

Lokale behandeling van atopisch eczeem

Atopisch eczeem wordt in de eerste plaats lokaal behandeld met een combinatie van emollientia en corticosteroïden. Voor de behandeling van matig tot ernstig atopisch eczeem zijn matig tot sterk werkzame corticosteroïdpreparaten meer doeltreffend dan zwak werkzame preparaten. Tussen sterk werkzame preparaten en zeer sterk werkende preparaten wordt geen verschil gevonden en ook niet tussen matig en sterk werkzame preparaten. Voor de preventie van recidieven is vooral een aanhoudend gebruik van emollientia belangrijk. Ook pro-actieve therapie met topische corticosteroïden is goed onderbouwd bij patiënten met frequente recidieven.

Bij ernstige vormen van eczeem wordt er soms overwogen om een lokale behandeling met immunomodulatoren (tacrolimus en pimecrolimus) op te starten, vooral ter hoogte van gevoelige zones (bv. rond de ogen, in de huidplooiën). Ze kunnen ook een plaats hebben bij intolerantie of contra-indicatie voor lokale corticosteroïden. Immunomodulatoren hebben geen bewezen superioriteit tegenover corticosteroïden in de behandeling van eczeem en gaan gepaard met een verhoogd risico op milde lokale bijwerkingen (zoals branderigheid en jeuk) en een hogere kostprijs.

Inleiding

Eczeem is een verzamelnaam voor inflammatoire huidaandoeningen die gekenmerkt worden door een combinatie van jeuk en polymorfe huidveranderingen zoals roodheid, oedeem, papels, vesikels, crustae, schilfers en/of lichenificatie. Deze eczematieuze huidreacties worden veroorzaakt door zowel intrinsieke factoren als omgevingsfactoren. Atopisch (of constitutioneel) eczeem is een vorm van chronisch eczeem van genetische oorsprong en gaat vaak gepaard met aanwezigheid van andere allergische aandoeningen zoals astma en rhinoconjunctivitis. Zelden ligt voedselallergie aan de basis.

Bij atopisch eczeem zal men in de eerste plaats trachten **allergenen en verergerende factoren** (bv. zweten, warm of koud weer, textiel (ruwe vezels zoals wol), ziekte, stress, schoonmaakmiddelen, zeep en shampoo) te vermijden. Deze verergerende factoren zijn niet steeds aanwezig, wat de wisselende ernst van de aandoening verklaart.

De **ernst van het eczeem** wordt visueel beoordeeld op basis van de klinische presentatie van huidveranderingen zoals roodheid, oedeem, papels en krabeffecten. Er bestaan een aantal gevalideerde scores om de ernst van het eczeem te beoordelen.

In de dagelijkse praktijk wordt de TIS-score (Three Item Severity score) gebruikt. Er worden hierbij drie aspecten van het eczeem beoordeeld: roodheid, oedeem/ papels en krabeffecten. Men geeft deze drie aspecten een score van 0 tot 3 afhankelijk van de ernst (afwezig=0, mild=1, matig=2, ernstig=3). De scores van deze drie aspecten worden nadien samengegeld. Mild eczeem komt overeen met een TIS score van minder dan 3. Matig eczeem komt overeen met een TIS score tussen 3 en 6. Ernstig eczeem komt overeen met een TIS score van 6 of hoger¹.

In studies worden meer complexe scoresystemen zoals de SCORAD-index (SCORing Atopic Dermatitis) gebruikt. De SCORAD-index is een scoresysteem dat gebaseerd is op de beoordeling van de uitgebreidheid en intensiteit van de laesies samen met de beoordeling van subjectieve symptomen (pruritus, slaapverlies) op een visuele analoge schaal².

Dit artikel is een update van het vorige Folia artikel over atopisch eczeem (Folia april 2007). We baseren ons vooral op de recentste NHG¹ (2014) en NICE (2021) richtlijnen³ en een recente Cochrane review rond topische behandeling met corticosteroïden. Het artikel bespreekt uitsluitend de topische behandelingen. In zeer ernstige vormen worden ook systemische immunomodulatoren (zoals sommige interleukine-inhibitoren of janus kinase-inhibitoren) of lichttherapie gebruikt.

