

Brimonidine gel: nieuwe aanpak bij de behandeling van erytheem als gevolg van rosacea.

Manon Buis (1580128) & Annelies Nederend (1558741)

Tutor: Annemarie Peeters
Tweedebeoordelaar: Liesbeth van Dongen
Opleiding: Hogeschool Utrecht,
Faculteit gezondheidszorg, Huidtherapie

Datum: 02-06-2014
Aantal woorden: 5357

© “De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij/zij vrijwaart de Opleiding huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport. Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”. Het rapport kan worden openbaar gemaakt via daartoe geëigende kanalen zoals de HBO kennisbank, bijvoorbeeld voor gebruik bij voortgezette studies”.



Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksrapport over de effectiviteit van het medicament brimonidine bij de huidaandoening rosacea. Het literatuuronderzoek is geschreven in de periode van januari 2014 tot juni 2014, in opdracht van de Hogeschool Utrecht, ter afronding van de opleiding Huidtherapie.

Tijdens dit literatuuronderzoek zijn we dieper ingegaan op de huidaandoening rosacea en het medicament brimonidine. Wij vinden het belangrijk dat zoveel mogelijk medici en paramedici op de hoogte zijn van de nieuwste ontwikkelingen voor rosacea.

Allereerst willen wij onze tutor Anne Marie Peeters bedanken voor de begeleiding en feedback die wij tijdens de begeleidingslessen hebben ontvangen. Daarnaast bedanken wij ook onze tweede beoordelaar Liesbeth van Dongen voor haar kritische blik en feedback.

Tot slot zijn wij erg tevreden met het eind resultaat van het onderzoeksrapport en hopen dat u het verslag met veel plezier en interesse zult lezen.

Utrecht, juni 2014

Manon Buis
Annelies Nederend

Samenvatting

Probleemstelling

Rosacea is een veel voorkomende chronische huidaandoening waarvan de exacte oorzaak nog onbekend is. In de huidige richtlijn Acneïforme dermatosen zijn verschillende medicatie goedgekeurd voor de behandeling van inflammatoire laesies momenteel is er nog geen medicijn gericht op het erytheem bij rosacea. Symptomen zoals teleangiëctasieën, oedeem, papels en pustels kunnen gericht aangepakt worden. Toch blijft er een diffuse roodheid aanwezig die niet te behandelen is met de huidige therapieën.

Vraagstelling

“Wat is de effectiviteit van de lokale toepassing van brimonidine in de behandeling van rosacea?”

Doelstelling

Dit literatuuronderzoek is geschreven om een bijdrage te leveren aan de kennisontwikkeling voor huidtherapeuten en andere medici, om meer inzicht te krijgen in de effectiviteit van brimonidine gel bij rosacea.

Materiaal & Methode

Het onderzoeksrapport is een beschrijvend onderzoek, waarbij op systematische wijze gezocht is in Cochrane Collaboration, Cinahl, Pubmed, Trip Database, Academic Search Premier en Clinical trials. Er is gezocht naar wetenschappelijke artikelen die gepubliceerd zijn in de periode van januari 2004 tot februari 2014.

Resultaten

De resultaten zijn verkregen uit 5 geïnccludeerde artikelen van hoog niveau (RCT en CCT). Er zijn verschillende meetinstrumenten gebruikt waarbij de effectiviteit en veiligheid van brimonidine wordt gewaarborgd.

Conclusie

Het is aannemelijk dat brimonidine 0,5% gel een effectieve behandeling is tegen de diffuse roodheid bij rosacea. Echter werkt brimonidine voor maximaal 12 uur en heeft het geen effect op de inflammatoire laesies als papels en pustel. Er zijn aanwijzingen dat brimonidine 0,5% gel in combinatie met een anti-inflammatoire medicament zorgt voor een optimaal resultaat bij rosacea.

Keywords

Rosacea, brimonidine, clinician erythema assessment, patient self assessment, investigator global assessment, chroma meter.

Summary

Problem thesis

Rosacea is a common chronic skin disorder of which the etiology remains unclear. Although in the current guidelines of Acneiforme Dermatosen several medications are approved for the treatment of inflammatory lesions of rosacea, there is currently no approved medication directly targeting erythema of rosacea. Symptoms such as teleangiectasiën, edema, papules and pustules can be treated effectively. However, there remains an overall constant redness that cannot be treated with current therapies.

Research question

"What is the efficacy of the topical application of brimonidine in the treatment of rosacea?"

Objective

This literature has been written to make a contribution to the knowledge of skin therapists and other medical practitioners, to gain more insight and into the effectiveness of brimonidine gel in rosacea

Material & Methods

This research is a descriptive study, whereby sought systematically in Cochrane Collaboration, Cinahl, Pubmed, Trip Database, Academic Search Premier en Clinical trials. There is searched for scientific articles published in the period from January 2004 to February 2014.

Results

The results are obtained from five enrolled articles of high quality (RCT and CCT). There are different instruments used, the efficacy and safety of brimonidine is guaranteed.

Conclusion

It is likely that brimonidine 0.5% gel is an effective treatment against the diffuse redness in rosacea. However, brimonidine only works for about twelve hours and does not work on the inflammatory lesions as papules and pustule. There are indications that brimonidine 0.5% gel in combination with an anti-inflammatory drug gives best results in rosacea.

Keywords

Rosacea, brimonidine, clinician erythema assessment, patient self assessment, investigator global assessment, chroma meter.

Inhoud

Inleiding.....	7
Achtergrond informatie.....	9
Materiaal en methode	11
Resultaten	14
Discussie	23
Conclusie	25
Aanbevelingen.....	26
Literatuurlijst	27
Bijlage 1. Alternatieve interventies rosacea.....	30
Bijlage 2. Zoekstrategie	31
Bijlage 3. FLOW diagram	37
Bijlage 4. Methodologische kwaliteit	38
Bijlage 5. Level of evidence	44
Bijlage 6. Datapreparatie.....	45
Bijlage 7. Verantwoording meetinstrumenten	54
Bijlage 8. Individuele discussies.....	56

Inleiding

Rosacea is een veel voorkomende chronische huidaandoening waarvan de exacte oorzaak nog onbekend is. Het komt veelal voor bij mensen met een licht huidtype tussen de 30 en 50 jaar (Richtlijn Acneïforme dermatosen, 2013). Rosacea komt bij 10% van de algemene bevolking voor, meer bij vrouwen dan bij mannen (Fallen & Gooderham, 2012; Elewski, Draelos, Dréno, Jansen, Layton & Picardo, 2011). Rosacea zie je vooral in het gelaat maar het wordt soms ook in de nek, op het behaarde hoofd, op de romp en op de extremiteiten gezien. Het is te herkennen aan voortdurende roodheid (erytheem), teleangiectasiën, oedeem, papels en pustels. Meer dan de helft van de mensen met rosacea heeft ook last van oogontstekingen (Casas et al. 2012). Rosacea kan worden ingedeeld in vier subtypes (1. *Vasculaire rosacea / erythemateuze teleangiectatische rosacea*, 2. *Papulomateuze rosacea*, 3. *Rhinophyma/phymateuze rosacea* & 4. *Oculaire rosacea*) waarbij symptomen tegelijkertijd voor kunnen komen. De symptomen kunnen na verloop van tijd erger worden als deze niet behandeld worden (Steinhoff, Schaubert & Leyden, 2013).

In de huidige richtlijn Acneïforme dermatosen, worden verschillende lokale en systemische therapieën aanbevolen voor de behandeling tegen rosacea. Symptomen zoals teleangiectasiën, oedeem, papels en pustels kunnen gericht aangepakt worden. De roodheid wordt onder andere verminderd door het behandelen van de plaatselijk gesprongen vaatjes (teleangiectasiën) met laserapparatuur. Ook worden anti-inflammatoire middelen ingezet tegen de roodheid zoals metrodinazol en tetracycline (Richtlijn Acneïforme dermatosen, 2013). Toch blijft er een algehele diffuse roodheid aanwezig die niet te behandelen is met de huidige therapieën (James & Del Rosso, 2013). Dit onderzoek zal zich beperken tot het symptoom diffuse roodheid bij rosacea.

Wat betreft de algehele roodheid zijn er nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van rosacea die nog niet zijn opgenomen in de huidige richtlijn. Deze zijn ontstaan door nieuwe hypothesen en inzichten in de pathogenese van rosacea. Zo zijn de lokale toepassing van brimonidine, oxymetazoline en xylometazoline gel mogelijk effectief tegen de voortdurende roodheid. Oxymetazoline en xylometazoline staan nog in de beginfase van onderzoek (Routt, & Levitt, 2014; James & Del Rosso, 2013).

Brimonidine is in augustus 2013 goedgekeurd door de Amerikaanse 'Food and Drug Administration' voor het lokaal gebruik tegen de roodheid van rosacea (Benkali, Leoni, Rony, Bouer, Fernando, et al., 2014). In februari 2014 is het ook door de Europese Commissie goedgekeurd.

In het onderzoek zal de volgende vraagstelling centraal staan:

“Wat is de effectiviteit van de lokale toepassing van brimonidine in de behandeling van rosacea?”

De effectiviteit van brimonidine wordt gemeten in afname van klinische symptomen met behulp van verschillende meetinstrumenten clinical erythema assessment scale, patiënt's self assessment, investigator's global assessment en de chroma meter. De bijwerkingen van dit medicament zullen worden meegenomen in het onderzoek.

Dit literatuuronderzoek is geschreven om een bijdrage te leveren aan de kennisontwikkeling voor huidtherapeuten en andere medici, om meer inzicht te krijgen in de effectiviteit van brimonidine gel bij rosacea. Het klinisch beeld, de etiologie, de subtypes en verschillende behandel mogelijkheden zullen in kaart worden gebracht. Brimonidine gel wordt voorgeschreven door een arts uit de eerste lijn zorg. Gezien de hoge incidentie van rosacea is het van belang voor een huidtherapeut om op de hoogte te zijn van vooral het klinische beeld en de behandel mogelijkheden.

Leeswijzer

In hoofdstuk 1 wordt ingegaan op de pathofysiologie en klinische symptomen van rosacea en de verantwoording van de interventie. In hoofdstuk 2 wordt de totstandkoming van de materiaalverzameling weergegeven en wordt uitgelegd hoe de gegevens verder zijn geprepareerd. In hoofdstuk 3 worden de resultaten van de interventie toegelicht. Vervolgens wordt in hoofdstuk 4 de discussie weergegeven. In hoofdstuk 5 volgt de conclusie waarop antwoordt wordt gegeven op de centrale vraagstelling. Waarna er bij de aanbevelingen ingegaan wordt voor eventueel verder onderzoek.

Hieronder volgt een aantal omschrijvingen van de centrale begrippen die gebruikt zijn in dit literatuuronderzoek.

Oedeem	Vocht in de dermis en subcutis. Kan gezien worden bij verschillende huidaandoeningen (Groot, Toonstra & Lorist, 2012).
Teleangiectasiën	Chronisch verwijde vaatjes in het gelaat (Casas et al. 2012).
Erytheem	Roodheid.
Papels	Kleine verhevenheid van de huid (Groot, Toonstra & Lorist, 2012).
Pustels	Verhevenheid van de huid gevuld met pus (Groot, Toonstra & Lorist, 2012).
Neurovasculaire veranderingen	Veranderingen met betrekking tot het zenuw- en bloedvatenstelsel (Steinhoff, Schaubert & Leyden, 2013).
Vasodilatatie	Vaatverwijding (Bastiaanssen, Jochems & Tervoort, 2007)
Vasoconstrictie	Vaatvernauwing (Bastiaanssen, Jochems & Tervoort, 2007)

Achtergrond informatie

Voordat er wordt ingegaan op de werking van brimonidine bij rosacea is het van belang om de herkomst van de algehele roodheid bij rosacea te begrijpen.

Pathologie en fysiologie

Er is geen test om rosacea te diagnosticeren en de exacte ontstaanswijze is op dit moment nog onbekend. Voor de onderliggende pathofysiologie zijn er verschillende hypothesen. Mogelijk spelen genen, milieu, ontstekingsfactoren, vasculaire abnormaliteiten en de invloed van micro-organismen een rol. Onder de micro-organismen vallen de Demodex mijten en de Helicobacter pylori bacterie. Zogenaamde 'trigger' factoren, kunnen de eerste manifestaties of verergering van rosacea veroorzaken. Met de zogenaamde 'triggers' worden alcohol, stress, zonlicht, menstruatie, bepaalde voedingsmiddelen en medicatie bedoeld (Zhoa, Wu, Peng & Cheng, 2010; Elewski et al, 2011).

Rosacea is te herkennen aan voortdurende roodheid (erytheem), teleangiectasiën, oedeem, papels en pustels. Zoals eerder vermeld beperkt dit onderzoek zich tot het symptoom erytheem. Erytheem kan ontstaan door de neurovasculaire veranderingen bij de huidaandoening rosacea. Neurovasculaire veranderingen kunnen ontstaan door de 'triggers'. Verhoogde vasculariteit en erytheem in het gelaat bij rosacea komt door de toenemende bloedstroom in de bloedvaten in de dermis. De toenemende bloedtoevoer ontstaat door de chronische ontstekingen (Steinhoff, Schaubert & Leyden, 2013). Vasodilatatie van de bloedvaten en de lymfevaten spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van rosacea subtype 1, 2 en 3 van het classificatie systeem van het National Rosacea Society (Steinhoff, Schaubert & Leyden, 2013). Deze subtypes worden in tabel 1.0 toegelicht (Elliott & Chan, 2013; Elewski et al, 2011).

Tabel 1.0 Classificatie rosacea

Subtype classificatie rosacea	Symptomen
1. Vasculaire rosacea / erythemateuze teleangiectatische rosacea.	Flushing. Centraal erytheem. Teleangiectasiën. Steken, branderigheid van de huid. Ruwheid, schrale huid.
2. Papulomateuze rosacea.	Aanhoudend erytheem, centraal in het gelaat. Papels, pustels. Teleangiectasiën kunnen aanwezig zijn.
3. Rhinophyma/phymateuze rosacea.	Verdikte, ruwe huid. Vergrote poriën. Hyperplasie van het weefsel. Nodules.
4. Oculaire rosacea.	Brandende, stekende, droogheid van de ogen. Ogen zijn lichtgevoelig. Teleangiectasiën kunnen mogelijk aanwezig zijn op het oogvlies.

