

Rapport

Verbandmiddelen bij constitutioneel eczeem

'dit rapport is een addendum van de CBO-richtlijn Constitutioneel Eczeem 2007'

Colofon

Rapport verbandmiddelen bij constitutioneel eczeem

© 2012, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030-2823180

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.

Kernwerkgroep

de heer A.C.G. Weststrate	medisch student
mevrouw drs. C. Eggen	arts-onderzoeker NVDV
mevrouw Dr. S.G.M.A. Pasmans	dermatoloog
de heer Dr. R.A. Tupker	dermatoloog
de heer drs. W. Kouwenhoven	Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem

Werkgroep

mevrouw prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen	dermatoloog
de heer prof. dr. A.P. Oranje	dermatoloog
mevrouw drs. M.L.A. Schuttelaar	dermatoloog
de heer dr. T. Rustemeyer	dermatoloog
mevrouw dr. M.S. de Bruin-Weller	dermatoloog
de heer dr. J.J.E. van Everdingen	dermatoloog n.p. / directeur NVDV
mevrouw dr. S. van Velsen	AIOS dermatologie
mevrouw drs. C. de Vries	huisarts
mevrouw dr. H. van Os-Medendorp	verpleegkundig onderzoeker / epidemioloog
mevrouw dr. W. Zijlstra	gezondheidspsycholoog / onderzoeker

HOOFDSTUKINDELING

SAMENVATTING	4
ACHTERGROND VERBANDMIDDELEN BIJ CONSTITUTIONEEL ECZEEM	4
INLEIDING.....	4
UITGANGSVRAAG:	5
LITERATUURSEARCH EN -SELECTIE	5
ZILVER-GECOATE VERBANDEN:.....	6
WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING EFFECTIVITEIT	6
SAMENVATTING MET ZILVER-GECOATE VERBANDMIDDELEN	7
CONCLUSIE.....	8
VEILIGHEID VAN VERBANDMIDDELEN MET ZILVER.....	8
ANTIBACTERIËLE VERBANDEN VAN SERICINE-VRIJE ZIJDE MET GEBONDEN AEM5772/5 ALS BIOCIDE (DERMASILK).....	8
WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING EFFECTIVITEIT	8
SAMENVATTING	9
CONCLUSIE.....	9
VEILIGHEID	10
OVERIGE ANTIBACTERIËLE VERBANDMIDDELEN	10
WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING EFFECTIVITEIT	10
SAMENVATTING	10
CONCLUSIE.....	10
VEILIGHEID	10
OVERIGE 'NIET-ANTIBACTERIËLE' VERBANDMIDDELEN	10
PATIËNTENPERSPECTIEF VERBANDMIDDELEN BIJ CE.....	10
ONDERBOUWING	10
SAMENVATTING	12
CONCLUSIE.....	12
ERVARING DESKUNDIGEN	13
ADVIES.....	13
LITERATUUR	14
BIJLAGE 1: CRITICAL APPRAISAL	15
BIJLAGE 2: SYNTAX-TABEL.....	16
BIJLAGE 3: FLOWCHART LITERATUURSELECTIE.....	17
BIJLAGE 4: EVIDENCETABELLEN.....	18
BIJLAGE 4.1: EVIDENCE TABEL MET ZILVER GECOATE VERBANDMIDDELEN	18
BIJLAGE 4.2: EVIDENCETABEL ANTIBACTERIËLE ZILVERVRIJE VERBANDMIDDELEN	22
BIJLAGE 4.3: EVIDENCETABEL ANDERE ANTIBACTERIËLE VERBANDE.....	27
BIJLAGE 5: GRADERING VAN BEWIJS VOLGENS EBRO	28

Samenvatting

De behandeling van mensen met matig en ernstig constitutioneel (atopisch) eczeem (CE) is ingewikkeld. Meestal moeten diverse maatregelen tezamen worden toegepast om een verbetering te verkrijgen. Het gebruik van antibacteriële verbanden als bijdrage aan de behandeling van CE wordt door zowel dermatologen als patiënten over het algemeen als positief ervaren. Naast ervaringen is er ook gepubliceerd onderzoek beschikbaar en laat zien dat binnen het gebruikte product effect te zien is. Het advies van de werkgroep luidt dan ook de verbandmiddelen te reserveren voor matig en ernstig eczeem en enkele andere huidaandoeningen waarbij een combinatie van maatregelen noodzakelijk is om het eczeem te managen en de frequentie van smeren of het corticosteroïdniveau omlaag te brengen.

De in dit document aangehaalde literatuur is beoordeeld vanuit het standpunt van geneesmiddelen. De verbandmiddelen gebruikt in de behandeling van CE vallen echter niet in de categorie 'geneesmiddelen', maar in de categorie 'medische hulpmiddelen'. Gezien het feit dat er wel een medische werking wordt geclaimd, is gekozen om het effect van deze medische hulpmiddelen vanuit het perspectief van een geneesmiddel te onderzoeken.

Achtergrond verbandmiddelen bij constitutioneel eczeem

Inleiding

CE komt bij 10-20% van de kinderen onder de leeftijd van vijf jaar voor (Williams 1999). Het merendeel van de patiënten met CE lijdt aan een milde vorm van de ziekte en wordt behandeld in de eerstelijns gezondheidszorg. De prevalentiecijfers op volwassen leeftijd lopen uiteen van 2 tot 15% (Herd 1996). De incidentie van constitutioneel eczeem in de Nederlandse huisartsenpraktijk ligt rond 10 per 1000 patiënten (Gommer 2010). De chroniciteit en zichtbaarheid van de huidafwijkingen zorgen in combinatie met de hevige jeuk en de daarmee samenhangende slechte nachtrust voor een groot effect op de kwaliteit van leven (Beattie 2006). De patiënten met een ernstige en vaak therapieresistente vorm van het eczeem worden verwezen naar dermatologen, kinderartsen en internist-allergologen. Een Britse studie laat zien dat er bij 2% van de kinderen met CE sprake is van ernstig eczeem, waarvan ongeveer de helft wordt verwezen naar de tweede lijn. Deze getallen zijn vergelijkbaar met de Nederlandse situatie (Emerson 1998).

Al decennia lang worden verbandmiddelen, zoals verbandpakken, verbandhandschoenen, tubulaire verbanden, etc. gebruikt als onderdeel bij de behandeling van matig en ernstig eczeem als fixatie van zalven, afdekking tegen krabben en irritatie van textiel. Begin jaren 2000 kwamen verbanden op de markt met dezelfde functie, maar met andere materialen (bijv. zijde) en andere eigenschappen (antibacterieel). Patiënten en ouders van patiënten met CE geven aan dat het dragen van verbandmiddelpakken bijdraagt tot het onder controle houden van het eczeem. Er is echter geen duidelijk inzicht in de wetenschappelijke onderbouwing voor de effectiviteit van verschillende verbandmiddelpakken. Het doel van dit rapport is het verzamelen en beoordelen van de wetenschappelijke literatuur over de effectiviteit van verschillende verbandmiddelen en het geven van een voorschrijfadvis op basis van deze literatuur en gebruikservaringen. Er zijn diverse soorten verbandmiddelpakken, op basis van: 100% katoen, sericine-vrije zijde, met daaraan gebonden het antibacteriële AEM5772/5 molecuul (AEGIS AEM) en verbandmiddelen waaraan zilver of chitosan is toegevoegd als antibacterieel middel (zie tabel op volgende pagina).

Tabel 1: Overzicht van de verschillende verbandmiddelpakken die op de markt zijn:

merk	Curaderm	Tubifast, comfifast	Dermasilk	Padycare, Skinprotect, Best4body	Dermacura
materiaal	katoen	viscose	sericine, vrije zijde	polyamide	Micro-Modal
verkrijgbaar	Europa	Europa	Europa	Europa	Nederland
introductie	jaren '90	jaren '90	2002	2008	2011
werkzaam biocide	n.v.t.	n.v.t.	AEM5772/5	zilver	chitosan

Het doel van verbandmiddelen bij CE is zorgen voor een vermindering van de klachten van het eczeem, met name de jeuk en de beschadiging van de huid door krabben. Door het afdekken van de huid is de zelfbehandeling effectiever en neemt de roodheid sneller af. Voorts kunnen verbandmiddelen zorgen voor een betere vocht- en warmteregulatie. De verbeteringen van de symptomen zorgen op hun beurt weer voor betere nachtrust en kwaliteit van leven voor patiënten met eczeem, waardoor de negatieve spiraal van eczeem-jeuk-krabben-beschadigde huid-jeuk kan worden doorbroken.

Het is bekend dat patiënten met eczeem meer bacteriën op de huid hebben dan gezonde personen. Afhankelijk van de ernst kan de kolonisatie oplopen tot 90% (Ring 2012). Met name gaat het daarbij om *Staphylococcus aureus*. De oorzaak van de gevoeligheid van de huid voor *S. aureus* is de verminderde barrièrefunctie van het stratum corneum, een gestoorde 'innate immune system' met verminderde productie van antimicrobiële peptiden en afwijkende cytokineproductie die dit alles verergert (Bieber 2008). *S. aureus* op zijn beurt kan het eczeem verergeren via afgifte van enterotoxines, waartegen IgE gevormd wordt en die T-cellen stimuleren (Bieber 2008). Dit alles leidt tot een vicieuze cirkel die in belangrijke mate de activiteit van het eczeem bepaalt. Uit onderzoek is bekend dat de kolonisatiegraad van de huid afhankelijk is van de ernst van het eczeem (Ring 2012). Tevens hebben deze patiënten een hogere kolonisatiegraad op aangedane huid dan op niet-aangedane huid. Het is daarom niet verwonderlijk dat geprobeerd is de bacteriële kolonisatie te reduceren, door middel van systemische of lokale antibiotica of antiseptica. Er is echter onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van deze middelen (Ring 2012; Schuttelaar 2008).