Emollientia

Emollientia verhogen het vochtgehalte van de huid en verminderen de jeuk en irritatie. Ze worden gebruikt om opflakkeren te vermijden in rustigere fases van atopisch eczeem. Emollientia worden als basisbehandeling van eczeem voorgesteld. Er wordt voorgesteld om ze altijd te gebruiken, zelfs als eczemateuze laesies opgeklaard zijn. De NICE en NHG richtlijnen raden als emollientia bijvoorbeeld cetomacrogolcrème of ureum lipofiele crème aan^{1,3}. Het noodzakelijk vetgehalte van het product wordt bepaald op basis van de droogte van de huid en de persoonlijke voorkeur van de patiënt.

Een Cochrane review van RCT's concludeerde dat voor emollientia een aantal voordelen onderbouwd zijn waaronder: verlenging van de tijd tot een nieuwe opstoot, en reductie van het aantal opstoten en een corticosteroïden besparend effect (lage tot matige kwaliteit van evidentie)⁴. Er was geen bewijs om een voorkeur te uiten voor gebruik van een bepaald product binnen de groep van de emollientia. De bestudeerde emollientia waren ureumcrèmes, crèmes op basis van glycyrrizinezuur, op basis van glycerol en op basis van haver. Deze crèmes, behalve ureumcrèmes, worden in België niet vaak gebruikt als magistrale bereidingen maar zijn wel verkrijgbaar als OTC-medicatie.

Een recente RCT toonde aan dat dagelijks gebruik van emollientia vanaf de eerste dagen na de geboorte tot de leeftijd van 2 maanden de incidentie van atopische dermatitis tijdens het eerste levensjaar vermindert bij kinderen met een hoog risico op atopische dermatitis⁵.

Lokale corticosteroïden

Indien behandeling met emollientia niet volstaat, worden lokale corticosteroïden gebruikt als basisbehandeling bij atopisch eczeem.

Er is soms onduidelijkheid over de behandeling met lokale corticosteroïden, met name welke sterkte van corticosteroïd de klachten het meest adequaat kan onderdrukken, welk vehiculum voor welk type eczeem het best toegepast wordt, hoe frequent het corticosteroïd dient aangebracht te worden, hoe lang de behandeling dient aangehouden te worden, hoe herhal bij frequente recidieven kan voorkomen worden en welke ongewenste effecten te verwachten zijn.

Over de keuze van het vehiculum bestaan nauwelijks klinische studies, de keuze wordt vanuit de klinische ervaring bepaald. Bij een nattend eczeem wordt gekozen voor een corticosteroïd op crème of lotionbasis. Bij een droog eczeem zal eerder gekozen worden voor een corticosteroïd op een vette basis (bv. zalf).

De andere vragen met betrekking tot de behandeling met lokale corticosteroïden werden onderzocht in een recente Cochrane review⁶. In deze Cochrane review hebben de auteurs de resultaten van studies die verschillende schema's met elkaar vergeleken, samengevat. Een grote beperking van de beschikbare studies in deze review was dat veel geïncludeerde studies van zeer korte duur waren (tussen 1 en 6 weken.) Kortlopende studies zijn minder geschikt om de effectiviteit van een chronische behandeling zoals atopisch eczeem te evalueren.

In totaal werden er 104 gerandomiseerde studies met een totaal aan 8 433 patiënten geïncludeerd. De meeste studies werden uitgevoerd in hoge-inkomenlanden en vooral in hospitaalmilieu. Het waren vooral studies van korte termijn (duur tussen 1 en 6 weken). De studies die preventie van herhal onderzochten, duurden langer maar hun studieduur was steeds korter dan 6 maanden. De leeftijd van de deelnemers varieerde; 43 studies includeerden enkel kinderen. De ernst van het eczeem werd beoordeeld als matig of ernstig in 51 studies; mild tot matig in 16 studies en mild tot ernstig in 3 studies. In 34 studies werd de ernst van het eczeem niet gerapporteerd. Er werden geen studies geïncludeerd die combinatietherapie (bijvoorbeeld corticosteroïden in combinatie met antimycotica of antibiotica) gebruikten.