Rosacea is te behandelen maar kan tot op heden niet genezen worden. Dit wordt gekenmerkt door een onvoorspelbaar patroon van rustige periodes die onderbroken worden door acuut optredende verergeringen (exacerbaties en remissies) (Elewski et al, 2011). De belangrijkste doelstellingen bij de behandeling van rosacea is het verlichten van symptomen en het verbeteren van het uiterlijk. Daar naast is het van belang om voor vertraging of ontwikkeling van een gevorderde stadia van de aandoening te voorkomen en te ondersteunen bij remissie (Elewski et al, 2011).

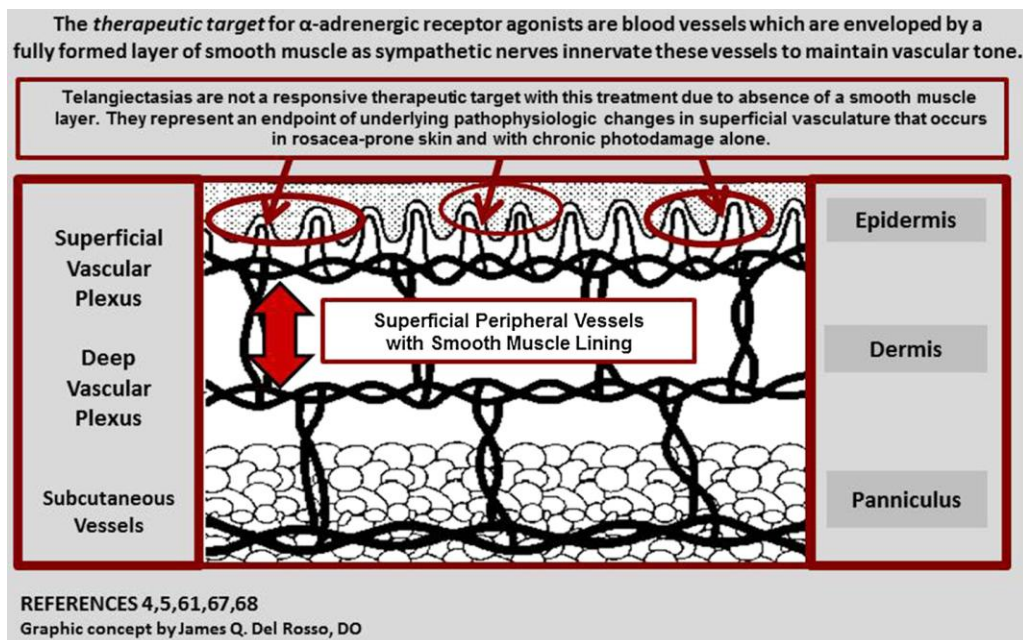
Alternatieve interventies voor de behandeling van rosacea is terug te vinden in bijlage 1.

Verantwoording interventie

Brimonidine werd tot eind 2013 alleen nog maar gebruikt voor de indicatie bij oogontstekingen (Benkali, et al., 2014). Het topicaal toepassen van brimonidine zorgt voor vermindering van de diffuse roodheid (Fallen & Gooderham, 2012).

Brimonidine is een selectieve α_2 -adrenergic receptor. In de dermis ontstaat de diffuse roodheid bij rosacea. De oppervlakkige bloedvaten die zich in de dermis bevinden worden omvat door gladde spiervezels. Door deze gladde spiervezels kan er vasodilatatie en vasoconstrictie plaatsvinden (James & Del Rosso, 2013). De α_2 -adrenergic receptoren worden gereguleerd door de adrenoreceptoren en zorgen voor toelating van noradrenaline. Noradrenaline zorgt weer voor sterke vasoconstrictie in de huid (Bastiaanssen, Jochems & Tervoort, 2007). Hierdoor zorgt brimonidine voor een vermindering van de diffuse roodheid bij rosacea, door het bewerkstelligen van vasoconstrictie. Brimonidine heeft een kortdurend effect (maximaal 12 uur), en werkt niet op de onderliggende pathofysiologie van de aandoening (Elliott & Chan, 2013). Doordat teleangiëctasieën geen gladde spiervezels meer omvatten en zich bevinden in de epidermis, werkt brimonidine dus niet op deze gebroken vaatjes (James & Del Rosso, 2013).

Onderstaande afbeelding 1.0 laat zien in welke laag van de huid de selectieve α_2 -adrenergic receptoren werkzaam is.



Afbeelding 1.0 James & Del Rosso, 2013.

Materiaal en methode

Het onderzoeksrapport is een beschrijvend literatuur onderzoek, waarin door middel van evidence based literatuur antwoord wordt gegeven op de onderzoeksvraag. Door voorgaand aan het onderzoek een PICO (patiënt, intervention, comparison, outcome) te formuleren, is er gericht gezocht naar wetenschappelijke literatuur (Kuiper, Verhoef, Cox & Louw, 2008). De PICO wordt weergegeven in bijlage 2. Er is gezocht naar artikelen die gepubliceerd zijn in de periode van januari 2004 tot februari 2014.

Op systematische wijze is er gezocht naar wetenschappelijke onderzoeken. De volgende databanken en zoekmachines zijn hiervoor gebruikt:

- CBO
- The Cochrane Collaboration
- Cinahl
- Pubmed
- Trip Database
- Academic Search Premier
- Clinical trials

Voor het zoeken naar relevante wetenschappelijke onderzoeken zijn de volgende MeSH- en zoektermen gebruikt:

	MeSH termen	Zoektermen
Aandoening	Rosacea	Erythematotelangiectatic
Interventie	Brimonidine	Brimonidine tartarate Adrenergic Antagonists
Meetinstrumenten	-	Clinician erythema assessment Clinician erythema assessment scale Investigator global assessment Investigator global assessment acne Chroma meter Chromameter skin color Minolta

De zoek- en MeSH termen zijn gecombineerd met AND of OR en de zoekactie is beperkt met relevante limits:

- Text options: Full text en Abstracts
- Languages: Dutch, English, Deutsch
- Published in the last: 5-10 years
- Systematic reviews, RCT's, clinical review, case-study
- Species: Humans

Wetenschappelijke artikelen zijn geselecteerd aan de hand van de inclusiecriteria, welke hieronder is weergegeven.

Inclusiecriteria

- Onderzoeken uitgevoerd op patiënten met rosacea.
- Onderzoeken uitgevoerd met als interventie medicament brimonidine.

Onderzoeken anders dan hierboven beschreven werden geëxcludeerd. De gevonden literatuur is terug te vinden in bijlage 2 waarbij de zoekstrategie tabel is opgenomen. In bijlage 3 is de flowdiagram weergegeven. De flowdiagram geeft een overzicht weer van de geïnccludeerde- en geëxcludeerde artikelen. De geïnccludeerde artikelen werden vervolgens

beoordeeld op de methodologische kwaliteit waarbij gebruik gemaakt is van de CBO beoordelingsformulieren. Tevens is er gebruik gemaakt van een methodologisch beoordelingsformulier van Dassen (2009) voor de overige gebruikte publicaties. Deze beoordelingen zijn terug te vinden in bijlage 4. De geïnccludeerde artikelen zijn aan de hand van de level of evidence volgens de beoordeling van Kuiper, Verhoef, Cox & de Louw (2008) ingedeeld. In bijlage 5 wordt de volledige tabel van de level of evidence weergegeven. Alleen de gehanteerde wetenschappelijke artikelen zijn opgenomen in de datapreparatie. Deze is terug te vinden in bijlage 6.

Klinimetrie

In de 5 geïnccludeerde artikelen worden de volgende meetinstrumenten gehanteerd om de effectiviteit van brimonidine bij de huidaandoening rosacea te beoordelen:

- Clinician's Erythema Assessment (CEA)
- Patient's Self-Assessment (PSA)
- Investigator's Global Assessment (IGA)
- Chroma meter

In tabel 1.1 worden de uitkomstmaten, het meetniveau en de betrouwbaarheid weergegeven van de hierboven genoemde meetinstrumenten.

In een onderzoek gesponsord door het bedrijf Allergan en uitgevoerd door de Medical en Study Director van Allergan wordt de betrouwbaarheid van de CEA schaal onderzocht. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid wordt van de CEA schaal geëvalueerd middels "Kendall's W". Alle 7 beoordelaars hebben de ernst van erytheem van rosacea bij 104 deelnemers gescoord met de CEA schaal op twee verschillende tijdstippen. De totale interbeoordelaarsbetrouwbaarheid is gebaseerd op het gemiddelde van de twee tijdstippen. De volgende referentiewaardenschaal is vooraf gedefinieerd om de mate van overeenstemming via Kendall's W te interpreteren: ≤ 0 =poor, 0.00-0.20=slight, 0.21-0.40=fair, 0.41-0.60=moderate, 0.61-0.80=substantial, 0.81-1.00=almost perfect. Het onderzoek rapporteert een interbeoordelaarsbetrouwbaarheid Kendall's W van 0.908 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0.703-1.000) (Allergan, 2013).

In hetzelfde onderzoek van het bedrijf Allergan wordt de intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid van de CEA schaal onderzocht middels Kappa statistieken (WKS). De totale intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid is beoordeeld door het samenvoegen van de WKS voor elke beoordelaar met behulp van een chi-kwadraat statistiek. De mate van overeenstemming van de puntschattingen van WKS werd geïnterpreteerd volgens deze vooraf gedefinieerde referentiewaarden schaal: ≤ 0 =poor, 0.00-0.20=slight, 0.21-0.40=fair, 0.41-0.60=moderate, 0.61-0.80=substantial, 0.81-1.00=almost perfect. Het onderzoek rapporteert een intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid WKS van 0.752 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0.722-0.783) (Allergan, 2013).

Naast de CEA wordt ook de 5-point Patiënts Self-Assessment (PSA) en de Investigator's Global Assessment (IGA) gehanteerd. Er zijn geen wetenschappelijke onderzoeken gevonden waarin de validiteit en/of betrouwbaarheid van deze meetinstrumenten getoetst is.

De Chroma Meter wordt gebruikt om de mate van de aanwezige erytheem bij rosacea weer te geven. In het onderzoek van Muizzuddin, Marenus, Maes & Smith (1990) is de validiteit gemeten van de chroma meter. Er is niet alleen gemeten met de chromameter maar ook visueel beoordeeld. Hieruit is de correlatiecoëfficiënt verkregen. Deze toont aan dat de chroma meter sterk gecorreleerd is met de visuele beoordeling van erytheem ($r_p = 0.89$; $p < 0.001$) (Muizzuddin, Marenus, Maes, & Smith, 1990).

Er is op dit moment geen standaard gevalideerd instrument om de ernst van rosacea te beoordelen (Gessert & Bamford, 2003).

Tabel 1.1 Verantwoording meetinstrumenten

Meetinstru ment	Uitkomst maat		Betrouwbaarheid	Validiteit
Clinician's Erythema Assessment (CEA)	Meet de mate van rosacea door middel van een 5 punten schaal.		Het onderzoek rapporteert een interbeoordelaarsbetrouwbaarheid Kendall's W van 0.908 (95%-betrouwbaarheidsinterval : 0.703-1.000) (Allergan, 2013). Het onderzoek rapporteert een intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid WKS van 0.752 (95%-betrouwbaarheidsinterval : 0.722-0.783) (Allergan, 2013).	-
	0=none 1=mild 2=moderate 3=significant 4=severe	Geen roodheid aanwezig. Milde roodheid. Roodheid. Vurige roodheid. Onaanvaardbare roodheid.		
Patiënt's Self Assessment (PSA)	5 punten schaal		-	-
	0=none 1=mild 2=moderate 3=significant 4=severe	Geen roodheid. Bijna vrij van ongewenste roodheid. Iets meer roodheid dan gewenst. Matige roodheid. Onaanvaardbare roodheid.		
Investigator's Global Assessment (IGA)	5 punten schaal, meet ernst van de ziekte.		-	-
	0=clear 1=near clear 2=mild 3=moderate 4=severe	Schoon Bijna schoon Mild ernst Matige ernst Ernstig		
Chroma Meter	L, A en B waarden. L= niveau van donker/licht tussen zwart en wit (0=zwart, 100=wit) A=balans tussen rood en groen (-60= groen +60=rood) B=balans tussen geel en blauw (-60= blauw +60=geel)		-	De correlatiecoëfficiënt toont aan dat de chroma meter sterk gecorreleerd is met de visuele beoordeling van erytheem (rp= 0.89; p < 0.001) (Muizzuddin, Marenus, Maes, & Smith, 1990).
- Gegevens onbekend.				

De verantwoording van de gehanteerde meetinstrumenten worden verder toegelicht in bijlage 7.

Resultaten

Zoekresultaten

De resultaten over de effectiviteit van brimonidine zijn verkregen uit 5 geïncludeerde artikelen. Deze artikelen zijn afkomstig van verschillende data- en zoekbanken zoals; Cochrane (2 artikelen), Pubmed (2 artikelen) en Clinical Trails (1 artikel).

De artikelen zijn methodologisch beoordeeld aan de hand van de CBO beoordelingslijsten en ingedeeld in de level of evidence volgens Kuiper, Verhoef, Cox & de Louw (2008). Aan de hand van de CBO beoordelingsformulieren is aangetoond dat de onderzoeken zeer goed zijn opgezet. De onderzoeken worden kort samengevat in onderstaande tekst.

In het onderzoek van Fowler, et al., (2012) (RCT) zijn er twee studies gedaan naar de optimale concentratie en dosering van brimonidine tartarate (BT gel) en de effectiviteit en veiligheid. In studie A was de patiëntenpopulatie N=122, deze groep werd in vier groepen verdeeld (0,07%, 0,18%, 0,5% of een placebo). Deze studie is in 1 dag uitgevoerd.