Orale antibiotica zijn wel effectief, maar alleen als het eczeem klinisch geïnfecteerd is (Ring 2012, Richtlijn CE 2007). Meerdere fabrikanten voegen biociden toe met als doel de kolonisatiegraad van *S. aureus* terug te dringen. De verschillende verbandmiddelen gebruikt in de behandeling van CE vallen niet in de categorie geneesmiddelen, maar in de categorie 'medical devices'. De eisen voor effectiviteit en veiligheid en mogelijke complicaties in de vorm van bijvoorbeeld systemische absorptie zijn hierdoor anders, waardoor minder streng dan voor geneesmiddelen.

Uitgangsvraag:

Zijn verbandmiddelpakken zinvol in de behandeling van eczeem bij patiënten met eczeem?

Literatuursearch en -selectie

Een systematische search volgens critical appraisal werd uitgevoerd in MEDLINE en EMBASE. Uit deze search kwamen 1.184 hits. Er werd gezocht met zoektermen voor het domein en determinant, zoals: atopic dermatitis, neurodermatitis, protective clothing, antibacterial, Padycare en Dermasilk. Voor een volledig overzicht van de zoektermen wordt verwezen naar de syntax-tabel (Bijlage 2). De search werd beperkt tot Nederlands, Engels en Duits. Dierstudies werden uitgesloten. Van de resultaten werd op basis van titel en abstract een selectie gemaakt op basis van vooraf bepaalde in- en exclusie criteria (patiënten met eczeem, verbandmiddelpakken, geen dierstudies, geen in vitro studies, geen wet-wrap therapie). Zevenendertig artikelen bleven over (Bijlage 3).

Er bestond twijfel over de volledigheid van de search naar aanleiding van het lage aantal resultaten. Hierop werd aan leden van de domeingroep eczeem en allergie van de NVDV een verzoek gedaan met aanvullende artikelen te komen. Dit resulteerde in drie extra artikelen. Deze 40 artikelen werden full-text gescreend waarna tien artikelen voor beoordeling overbleven. De 30 geëxcludeerde artikelen vielen af omdat zij geen betrekking hadden op patiënten met CE of omdat er geen verbandmiddelen waren onderzocht. Voor de tien geselecteerde artikelen werd een tweedeling gemaakt, enerzijds met zilver geïmpregneerde verbandmaterialen en anderzijds niet met zilver geïmpregneerde verbandmaterialen. Van deze studies werd een critical appraisal gedaan (Bijlage 1) op relevantie en validiteit, en alle tien de studies werden als voldoende relevant en valide beoordeeld om verder mee te nemen in het rapport.

Zilver-gecoate verbanden: Wetenschappelijke onderbouwing effectiviteit

Er zijn op basis van de selectiecriteria en critical appraisal vier artikelen geïnccludeerd, te weten; Gauger 2003, Gauger 2006, Park 2012 en Juenger 2006 (zie ook de evidencetabel in Bijlage 4.1).

In de eerste studie vergeleken Gauger et.al. (2003) het effect van zilver-gecoate verbanden met 100% katoen op het eczeem in de ellebogen bij 15 patiënten. Het is een rechts-links prospectief vergelijkend onderzoek. Klinische evaluatie geschiedde middels de SCORAD-waarde op baseline (dag 0), na twee dagen en na zeven dagen na gebruik van de verbanden. Na zeven dagen volgde een periode van zeven controledagen waarin geen verbanden werden gebruikt. Ook werd geëvalueerd wat het effect van zilver op de kolonisatiegraad van *S. aureus* is. Het bleek dat er alleen aan de zilver-bedekte kant een significante afname van eczeemactiviteit (SCORAD-waarde en *S. aureus*) plaatsvond en dat de klinische verbetering correleerde met de vermindering van de *S. aureus*kolonisatie. Echter, er werden geen cijfers gegeven van de SCORAD-waarden, en er was geen vergelijking tussen de groepen wat betreft reductiescores, wel een vergelijking met de uitgangswaarde per groep. De kolonisatie met *S. aureus* zou alleen in de zilver-behandelde kant gedaald zijn, echter er werden alleen ranges gegeven van CFU-waarden zonder vermelding van gemiddelden. Bovendien vond de berekening plaats op niet-log-getransformeerde data, in tegenstelling tot wat in het geval van bacteriële studies gebruikelijk is. Voorts valt op dat de behandelduur kort was.

In een tweede studie vergeleken Gauger et.al. (2006) het effect van zilver-gecoate verbanden met placebo-verbandmiddelen bestaande uit katoen (Gauger 2006). In totaal werden 68 patiënten geïnccludeerd met duidelijke in- en exclusie criteria. De patiënten werden in twee groepen verdeeld, waarbij één groep de zilver-gecoate verbanden droeg en één groep de placebo-kleding. Deze placebo-kleding bestond uit 100% katoenen materiaal. Beide groepen waren goed vergelijkbaar qua populatiekenmerken en ernst van eczeem. De kleding werd gedurende twee weken dag en nacht gedragen en gewassen zoals patiënten dit met de eigen kleding ook zouden doen. Na twee weken was er een reductie in SCORAD bij zowel de placebo-groep als bij de behandelde groep, waarbij er geen significant verschil bestond tussen beide groepen. Naast reductie van SCORAD werd de kwaliteit van leven in beide groepen beter. Opvallend zijn de resultaten van de vragenlijsten. Verbetering van de pruritus was zelfs na twee weken nog significant bij de verbandgroep met zilver-gecoate verbanden vergeleken met de placebo-kleding. Ook de huidconditie, nachtrust en draagcomfort werden beter gewaardeerd bij de met zilver gecoate verbanden. Bijwerkingen werden niet waargenomen. Bij dit onderzoek zijn een aantal kritische opmerkingen te maken. Het betreft een kleine onderzoeksgroep. De dataverwerking doet vermoeden dat er geen intention-to-treat-analyse is toegepast. Corticosteroïden tot klasse-3 werden doorgebruikt. Dit heeft enerzijds als voordeel dat het beter aansluit bij de dagelijkse praktijk, maar als nadeel dat het de eventuele effecten van verbandmiddelpakken maskeert. In de studie werden de pakken dag en nacht gedragen, hetgeen meestal niet aansluit bij de dagelijkse praktijk waarbij het verbandpak meestal alleen gedurende de nacht wordt gedragen. Niet alle resultaten van de uitkomsten werden in het onderzoek genoemd. De randomisatieprocedure en blinding werden niet beschreven en er werd niet objectief gekeken naar de mogelijke bijwerkingen van de zilverimpregnatie.

De studie van Park et.al. (2012) betreft een links-rechts vergelijkend prospectief onderzoek waarbij het effect van Skindoctor vergeleken werd met dat van 100% katoen. Skindoctor is een met zilver geïmpregneerd verband op basis van zeewiervezel. De objectieve SCORAD-waarde nam na vier weken in de Skindoctorgroep af van 30,8 naar 19,5, en in de katoengroep van 30,7 naar 25,3.

Het verschil tussen de groepen bleek significant ($p < 0,001$). Ook was er na vier weken een significant verschil tussen de groepen wat betreft transepidermaal waterdampverlies (TEWL) en overall assessment door de patiënten zelf, steeds ten gunste van Skindoctor. De kritische kanttekeningen zijn: de groep is klein, er is drop-out bij twee patiënten, maar zonder vermelding van de groep, er is twijfel over de werkelijke significantie van de verschillen en de beschrijving van de TEWL-methodiek is onvoldoende.

In de studie van Juenger et.al. (2006) werd met zilver-gecoate verbanden vergeleken met hetzelfde soort textiel als placebo. In totaal werden 30 patiënten geïncludeerd met duidelijke in- en exclusie criteria. De patiënten werden in drie groepen verdeeld:

- Groep 1 droeg met zilver-gecoate verbanden gedurende de gehele onderzoeksperiode (28 dagen)
- Groep 2 droeg zilvervrij textiel gedurende 14 dagen en de resterende duur met zilver-gecoate verbanden
- Groep 3 gebruikte prednicarbate-crème (een klasse-3 corticosteroïd) gedurende de eerste 14 dagen en met zilver-gecoate verbanden gedurende de laatste 14 dagen.

Prednicarbate-crème werd ook gebruikt in groep 1, maar was niet toegestaan in groep 2 (waarschijnlijk gestopt bij starten). Na 14 dagen was er een reductie van SCORAD in alle drie de groepen. De afname was het grootst in groep 1 en 3. Voorts werd de kolonisatiegraad met *S. aureus* bepaald. Na twee weken was er geen verschil wat betreft CFU tussen de drie groepen. Naast het effect van met zilver-gecoate verbanden op de ernst van eczeem is er ook gekeken naar mogelijke negatieve effecten van zilver. Er werd gevraagd naar klachten die zouden kunnen passen bij een te hoog zilveragehalte. Voorts was er een analyse op de aanwezigheid van zilver in de urine. Bij één patiënt werd zilver in de urine gevonden (1 microgram / ml op dag 28). Bij deze studie valt op te merken dat het om drie kleine groepen patiënten gaat en dat alle drie de groepen in de tweede periode werden behandeld met zilver-gecoate verbanden. Derhalve is het alleen over de eerste periode van twee weken mogelijk de groepen te vergelijken. De auteurs merken op dat de effectiviteit na veelvuldig wassen niet minder wordt; deze claim werd verder niet getoetst of onderbouwd.