Sterkte van het corticosteroïd

De beschikbare specialiteiten worden geklasseerd in vier categorieën (zeer sterk, sterk, matig en zwak werkend) in functie van hun werkzaamheid, die afhangt van de aard van de molecule en de concentratie aan actief bestanddeel. (Zie Repertorium 15.2 Corticosteroïden). Voor magistrale bereidingen vindt men de beschikbare preparaten in het therapeutisch magistraal formularium (TMF) met de aanbevolen maximale concentraties.

Bij de eerste behandeling kiest men klassiek voor het minst sterk werkzame corticosteroïd dat geacht wordt de klachten te kunnen onderdrukken ('step-up' benadering). Bij ernstige klachten start men soms onmiddellijk met een zeer sterk werkzaam preparaat en bij goed effect kan men naar een minder sterk preparaat overschakelen ('step-down' benadering). Tussen deze 2

benaderingen zijn geen vergelijkende RCT's te vinden. De Cochrane review kan ons bijgevolg ook geen verduidelijking geven over de doeltreffendheid en veiligheid van deze benaderingen.

De Cochrane review vindt bij matig tot ernstig eczeem superioriteit van sterk en matig werkzame preparaten tegenover zwak werkzame preparaten. Anderzijds werd voor zeer sterke preparaten geen superioriteit gevonden tegenover sterk werkende preparaten.

Voor het eindpunt "volledige of gedeeltelijke respons" werden volgende vergelijkingen onderzocht:

- Matige preparaten versus zwakke preparaten: OR 2,07 (95% BI: 1,41 tot 3,04); moderate-certainty evidence (statistisch significant)
- Sterke preparaten versus zwakke preparaten: OR 3,71 (95% BI: 2,04 tot 6,72); moderate-certainty evidence (statistisch significant)
- Sterke preparaten versus matige preparaten: OR 1,33 (95% BI: 0,93 tot 1,89); moderate-certainty evidence (statistisch niet significant)
- Zeer sterke preparaten versus sterke preparaten: OR 0,53 (95% BI: 0,13 tot 2,09); low-certainty evidence (statistisch niet significant)

Opmerking bij de studieresultaten van zeer sterke preparaten versus sterke preparaten: er werden voor deze analyse slechts 3 kleine trials met vooral inclusie van kinderen onderzocht. Dit maakt dat de evidentie van lage kwaliteit is.

Frequentie van applicatie van het corticosteroid

De resultaten van de Cochrane review bevestigen dat applicatie van topische corticosteroiden eenmaal per dag meestal voldoende is om volledige genezing of duidelijke verbetering van de huidletsels te bekomen.

Voor het eindpunt "volledige of gedeeltelijke respons" werd volgende vergelijking onderzocht:

- Behandeling eenmaal per dag tegenover tweemaal per dag: OR 0,97 (95% BI: 0,68 tot 1,38).

Men kan bij een step-down benadering, naast het verminderen van de sterkte van het preparaat, ook kiezen om de toedieningsfrequentie geleidelijk af te bouwen. Over de vergelijking van deze behandelingsmodaliteit zijn er geen RCT's en kan de Cochrane review geen verduidelijking geven.

Duur van de behandeling met het corticosteroid

De behandeling met het corticosteroid dient gecontinueerd te worden tot een volledige genezing of duidelijke verbetering van de huidletsels bekomen wordt. Bij onvoldoende respons moet allereerst de therapietrouw en de aanpak van mogelijk verergerende factoren geëvalueerd worden, onder andere allergie op het corticosteroid. Nadien kan eventueel overgeschakeld worden naar een sterker preparaat. De NHG richtlijn over eczeem raadt aan de behandeling na 1-2 weken opnieuw te evalueren¹.

Pro-actieve therapie (preventie van herval)

Proactieve therapie waarbij corticosteroiden tweemaal per week, éénmaal per dag op twee opeenvolgende dagen worden aangebracht ("weekend therapie"), heeft als doel herval tegen te gaan bij patiënten met zeer frequent recidieven.

Proactieve therapie resulteert, volgens de Cochrane review in een substantiële daling van de kans op herval bij zowel volwassenen als kinderen en bij alle verschillende graden van atopisch eczeem (matige graad van evidentie).