In studie B was de patiëntenpopulatie N=269, waarin zij dagelijks 0,5% 1x daags, 0,18% 1x daags, placebo 1x daags, 0,18% 2x daags of de placebo 2x daags moesten aanbrengen. Deze studie bestond uit een periode van 4 weken behandelen en een follow-up periode van 4 weken. De randomisering is gedaan door een onafhankelijke statisticus aan de hand van het SAS Proc Plan procedure (SAS Institute, Cary, NC, U.S.A.). Het is een dubbelblind onderzoek. Personeel was verantwoordelijk voor het verpakken en etikettering en had toegang tot de randomisatielijst. De verschillende concentraties brimonidine gel en placebo gel werden in identieke buizen verpakt en geëtiketteerd. Het verstrekken van de gels werd door een derde partij gedaan, niet door de onderzoeker zelf. Zowel de proefpersonen als de onderzoekers wisten niet welke gel er werd toegepast.

In het onderzoek van Fowler, et al. (2013) (RCT) zijn twee studies gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van 1 maal daags 0,5% brimonidine gel aanbrengen. Studie A heeft een patiëntenpopulatie van N=260 en studie B N=293 met in allebei een brimonidine gel (0,5%) groep en een placebogroep. Beide studies hebben dezelfde opzet. De studies duurde beide 8 weken, 4 weken behandelen en een periode van 4 weken follow-up. De randomisering en blinding is identiek aan het onderzoek van Fowler, et al. (2012).

In het onderzoek van Greaber, (2013) (RCT) is de farmacodynamiek en veiligheid van de drie concentraties brimonidine gel (0,07%, 0,18% en 0,5%) onderzocht. De patiëntenpopulatie (N=122) is gerandomiseerd door middel van een 1:1:1:1 verhouding. De proefpersonen kregen 0,07%, 0,18%, 0,5% brimonidine gel of een placebo gel. De studie duurde 1 dag, waarbij ieder uur vanaf het nulpunt tot 12 uur na applicatie is gemeten. De studie is dubbel geblindeerd. Proefpersonen en de onderzoeker wisten niet welke gel toegediend was. Er was voor de onderzoeker ondersteuning van een notulist voor de uitkomsten en een verzorger. Er is niet vermeld hoe de blinding in het onderzoek vergaan is.

In het onderzoek van Benkali, et al., (2014) (RCT) wordt een farmacokinetische studie uitgevoerd over drie concentraties brimonidine gel (0,07%, 0,18% en 0,5%) met brimonidine oogdruppels (0,2%) als referentie. De meest veilige percentage BT wordt onderzocht in vergelijking met de oogdruppels. De patiëntenpopulatie (N=102) werden willekeurig gerandomiseerd bij één van de 4 mogelijkheden: 0,07% 2x daags, 0,18 % 1x daags, 0,18% 2x daags of 0,5% 1x daags. Vooraf kregen alle proefpersonen gedurende 24 uur, elke 8 uur een oogdruppel brimonidine. Na een 'uitwas' periode van twee dagen kregen de proefpersonen 4 weken lang de brimonidine gel. De manier van randomisering en blinding staat niet omschreven.

In het onderzoek van Moore, et al., (2014) (CCT) wordt de veiligheid en effectiviteit van 0,5% brimonidine gel gedurende 12 maanden onderzocht. De patiëntenpopulatie (N=449) kregen instructies om eenmaal daags 0,5% brimonidine gel aan te brengen in het gelaat.

De onderzoeken van Fowler, et al., (2012), Fowler, et al., (2013), Benkali, et al., (2014) en Greaber, (2013) hebben dezelfde inclusiecriteria: geschikte deelnemers waren mannen en vrouwen, 18 jaar of ouder, klinische diagnose rosacea, minder dan 3 gezicht inflammatoire laesies, er mocht geen gebruik gemaakt worden van andere medicatie voor rosacea gedurende de studie en de deelnemers hadden matig tot ernstig erytheem. De ernst van erytheem werd in elk onderzoek gemeten door middel van de Clinician's Erythema Assessment (CEA) en de Patient's Self Assessment patiënt (PSA).

In het onderzoek van Moore, et al., (2014) worden dezelfde inclusiecriteria gebruikt op twee punten na: de deelnemers mochten tijdens de studie medicatie gebruiken voor rosacea en er was geen restrictie op het aantal inflammatoire laesies.

Meetresultaten

Clinician's Erythema Assessment (CEA) & Patiënt's Self Assessment (PSA)

In studie A van het onderzoek van Fowler, et al. (2012) hebben alle gerandomiseerde patiënten (N=122) de studie volbracht. De vier groepen (0,07%, 0,18%, 0,5% & placebo) hebben vergelijkbare demografische kenmerken. De effectiviteit is gemeten door middel van de CEA en PSA, op het nulpunt, op 30 min en op 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 en 12 uur na het aanbrengen gels. De cumulatieve responspercentage op elk tijdstip voor de 1^e of 2^e graad verbetering is samengevoegd op basis van de 'Kaplan-Meier survival curve'.

De responspercentage laat zien hoeveel proefpersonen uiteindelijk van de hele onderzoeksgroep verbetering heeft ondervonden na gebruik van de verschillende brimonidine percentages (Dassen & Keuning, 2009). Om te testen of de brimonidinegroep van de placebogroep significant van elkaar verschillen is de 'log-rank test' gebruikt (Fowler, et al., 2012). Op basis van de 1^{ste} graad verbetering (resultaten van 30 minuten na aanbrengen) van zowel de CEA als de PSA blijkt dat de effectiviteit van alle drie de BT gel-groepen (0,5%, 0,18%, 0,07%), hoger is in vergelijking met de placebo. De uitkomsten zijn significant ($p < 0,001$), dit betekent dat de uitkomst zeer betekenis vol is en niet op toeval berust. Het grootste effect werd weergenomen bij de BT gel 0,5% (tabel 1.2), gevolgd door 0,18% en 0,07%. Op basis van de 2^{de} graad verbetering (12 uur na aanbrengen) blijkt dat de effectiviteit van brimonidine gel 0,5% significant hoger is in vergelijking met de placebo (55% vs 12%, $p < 0,001$). Twaalf uur na het aanbrengen komt de roodheid weer terug (Fowler, et al., 2012).

Studie B in het onderzoek van Fowler, et al. (2012) hebben N=260 van de N=269 geïnccludeerde proefpersonen de studie afgerond. De vijf groepen (0,18% 1x daags, 0,18% 2x daags, 0,5%, placebo 1x daags & placebo 2x daags) hebben vergelijkbare demografische kenmerken. De effectiviteit is op dag 1, 15 en 29 gemeten op 0, 3, 6, 9 en 12 uur.

De effectiviteit van de brimonidine gel 0,5% blijkt significant hoger dan die van de placebo op basis van de 1^e graad verbetering (zie tabel 1.2). Volgens het onderzoek geldt dat ook voor de dagen 1 en 15, alleen worden deze gegevens niet weergegeven.

Op dag 1, 15 en 29 is er op basis van de 2^e graad verbetering gemeten dat de effectiviteit van de brimonidine gel 0,5% significant hoger is dan de placebo (Fowler, et al., 2012).

Het primaire uitgangspunt in het onderzoek van Fowler, et al. (2013) voor de effectiviteit wordt gedefinieerd als de 2^e graad verbetering van zowel de CEA als de PSA op dag 1, 15 en 29 na 3, 6, 9 en 12 uur. De uitkomsten van zowel de brimonidine- als de placebogroep zijn geanalyseerd en vergeleken door middel van de 'Cochran-Mantel-Haenszel test'.

Het secundaire uitgangspunt voor de effectiviteit wordt gedefinieerd als de 1^e graad verbetering van zowel de CEA als de PSA op dag 1 na 30 minuten. Dit is op dezelfde manier geanalyseerd als de 2^e graad verbetering. In zowel studie A als B van het onderzoek van

Fowler, et al. (2013) zijn de demografische kenmerken van zowel de brimonidinegroepen als de placebogroepen vergelijkbaar. In studie A hebben N=254 van de N=260 geïnccludeerde proefpersonen de studie afgerond. In studie B hebben N=283 van de N=293 geïnccludeerde proefpersonen de studie afgerond. Met een significant groter effect van de BT gel in beide studies vergeleken met de placebogroepen zijn de resultaten vergelijkbaar tussen beide studies. In tabel 1.2 zijn de resultaten van dag 29 te zien. De resultaten van dag 1 en 15 zijn niet bekend maar volgens het onderzoek is het vergelijkbaar met deze resultaten (Fowler, et al., 2013).

In het onderzoek van Benkali, et al. (2014) hebben N=96 van de N=102 geïnccludeerde proefpersonen de studie afgerond. Er waren geen relevante verschillen in de demografische kenmerken in vier groepen (0,07%, 0,18%, 0,5% & oogdruppels 0,2). De CEA wordt in dit onderzoek alleen gebruikt om de mate van erytheem vast te stellen voor het nulpunt. Hieruit kwam dat de meerderheid middelmatige roodheid had. Verder wordt dit meetinstrument niet meer gebruikt in het onderzoek (zie tabel 1.2).

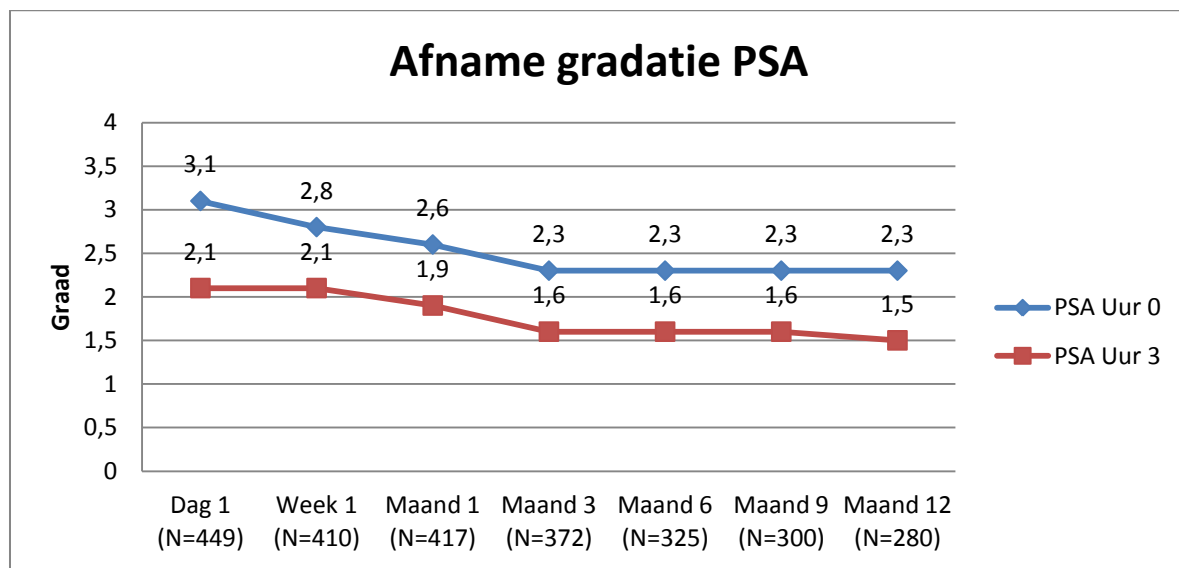
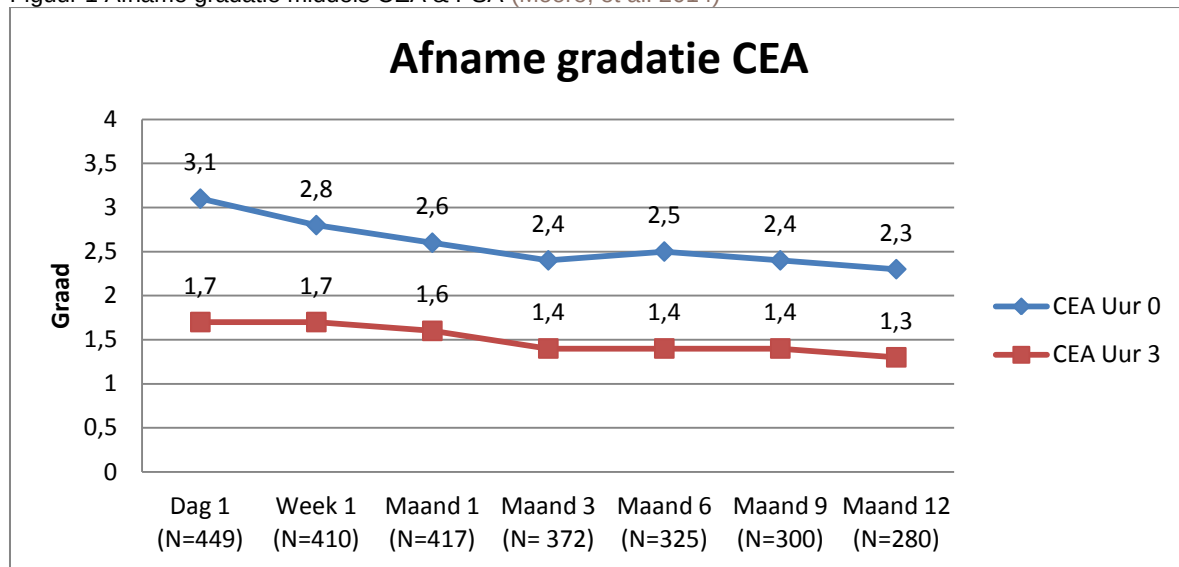
In het onderzoek van Greaber (2013) hebben alle N=122 geïnccludeerde patiëntenpopulatie de studie afgerond. Dit onderzoek laat een responspercentage van 17% (BT 0,5%) tegenover 4% (placebo) van de 31 proefpersonen (zie tabel 1.2). Voor de groep van 0,18% was dit 10%, voor de groep van 0,07% was dit 7%.