Samenvatting met zilver-gecoate verbandmiddelen

Uit de verschillende onderzoeken lijken 'zilverpakken' een positief effect te hebben op eczeem, echter er is geen eenduidige conclusie mogelijk. In enkele studies lijken zilver-gecoate verbanden een positief effect te hebben op de ernst van het eczeem, terwijl in andere studies onvoldoende onderscheid werd gezien in resultaten t.o.v. de placebo-pakken. Naast de ernst werd in enkele studies ook gekeken naar eczeemklachten zoals jeuk en verlies van nachtrust. Zilver-gecoate verbanden lijken op deze eczeemklachten een positief effect te hebben.

De kwaliteit en de omvang (steekproefgrootte) van de studies is onvoldoende. Meestal werden de zilver-gecoate verbanden niet vergeleken met hetzelfde materiaal zonder zilver, maar met 100% katoen. Zodoende is het niet mogelijk om vast te stellen of het verschil in effect op eczeemactiviteit bepaald wordt door de fysieke eigenschappen van het materiaal of door de zilver-coating. Hiernaast moet worden opgemerkt dat de onderzoeken een korte behandelingsduur hebben en dat er sprake is van groepen met te kleine aantallen patiënten. Bovendien wordt de verbetering van de SCORAD in de meeste onderzoeken uitgedrukt per groep ten opzichte van de baseline, en worden de groepen niet getoetst wat betreft hun verbeteringsscores.

Het is de ervaring van de leden van de werkgroep dat een deel van de patiënten baat hebben bij zilver-gecoate verbanden. Voor het doen van krachtige uitspraken zou beter onderzoek gedaan moeten worden. Hiervoor zou onderzoek moeten worden verricht in de vorm van een RTC met een langere behandelingsduur en groepen met grotere aantallen patiënten. Hiernaast is het nuttig om hetzelfde materiaal als placebo te testen, om het effect van de zilver, in gecoate verbanden aan te kunnen tonen.

Conclusie

Niveau 2	Er is nog onvoldoende bewijs dat de met zilver geïmpregneerde verbandmiddelpakken een belangrijke bijdrage leveren aan verbetering van constitutioneel eczeem Gauger 2003, Gauger 2006, Park 2012 en Juenger 2006
-----------------	--

Veiligheid van verbandmiddelen met zilver

Bij de gevonden onderzoeken zijn geen negatieve verschijnselen gevonden met betrekking tot zilver. Mogelijke bijwerkingen van zilver zijn; verkleuring van de huid en stapeling van zilver in verschillende organen als lever, nieren, retina en huid. Zilververbindingen worden al op grote schaal toegepast zonder grote problemen zoals in de wondzorg en locale medicatie. Het gaat daarbij wel altijd om kleine wondoppervlakken. Juist bij jonge kinderen met CE worden de 'zilverpakken' geregeld geadviseerd. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van met zilver geïmpregneerde verbandmiddelpakken, met name bij grote oppervlakten en bij jonge kinderen. Bij CE is de barrièrefunctie van de huid verminderd en bij jonge kinderen is vaker een groot oppervlak aangedaan en gaat het ook in verhouding tot volwassenen om een groter oppervlak van het lichaam dat in contact komt met zilver. Het feit dat ooit sporen zilver in de urine zijn aangetoond (Juenger 2006) pleit ervoor dat hier nog verder onderzoek geadviseerd wordt naar serumspiegels.

Antibacteriële verbanden van sericine-vrije zijde met gebonden AEM5772/5 als biocide (Dermasilk)

Wetenschappelijke onderbouwing effectiviteit

Er zijn op basis van de selectiecriteria en critical appraisal vijf artikelen geïncludeerd, te weten; Koller 2007, Ricci 2004, Ricci 2006, Senti 2006, Stinco 2008, (zie ook de evidencetabel in bijlage 4.2).

In de studie van Koller et.al. (2007) werd sericine-vrije zijde in links-rechts vergelijkend onderzoek vergeleken met sericinevrije zijde, geïmpregneerd met een antibacteriële stof (AEM5772/5) (Dermasilk®) (Koller 2007). In totaal werden 22 patiënten geïncludeerd op basis van duidelijke in- en exclusie criteria. De patiënten kregen de eerste twee weken één mouw van sericine-vrije zijde zonder biocide en één mouw van Dermasilk. Na twee weken werd de eerste mouw vervangen door katoen gedurende de rest van de studie (totaal 84 dagen). In de eerste twee weken nam de SCORAD in beide zijdegroepen af. Na vervanging door katoen nam de SCORAD in de katoen-groep niet af, terwijl de SCORAD in de Dermasilk-groep verder daalde. Daarnaast verbeterde de subjectieve score in de Dermasilk-groep terwijl deze verslechterde in de katoengroep. Na 12 weken was er een significant verschil in SCORAD-waarde van 1,5 punten ten gunste van de Dermasilk-groep. Het was onduidelijk of dit ook een klinisch relevant verschil was. Er werd geen analyse toegepast waarbij gekeken werd naar een verschil in reductie van eczeemcores tussen de groepen. De onderzoeker die de verschillende mouwen uitdeelde was niet geblindeerd. Mogelijk zorgt dit voor een gunstiger effect. Verder is het opmerkelijk dat er na twee weken gekozen werd voor katoen als vergelijkend materiaal in plaats van de sericine-vrije zijde. Dit is een methodologische achteruitgang, het is immers mogelijk dat de zijde zelf voor een vermindering van SCORAD zorgt, onafhankelijk van de antibacteriële impregnatie.

In de studie van Ricci et.al. (2004) werd Dermasilk vergeleken met katoen in een prospectief niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek (Ricci 2004). Het ging om 31 patiënten die Dermasilk kleding kregen en 15 controlepatiënten die kleding van katoen kregen. De behandelde groep werd verdeeld in groepen met verschillende kleding (overall, romper, handschoenen, etc.) afhankelijk van de lokalisatie van het eczeem. Alleen in de Dermasilk-groep wordt een significante verbetering van de objectieve SCORAD gezien (van 43 naar 30) ten opzichte van de baseline en onbedekte delen van de huid. In de katoen-groep nam de SCORAD niet af; van 47 naar 46. Er werd geen analyse gedaan van de verschillen tussen de groepen wat betreft reductie van SCORAD-waarden. De totale behandelingsduur was maar zeven dagen. Uit de studie blijkt niet hoe de groepen zijn ingedeeld, mogelijk leidend tot een bias. Verder was er sprake van een relatief grote loss to follow-up (n=8) in de Dermasilk-groep.

Een andere studie van Ricci et.al (2006) betreft een links-rechts vergelijkend onderzoek bij 12 kinderen met eczeem en vier kinderen zonder eczeem. De ene arm werd behandeld met materiaal van Dermasilk en de andere arm met hetzelfde materiaal, maar dan zonder de actieve stof, AEGIS AEM. De behandelduur was zeven dagen. Er werd gekeken naar de SCORAD bij de kinderen met CE en naar de kolonisatiegraad met *S. aureus* bij alle kinderen. In beide groepen werd een significante reductie van SCORAD gezien. Er was geen verschil tussen de groepen wat betreft vermindering van kolonisatiegraad. De resultaten werden niet ondersteund met cijfers. Er was drop-out van twee kinderen met eczeem, die niet in de analyse werden meegenomen.

Senti et.al (2006) onderzochten het effect van Dermasilk in een links-rechts vergelijking zonder corticosteroïden ten opzichte van 100% katoen met corticosteroïd klasse III gedurende zeven dagen. Er werd geëvalueerd door middel van de EASI-score, een jeukscore en een globale inschatting door de dermatoloog (Senti 2006). De groep bestond uit 14 patiënten. Na 21 dagen trad in beide groepen een vergelijkbare verbetering op. De scores werden niet genoemd. Het is niet duidelijk op welke wijze men controleerde of patiënten ook de Dermasilk-zijde corticosteroïdzalf gebruikten. Het aantal onderzochte patiënten en de statistische bewerking suggereert dat de studie te weinig power heeft om deze gelijkwaardigheids claim waar te kunnen maken.

In een onderzoek van Stinco et.al. (2008) werd bij 30 volwassen patiënten met eczeem met behulp van een links-rechts vergelijkend onderzoek Dermasilk vergeleken met hetzelfde materiaal, maar dan zonder de actieve stof AEM5772/5. Beide groepen lieten een significante verbetering van de lokale objectieve SCORAD-score zien na 28 dagen. Hetzelfde gold voor jeukcores. Bij deze studie werd wel gerekend met reductiescores bij het vergelijken van de groepen, echter men hanteerde multiple t-toetsen over de tijd, terwijl een dergelijk probleem zich meer leent voor een ANOVA-procedure. Overigens valt op dat de wekelijks gemeten scores pas in de vierde week een verschil tussen de groepen lieten zien.