Pro-actieve therapie zorgde voor een afname van kans op herval van 58 % naar 25 % (matige graad van evidentie): OR 0,43 (95% BI: 0,32-0,57) (statistisch significant).

Gegevens over veiligheid

Het is gekend dat lokale corticosteroiden verschillende lokale en systemische bijwerkingen kunnen veroorzaken. De lokale en systemische ongewenste effecten (Zie 15.2. Corticosteroiden> rubriek Ongewenste effecten + Bijzondere voorzorgen) hangen af van het corticosteroid: de concentratie en de werkzaamheid, het vehiculum (een zalf wordt meestal meer geabsorbeerd dan een crème of een lotion), de behandelingsduur. Ook andere factoren zijn van belang: de toestand van de huid, de aard

van de aandoening die men behandelt, de lokalisatie (bv. meer in het gelaat of genitaliën) en de uitgebreidheid van de aandoening en de leeftijd van de patiënt. Bij gebruik van hoge doses of sterk tot zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband is er een grotere kans op ongewenste effecten.

Lokale bijwerkingen zijn geassocieerd aan gebruik met corticosteroïden, voornamelijk bij sterk tot zeer sterk werkzame preparaten. Het gaat vooral om huidatrofie, striemen, telangiëctasieën, infecties en periorale dermatitis.

Sterk tot zeer sterk werkzame preparaten kunnen volgens studies de cortisolspiegel beïnvloeden maar de klinische relevantie hiervan is onduidelijk. Er is te weinig onderzoek om het effect van corticosteroïden op de botdichtheid, glaucoom en groei te kunnen beoordelen. Er is geen evidentie voor het ontstaan van systemische bijwerkingen bij gebruik van zwak tot matig werkzame preparaten¹.

De studies die besproken worden in de Cochrane review laten niet toe de veiligheid van een topische behandeling met corticosteroïden bij kinderen en volwassenen op lange termijn te beoordelen wegens de korte duur van de studies en de slechte rapportering van ongewenste effecten. Er was in de studies geen toename in het aantal ongewenste effecten in functie van de sterkte van het corticosteroïd, noch van de frequentie van applicatie.

De meeste geïncludeerde studies duurden 1 tot 5 weken zonder follow-up na behandeling. Hierdoor zijn ongewenste effecten zoals verdunning van de huid of hypopigmentatie, die vaak maanden tot jaren nodig hebben om zich te ontwikkelen, moeilijk te detecteren.

De studies die de werkzaamheid van de pro-actieve therapie onderzochten, duurden vaak langer. Er werden in deze studies geen gevallen van lokale effecten zoals huidverdunning gevonden. Bij deze studies is de wekelijkse dosis corticosteroïden lager dan de dosissen bij de behandeling van eczeem. Extrapolatie naar veiligheid van corticosteroïden in hogere dosis zoals gebruikt in de behandeling van eczeem is niet mogelijk.

In verband met gebruik tijdens de zwangerschap worden enkel bij gebruik van hoge doses of sterk tot zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassingen op beschadigde huid ongewenste effecten verwacht.

Voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen is de kans op problemen tijdens de **zwangerschap en de periode van borstvoeding** klein wegens de lage systemische opname. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de zwangerschap of het ongeboren kind verwacht. Bij zwak tot matig werkzame preparaten zijn de gegevens over gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap het meest geruststellend^{6,7}. Bij gebruik van hoge doses of sterk tot zeer sterk werkzame preparaten, bij toepassing op beschadigde huid of onder occlusief verband kunnen er ongewenste effecten zoals een laag geboortegewicht en bijnierschorsinsufficiëntie optreden bij de foetus en de pasgeborene^{7,8}.

Topische behandeling met immunomodulatoren

De calcineurine-inhibitoren, pimecrolimus en tacrolimus, zijn immunomodulatoren en zijn mogelijke alternatieven voor de lokale corticosteroïden bij de onderhoudsbehandeling van eczeem bij intolerantie of contra-indicatie voor of onvoldoende werkzaamheid van lokale corticosteroïden. De soms geponeerde meerwaarde voor gebruik in het gelaat wordt niet onderbouwd door vergelijkende studies.