De onderzoeken van Fowler, et al., 2012; Fowler, et al., 2013; Benkali, et al., 2014 en Greaber, 2013 geven aan het begin van de studie de gemeten gradering van de CEA en PSA. Er zijn geen eindresultaten bekend over de gradering na de studies.

			1 ^e graad verbetering Dag 29 (CEA & PSA)		2 ^e graad verbetering Dag 29 (CEA & PSA)								
Auteur	Baseline BT 0,5%		Minuut 30		Uur 3		Uur 6		Uur 9		Uur 12		Significantie
	CEA	PSA	0,5%	placebo	0,5%	placebo	0,5%	Placebo	0,5%	placebo	0,5%	placebo	
Langdurige studies (4 weken)													
Fowler, et al. (2012) Studie B	Graad 3: 88,7% Graad 4: 11,3%	Graad 3: 83% Graad 4: 17%	75,5%	30,9%	30%	4%	28%	7%	32%	4%	19%	4%	P<0,001
Fowler, et al. (2013) Studie A	Graad 3: 86% Graad 4: 14%	Graad 3: 82,8% Graad 4: 17,1%	29,9%	6,9%	31,5%	10,9%	30,7%	9,4%	26%	10,2%	22,8%	8,6%	P<0,001
Fowler, et al. (2013) Studie B	Graad 3: 73% Graad 4: 27%	Graad 3: 87,2% Graad 4: 12,8%	28,4%	4,8%	25,4%	9,2%	25,4%	9,2%	17,6%	10,6%	21,2%	9,9%	P<0,001
Benkali, et al. (2014)	Graad 3: 87.3% Graad 4: 12,7%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			1 ^e graad verbetering Dag 1 (CEA & PSA)		2 ^e graad verbetering Dag 1 (CEA & PSA)								
Auteur	Baseline BT 0,5%		Minuut 30		Uur 3		Uur 6		Uur 9		Uur 12		Significantie
	CEA	PSA	0,5%	placebo	0,5%	placebo	0,5%	Placebo	0,5%	placebo	0,5%	placebo	
Kortdurige studies (1 dag)													
Fowler, et al. (2012) Studie A	Graad 3: 74,2 % Graad 4: 25,8%	Graad 3: 83,9% Graad 4: 16,1%	84%	28%	-	-	-	-	-	-	55%	12%	P<0,001
Greaber (2013)	Graad 3: - Graad 4: -	Graad 3: - Graad 4: -	-	-	-	-	-	-	-	-	17%	4%	-
- = Resultaten onbekend. BT = Brimonidine tartarate.													

In het onderzoek van [Moore, et al. \(2014\)](#) hebben N=279 van de N=449 geïncludeerde patiënten de studie afgerond. Brimonidine 0,5% werd 1 maal in de ochtend aangebracht. De erytheem reductie is gemeten door middel van de CEA en de PSA, op dag 1, na 0 en 3 uur. Vervolgens is er opnieuw gemeten via hetzelfde protocol, na week 1, maand 1, maand 3, maand 6, maand 9 en maand 12. De resultaten zijn te zien in figuur 1. Het onderzoek van [Moore, et al. \(2014\)](#) geeft een klinische verbetering weer. Patiënten begonnen op dag 1 (0 uur) met graad 3,1 (vurige roodheid) na 3 uur was het gedaald naar graad 1,7 (milde roodheid). Deze verbetering is gedurende de hele studie 2 waargenomen. De resultaten van de PSA zijn vergelijkbaar aan die van de CEA ([Moore, et al., 2014](#)).

Figuur 1 Afname gradatie middels CEA & PSA ([Moore, et al. 2014](#))



Investigator's global assessment (IGA)

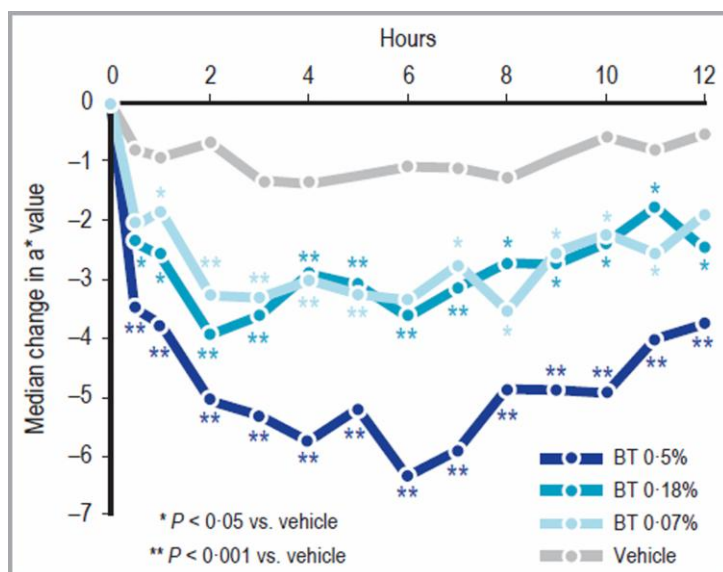
In studie B van het onderzoeken van Fowler, et al. (2012) is gebruik gemaakt van de IGA voor het beoordelen van de ernst van de laesies op dag 1 (0 uur), op dag 20 (12 uur) en op dag 30, week 5, 6 en 8 tijdens de follow-up periode. Er werd geen verslechtering waargenomen gedurende de gehele studie. De uitkomstmaten van de IGA ontbreken in het onderzoek.

In zowel studie A als B in het onderzoek van Fowler, et al. (2013) is er gebruik gemaakt van de IGA op dag 1 (0 uur), op dag 20 (12 uur) en in 6 en 8 tijdens de follow-up periode. Er werd geen verslechtering waargenomen gedurende de gehele studie. De uitkomstmaten van de IGA ontbreken in het onderzoek.

Chroma Meter

In het onderzoek van Fowler, et al. (2012) werd in studie A het erytheem met behulp van de Chroma Meter (a^* parameter) beoordeeld. Uit de resultaten met de Chroma Meter bleek dat alle brimonidinegroepen effectief waren in het verminderen van de roodheid in vergelijking met de placebogroep. De brimonidinegroep 0,5% had gedurende de hele studie een significant lagere a^* waarde in vergelijking met de placebogroep ($P < 0,001$). Zie figuur 2 voor alle a^* waarde gemeten op het nulpunt, bij 30 minuten en bij 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 en 12 uur. Het maximaal effect van erytheem reductie is behaald na 4-6 uur, daarna komt het erytheem terug maar in mindere mate dan de begin situatie. De gegevens van de Chroma Meter zijn geanalyseerd met de ANCOVA model.

Figuur 2. Mediane veranderingen van de a^* waarde met de Chroma Meter (Fowler, et al. 2012).



* $P < 0,05$ vs. vehicle

** $P < 0,001$ = significant vergeleken met de placebogroep vergeleken met de placebogroep

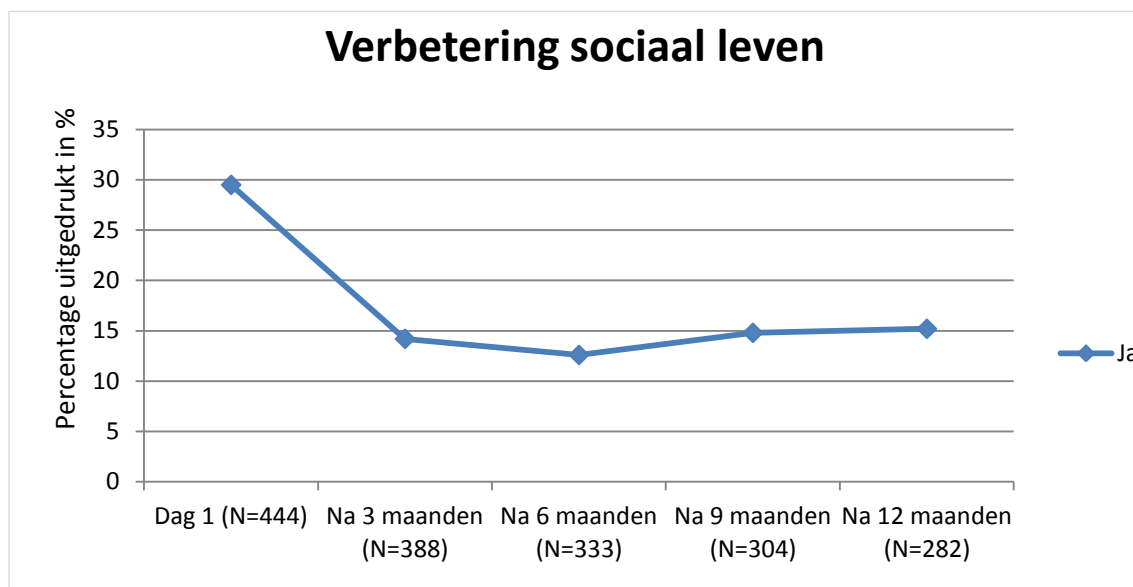
Conclusies

Niveau 2	Het gebruik van brimonidine gel 0,5% is effectief bevonden in de behandeling van de roodheid bij rosacea. Fowler, et al. (2012), Fowler, et al. (2013), Greaber (2013)
Niveau 3	Er is een klinische verbetering in gradatie waargenomen volgens de CEA en PSA metingen, na gebruik van brimonidine 0,5%. Moore, et al. (2014)

Verbetering sociale leven

In het onderzoek van Moore, et al. (2014) hebben de patiënten op verschillende punten een vragenlijst ingevuld over de impact van rosacea op hun sociale leven. Op dag 1 van de studie gaf 29,5% (N=444) aan dat de rosacea hun belemmerde in het sociale leven. Na 12 maanden (N=282) was het percentage gedaald naar 15,2 %. Grafiek 2.0 laat zien bij hoeveel procent van de proefpersonen zijn/haar sociale leven verbeterd is na het toepassen van brimonidine gel 0,5%. Het is niet duidelijk om welke vragenlijst het gaat.

Figuur 3. Percentage van het aantal proefpersonen waarbij het sociale leven verbeterd is (Moore, et al., 2014).



Conclusie

Niveau 3	Het gebruik van brimonidine gel 0,5% verbetert het sociale leven van patiënten met rosacea.
	Moore, et al. (2014)

Bijwerkingen

In de onderzoeken van Fowler, et al. (2012), Fowler, et al. (2013), Greaber (2013), Moore, et al. (2014) en Benkali, et al. (2014) worden mogelijke bijwerkingen van lokale brimonidine omschreven. In het onderzoek van Fowler, et al. (2012) en Fowler, et al. (2013) worden bijwerkingen benoemd die na 29 dagen zichtbaar zijn. In het onderzoek van Fowler, et al. (2012) werd een branderige huid als reactie op de brimonidine 0,18% (2 maal daags) geconstateerd.

Bij Fowler, et al. (2013) eenmaal daags brimonidine 0,5% gel zijn meerdere bijwerkingen geconstateerd. Ernstige bijwerkingen worden niet vermeld.

Het onderzoek van Greaber (2013) geeft een overzicht van de bijwerkingen per toegepaste percentages topische gel. Greaber (2013) heeft een follow-up termijn van 1 dag waarbij hoofdpijn, huidirritatie en jeuk de meest voorkomende bijwerkingen waren.

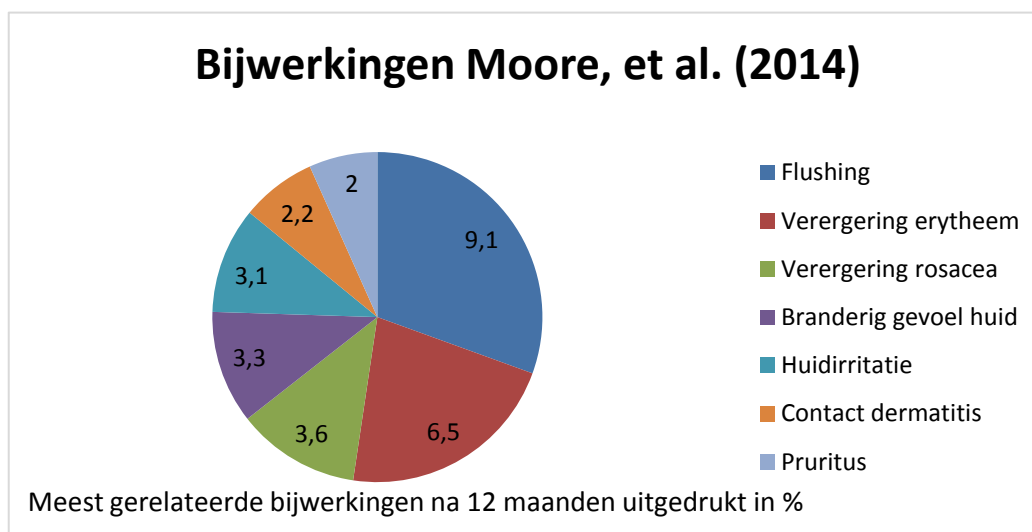
In onderstaand tabel 1.3 wordt globaal weergegeven welke bijwerkingen uit de onderzoeken naar voren zijn gekomen.

Tabel 1.3 Resultaten bijwerkingen interventie

Auteur	Follow-up periode	Patiënten Populatie (N=)	Bijwerkingen			
			0,5% BT	0,18% BT	0,07%BT	Placebo
Fowler, et al. (2012)	29 dagen	N=2 2 maal daags	-	Branderige huid	-	-
Fowler, et al. (2013) Studie A+B	29 dagen	N=7 N=24 N=3 N=3 1 maal daags	Erytheem/blozen Jeuk Verergering rosacea Huidirritatie	-	-	-
Greaber (2013)	1 dag	N=31 0,5% N=31 0,18% N=28 0,07% N=32 Placebo gel.	N=3 hoofdpijn, N=1 huidirritatie, N=0 jeuk	N=0 hoofdpijn, N=0 huidirritatie N=1 jeuk	N=0 hoofdpijn, N=2 huidirritatie N=1 jeuk.	N=2 hoofdpijn, N=1 huidirritatie, N=2 jeuk.
- = Resultaten onbekend. BT = Brimonidine tartarate.						