Samenvatting

Uit de verschillende onderzoeken blijkt een verbetering van het eczeem te bestaan bij alle onderzochte materialen ten opzichte van de baseline. De meeste onderzoeken hebben een kleine onderzoekspopulatie en een korte behandelingsduur. Het effect van de antibacteriële component van Dermasilk (AEGIS AEM) is niet duidelijk aangetoond in de verschillende onderzoeken. Mogelijk wordt de verbetering van het eczeem veroorzaakt door de eigenschappen van zijde of door het feit dat huid afgedekt wordt, en niet door de antibacteriële impregnatie. Voor het maken van een sterke aanbeveling is meer onderzoek nodig in de vorm van RCT's met voldoende power, adequate behandelingsduur en methodiek. Men zal een eenduidige vraagstelling moeten hanteren en de methodiek daarop afstemmen. Indien de vraag luidt wat het additionele effect van AEGIS AEM is, zal Dermasilk vergeleken worden met hetzelfde materiaal, maar dan zonder AEGIS AEM. Los daarvan is het nodig om te weten wat het effect is van bedekking van de huid door welk materiaal dan ook. Hiervoor dient een bedekking met een materiaal (bijv. katoen of sericine-vrije zijde) vergeleken te worden met onbedekte huid. Ook zal men willen weten of er verschillen bestaan tussen katoen enerzijds en andere materialen (zonder antibacteriële stoffen) anderzijds. Momenteel is een dergelijk onderzoek gaande in Engeland (ca. 300 patiënten, katoen / zijde / Dermasilk).

De hier besproken literatuur wordt in het algemeen gekenmerkt door een inadequate vastlegging, sub-optimale design, te lage aantallen en korte behandelingsduur. Dit maakt het moeilijk om de data te interpreteren. Desondanks zou het mogelijk kunnen zijn dat sommige patiënten met CE baat hebben bij dergelijke verbandmiddelen. Dat stemt overeen met de ervaring van de leden van de werkgroep. Dit zou onderzocht kunnen worden door middel van een goed, liefst onafhankelijke adequate trial.

Conclusie

Niveau 2	Er is nog onvoldoende bewijs dat de zilvervrije antibacteriële verbandmiddelen een belangrijke bijdrage leveren aan verbetering van constitutioneel eczeem Koller 2007, Ricci 2004, Ricci 2006, Senti 2006, Stinco 2008
-----------------	--

Veiligheid

Het biocide AEM5772/5 van Dermasilk is vastgekoppeld aan de sericine-vrije zijde en kan niet in het lichaam worden opgenomen. Het gebruik ervan is daarom veilig, ook bij langdurig gebruik.

Overige antibacteriële verbandmiddelen

Wetenschappelijke onderbouwing effectiviteit

Er is op basis van de selecticriteria en critical appraisal één artikel gevonden te weten Yokoyama 2009 (zie ook evidencetabel in Bijlage 4.3).

Yokoyama et.al. (2009) bestudeerden het effect van een geheel ander materiaal met een veronderstelde antibacteriële werking, namelijk ethyleenvinylalcoholvezels (EVOH). Deze stof vergeleek men met 100% katoen. Bij 11 kinderen met eczeem was er in beide groepen een vermindering van de SCORAD, waarbij alleen in de EVOH-behandelde groep het verschil significant was ten opzichte van de eigen baseline. Aan de hand van de objectieve SCORAD werd in beide groepen een significante vooruitgang bemerkt. Het nadeel van deze studie is behalve het kleine aantal ook het feit dat het ging om kort ondergoed, met andere woorden zonder mouwen en pijpen. Dit is opmerkelijk gezien het gegeven dat eczeem zich juist ook in de elleboogsplooiën en knieholten openbaart.

Samenvatting

Voor de antibacteriële werking van verbandmiddelen bij eczeem worden naast zilver en het sericine-vrije zijde gebonden AEM5772/5 ook andere niet-gebonden biociden gebruikt zoals chitosan, koper, zink en anderen. Behalve bovengenoemde studie zijn geen klinische studies beschikbaar over de effectiviteit van deze verbandmiddelen.

Conclusie

Niveau 3	Er is nog onvoldoende bewijs dat de overige antibacteriële verbandmiddelen een belangrijke bijdrage leveren aan verbetering van constitutioneel eczeem Yokoyama 2009
-----------------	---

Veiligheid

Over de veiligheid van verbandmiddelen met andere biociden zijn geen klinische gegevens bekend

Overige 'niet-antibacteriële' verbandmiddelen

Er zijn nog enkele niet-antibacteriële verbandmiddelen op de markt. Dit betreft Tubifast Garments (viscose) en Curaderma katoenen verbandkleding. Er zijn geen studies gevonden waarin het effect van deze verbandmiddelen op CE is onderzocht. Tubifast was overigens niet opgenomen als term in de oorspronkelijke search, maar artikelen hierover zouden toch naar voren zijn gekomen door andere zoektermen, zoals textile, protective clothing en bandages of cloth. Hiernaast was Tubifast wel in de zoektermen opgenomen in een extra search die later nog door de eerste auteur werd uitgevoerd. Onderzoeken waarin Tubifast was gebruikt als onderdeel van de wet-wrap techniek werden uitgesloten van deze literatuurstudie. De conclusie wat betreft de overige 'niet-antibacteriële' verbandmiddelen luidt dat voor de effectiviteit van Tubifast (zonder wet-wrap) en Curaderma geen wetenschappelijk bewijs is gevonden.

Patiëntenperspectief verbandmiddelen bij CE

Onderbouwing

Onder de gebruikers van verbandmiddelen, de patiënten met CE, zijn er goede aanwijzingen dat verbandmiddelpakken een meerwaarde kunnen hebben als aanvulling bij de behandeling van CE met zalven / crèmes. Dit komt naar voren in twee onafhankelijke patiënttevredenheidsonderzoeken die werden verricht in het najaar van 2012, respectievelijk in opdracht van de VMCE (patiëntenvereniging Voor Mensen met Constitutioneel Eczeem) en het Platform Antibacteriële Verbandmiddelen (de producenten van antibacteriële verbandmiddelen in Nederland).

De VMCE hield in oktober 2012 een vragenlijstonderzoek onder patiënten met CE. Hiertoe zijn de 431 leden van het Eczeempanel uitgenodigd deel te nemen aan een peiling 'over het gebruik en de vergoedingen van verschillende producten bij constitutioneel eczeem'. Het Eczeempanel is twee jaar geleden ingesteld en bestaat (ouders / verzorgers van) patiënten met eczeem, zowel leden als niet-leden van de VMCE. Het panel wordt vanuit de VMCE bevestigd bij verscheidene vraagstukken over eczeem. Van het Eczeempanel (52% responspercentage) hebben 227 personen de vragenlijst ingevuld. Via een digitale nieuwsbrief aan leden van de VMCE zijn 134 extra deelnemers geworven. Zij waren wel op de hoogte van het feit dat vergoedingen van verbandmiddelen een onderwerp van het onderzoek was. In totaal hebben 361 respondenten de vragenlijst ingevuld.

Onder de respondenten waren 238 volwassenen met CE en 123 ouders / verzorgers van kinderen met CE. De ernst van het eczeem volgens de POEM-score (Patient Oriented Eczema Measure) was mild bij 19%, matig bij 39% en ernstig bij 42%. Uit het onderzoek blijkt dat 41% van de patiënten met CE een verbandmiddelpak gebruikt, namelijk 33% van de volwassenen (48% indien er sprake is van ernstig eczeem) en 56% van de kinderen (69% bij ernstig eczeem). De ruime meerderheid van de patiënten die de verbandmiddelen gebruikt (60-80%) heeft een positief oordeel. De meesten gebruiken deze producten dagelijks, enkelen alleen bij exacerbaties. De meest gehoorde voordelen waren vermindering van rusteloosheid en slapeloosheid, vermindering van jeuk en krabgedrag, bevordering of verlenging van de werkzaamheid van smeermiddelen, en de positieve eigenschappen van het verbandmiddelpak als koel / ademend, isolerend en ontstekingsremmend. Deze groep gaf aan deze verbandmiddelen niet te willen en kunnen missen, wat met name gold voor de ouders / verzorgers van jonge kinderen. Indien patiënten deze verbandmiddelen niet meer zouden gebruiken, verwacht 63% dat het bezoek aan artsen zal toenemen en 77% dat het gebruik van medicatie zal toenemen. Ongeveer 20-40% van de patiënten met CE ervaart weinig tot geen positief effect en geeft aan deze verbandmiddelen wel te kunnen missen.

Kanttekening bij dit onderzoek is de mogelijke selectiebias, vanwege mogelijk meer respons door patiënten die baat hebben bij verbandpakken en mogelijk ernstiger eczeem bij de leden van het Eczeempanel en VMCE. De neutrale respons bij 20-40% (ervaart weinig tot geen positief effect) geeft wel aan dat niet alleen positieve gebruikers hebben gereageerd. De percentages over gebruikers van verbandmiddelen (eenderde van de volwassenen en de helft van de kinderen) zijn door de geselecteerde populatie niet representatief voor alle mensen met CE in Nederland. Het is niet duidelijk welke verbandmiddelen in dit onderzoek zijn meegenomen en in welke verhouding, want dat is niet uitgevraagd, maar de antwoorden die respondenten op open vragen gaven wijzen in de richting van zowel antibacteriële verbandmiddelen als bijv. katoenen handschoenen. Derhalve kan niet worden vastgesteld of de respectievelijk positieve dan wel negatieve ervaringen samenhangen met een bepaald (categorie) product.