Een Cochrane review uit 2015 die de effectiviteit van een behandeling met topisch tacrolimus vergeleek met andere actieve behandelingen bij atopische dermatitis, kon geen superioriteit aantonen van tacrolimus 1% tegenover matig tot sterk werkzame corticosteroïdpreparaten (evidentie van lage kwaliteit)⁹.

Volgens een systematische review van 2016 was de werkzaamheid van topische calcineurine-inhibitoren (zowel pimecrolimus als tacrolimus) en corticosteroïden vergelijkbaar maar was een behandeling met de calcineurine-inhibitoren wel geassocieerd met meer ongewenste lokale effecten zoals jeuk en branderige huid en een hogere kostprijs. Er werden geen verschillen gevonden op vlak van huidatrofie, huidinfecties of ernstige bijwerkingen die stopzetting van de behandeling vereisten¹⁰.

Er werden 12 RCT's geanalyseerd die immunomodulatoren (n = 3 492) vergeleken met corticosteroïden (n = 3 462). De duur van de studies varieerde van 2 weken tot 6 maanden. De ernst van het eczeem varieerde van matig tot ernstig eczeem. Het gebruik van immunomodulatoren in vergelijking met corticosteroïden resulteerde in vergelijkbare percentages van verbetering van het eczeem (81% versus 71%; relatief risico van 1,18; 95%-BI van 1,04 tot 1,34; p= 0,01) en slagen van de behandeling (72% versus 68%; relatief risico van 1,15; 95%-BI van 1,00 tot 1,31; p= 0,04).

Immunomodulatoren gingen gepaard met meer bijwerkingen (74% versus 64%; relatief risico van 1,28; 95%-BI van 1,05 tot 1,58; p= 0,02), vooral een hoger percentage mensen met een branderig gevoel (30% versus 9%; relatief risico van 3,27; 95%-BI van 2,48 tot 4,13; p= 0,00001) en jeuk (12% versus 8%; relatief risico van 1,49; 95%-BI van 1,24 tot 1,79; p= 0,00001). Er werden geen verschillen gevonden op vlak van huidatrofie, huidinfecties of ernstige bijwerkingen die stopzetting van de behandeling vereisten. Vanwege de korte duur van de meeste studies is het niet mogelijk om de veiligheid van de producten op lange termijn te beoordelen.

Bijkomend dient er opgemerkt te worden dat de behandeling met immunomodulatoren gepaard gaat met een beduidend hogere kostprijs tegenover behandeling met corticosteroïden.

Er is sinds lang een debat gaande of gebruik van immunomodulatoren al dan niet geassocieerd is met een verhoogd risico op maligniteiten¹¹. Meer langetermijnstudies zijn nodig om het carcinogene risico te bepalen maar de meeste recente gegevens zijn geruststellend.

De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft in 2005 een "boxed warning" ingevoerd voor de topische immunomodulatoren (pimecrolimus en tacrolimus). In verschillende dierenstudies werd namelijk een verhoogde incidentie van maligniteiten bij inname van deze producten aangetoond. In december 2004 had de FDA meldingen ontvangen van 19 patiënten met lymfomen of huidmaligniteiten die met topisch tacrolimus werden behandeld. Op diezelfde datum had de FDA ook meldingen ontvangen van 10 gevallen van maligniteiten bij patiënten die met topische pimecrolimus werden behandeld.

In de literatuur tonen sommige studies een verband aan tussen topisch gebruik van de immunomodulatoren (tacrolimus en pimecrolimus) en een verhoogd risico op lymfomen, maar in andere studies wordt dit verband niet gevonden^{12,13,14,15,16}.

Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van topische immunomodulatoren tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar)¹⁷.

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar gebruik van topische immunomodulatoren tijdens de zwangerschap. Vanuit onderzoek bij niet zwangeren, stelt men vast dat absorptie via intacte huid zeer gering is en dat topische immunomodulatoren beperkt kunnen gebruikt worden in de zwangerschap.