Het onderzoek van Moore, et al. (2014) heeft aan de hand van de onderzoeksresultaten uit Fowler, et al. (2012) en Fowler, et al. (2013), onderzocht welke bijwerkingen er ontstaan na een langere termijn van 12 maanden. Er tijdens het onderzoek van Moore, et al. (2014) eenmaal daags brimonidine gel 0,5% toegepast. Ongeveer 131 van de 449 proefpersonen (30%) gebruikten gelijktijdig een ander medicament tijdens de open-label studie op langere termijn. Ieder kwartaal werden metingen verricht. De meest voorkomende gerelateerde bijwerkingen ($\geq 2\%$ van de proefpersonen) zijn te zien in figuur 4.

Figuur 4. Bijwerkingen langere termijn (Moore, et al. 2014).



De incidentie van bijwerkingen met brimonidine 0,5% gel en de gerelateerde bijwerkingen van andere medicamenten als metrodinazol, tetracycline en doxycycline was vergelijkbaar tussen patiënten die geen gelijktijdige behandelingen hadden gekregen tegen inflammatoire laesies bij rosacea (Moore, et al. 2014).

In het artikel van Benkali, et al. (2014) was de meest voorkomende gerelateerde bijwerking hypotensie (3 van de 88 proefpersonen) gerapporteerd.

Conclusies

Niveau 2	Twee maal daags gebruik van brimonidine tartarate 0,18% gel zorgt voor een branderige huid. Fowler, et al. (2012)
Niveau 2	Bijwerkingen als erytheem/blozen, jeuk, verergering rosacea en huidirritatie werden gerapporteerd bij gebruik van BT 0,5%. Fowler, et al. (2013)
Niveau 2	Hoofdpijn, huidirritatie en jeuk werd gediagnosticeerd bij toepassing van 0,5%, 0,18%, 0,07% en bij de placebo gel. Greaber (2013)
Niveau 3	Meest gerelateerde bijwerkingen na 12 maanden waren flushing, verergering erytheem, verergering rosacea, branderige huid, huidirritatie, contact dermatitis en jeuk. Moore, et al. (2014)
Niveau 3	De incidentie van bijwerkingen met brimonidine 0,5% gel en de gerelateerde bijwerkingen van andere medicamenten als metrodinazol, tetracycline en doxycycline, was vergelijkbaar tussen patiënten die geen gelijktijdige behandelingen hadden gekregen tegen de inflammatoire laesies van rosacea. Moore, et al. (2014)

Discussie

In de discussie wordt er kritisch teruggeblikt op de behaalde resultaten uit de gevonden onderzoeken en de verschillende interpretaties hiervan.

Tijdens het bestuderen van de 5 geïnccludeerde onderzoeken is naar voren gekomen dat er veel verschillen zijn in de onderzoeksopzetten. Er zijn verschillende onderzoeksvragen, patiëntenpopulatie, follow-up periode, gebruikte percentages van brimonidine en meetmethodes. Dit betekent dat er sprake is van heterogeniteit. Ondanks dat de inclusiecriteria van de patiëntenpopulatie wel bij 4 van de 5 studies gelijk was maakt de heterogeniteit het moeilijk om de studies te kunnen vergelijken.

Een belangrijk aspect is de kwalitatieve beoordeling van het onderzoek van [Moore, et al. \(2014\)](#) en de patiëntenpopulatie. Opvallend was dat het onderzoek de meeste afvallers had van alle vijf de studies (begin N=449, eind N=279). Het grootste aantal (N=75) is gestopt wegens bijwerkingen. Echter om welke bijwerkingen het gaat, wordt niet omschreven. Verder zijn deelnemers gestopt op eigen verzoek, door overtreding van het protocol, door niet opkomen dagen voor de follow up, zwangerschap en andere redenen. Door het ontbreken van de gegevens van de bijwerkingen is er eigenlijk geen conclusie te trekken wat betreft de ernst van de bijwerkingen.

Voorheen bestonden er nog geen gevalideerde schalen om erytheem bij rosacea te diagnosticeren. De CEA en PSA werden speciaal ontwikkeld en statistisch gevalideerd als instrumenten voor de evaluatie van erytheem ([Fowler, et al., 2012](#)). Er is geen onderzoek gevonden over de validiteit en/of betrouwbaarheid van de PSA. Het bedrijf Allergan heeft de inter- en intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid van de CEA schaal onderzocht. Het onderzoek is uitgevoerd door de Medical en Study Director van Allergan. Er wordt geen naam van de auteur weergegeven waardoor er geen juiste literatuurverwijzing gegeven kan worden. De betrouwbaarheid van de CEA moet hierom met enige voorzichtigheid worden meegenomen. Er is geen onderzoek gevonden over de validiteit van de CEA. De resultaten gemeten met de CEA en PSA staan ter discussie.

Alle vijf de studies starten met graad 3 en graad 4 volgens CEA en PSA ([Fowler, et al., 2012](#); [Greaber, 2013](#); [Fowler, et al., 2013](#); [Benkali, et al., 2014](#); [Moore, et al., 2014](#)).

Alleen het onderzoek van [Moore, et al. \(2014\)](#) laat een klinische verbetering volgens de gradatie CEA en PSA zien. In de overige studies van [Fowler, et al. \(2012\)](#), [Greaber \(2013\)](#), [Fowler, et al. \(2013\)](#) en [Benkali, et al. \(2014\)](#) wordt helaas geen eind gradatie weergegeven waardoor het lastig te analyseren is in welke gradering van de CEA en PSA, de proefpersonen eindigen. Deze resultaten zijn wel van klinische relevantie.

Tevens wordt er meerdere malen in het onderzoek van [Moore, et al. \(2014\)](#) een vragenlijst bij de proefpersonen afgenomen over de invloed van rosacea op het dagelijks leven. Om welke vragenlijst het gaat wordt helaas niet vermeld in het artikel dit heeft tot gevolg dat het discutabel is of de gestelde vragen wel valide zijn en of de resultaten hiervan betrouwbaar zijn.

Ter discussie staat dat brimonidine alleen werkt op de diffuse roodheid en niet op de inflammatoire laesies. Hierdoor worden niet alle symptomen van rosacea aangepakt. Volgens de literatuurstudie van [Elewski et al. \(2011\)](#) zijn de overige inflammatoire laesies tevens van belang om bestreden te worden. Het onderzoek van [Fowler, et al. \(2012\)](#) geeft in de discussie aan om verder onderzoek te doen naar de combinatie brimonidine 0,5% met lokale of systematische medicatie. Een discussiepunt is of de medicamenten wel met elkaar gecombineerd kunnen worden doordat er niet met zekerheid gezegd kan worden dat de

werking van brimonidine 0,5% wordt verminderd door de andere medicamenten. Volgens het onderzoek van Moore, et al. (2014) is niet duidelijk of de combinatie van medicamenten een verhoogd risico geeft op eventueel ontstane bijwerkingen. Het onderzoek zelf geeft aan dat het geen versterking lijkt te geven voor het ontstaan van relatieve bijwerkingen. Het is hierdoor lastig om een duidelijke conclusie te trekken door welke medicatie de bijwerkingen zijn ontstaan. Helaas kan het zo zijn dat er eventueel andere bijwerkingen ontstaan dan dat er nu is onderzocht.

Tachyfylaxie en terugkerend erytheem worden in de onderzoeken van Fowler, et al. (2012), Greaber (2013), Fowler, et al. (2013) en Moore, et al. (2014) onderzocht. Bij tachyfylaxie treedt er gewenning op en de tolerantie wordt steeds hoger. Dit houdt in dat er op langere termijn steeds meer van de toegediende stof nodig is om hetzelfde effect te bereiken (Jüngen & Zaagman-van Buuren, 2006). Uit het onderzoek van Benkali, et al. (2014) blijkt dat α -adrenerge receptor agonisten deze verschijnselen kunnen veroorzaken vooral bij het gebruik van brimonidine in neusspray vorm. Er is volgens de onderzoeken van Fowler, et al. (2012), Greaber (2013), Fowler, et al. (2013), Benkali, et al. (2014) en Moore, et al. (2014) geen bewijs waargenomen, dat deze verschijnselen van tachyfylaxie en terugkerend erytheem zich hebben voorgedaan. Het onderzoek van Moore, et al. (2014) geeft aan dat tachyfylaxie niet uitgesloten kon worden door de hoeveelheid afvallende proefpersonen tijdens de gedurende studie. Het is hierdoor niet met zekerheid aan te geven of tachyfylaxie na een langere periode zal ontstaan door langdurig gebruik van brimonidine.

Eind april 2014 is er een nieuw onderzoek verschenen waarin een nieuwe medicijn vrije crème met ultra-vervormbare fosfolipide tot stand is gekomen. Deze medicijn vrije crème werkt tegen de bestrijding van de symptomen bij rosacea. Uit de resultaten blijkt dat er na 4 weken verbeteringen optreedt in voorbijgaande erytheem/ blozen, niet-voorbijgaande erytheem en teleangiëctasieën (Luger, Peukert & Rother, 2014). De crème heeft een aantal voordelen omdat er geen tachyfylaxie kan optreden en het werkt niet alleen op diffuse roodheid maar ook op teleangiëctasieën. Een nadeel is dat de verbeteringen pas na 4 weken zichtbaar zijn.

Conclusie

In het literatuuronderzoek staat de volgende onderzoeksvraag centraal:

“Wat is de effectiviteit van de lokale toepassing van brimonidine in de behandeling van rosacea?”

Uit het onderzoek van Fowler, et al. (2012) blijkt dat brimonidine 0,5% gel de meest effectieve behandeling is tegen de diffuse roodheid in vergelijking met BT 0,18%, 0,07% en de placebo groep ($p < 0,001$). Het onderzoek van Greaber (2013) geeft 12 uur na applicatie BT 0,5% (17%), een 2e graad verbetering in vergelijking met de placebo (4%). Uit het onderzoek van Fowler, et al. (2013) blijkt de brimonidine gel 0,5% een significant groter effect te hebben dan de placebogroep ($p < 0,001$). In de onderzoeken van Benkali, et al. (2014) en Moore, et al. (2014) wordt brimonidine veilig en effectief bevonden.

Het is aannemelijk dat brimonidine 0,5% gel het meest effectief is tegen de diffuse roodheid bij rosacea. Door de selectieve α_2 -adrenergic receptor vindt vasoconstrictie plaats in de dermis. Brimonidine werkt niet op de andere inflammatoire laesies zoals teleangiëctasieën, papels en pustels. De werking van brimonidine 0,5% is tijdelijk. Twaalf uur na applicatie van brimonidine is het uitgewerkt en komt de roodheid weer terug (Fowler, et al., 2012; Fowler, et al., 2013; Benkali, et al., 2014; Moore, et al., 2014; Greaber, 2013).

Het eventueel ontstaan van tachyfylaxie na langdurig gebruik van brimonidine 0,5% gel wordt vooralsnog niet uitgesloten (Moore, et al., 2014).

Er zijn aanwijzingen dat brimonidine 0,5% gel in combinatie met een anti-inflammatoire medicatie of antibiotica middel, zorgt voor een optimaal resultaat bij rosacea (Fowler, et al., 2012; Moore, et al., 2014).

Aanbevelingen

Naar aanleiding van dit onderzoek kunnen aanbevelingen gedaan worden voor volgend onderzoek.

Er wordt aanbevolen om een co-interventie te verrichten naar de toepassing van brimonidine 0,5% gel bij rosacea patiënten op langere termijn. Het belang hierbij is om de ernst van de aandoening, evenals het aantal behandelingen met brimonidine 0,5% gel en de bijwerkingen als tachyfylaxie en rebounds flushing te onderzoeken. Het hanteren van een langere follow-up (5 jaar) kan een beter effect op lange termijn vast leggen.

Daarnaast wordt aanbevolen om onderzoek te verrichten naar de mogelijkheid voor de combinatie brimonidine 0,5% gel en laser om de teleangiëctasieën/diffuse roodheid tegen te gaan. Het is een aanbeveling om de combinatie van brimonidine 0,5% gel en gelijktijdige toepassing van lokale of systemische anti-inflammatoire medicamenten te onderzoeken. Zodat er meerdere klinische symptomen bij rosacea verminderd kunnen worden.

Er is ook een aanbeveling om meer onderzoek te verrichten naar de betrouwbaarheid en validiteit van de meetinstrumenten CEA en de PSA. Daarnaast is het van belang om een duidelijk protocol op te stellen zodat de uitkomstmaten met elkaar vergeleken worden.

Er is aangetoond dat brimonidine 0,5% gel voor 12 uur lang effectief is, het is geen geneesmiddel maar tijdelijke symptoombestrijder. Hierdoor is brimonidine een aanbeveling voor patiënten met diffuse roodheid tijdens bijvoorbeeld een feest of een belangrijke vergadering.

Verder is het van belang om meer onderzoek te verrichten naar de etiologie van rosacea. Door welke oorzaak rosacea ontstaat is nog vrijwel onbekend. Als dat duidelijk wordt kan rosacea wellicht gerichter aangepakt worden. En komt er mogelijk een geneesmiddel op de markt voor de diffuse roodheid bij rosacea in plaats van alleen een tijdelijke symptoombestrijder.

Gezien de nieuwe ontwikkeling met betrekking tot een nieuwe medicijn vrije crème, is het een aanbeveling om onderzoek te verrichten naar deze nieuwe crème in vergelijking met het medicament brimonidine 0,5% gel. Het belang hierbij is om de nieuwe drugs vrije crème af te zetten tegen het medicament brimonidine om te onderzoeken of het net zo effectief werkt.

Literatuurlijst

Allergan (2013) *Study of Inter- and Intra-rater Reliability of the Clinician Erythema Assessment Scale*. Geraadpleegd op 8-4-2014 via, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01636765?term=clinician+erythema+assessment&rank=1>

Bastiaanssen, C.A., Jochems, A.A.F. & Tervoort, M.J. (2007) *Fysiologie en Anatomie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum. p.221, 329.