Het 'Platform Antibacteriële Verbandmiddelen' heeft in augustus / september 2012 een patiënttevredenheidsonderzoek laten uitvoeren naar het gebruik van specifiek antibacteriële verbandmiddelen bij CE en andere inflammatoire huidaandoeningen, met als doel het belang en nut van de middelen voor deze doelgroep in kaart te brengen. Ook dit onderzoek onderschrijft een sterke verbetering van kwaliteit van leven door het gebruik van verbandmiddelen. Voor dit onderzoek werden alle patiënten benaderd die in één jaar tijd in een bepaalde apotheek de eerste levering van antibacteriële verbandmiddelen ontvingen en werden middels een vragenlijst de ervaringen vóór en na gebruik van de verbandmiddelen onderzocht. Van de 4.430 uitnodigingen was het responspercentage 12,1% met 538 respondenten, waarvan 91% patiënten met CE (9% overig zoals sclerodermie, psoriasis, wonden / blaarvorming, ichtyosis, allergie, e.a.). Voor alle vijf productgroepen betrokken in het onderzoek (Padycare, Dermasilk, Best4body, Dermacura, Skinprotect) was het responspercentage ongeveer gelijk (9-12%). De leeftijdsverdeling was gemiddeld 17 jaar, waarbij 50% jonger was dan tien jaar en in deze categorie per jaar ongeveer evenredig verdeeld (vanaf nul jaar). 86% Van de patiënten gebruikten zalven, waaronder corticosteroïdzalven. Het merendeel van de respondenten (64,3%) gebruikte de verbandmiddelen dagelijks, 17,3% bij exacerbaties en het overige deel periodiek / weinig frequent.

Bij 86,4% van de respondenten waren de klachten verminderd, 35% binnen een week, 68% binnen twee weken. Bij 73% leidde dit tot minder frequent bezoek aan artsen en bij 42% minder bezoek aan dagbehandeling (acute problemen). Bij 14% van de respondenten was er geen duidelijke verbetering, namelijk 7,1% die geen verandering bemerkten, 1,3% waarbij de klachten verergerden en 5,2% die het niet wist aan te geven. De ernst van de aandoening werd vóór gebruik beoordeeld als gemiddeld 8,4 (volgens schaalverdeling: 0=helemaal niet ernstig, 10=zeer ernstig), na gebruik van deze middelen als 4,3. De top-5 van klachten die verbeterden zijn; jeuk, krabben, droge huid, roodheid en uitslag. De kwaliteit van leven (inclusief sociaal leven en welzijn) verbeterde van 5 naar 8 (0=heel slecht, 10=heel goed). De nachtrust verbeterde zelfs van 3,7 naar 8. Deze getallen wijzen dus op een duidelijke verbetering van de ernst van het eczeem en van de kwaliteit van leven. Bij stoppen met gebruik van deze verbandmiddelen verwachtte het merendeel een toename van de klachten, verhoging van de frequentie van bezoek aan artsen, een toename van gebruik van additionele medicatie en een sterke daling van kwaliteit van leven voor patiënt en verzorgers. Met andere woorden, zonder deze verbandmiddelen zou de kwaliteit van leven achteruitgaan en de zorgkosten zouden toenemen.

In dit onderzoek zijn behalve patiënten met CE ook patiënten met andere huidaandoeningen meegenomen die baat lijken te hebben bij deze verbandmiddelen. Het lijkt verder te gaan om een groep patiënten met ernstig eczeem, vanwege een gemiddelde beoordeling van de ernst van het eczeem met 8,4 (als 10 zeer ernstig is) en de frequentie van dagopnames in deze groep. Een kanttekening bij dit onderzoek is wederom het risico op selectiebias, vanwege het lage responspercentage.

Samenvatting

De verbandmiddelen werden door het merendeel van de respondenten als effectief ervaren, door afname van de klachten (met name jeuk en ontstekingen) en duidelijke verbetering van nachtrust en kwaliteit van leven voor patiënten met CE en verzorgers. Er zijn aanwijzingen dat met name patiënten met matig en ernstig eczeem en jonge kinderen veel baat hebben bij gebruik van de verbandmiddelen. Een belangrijk deel van de respondenten zou deze verbandmiddelen niet willen en kunnen missen. Een minderheid ervaart geen tot weinig positief effect van de dit type verbandmiddelen.

Bij deze onderzoeken horen wel een paar kritische noten. Er is mogelijk sprake van selectiebias door 'meer' respons door patiënten met positieve ervaringen. Het is dan ook niet zeker of deze patiënten representatief zijn voor alle patiënten met CE in Nederland. In het onderzoek van het platform was het responspercentage erg laag (12,1%), hetgeen veel risico op bias geeft. Wel werden in beide onderzoeken ook neutrale (en sporadisch negatieve) ervaringen benoemd, wat enig tegenwicht geeft aan de positieve bevindingen.

Vanwege de mogelijke selectiebias kunnen geen harde conclusies aan deze onderzoeken worden verleend ten aanzien van het percentage patiënten dat baat heeft bij verbandmiddelen. Wel komt duidelijk naar voren dat voor een geselecteerde patiëntenpopulatie de verbandmiddelen van onmisbare waarde kunnen zijn in de behandeling van het eczeem.

Conclusie

Niveau 4	De ervaringen van gebruikers van verbandmiddelen zijn overwegend positief en in een geselecteerde patiëntengroep zijn zij van grote waarde in aanvulling op de behandeling met zalven / cremes
	Patiënttevredenheidsonderzoeken

Ervaring deskundigen

De behandeling van mensen met matig-ernstig en ernstig CE is ingewikkeld. Meestal worden diverse maatregelen tezamen toegepast om verbetering te verkrijgen. Zo geeft men het advies om de aangeboren droge huid in te smeren met indifferente zalven, krijgt de patiënt naast het advies om contact met water te vermijden, een douche- / badolie voorgeschreven in plaats van zeep, ontstekingsremmende (zoals corticosteroïden) crèmes of -zalven op de ontstoken huid (eczeemplekken), eventueel sederende antihistaminica bij jeuk die leidt tot slapeloosheid en nachtelijke onrust, verbandmiddelen ter voorkoming van krabben en de negatieve effecten daarvan en vanwege een beter effect van de lokale behandeling door het occlusieve effect. Met een dergelijk pakket aan maatregelen is het voor de voorschrijvende arts niet gemakkelijk om de exacte bijdrage van verbandmiddelen afzonderlijk in te schatten.

De behandelaren uit de richtlijnwerkgroep Constitutioneel Eczeem van de NVDV zijn van mening dat verbandmiddelen die gemaakt zijn van dunne, gladde vezels duidelijk een toegevoegde waarde hebben vanwege het feit dat zij geen irritatie oproepen bij de hyperreactieve huid van patiënten met CE. Het gaat dan vooral om situaties waarbij van mensen met matig en ernstig CE en bij een groot aangedaan oppervlak van CE veel last hebben van jeuk en langdurig klasse 2-3 dermatocorticosteroïden gebruiken (en waarbij het niet lukt de frequentie van smeren of het corticosteroïdniveau omlaag te brengen).

Advies

Het effect van verbandmiddelen is niet wetenschappelijk aangetoond zoals dit voor geneesmiddelen noodzakelijk is. De verschillende verbandmiddelen gebruikt in de behandeling van CE vallen niet in de categorie geneesmiddelen, maar in de categorie 'medical devices'. De eisen voor effectiviteit en veiligheid en mogelijke complicaties zijn hiervoor minder streng. Desondanks is er toch onderzoek gedaan door enkele producenten. Uit dit onderzoek lijkt naar voren te komen dat de verbandmiddelen effectief zijn, in ieder geval waarschijnlijk vanwege hun occlusieve werking. Echter tussen de verbandmiddelen zelf is geen goed vergelijk mogelijk gebleken.

Gezien het feit dat zowel dermatologen als patiënten over het algemeen positieve ervaringen hebben met deze verbandmiddelen, wat zich onder andere uit in een corticosteroïdsparend en jeukstillend effect, luidt het advies van de werkgroep om, mede gezien het kostenaspect en de tendens om verbandmiddelpakketten steeds ruimer in te zetten, duidelijke indicaties te hanteren.

De werkgroep adviseert de verbandmiddelen te reserveren voor die situaties waarin sprake is van matig en ernstig eczeem. De ernst van het eczeem dient gescoord te worden door middel van een gevalideerd scoresysteem. Geschikt hiervoor zijn de TIS, SA-EASI, POEM, EASI of SCORAD, waarbij de eerste drie (eventueel vier) het beste aansluiten op de praktijk (de Bruin-Weller 2012). Hetzelfde scoresysteem wordt ook gebruikt om het effect van de behandeling te evalueren. Van deze scoringen kan ook gebruik gemaakt worden voor behandeling van kleinere oppervlakten met handschoenen, tubes, leggings en rompbedekkende materialen. De werkgroep adviseert ook het effect van de inzet van verbandmiddelen na drie maanden te evalueren. Aangezien het niet mogelijk is gebleken verschillen tussen verbandmiddelen aan te tonen, heeft het de voorkeur deze verbandmiddelen doelmatig in te zetten bij de behandeling van CE. Daarnaast lijkt er ook een plaats voor deze verbandmiddelen bij enkele andere huidaandoeningen zoals psoriasis, ichthyosis, epidermolysis bullosa en andere zeldzamere huidaandoeningen waarbij ook grotere huidoppervlakten lokaal behandeld worden.

