Trials* 2021; 22.