Bamford, J.T.M., Gessert, C.E. & Renier, C.M (2004) Measurement of the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 51:697-703.

Benkali, K., Leoni, M., Rony, F., Bouer, R., Fernando, A., Graeber, M. & Wagner, N. (2014) Comparative pharmacokinetics and bioavailability of brimonidine following ocular administration and dermal application of brimonidine tartrate ophthalmic solution and gel in subjects with moderate to severe facial erythema of rosacea. *Br J Dermatol*. Feb; 10.1111/bjd.12881

Casas, C., Paul, C., Lahfa, M., Livideanu, B., Lejeune, O., Alvarez-Georges, S., Saint-Martory, C., Degouy, A., Mengeaud, V., Ginisty, H., Durbise, E., Schmitt, A.M. & Redoulès, D. (2012) Quantification of Demodex folliculorum bij PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. Dec; (12):906-10.

Cross, F. (2005) *Guidance for Industry Acne Vulgaris: Developing Drugs for Treatment*. Geraadpleegd op 15-4-2014 via, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM071292.pdf>

Dassen, W.N., Jansen, W.S. & Jansen, G.J. (2009) *Lezen en beoordelen van onderzoekpublicaties*. Baarn: HBUitgevers. p.54-87.

Del Rosso, J. (2013) Management of facial erythema of rosacea: What is the role of topical α -adrenergic receptor agonist therapy? *Journal of the American Academy of Dermatology*. December, p. S44-S56

Elewski, B.E., Draelos, Z., Dréno, B., Jansen, T., Layton, A. & Picardo, M. (2011) Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb;25(2):188-200.

Elliott, W. & Chan, J. (2013) Brimonidine Tartrate Topical Gel (Mirvaso®). *Internal Medicine Alert*. September.

Fallen, R.S. & Gooderham, M. (2012) Rosacea: update on management and emerging therapies. *Skin Therapy Lett*. Dec;17(10):1-4.

Farmacotherapeutisch Kompas (2014) *Azelai'nzuur*. Geraadpleegd op 16-4-2014 via, <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/preparaatteksten/a/azelainezuur.asp?route=bladen>

Fowler, J., Jackson, J.M., Moore, A., Jarratt, M., Jones, T., Meadows, K., Steinhoff, M., Rudisill, D. & Leoni, M. (2013) Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: Results of two

randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *Journal of Drugs in Dermatology*. 12(6) p. 650-656

Fowler, J., Jarratt, M., Moore, A., Meadows, K., Pollack, A., Steinhoff, M., Liu, Y., Leoni, M. & Brimonidine Phase II Study Group (2012) Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0,5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol*. Mar;166: 633-41.

Gessert, C.E. & Bamford, J.T.M. (2003) Measuring the severity of rosacea: a review. *International Journal of Dermatology* 2003, 42, 444–448

Graeber, M. (2013) *Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Vehicle-Controlled, Dose-Finding Study Investigating the Pharmacodynamics and Safety of Three Concentrations of CD07805/47 Topical Gel (0.07%, 0.18%, and 0.50%), Applied in Subjects With Moderate to Severe Erythematotelangiectatic Rosacea*. Geraadpleegd op 24-02-2014 via, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00989014>.

Groot, A. C. de, Toonstra, J. & Lorist, J. M. (2012). *Dermatologie voor huidtherapeuten*. Eerste druk. Den Haag: Boom Lemma Uitgevers

Jarmuda, S., O'Reilly, N., Z'aba, R., Jakubowicz, O., Szkaradkiewicz, A. & Kavanagh, K. (2012) Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea. *Journal of Medical Microbiology*. 61, 1504–1510

Jüngen, I. & Zaagman-van Buuren, M.J. (2006) *Pathologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum. p.168, 169.

Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K., & Louw, D. de. (2008). *Evidence-based practice voor paramedici: methodiek en toepassing*. Den Haag: Lemma. Tweede druk.

Layton, A. & Thiboutot, D.(2013) Emerging therapies in rosacea. *J Am Acad Dermatol* Dec;69, S57-65.

Luger, T., Peukert, N. & Rother, M. (2014) A multicentre, randomized, placebo-controlled trial establishing the treatment effect of TDT 068, a topical formulation containing drug-free ultra-deformable phospholipid vesicles, on the primary features of erythematotelangiectatic rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Apr; doi: 10.1111/jdv.12520.

Moore, A., Kempers, S., Murakawa, G., Weiss, J., Tauscher, A., Swinyer, L., Liu, H. & Leoni, M. (2014) Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J. Drugs Dermatol*. Jan; 13 (1): 56-61.

Muizzuddin, N., Marenus, K., Maes, D. & Smith, P. (1990) Use of a chromameter in assessing the efficacy of anti-irritants and tanning accelerators. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 41, p.369-378.

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (2013) Richtlijn Acneïforme dermatosen (herformulering).

Routt, E.T. & Levitt, J.O. (2014) Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%. *Journal of the American Academy of Dermatology* February. p. e37-e38

Stein hoff, M., Schaub er, J. & Leyden, J.J. (2013) New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. *J Am Acad Dermatol*, December;69: S15-26

Zhoa, Y.E., Wu, L.P., Peng, Y. & Cheng, H. (2010) Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. *Arch Dermatol*, Aug;146(8):896-902

Bijlage 1. Alternatieve interventies rosacea

Medicatie

Onderstaand tabel 1.5 geeft overzichtelijk weer welke medicamenten er lokaal en systemisch toegepast kunnen worden.

Tabel 1.5 weergave medicatie rosacea

Metrodinazol	Eerst gekozen medicament, wat toegepast wordt als lokale therapie in de behandeling van papulopustuleuze rosacea (Richtlijn Acneïforme dermatosen, 2013).
Tetracycline	Systemische therapie wat toegepast wordt bij de behandeling van rosacea. Heeft verschillende werkzaamheden als; antimicrobiële (doden van micro-organismen) als anti-inflammatoire (ontstekingsreacties) eigenschappen (Richtlijn Acneïforme dermatosen, 2013). Doxycycline en minocycline behoren ook onder de tetracycline.
Azelaïnezuur	Vermindert het erytheem en de inflammatoire laesies bij rosacea (Farmacotherapeutisch Kompas, 2014).

Lasertherapie

De teleangiectasiën bevinden zich in de epidermis en zijn op de huid te zien als kleine rode, paarse of blauwe lijntjes. Voor de behandeling van teleangiectasiën wordt vaak laser- of lichttherapie ingezet. Het licht dat tijdens de behandeling wordt opgenomen door de rode, blauwe of paarse kleur van de vaatjes, verwarmt de eiwitstructuren van de vaatwandjes. De warmte zorgt ervoor dat de vaatwandjes stollen. De wanden laten dan geen bloed meer door, zodat de vaatjes onzichtbaar worden (Richtlijn Acneïforme dermatosen, 2013). Door het weghalen van de teleangiectasiën haal je ook een deel roodheid uit de huid. Voor sommige patiënten zal het voldoende zijn, maar voor velen blijft er nog een behoorlijke roodheid achter (Routt, & Levitt, 2014; James & Del Rosso, 2013).

Bijlage 2. Zoekstrategie

PICO vraagstelling

P	Patiënten met rosacea in het gelaat.
I	Medicament brimonidine.
C	Placebo.
O	Effect van de medicatie brimonidine tegen erytheem bij patiënten met rosacea. - Afname klinische symptomen beoordeeld door middel van de meetinstrumenten: CEA, PSA, IGA en Chroma Meter. - Bijwerkingen van het medicament.

Zoekschema

Databank	MeSH- of Trefwoorden	Limits	Hits	In- en Exclusie criteria	Aantal na in- en exclusie criteria
Huidziekten richtlijnen	Acneiforme dermatosen	-	1	<u>Inclusie:</u> Rosacea <u>Exclusie:</u> Acne vulgaris Hidradenitisch suprativa.	Richtlijn Acneiforme dermatosen 2013 Herschreven
CBO	Acneiforme dermatosen	-	-	-	-
Cochrane reviews	(Rosacea (MESH) OR rosacea) AND (Brimonidine OR adrenergic antagonists (MESH))	Humans. 5-10 years. SR, RCT, CCT, review	5	<u>Inclusie:</u> Rosacea Brimonidine <u>Exclusie:</u> Andere medicatie dan Brimonidine.	Fowler, J., Jarratt, M., Moore, A., Meadows, K., Pollack, A., Steinhoff, M., Liu, Y., Leoni, M. & Brimonidine Phase II Study Group (2012) Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0,5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. <i>Br J Dermatol. Mar;166: 633-41.</i> Fowler, J., Jackson, J.M., Moore, A., Jarratt, M., Jones, T., Meadows, K., Steinhoff, M., Rudisill, D. & Leoni, M. (2013) Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: Results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. <i>Journal of Drugs in Dermatology. 12(6) p. 650-656</i>
Cinahl	Rosacea AND Brimonidine	Humans. 5-10 years. SR, RCT, CCT, review	-	-	-
	Rosacea	Humans.	8	<u>Inclusie:</u>	-

		5-10 years. SR, RCT, CCT, review		Rosacea <u>Exclusie:</u> Andere interventies dan Brimonidine.	
	Brimonidine	Humans. 5-10 years. SR, RCT, CCT, review	5	<u>Inclusie:</u> Brimonidine <u>Exclusie:</u> Andere interventies dan Brimonidine. Andere aandoeningen dan rosacea.	-
Pubmed	(("Rosacea"[Mesh]) OR rosacea) AND (Brimonidine OR "Adrenergic Antagonists"[Pharmacological Action])	Humans. 5-10 years. SR, RCT, CCT, review	17	<u>Inclusie:</u> Rosacea Brimonidine <u>Exclusie:</u> Andere interventie. Onderzoeken anders dan rosacea.	Benkali, K., Leoni, M., Rony, F., Bouer, R., Fernando, A., Graeber, M. & Wagner, N. (2014) Comparative pharmacokinetics and bioavailability of brimonidine following ocular administration and dermal application of brimonidine tartrate ophthalmic solution and gel in subjects with moderate to severe facial erythema of rosacea. <i>Br J Dermatol. Feb; 10.1111/bjd.12881</i> Del Rosso, J. (2013) Management of facial erythema of rosacea: What is the role of topical α -adrenergic receptor agonist therapy? <i>Journal of the American Academy of Dermatology. December, p. S44-S56</i> Fallen, R.S. & Gooderham, M. (2012) Rosacea: update on management and emerging therapies. <i>Skin Therapy Lett. Dec;17(10):1-4.</i> Steinhoff, M., Schaubert, J. & Leyden, J.J. (2013) New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings. <i>J Am Acad Dermatol, December;69: S15-26</i> Routt, E.T. & Levitt, J.O. (2014) Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%. <i>Journal of the American Academy of Dermatology February. p. e37-e38</i>

					Moore, A., Kempers, S., Murakawa, G., Weiss, J., Tauscher, A., Swinyer, L., Liu, H. & Leoni, M. (2014) Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. <i>J. Drugs Dermatol. Jan; 13 (1): 56-61.</i>
Trip Database	Rosacea AND Brimonidine	Humans. 5-10 years. SR, RCT, CCT, review	6	<u>Inclusie:</u> Rosacea Brimonidine <u>Exclusie:</u> Glaucoom	3 artikelen welke vermeld worden bij Pubmed en Cochrane.
Academic Search Premier	Rosacea AND Brimonidine	Humans. 5-10 years.	9	<u>Inclusie:</u> Rosacea Brimonidine <u>Exclusie:</u> Geen full text. Artikelen over andere interventies.	Elliott, W. & Chan, J. (2013) Brimonidine Tartrate Topical Gel (Mirvaso®). <i>Internal Medicine Alert. September.</i>
Clinical Trails	Rosacea AND Brimonidine	Humans. 5-10 years. SR, RCT, CCT, review	3	<u>Inclusie:</u> Rosacea Brimonidine <u>Exclusie:</u> Onderzoeken zonder uitkomsten. Artikelen over andere interventies.	-
	Erythematotelangiectatic	Humans. 5-10 years. SR, RCT, CCT, review	9	<u>Inclusie:</u> Rosacea Brimonidine <u>Exclusie:</u> Onderzoeken zonder uitkomsten. Artikelen over andere interventies voor rosacea.	Graeber, M. (2013) Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Vehicle-Controlled, Dose-Finding Study Investigating the Pharmacodynamics and Safety of Three Concentrations of CD07805/47 Topical Gel (0.07%, 0.18%, and 0.50%), Applied in Subjects With Moderate to Severe Erythematotelangiectatic Rosacea



Search	Search Manager	Medical Terms (MeSH)	Browse
To search an exact word(s) use quotation marks, e.g. "hospital" finds hospital; hospital (no quotation marks) finds hospital and hospitals; pay finds paid, pays, paying, payed)			
Add to top		View fewer lines	
	#1	MeSH descriptor: [Rosacea] explode all trees	109
	#2	rosacea:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	206
	#3	brimonidine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	386
	#4	"brimonidine tartarate":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
	#5	MeSH descriptor: [Adrenergic Antagonists] explode all trees	5115
	#6	#1 or #2	207
	#7	#1 or #2 and #3	111
	#8	(#1 or #2) and (#3 or #4)	3

Cinahl

Search History/Alerts

[Print Search History](#) | [Retrieve Searches](#) | [Retrieve Alerts](#) | [Save Searches / Alerts](#)