Na afweging van de beschikbare evidence, de positieve ervaringen met de verbandmiddelen (o.a. corticosteroïdsparend en jeukstillend effect) en het kostenaspect adviseert de werkgroep verbandmiddelen in specifieke gevallen voor te schrijven: bij patiënten met matig en ernstig eczeem, bij wie de ernst van het eczeem door middel van een gevalideerd scoresysteem is gescoord en vervolg, en waarbij na evaluatie een positief effect is gebleken

Literatuur

1. Beattie PE, Lewis-Jones MS. Br J Dermatol. 2006 Dec;155(6):1249-55. An audit of the impact of a consultation with a paediatric dermatology team on quality of life in infants with atopic eczema and their families: further validation of the Infants' Dermatitis Quality of Life Index and Dermatitis Family Impact score
2. Bieber T. Atopic dermatitis. New Engl J Med 2008;358:1483-94
3. Bruin de-Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 2012;42:352-62
4. Emerson RM, Williams HC, Allen BR. Severity distribution of atopic dermatitis in the community and its relationship to secondary referral.Br J Dermatol. 1998 Jul;139(1):73-6
5. Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema.[Erratum appears in J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Jul;20(6):771]. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology 2006 May;20(5):534-41
6. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schafer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce Staphylococcus aureus colonization in patients with atopic eczema. Dermatology 2003;207(1):15-21
7. Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Constitutioneel eczeem: prevalentie en incidentie naar leeftijd en geslacht. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Huid en subcutis\Constitutioneel eczeem, 17 mei 2010
8. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study. Br J Dermatol 1996 Jul;135(1):18-19
9. Juenger M, Ladwig A, Staecker S, Arnold A, Kramer A, Daeschlein G, et al. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD). Current Medical Research & Opinion 2006 Apr;22(4):739-50
10. Koller DY, Halmerbauer G, Bock A, Engstler G. Action of a silk fabric treated with AEGIS in children with atopic dermatitis: a 3-month trial. Pediatric Allergy & Immunology 2007 Jun;18(4):335-8
11. Park KY, Jang WS, Yang GW, Rho YH, Kim BJ, Mun SK, et al. A pilot study of silver-loaded cellulose fabric with incorporated seaweed for the treatment of atopic dermatitis. Clinical & Experimental Dermatology 2012 Jul;37(5):512-5
12. Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. Br J Dermatol 2004 Jan;150(1):127-31
13. Ricci G, Patrizi A, Mandrioli P, Specchia F, Medri M, Menna G, et al. Evaluation of the antibacterial activity of a special silk textile in the treatment of atopic dermatitis. Dermatology 2006;213(3):224-7
14. Richtlijn Constitutioneel eczeem. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007
15. Ring j, Alomar A, Bieber T, Eleuran M, Fink-Wagner A, et.al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1045-60
16. Schuttelaar ML, Coenraads PJ. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:1076-82
17. Senti G, Steinmann LS, Fischer B, Kurmann R, Storni T, Johansen P, et al. Antimicrobial silk clothing in the treatment of atopic dermatitis proves comparable to topical corticosteroid treatment. Dermatology 2006;213(3):228-33
18. Stinco G, Piccirillo F, Valent F. A randomized double-blind study to investigate the clinical efficacy of adding a non-migrating antimicrobial to a special silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. Dermatology 2008;217(3):191-5
19. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in International Study of Asthma and Allergies in Childhood. J Allergy Clin Immunol 1999 Jan;103(1 Pt 1):125-138
20. Yokoyama Y, Kimata H, Mitarai S, Hirano S, Shirakawa T. Ethylene vinyl alcohol (EVOH) fiber compared to cotton underwear in the treatment of childhood atopic dermatitis: a double-blind randomized study. Indian Pediatr 2009 Jul;46(7):611-4.

Bijlage 1: Critical appraisal

Auteur, jaartal	Domein	Determinant	Loss to follow-up	Duidelijke in-/exclusie	Blindering	Design	Directness of evidence	Standardisatie outcome	Duur follow-up	Allocation	Reporting bias
<i>Gauger 2006</i>	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<i>Gauger 2003</i>	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<i>Juenger 2006</i>	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<i>Koller 2007</i>	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<i>Park 2012</i>	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<i>Ricci 2004</i>	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<i>Ricci 2006</i>	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<i>Senti 2006</i>	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<i>Stinco 2008</i>	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
<i>Yokoyama 2009</i>	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲

Domein:

Nee: ▲
Ja: ▲

Determinant:

Nee: ▲
Ja: ▲

Lost to follow-up:

niet benoemd: ▲
meer dan 10%: ▲
minder dan 10%: ▲

in-/exclusie:

geen duidelijk in-/exclusie criteria: ▲
duidelijk inclusie of duidelijk exclusie: ▲
duidelijk in- en exclusie: ▲

Blindering:

niet geblindeerd of niet benoemd: ▲
single blind: ▲
dubbel blind: ▲

Design:

Open onderzoek: ▲
links rechts vergelijking: ▲
RTC: ▲

Directness of evidence:

Intermediare uitkomstmaten: ▲
Intermediare en klinische uitkomstmaten: ▲
Directe klinische uitkomstmaten: ▲

Standaardisatie uitkomstmaten:

Uitkomstmaten gestandaardiseerd: ▲
Uitkomstmaten niet gestandaardiseerd: ▲

Duur follow-up:

Minder dan 1 maand: ▲
Tussen 1 en 3 maanden: ▲
Meer dan 3 maanden: ▲

Allocation:

Geen verborgen allocatie of niet benoemd: ▲
Verborgen allocatie: ▲

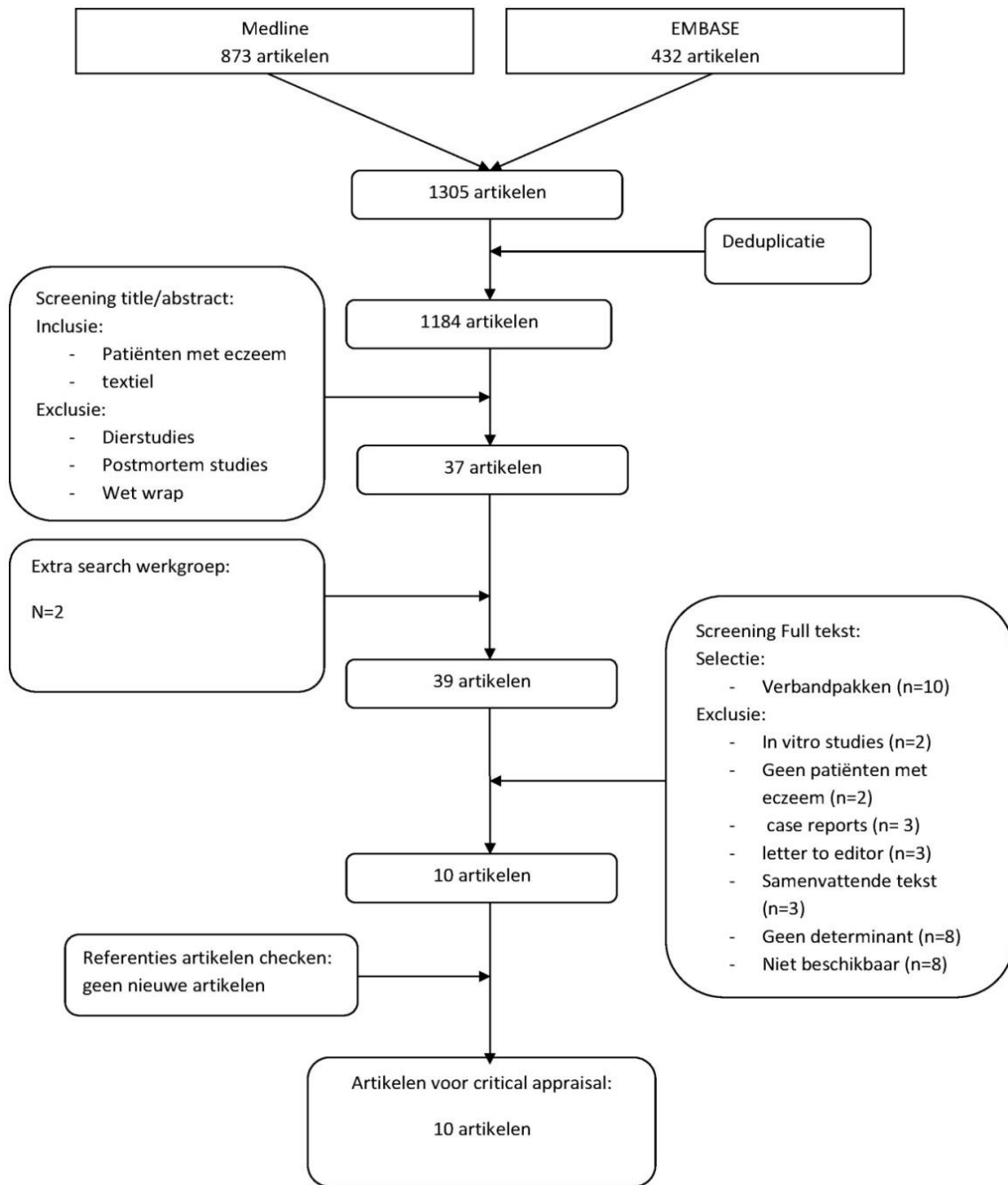
Reporting bias:

Resultaten niet in artikel: ▲
Resultaten onvolledig in artikel: ▲
Resultaten volledig in onderzoek: ▲

Bijlage 2: Syntax-tabel

Embase	Medline
<p>'atopic dermatitis'/exp/mj OR 'neurodermatitis'/exp/mj OR ((atop* OR constit*) NEAR/3 (dermat* OR eczema*)):ab,ti OR neurodermati*:ab,ti AND ('clothing'/exp OR 'protective clothing'/exp OR 'textile'/exp OR 'antiinfective agent'/exp/mj OR 'bandages'/exp OR 'silver'/exp OR (cloth*:ab,ti OR textile*:ab,ti OR bandag*:ab,ti OR silver*:ab,ti OR silk*:ab,ti OR fabric*:ab,ti AND of:ab,ti AND cotton*:ab,ti) OR padycare:ab,ti OR dermasilk:ab,ti OR dermacura:ab,ti OR 'anti bacterial' NEAR/3 agent*) AND [embase]/lim AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim) AND [1990-2013]/py NOT ('atopic dermatitis'/exp/mj OR 'neurodermatitis'/exp/mj OR ((atop* OR constit*) NEAR/3 (dermat* OR eczema*)):ab,ti OR neurodermati*:ab,ti AND ('clothing'/exp OR 'protective clothing'/exp OR 'textile'/exp OR 'antiinfective agent'/exp/mj OR 'bandages'/exp OR 'silver'/exp OR cloth*:ab,ti OR textile*:ab,ti OR bandag*:ab,ti OR silver*:ab,ti OR silk*:ab,ti OR fabric*:ab,ti AND of:ab,ti AND cotton*:ab,ti OR paddycare:ab,ti OR dermasilk:ab,ti OR dermacura:ab,ti OR 'anti bacterial' NEAR/3 agent*) AND [embase]/lim AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim)</p>	

Bijlage 3: Flowchart literatuurselectie



Bijlage 4: Evidencetabellen

Bijlage 4.1: Evidence tabel met zilver gecoate verbandmiddelen

Auteur, jaartal	Gauger 2003
Mate van bewijs	B
Type onderzoek	Prospectief, links-rechts vergelijking
Patiëntpopulatie	Gegeneraliseerd of gelokaliseerd atopische eczeem
Inclusie	Eczeem beide elleboogsplooiën bij leeftijd 3-55 jaar, geen systemische of topische antibiotica vier weken voor de studie, geen steroïd gebruik twee weken voor de studie
Interventie n=	15
Controle n=	Niet van toepassing
Outcome	SCORAD, CFU S. Aureus
Behandelduur	7 dagen
Resultaat	<ul style="list-style-type: none">- Baseline CFU, placebo: 102.1-105.1, Zilver: 102.2-105.2- 14e dag, placebo:102-105.1, (niet sign.)Zilver:0-104.9, (P=0.008)- SCORAD significante afname alleen bij zilver
Conclusie *	Met zilver-gecoate verbanden geeft een gelijktijdige afname in SCORAD en S. Aureus kolonisatie in vergelijkingen met baseline, katoen geeft geen verschil
Opmerking	<ul style="list-style-type: none">- Zilver Vs. katoen geïmpregneerd textiel tussen beide ellebogen van patiënt- Studie gedaan in de winter voor beter compliance- Een verband tussen S. Aureus en SCORAD aangetoond- Geen gelijktijdig gebruik van steroïden, wel emolliens- Significantie ten opzichte van baseline- Geen logaritmische transformatie CFU- Geen gemiddelde waarden gegeven bij CFU-data- Geen cijfers gegeven bij SCORAD data- Geen vergelijking tussen groepen w.b. reductie-scores- Drop-out niet beschreven.

Auteur, jaartal	Gauger 2006
Mate van bewijs	B
Type onderzoek	Prospectief RTC, dubbel blind
Patiëntpopulatie	Gegeneraliseerd constitutioneel eczeem
Inclusie	Mild ernstig eczeem SCORAD >19 bij leeftijd gemiddeld 18 jaar, topicale steroïden tot klasse 3, geen systemische of topicale antibiotica vier weken voor studie, calcineurine inhibitoren
Interventie n=	35
Controle n=	22
Outcome	SCORAD; vragenlijst QOL
Behandelduur	14 dagen
Resultaat	<ul style="list-style-type: none"> - SCORAD reductie 27.4% (zilver) vs 16.2% (placebo) (geen significant verschil tussen groepen) - statistisch significante reductie jeuk, frequentie wakker worden, significante verbetering QOL in beide groepen
Conclusie *	Objectieve en subjectieve verbetering eczeem in beide groepen, verbetering quality of life significant, geen verschil tussen groepen
Opmerking	<ul style="list-style-type: none"> - Zilver Vs. placebo - Klinisch toepasbare eindpunten - Korte behandelperiode - Ook minder gebruik topicale steroïden binnen zilver-groep, niet-statistisch significant - Drop-out van 16.2% - Significantie ten opzichte van baseline - Waarschijnlijk geen ITT-analyse.

Auteur, jaartal	Juenger 2006
Mate van bewijs	B
Type onderzoek	Prospectief open onderzoek
Patiëntpopulatie	Patiënten met acuut constitutioneel eczeem
Inclusie	Leeftijd gemiddeld 25 jaar, prednicarbate toegestaan alleen in groepen 1 en 3, geen: ziektes, UV therapie, topicale of systemische immunosuppressiva, antibioticagebruik, zwangerschap, borstvoeding, niet-medische effectieve anticonceptie, zilverallergie
Interventie n=	30 (in drie groepen)
Controle n=	0
Outcome	SCORAD ,ernst van de jeuk, subjectieve controle eczeem, draagcomfort, CFU
Behandelduur	28 dagen FU
Resultaat	Afname van SCORAD-groep 1 van 59.9%, groep 2 7.1%, groep 3 58.5 (1 en 3 significant); minder prednicarbate gebruik in groep 1; significante vermindering van jeuk in groep 1 ten opzichte van groep 2 en groep 3; significant betere ziektecontrole in groep 1 dag 14 ten opzichte van dag 1; draagcomfort was goed; zilver in de urine bij één patiënt; geen verschil tussen groepen w.b. CFU
Conclusie *	In eerste twee weken geen verschil in SCORAD-reductie tussen groepen 1 en 3. Daarna geen verschil tussen groepen. De kleding werd als comfortabel ervaren
Opmerking	<ul style="list-style-type: none"> - Zilver Vs. placebo - Geen placebo-groep - Groep 1: (N=10): 28 dagen zilver; Groep 2: (N=10): eerste 14 dagen placebo, daarna 14 dagen zilver; Groep 3: (N=10): eerste 14 dagen prednicarbate, daarna 14 dagen zilver - Analyse volgens intention to treat - Groep 1 en 3 gebruikten steroïden door, groep 2 niet - Zilver in bloed niet onderzocht - Significantie ten opzichte van baseline - Discrepantie tussen grafiek en cijfers w.b. jeuk-scores na twee weken: grafiek toont alleen in groep 2 significante vermindering van jeuk - Geen vermelding van drop-outs.

Auteur, jaartal	Park 2012
Mate van bewijs	B
Type onderzoek	Prospectief links-rechts vergelijking
Patiëntpopulatie	Patiënten met constitutioneel eczeem
Inclusie	Eczeem mild tot matig-ernstig volgens Hanafin en Rajka, leeftijd gemiddeld 17 jaar
Interventie n=	N=14
Controle n=	Niet van toepassing
Outcome	Objectieve SCORAD, TEWL (transepidermaal waterdampverlies), overall assessment
Behandelduur	28
Resultaat	<ul style="list-style-type: none"> - Baseline: objectieve SCORAD: Skindoctor: 30.8 ± 8.4, Katoen: 30.7 ± 8.8 - Vier weken: objectieve SCORAD: Skindoctor: 19.5 ± 6.3, Katoen: 25.3 ± 8.2, Skindoctor Vs. katoen $p < 0.001$ - Overall assessment: Skindoctor: 66,7% verbeterd, katoen: 25% verbeterd - TEWL: verbetering Skindoctor Vs. katoen $p = 0.008$
Conclusie *	Skindoctor geeft een statistische significante verbetering in SCORAD en TEWL ten opzichte van katoen
Opmerking	<ul style="list-style-type: none"> - Katoen Vs. zilver-geïmpregneerde zeewiervezel (Skindoctor) - Lost to follow-up n=2 (onbekend in welke groep) - TEWL-getallen niet genoemd - Geen complicaties - Geen absorptie zilver gemeten - Twijfels over significantie (bij berekening $p = 0.063$) - ITT analyse? - Onvoldoende beschrijving TEWL: op (on) aangedane huid? Methodologie? - Kleine studie.