Conclusie

- Atopisch eczeem is een chronische inflammatoire huidaandoening waarbij vermijdbare uitlokkende factoren erg belangrijk kunnen zijn.
- Lokale behandeling blijft de hoeksteen voor alle vormen van atopisch eczeem. Bij zeer ernstige vormen komt een behandeling met systemische immunomodulatoren (zoals sommige interleukine-inhibitoren of janus kinase-inhibitoren) of een behandeling met lichttherapie in aanmerking.
- Emolliëntia vormen steeds onderdeel van de basisbehandeling van eczeem en worden best permanent gebruikt, zelfs wanneer eczematuze laesies opgeklaard zijn.
- De Cochrane review over lokale corticosteroïden bij eczeem concludeert het volgende:
 - Matig en sterk werkzame preparaten hebben een superieure werkzaamheid tegenover zwakke preparaten en een vergelijkbare werkzaamheid tegenover zeer sterk werkzame preparaten bij matig tot ernstig eczeem. Toediening één maal per dag is even doeltreffend als tweemaal per dag.
 - Pro-actieve therapie kan bij personen met frequente recidieven gebruikt worden om herval te voorkomen.
 - Gegevens over veiligheid en werkzaamheid op lange termijn bij topische behandeling met corticosteroïden blijven

ontoereikend.

- De immunomodulatoren, tacrolimus en pimecrolimus, hebben een plaats bij intolerantie van de topische corticosteroïdbehandeling. Ze hebben geen bewezen superioriteit tegenover corticosteroïden in de behandeling van atopisch eczeem. Ze gaan gepaard met een verhoogd risico op lokale (mineure) bijwerkingen zonder duidelijk bewijs dat er minder huidatrofie optreedt. Sommige studies vinden een beperkt hogere kans op huidmaligniteiten en lymfomen maar deze bevinding blijft controversieel. De immunomodulatoren hebben een duidelijk hogere kostprijs.

Bronnen

- 1 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-Standaard eczeem. Mei 2014. Via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/eczeem>
- 2 Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. *Acta Derm Venereol.* 1999;79(5):356-359. doi:10.1080/000155599750010256
- 3 NICE Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management <https://www.guidelines.co.uk/skin-and-wound-care/nice-eczema-in-under-12s-guideline/207625.article>
- 4 van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD012119. Published 2017 Feb 6. doi:10.1002/14651858.CD012119.pub2
- 5 Chaoimh CN, Lad D, Nico C, et al. Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants—The STOP-AD randomised controlled trial. *Allergy.* n/a(n/a). doi:10.1111/all.15491
- 6 Lax SJ, HarveyJ, AxonE, HowellsL, SanterM, RiddMJ, LawtonS, LanganS, RobertsA, AhmedA, MullerI, MingLC, PandaS, ChernyshovP, CarterB, WilliamsHC, ThomasKS, ChalmersJR. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 3. Art. No.: CD013356. DOI: 10.1002/14651858.CD013356.pub2.
- 7 Lareb. Corticosteroiden op de huid tijdens de zwangerschap Geraadpleegd op September 20, 2022. Website Lareb.
- 8 Centre de référence sur les Agents tératogènes. Geraadpleegd op 20 september 2022. Website Le CRAT
- 9 Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD009864. DOI: 10.1002/14651858.CD009864.pub2. Accessed 11 August 2022.
- 10 Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):410-419.e3. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1228
- 11 Martindale. The complete drug reference. Accessed 22 September 2022.
- 12 Lam M, Zhu JW, Tadrous M, Drucker AM. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(5):549-558. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0345
- 13 Wu PC, Huang IH, Liu CW, Huang YC. Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(9):1265-1269. doi:10.1111/ddg.14527
- 14 Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):375-381. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.075
- 15 Arana A, Pottegård A, Kuiper JG, et al. Long-Term Risk of Skin Cancer and Lymphoma in Users of Topical Tacrolimus and Pimecrolimus: Final Results from the Extension of the Cohort Study Protopic Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation (JOELLE). *Clin Epidemiol.* 2021;13:1141-1153. Published 2021 Dec 29. doi:10.2147/CLEP.S331287
- 16 Devasenapathy N, Chu A, Wong M, Srivastava A, Ceccacci R, Lin C, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2022;0. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00283-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00283-8).
- 17 Lareb. Lokale middelen voor seborroïsch of moeilijk te behandelen eczeem tijdens de zwangerschap Geraadpleegd op 3 januari, 2023 Website Lareb.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.