☐ Select / deselect all Search with AND Search with OR Delete Searches Refresh Se				
	Search ID#	Search Terms	Search Options	Actions
☐	S8	 (brimonidine) AND (S3)	Search modes - SmartTextSearching	View Results (0) View Details Edit
☐	S7	 (brimonidine) AND (S3)	Search modes - BooleanPhrase	View Results (0) View Details Edit
☐	S6	 (brimonidine) AND (S3)	Search modes - SmartTextSearching	View Results (0) View Details Edit
☐	S5	 (brimonidine) AND (S3)	Search modes - BooleanPhrase	View Results (0) View Details Edit
☐	S4	 brimonidine	Limiters - Evidence-Based Practice Search modes - BooleanPhrase	View Results (5) View Details Edit
☐	S3	 rosacea	Limiters - Evidence-Based Practice Search modes - BooleanPhrase	View Results (8) View Details Edit
☐	S2	 rosacea	Limiters - Evidence-Based Practice; Meta-Synthesis; Randomized Controlled Trials Search modes - SmartTextSearching	View Results (0) View Details Edit
☐	S1	 rosacea	Limiters - Evidence-Based Practice; Meta-Synthesis; Randomized Controlled Trials Search modes - BooleanPhrase	View Results (0) View Details Edit

Pubmed

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#21	Add	Search (((("Rosacea"[Mesh]) OR rosacea) AND (Brimonidine OR "Adrenergic Antagonists" [Pharmacological Action]))	16	09:07:54
#20	Add	Search (((("Rosacea"[Mesh]) OR rosacea) AND Brimonidine) OR "Adrenergic Antagonists" [Pharmacological Action])	91864	09:07:37
#19	Add	Search ((rosacea) AND ("brimonidine" [Supplementary Concept]) OR "Adrenergic Antagonists" [Pharmacological Action])	91861	09:06:15
#18	Add	Search ((rosacea) AND "brimonidine" [Supplementary Concept]) AND "Adrenergic Antagonists" [Pharmacological Action] Schema: all	0	09:05:49
#17	Add	Search ((rosacea) AND "brimonidine" [Supplementary Concept]) AND "Adrenergic Antagonists" [Pharmacological Action]	0	09:05:48
#16	Add	Search ("Adrenergic Antagonists" [Pharmacological Action]) AND "brimonidine" [Supplementary Concept]	508	09:04:53
#15	Add	Search "Adrenergic Antagonists" [Pharmacological Action]	91856	09:04:29
#11	Add	Search (rosacea) AND "brimonidine" [Supplementary Concept]	5	09:02:10
#10	Add	Search (((("Rosacea"[Mesh]) AND "brimonidine" [Supplementary Concept]) AND Brimonidine	5	09:01:48
#9	Add	Search ("Rosacea"[Mesh]) AND rosacea	2155	09:01:15
#8	Add	Search ("brimonidine" [Supplementary Concept]) AND Brimonidine	1223	09:00:59
#7	Add	Search mirvaso	1	09:00:36
#6	Add	Search "brimonidine" [Supplementary Concept]	1223	09:00:18
#4	Add	Search Brimonidine	1390	09:00:03
#3	Add	Search rosacea	2748	08:59:50
#2	Add	Search "Rosacea"[Mesh]	2155	08:59:40

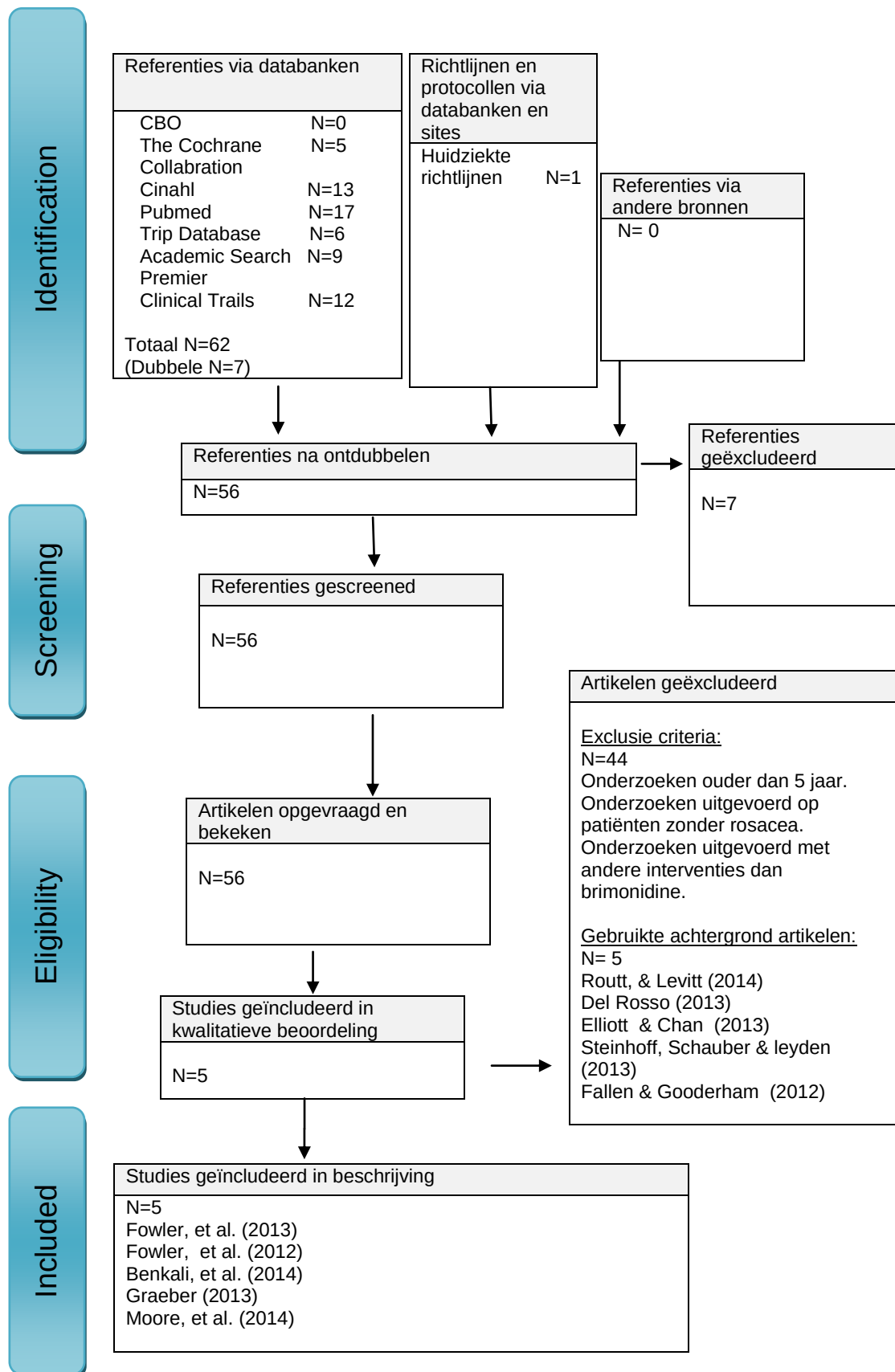
Academic Search Premier

Search History/Alerts

[Print Search History](#) | [Retrieve Searches](#) | [Retrieve Alerts](#) | [Save Searches / Alerts](#)

☐ Select / deselect all Search with AND Search with OR Delete Searches Refresh Search			
Search ID#	Search Terms	Search Options	Actions
☐ S3	 rosacea AND brimonidine	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (9) View Details Edit
☐ S2	 brimonidine	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (431) View Details Edit
☐ S1	 rosacea	Search modes - Boolean/Phrase	View Results (1,014) View Details Edit

Bijlage 3. FLOW diagram



Bijlage 4. Methodologische kwaliteit

Voor beoordeling van de wetenschappelijke artikelen, is gebruik gemaakt van de CBO beoordelingsformulieren om RCT's te beoordelen op niveau. Het formulier is verkregen via de Dutch Cochrane Centre.

Auteur & jaar	1 *	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Waarde **
Fowler, et al. (2012)	J Studie A: "randomized, double-blind, parallel-group and vehicle-controlled study" (Fowler, 2012, p. 2) Studie B: "randomized, double-blind, parallel-group and vehicle-controlled study" (Fowler, 2012, p. 3)	J Beide studies: "Subjects were randomized in a 1 : 1 : 1 : 1 : 1 ratio to the groups of BT 0 • 5% once daily, BT 0•18% once daily, vehicle once daily, BT 0•18% twice daily and vehicle twice daily." (Fowler, 2012, p. 2-3)	J	J Beide studies: "The blinded study site personnel." (Fowler, 2012, p. 3)	J	J Vergelijkbare groepen aanwezig.	J Beide studies: Follow up beschikbaar Studie A: "All of the randomized 122 subjects (28 with BT 0 • 07%, 31 with BT 0 • 18%, 31 with BT 0 • 5% and 32 with vehicle) completed the study." (Fowler, 2012, p. 4). Studie B: "A total of 269 subjects were enrolled and 260 (96 • 7%) reported	J Goed omschreven in tabel.	J	Voldoende toepasbaar en valide	Studie A: Een significant verschil tussen BT 0,5 % en verminderd erytheem waargenomen met de Chroma Meter, 30 min tot 12 uur na het aanbrengen . Studie B: BT 0,5% eenmaal daags een statistisch superieur succesprofiel (gedefinieerd als een twee -grade verbetering ten opzichte van CEA en PSA dan 12 uur) vergeleken met vehikel eenmaal per dag op dag 1 , 15 en 29 (alle p < 0,001) .	J	1 ^{ste} lijn	10 Zeer goed Alle gegevens en het onderzoek wordt duidelijk omschreven in het artikel.

							normal study completion." (Fowler, 2012, p. 4)							
Vervolg	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Waarde**
Graeber (2013)	J "Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) Primary Purpose: Treatment" (Graeber, 2013)	J "0.5% Topical Gel. 0.18% Topical Gel. 0.07% Topical Gel. Vehicle Topical Gel." (Graeber, 2013)	J Zie 1	J Zie 1	J Zie 1	J Gegevens over patiënten worden in een schema weergegeven.	J "Participant Flow: Overall Study" (Graeber, 2013)	J "Complete list of historical versions of study NCT00989014 on ClinicalTrials.gov Archive Site" (Graeber, 2013)	T	Voldoende toepasbaar en valide	Follow up duur: sept. 2009 tot nov. 2009. Deelnemers: 122 Afvallers: 0 Aantal deelnemers: N=31 voor 0,5% Uitkomst werking na 12 uur: N=17 N=31 voor 0,18% Uitkomst: N=10 N=28 voor 0,07% Uitkomst: N=7 N=32 voor placebo Uitkomst: N=4	J	1 ^{ste} lijn	9 Zeer goed Alles wordt omschreven hoe het onderzoek is uitgevoerd. Er wordt geen conclusie getrokken.
Fowler, et al. (2013)	J "These two Phase III pivotal trials with identical design were multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, and vehicle-controlled comparison studies"	J Blindering randomisatie aanwezig. "The randomization lists were then	J Zie 2	J Zie 2	J	J Gegevens over patiënten worden in een schema weergegeven.	J In een tabel wordt de follow up weergegeven.	J "All efficacy variables were analyzed based on the intent-to-treat (ITT)." (Fowler, 2013, p.651)	J	Voldoende toepasbaar en valide	Follow up duur: mei 2011 tot juli 2011 en mei 2011 tot september 2011. Studie A: N=260 N= 254 (97,7%) voltooid onderzoek. Studie B: N=293 N=283 (96.6 %) Voltooid onderzoek.	J	1 ^{ste} lijn	10 Zeer goed. Alles wordt goed omschreven en uitgelegd in het artikel.

	(Fowler, 2013, p.651)	sent to the clinical supply group, and only the personnel directly involved with labeling and packaging had access." (Fowler, 2013, p.651)									BT gel 0,5% was significant groter dan voertuig gel ($P < 0,001$) op dag 29 , met 70,9% , 69,3% , 63,8% en 56,7% van de proefpersonen in de BT gel 0,5% groep met 1- graad verbetering zowel CEA en PSA bij 3 uur, 6, 9 , en 12 uur.			
Vervolg	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Waarde**
Benkali, et al. (2014)	J "This study was a multicenter, randomized, intra-individual comparative PK trial." (Benkali, 2014, p. 3)	J "Systemic exposures of BT gel (Galderma Laboratories, L.P.) at different strengths and dosage regimens (0.07% twice daily [BID], 0.18% once	J	T	T	J Gegevens over exclusieve patiënten zijn bekend.	J Gegevens over patiënten die afvallen tijdens de studie is bekend gemaakt.	T	T	Twijfelachtig	Dagelijkse topische applicatie van BT gel voor 29 dagen. (≥ 10 pg / ml) Systematische blootstelling bij 22 % , 48 % , 71 % en 79 % van de proefpersonen die BT gel ontvingen 0.07 % BID , 0.18 % QD , BID 0.18 % en 0.5 % QD , respectievelijk. Eind van de 29 - daagse behandelingsperiode , het	J	1 ^{ste} lijn	6 Goed

		daily [QD], 0.18% BID, and 0.5% QD) was compared to the systemic exposure of BT ophthalmic solution (Bausch and Lomb; Madison, NJ)." (Benkali, 2014, p. 3)									gemiddelde (± SD) van Cmax was 13 ± 9 pg / ml 17 ± 20 pg / ml , 18 ± 10 pg / ml, 25 ± 24 pg / mL voor brimonidinetartraat gel 0,07% BID , 0,18 % QD , 0,18 % BID of 0,5 % QD, respectievelijk , en het gemiddelde (± SD) van AUC0 - 24 waren 42 ± 74 pg.h / ml , 93 ± 117 pg.h / ml , 193 ± 155 pg.h / ml , 290 ± 242 pg.h / ml voor brimonidine gel 0,07% BID , 0,18 % QD , 0,18 % BID of 0,5 % QD.			
Vervolg	1 *	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Waarde **
Moore, et al. (2014)	N	N	N	N	N	J Wordt weergegeven in een tabel.	J Wordt weergegeven in een tabel.	J	J	Twijfelachtig	Patiënten vulde een vragenlijst in. De sociale leven van de patiënten daalde van 29,5% bij baseline tot 14,2% na 3 maanden.	J	1 ^{ste} lijn	5 Redelijk

*J=Ja, N=Nee, T=weinig info in artikel.

**Conclusie met betrekking tot waarde van de interventie: 9-10 punten: zeer goed, 6-8 punten: goed, 4-5 punten: redelijk, 0-3 punten: slecht

Tevens is er gebruik gemaakt van de beoordelingsformulier voor methodologie van de gebruikte publicaties (Dassen, 2009).