Bijlage 4.2: Evidencetabel antibacteriële zilvervrije verbandmiddelen

Auteur, jaartal	Koller 2007
Mate van bewijs	B
Type onderzoek	Links-rechts vergelijking, onderzoek, geblindeerd
Patiëntpopulatie	Kinderen met eczeem
Inclusie	Licht tot matig ernstig eczeem volgens Hanafin en Rajka, leeftijd 5-12 jaar, geen systemische antibiotica, anti-inflammatoire middelen
Interventie n=	22
Controle n=	Niet van toepassing
Outcome	Gemodificeerde SCORAD
Behandelduur	84 dagen
Resultaat	<ul style="list-style-type: none">- Baseline: intensiteit Dermasilk:9(8-12) placebo: 9.5(8.25-11.5), 12 weken intensiteit Dermasilk: 6(5-6), Katoen: 8(7.25-10)- Baseline subjectief: Dermasilk: 5(4-7), Katoen:5(5-7), 12 weken subjectief: Dermasilk: 3(2-4), Katoen: 6(5-7.75), Beiden $p < 0.001$
Conclusie *	Dermasilk zorgt voor een statistisch significante afname in eczeemintensiteit en subjectieve klachten bij kinderen met atopisch eczeem
Opmerking	<ul style="list-style-type: none">- Dermasilk Vs. sericine-vrije zijde- Eerste twee weken Dermasilk mouw en normale zijden mouw, daarna Dermasilk en katoen.- Verschil tussen groepen na 12 weken is 1,5: is dat klinisch relevant?- Significantie vanaf vier weken ten opzichte van eigen baseline.- Geen test voor verschil tussen groepen w.b. verbetering van eczeem. Mogelijk niet geblindeerd: geen beschrijving van blindering.- Effect van antibacterieel middel alleen in eerste twee weken te testen, want daarna katoen.

Auteur, jaartal	Ricci 2004
Mate van bewijs	B
Type onderzoek	Open onderzoek
Patiëntpopulatie	Kinderen met eczeem
Inclusie	Eczeem volgens Hanafin en Rajka, geen antibiotische therapie, geen therapie met corticosteroïden
Interventie n=	N=31
Controle n=	N=15
Outcome	Objectieve SCORAD, vergelijking lokale ernst behandeld gebied met niet behandeld gebied
Behandelduur	7 dagen
Resultaat	<ul style="list-style-type: none"> - Baseline Dermasilk: 43 (SCORAD); baseline placebo: 47 (SCORAD) - T=7 Dermasilk: 30 (p=0.003), T=7 placebo: 46(p=0.886) - Bedekt vs niet: Baseline: Bedekt: 32 Niet bedekt: 31 T=7dagen Bedekt: 18.6 (p=0.001) Niet bedekt: 26 (p=0.112)
Conclusie *	Dermsilk zorgt voor een statistisch significante verbetering van eczeem bij kinderen, hiernaast is ook een significante verbetering ten opzichte van een niet-bedekte huid aangetoond
Opmerking	<ul style="list-style-type: none"> - Dermasilk Vs. katoen - Groepen verdeeld in verschillende groepen kleding (shirt, romper, legging, handschoenen, zijden buis en buis voor het abdomen) - Lost to follow-up Dermasilk n=8 - Significantie ten opzichte van baseline, maar niet getest voor groepen onderling - Zeven dagen behandeling is te kort.

Auteur, jaartal	Ricci 2006
Mate van bewijs	B
Type onderzoek	Open onderzoek
Patiëntpopulatie	Kinderen met eczeem
Inclusie	Leeftijd 2-8 jaar eczeem volgens Hanafin en Rajka, geen anti-inflammatoire therapie
Interventie n=	N=16
Controle n=	Niet van toepassing
Outcome	Aanwezigheid S. Aureus, totaal bact CFU, SCORAD
Behandelduur	7 dagen
Resultaat	<ul style="list-style-type: none"> - Baseline S Aureus: 42 % zeven dagen S. Aureus: 30% - Geen significant verschil AEGIS en placebo (zijde) - Significante reductie in SCORAD beide groepen
Conclusie *	Geen verschil aangetoond in antibacteriële eigenschappen AEGIS AEM Vs. placebo, wel verbetering van eczeem in beide groepen, mogelijk door de sericine-vrije zijde zelf
Opmerking	<ul style="list-style-type: none"> - Antibacteriële eigenschappen van AEGIS AEM - 12 kinderen met eczeem vier gezonde controles - Loss to follow-up n=2 - CFU, SCORAD-getallen niet genoemd, wel grafiek.

Auteur, jaartal	Senti 2006
Mate van bewijs	B
Type onderzoek	Prospectief onderzoek, links-rechts vergelijking
Patiëntpopulatie	Kinderen met eczeem
Inclusie	Leeftijd 0.6-9.2 jaar, eczeem moderate volgens Hanafin en Rajka, geen topicale steroïden, antibiotica of antimycotica, voor één week, geen systemische steroïden of antibiotica voor twee weken, geen topicale calcineurine inhibitoren voor vier weken, geen systemische immunosuppressiva, UV-therapie, systemische antimycotica voor acht weken, acute infecties, neurologische, psychiatrische aandoeningen, auto-immuunaandoeningen, immuundefecten
Interventie n=	N=14
Controle n=	Niet van toepassing
Outcome	EASI, subjectieve jeuk, mate van verbetering. Mate van verbetering door dermatoloog
Behandelduur	21 dagen
Resultaat	<ul style="list-style-type: none"> - Geen verschil tussen beide armen na 21 dagen - Statistisch significante afname in EASI score van 21 dagen - Geen links-rechts verschil jeuk, subjectieve verbetering of verbetering volgens dermatoloog
Conclusie *	Dermasilk is even effectief als dagelijkse behandeling met mometason over 21 dagen
Opmerking	<ul style="list-style-type: none"> - Katoen Vs. Dermasilk - Links-rechts vergelijking mouwen en broekspijpen - Katoen tevens mometason dagelijks - EASI-getallen niet genoemd, alleen tabel - Figuur 2 niet duidelijk. - Studie heeft te weinig power om claim waar te kunnen maken.

Auteur, jaartal	Stinco 2008
Mate van bewijs	B
Type onderzoek	Prospectief, dubbel blind, links-rechts vergelijking
Patiëntpopulatie	Patiënten met atopische dermatitis
Inclusie	Leeftijd 3-31 jaar, AD volgens Hanafin en Rajka op onderarmen zonder infectie, een week geen topicale steroïden, twee weken geen systemische steroïden, een week geen topicale antimicotica, vier weken geen calcineurine inhibitoren, acht weken geen systemische behandeling (UV, immunosuppressiva, antimycotica, neurologische / psychiatrische/immuun stoornissen)
Interventie n=	30
Controle n=	Niet van toepassing
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> - Lokale objectieve SCORAD - Subjectieve jeuk
Behandelduur	28 dagen
Resultaat	<ul style="list-style-type: none"> - Afname SCORAD Antibact: 21.03 ± 16.7, $P < 0.0001$, Zijde: 10.98 ± 11.9, $P < 0.0001$; Antibact Vs. zijde, verschil 10.05 ± 9.22, $P < 0.0001$ - Jeukafname: antibact: $3,3 \pm 2,1$ ($P < 0,0001$), Zijde: $1,42 \pm 1,4$ ($P < 0,0001$); antibact. Vs. zijde: verschil $1,88 \pm 1,7$ ($P < 0,0001$)
Conclusie *	Sericine-vrije zijde geïmpregneerd met AEGIS AEM 5772/59(Dermasilk) zorgt voor een significante reductie van SCORAD ten opzichte van de baseline en ten opzichte van niet-geïmpregneerde sericine-vrije zijde
Opmerking	<ul style="list-style-type: none"> - Dermasilk Vs. sericine-vrije zijde - Verschil zijden kleding met antibacteriële impregnatie Vs. zonder - Links-rechts vergelijking - Loss to follow-up n=4. - Statistiekfout: multipele t-tests in de tijd.

Bijlage 4.3: Evidencetabel andere antibacteriële verbande

Auteur, jaartal	Yokoyama 2009
Mate van bewijs	B
Type onderzoek	RTC, dubbel blind
Patiëntpopulatie	Kinderen met atopische dermatitis
Inclusie	Leeftijd 3-9 jaar, atopische dermatitis volgens Hanafin en Rajka
Interventie n=	N=11
Controle n=	N=10
Outcome	SCORAD-objectieve SCORAD van behandelde delen
Behandelduur	28 dagen
Resultaat	<ul style="list-style-type: none">- Reductie SCORAD: EVOH: 11.4 P=0.001, Placebo: 6.3- Reductie objectieve SCORAD: EVOH: 11,7 (p=0,005), Placebo: 7,3 (p=0,002)
Conclusie *	EVOH zorgt voor een statistische significante vermindering in SCORAD
Opmerking	<ul style="list-style-type: none">- Ethyleen vinyl alcohol vezels (EVOH) Vs. katoen- Geen steroïd gebruikt tijdens studie- Significantie ten opzichte van baseline- Geen vergelijking tussen groepen w.b. reductiescores- Ondergoed met korte mouwen / pijpen- Kleine groepen- Niet bekend waarmee wel gesmeerd mocht worden.

Bijlage 5: Gradering van bewijs volgens EBRO

Tabel 8. EBRO-indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review / meta-analyse van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Niveau van bewijs van de conclusies

- 1 één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- 3 één onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C;
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.