Beoordeling van methodologie van de publicatie											
Auteur & Jaar	Vraag 1	Vraag 2	Vraag 3	Vraag 4	Vraag 5	Vraag 6	Vraag 7	Vraag 8	Vraag 9	Vraag 10	Conclusie
	<i>Wat voor onderzoeksprobleem staat centraal?</i>	<i>Design</i>	<i>Relatie 1 en 2</i>	<i>Hoe zijn gegevens vastgesteld?</i>	<i>Hoe zijn de gegevens verzameld?</i>	<i>Wat zijn de gegevens waard?</i>	<i>Hoe zijn de onderzoekseenheden geselecteerd?</i>	<i>Hoeveel concessies heeft de onderzoeker gedaan?</i>	<i>Zit het onderzoek degelijk in elkaar?</i>	<i>Hoe ver strekt het materiaal</i>	
Routt, E.T. & Levitt, J.O. (2014)	Kwalitatief	Longitudinaal onderzoek	Goed	Onbekend.	Observatie na aantal uren of erytheem verdween.	Objectief.	Systematische steekproeven na aantal uren.	Onbekend.	Interne validiteit.	Externe validiteit.	Voldoende. Er wordt onderzoek gedaan naar de bijwerkingen van Brimonidine.
Del Rosso, J. (2013)	Beschrijvend	Niet experimenteel Retrospectief onderzoek	Goed	Observatie, Chromameter, klinische fotografie,	Observatie met bepaalde meetinstrumenten. De gegevens zijn samengevat uit case studies en RCT's.	Objectief	Verschillende systematische steekproeven.	Onbekend.	Matching	Externe validiteit. Relatie tussen steekproeven worden beoordeeld.	Goed. Meerdere onderzoeken worden naast elkaar gelegd, toegelicht en een conclusie uitgetrokken.
Fallen, R.S. (2012)	Onbekend	Onbekend	-	Er zijn geen gegevens vastgelegd.	Resumerend verzameling van bestaande gegevensbestanden.	Resumerend.	Gestatificeerde steekproef.	Onbekend.	Geen onderzoek maar meer een samenvatting over verschillende therapieën tegen rosacea.	Externe validiteit.	Twijfelachtig. Wordt een conclusie getrokken over de therapieën tegen rosacea.

Elliott, W. & Chan, J. (2013)	Verklarend	Resumerend	Goed	Er zijn geen gegevens vastgesteld.	Inhouds-analyse. Door middel van gegevens uit andere onderzoeken	Resumere nd.	Respons.	Onbekend.	Het is geen onderzoek maar een publicatie over het medicament Brimonidine.	Externe validiteit.	Twijfelachtig. Artikel is een publicatie over de interventie Brimonidine en wordt bij gestaan door gegevens uit een onderzoek.
Steinhoff, M., Schaubert, J. & Leyden, J.J. (2013)	Verklarend	Resumerend	Goed	Er zijn geen gegevens vastgesteld.	Gegevens uit andere onderzoeken	Resumere nd.	Respons.	Onbekend.	Onderzoek is een review van alle publicaties over pathofysiologie van rosacea.	Externe validiteit.	Twijfelachtig. Artikel is een publicatie over alle nieuwe ingevingen over de pathofysiologie van rosacea.

Bijlage 5. Level of evidence

Level of Evidence (Cox en Kuiper)	Aantal	Bron
Niveau 1. Systematische review of meta-analyse van RCT's	-	-
Niveau 2. Gerandomiseerde gecontroleerde trials (randomized controlled trials of RCT's)	4	Fowler, J., Jackson, J.M., Moore, A., Jarratt, M., Jones, T., Meadows, K., Steinhoff, M., Rudisill, D. & Leoni, M. (2013) <i>Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: Results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies.</i> Fowler, J., Jarratt, M., Moore, A., Meadows, K., Pollack, A., Steinhoff, M., Liu, Y., Leoni, M. & Brimonidine Phase II Study Group (2012) <i>Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies.</i> Benkali, K., Leoni, M., Rony, F., Bouer, R., Fernando, A., Graeber, M. & Wagner, N. (2014) <i>Comparative pharmacokinetics and bioavailability of brimonidine following ocular administration and dermal application of brimonidine tartrate ophthalmic solution and gel in subjects with moderate to severe facial erythema of rosacea.</i> Graeber, M. (2013) <i>Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Vehicle-Controlled, Dose-Finding Study Investigating the Pharmacodynamics and Safety of Three Concentrations of CD07805/47 Topical Gel (0.07%, 0.18%, and 0.50%), Applied in Subjects With Moderate to Severe Erythematotelangiectatic Rosacea.</i>
Niveau 3. Gecontroleerde klinische trials (clinical controlled trials of CCT's)	1	Moore, A., Kempers, S., Murakawa, G., Weiss, J., Tauscher, A., Swinyer, L., Liu, H. & Leoni, M. (2014) <i>Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study.</i>
Niveau 4. Niet-experimentele studie (kwalitatieve, beschrijvende studies)	2	Routt, E.T. & Levitt, J.O. (2014) <i>Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%.</i> Del Rosso, J. (2013) <i>Management of facial erythema of rosacea: What is the role of topical α-adrenergic receptor agonist therapy?</i>
Niveau 5. Mening van deskundigen of 'algemeen aanvaard' handelen	3	Elliott, W.T. & Chan, J. (2013) <i>Pharmacology Update: Brimonidine Tartrate Topical Gel (Mirvaso®).</i> Fallen, R.S. & Gooderham, M. (2012) <i>Rosacea: update on management and emerging therapies.</i> Steinhoff, M., Schaubert, J. & Leyden, J.J. (2013) <i>New insights into rosacea pathophysiology: A review of recent findings.</i>
Niveau 6: Richtlijnen en dergelijke	1	Richtlijn Acneiforme dermatosen 2013 (herschreven)
Niveau 7: Opinie van een geraadpleegde expert	-	-

Bijlage 6. Datapreparatie

Auteurs, Jaartal en Titel	Level of Evidence	Patiënten populatie	N (Aantal pt)	Interventies	Controle interventie/ Follow up	Resultaten	Conclusie	Discussie
Fowler, J., Jarratt, M., Moore, A., Meadows, K., Pollack, A., Steinhoff, M., Liu, Y., Leoni, M. & Brimonidine Phase II Study Group (2012) <i>Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0,5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies.</i>	2 Gerandomiseerde gecontroleerde trials	Voor beide studies waren de geschikte deelnemers ≥ 18 jaar oud, met matige tot ernstige erytheem volgens zowel Clinicus Assessment (CEA) en de patiënt zelf-Assessment (PSA). Patiënten met drie of meer gezicht inflammatoire laesies van rosacea werden uitgesloten.	<u>Studie A:</u> (N=122) <u>Studie B:</u> (N=269)	<u>Studie A:</u> Toepassing van Brimonidine 0,07%, 0,18 %, 0,5 %. (N=28) met BT 0,07%, (N=31) met BT 0,18 %, (N=31) met BT 0,5 %, (N= 32) met Vehicle. <u>Studie B:</u> 1 maal daags 0,5%, BT 1 maal daags 0,18%	<u>Studie A:</u> Na 30 min en vervolgens ieder uur tot 12 uur na toepassing van de brimonidine werd er beoordeeld. Op elk tijdstip werd erytheem beoordeeld door de geblindeerde onderzoeker (CEA) en de blinde proefpersonen (PSA) mbv de Chroma Meter. Inflammatoire laesies werden geteld en de ernst van teleangiectasieën werd beoordeeld op een vijfpuntsschaal van 0 (geen) tot 4 (ernstig). De veiligheid werd beoordeeld door monitoring van bijwerkingen, vitale functies en intra-oculaire druk gedurende de hele studie. <u>Studie B:</u> 4 weken interventie en 4 weken follow up. Op dag 1, 15 en 29 van de interventiefase	Behaalde resultaten werden door middel van de clinicus erythema Assessment (CEA), Self-Assessment patiënt (PSA), Chroma Meter metingen en bijwerkingen, omschreven. <u>Studie A:</u> Een significant verschil tussen BT 0,5 % en verminderd erytheem waargenomen met de Chroma Meter, 30 min tot 12 uur na het aanbrengen. <u>Studie B:</u> BT 0,5% eenmaal daags een statistisch superieur succesprofiel (gedefinieerd als een twee -grade verbetering ten opzichte van CEA en PSA dan 12 uur) vergeleken met vehikel eenmaal	Eenmaal daags BT gel 0,5 % wordt goed verdragen en geeft significant groter werkzaamheid dan vehicle gel voor de behandeling van matige tot ernstige erythema van rosacea.	In studie A, een enkele toepassing van BT gel 0,5% heeft geleid tot een snelle werking, 12 uur van merkbaar effect en 4-6 h van maximaal effect. Een dosis - responsrelatie werd ook aangetoond in de studie met het grootste effect waargenomen in de groep van BT 0.5 % , gevolgd door 0,18 % en 0,07 % . In studie B , BT 0.5 % eenmaal daags was significant effectiever dan voertuig eenmaal daags gedurende de studie . Op 3 uur op dag 29 , 76 % en 30 % van de patiënten in de BT 0.5 % eenmaal daags had een kwaliteit en twee -grade verbetering ten opzichte van CEA en PSA , respectievelijk . Een eenmaal daagse dosering is ook handiger voor patiënten vergeleken met een tweemaal daags regime.

					werden de CEA, PSA en teleangiectasiën beoordeeld (op 0, 3, 6, 9 en 12 uur). De IGA werd beoordeeld aan het begin en eind. Op dag 30, week 5, 6, 7 en 8 van de follow up fase werden de CEA, PSA, teleangiectasiën en de IGA beoordeeld. De veiligheid werd beoordeeld door monitoring van bijwerkingen, vitale functies en intra-oculaire druk gedurende de hele studie.	per dag op dag 1, 15 en 29 (alle $p < 0,001$) .		Daarom BT 0.5 % eenmaal daags was de laatste dosis regime gekozen voor toekomstige fase III studies ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling .
Auteurs, Jaartal en Titel	Level of Evidence	Patiënten populatie	N (Aantal pt)	Interventies	Controle interventie/ Follow up	Resultaten	Conclusie	Discussie
Routt, E.T. & Levitt, J.O. (2014) <i>Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%.</i>	4 Niet experiment tele studies.	3 patiënten met ernstig erytheem in combinatie met brandend gevoel. Patiënt 1 . Een 36 - jarige vrouw van Latina met langdurige rosacea en Hashimoto thyreoïditis Patiënt 2 . Een 41 - jarige blanke vrouw met een langdurige rosacea , psoriasis en angst	(N=3)	Patiënt 1: BT toegepast op wangen en neus. Patiënt 2: BT toegepast in gelaat. Patiënt 3: BT toegepast op wangen en kin.	Alle patiënten: Eenmaal per dag gedurende 2 weken.	Patiënt 1: Erytheem na 4 uur na aanbrengen BT. Na 5-10 uur branderig gevoel, na 12 uur verbranding in het gelaat. Patiënt 2: Verminderd erytheem na een toepassing BT Patiënt 3: Merkte significante vermindering van	De top 3 gemelde bijwerkingen gerelateerd aan BT zijn erytheem erger dan basislijn (4 %) , opvliegers (3 %) , en branden (2 %). Ten minste 1 % van de patiënten een negatief reactie op de medicatie.	Patiënten op de hoogte brengen van de mogelijke bijwerkingen. Maak eerst gebruik van een testgebied.

		gerapporteerd. Patiënt 3 . Een 28 - jarige blanke vrouw met een lang bestaande rosacea en Hashimoto thyreoïditis.				Erytheem, 6- 8 uur later erytheem en branden in de toepassings gebieden. Alle gerapporteerde verminderd erytheem, 1-6 uur na het aanbrengen. Gevolgd door beperkt erytheem na 12 uur.		
Auteurs, Jaartal en Titel	Level of Evidence	Patiënten populatie	N (Aantal pt)	Interventies	Controle interventie/ Follow up	Resultaten	Conclusie	Discussie
Del Rosso, J. (2013) <i>Management of facial erythema of rosacea: What is the role of topical α-adrenergic receptor agonist therapy?</i>	4 Niet experimentele studies	Volwassen mannelijke en vrouwelijke proefpersonen uit verschillende onderzoeken met de diagnose rosacea.	Brimonidine (N=2) Oxymetazoline (N=1)	Gebruik Brimonidine. Observatie, Chromameter, klinische fotografie. Correlatie tussen vasculaire veranderingen en de roodheid van rosacea.	Er zijn voor de toepassing van brimonidine gel 3 casestudies beschreven.	De 0,5% brimonidine gel laat de beste resultaten zien tegen de erytheem van rosacea.	Er zijn gepubliceerde gegevens over een aantal actuele α -adrenoreceptor agonisten die gebruikt worden voor de behandeling van de diffuus erytheem bij rosacea. Topical brimonidine tartraat gel is aangetoond in gecontroleerde , prospectieve, gerandomiseerde klinische studies tot vermindering van het erytheem in het	Er wordt vooral gediscussieerd over het feit dat de pathofysiologie van rosacea nog vrijwel onbekend is. Hierin moet meer onderzoek gestoken worden.

Auteurs, Jaartal en Titel	Level of Evidence	Patiënten populatie	N (Aantal pt)	Interventies	Controle interventie/ Follow up	Resultaten	Conclusie	Discussie
Benkali, K., Leoni, M., Rony, F., Bouer, R., Fernando, A., Graeber, M. & Wagner, N. (2014) <i>Comparative pharmacokinetics and bioavailability of brimonidine following ocular administration and dermal application of brimonidine tartrate ophthalmic solution and gel in subjects with moderate to severe facial erythema of rosacea.</i>	2 Gerandomiseerde gecontroleerde trials	Volwassen mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, met een klinische diagnose van rosacea en erytheem.	60,8% vrouwen 39,2% mannen Leeftijd rang: 18-74jaar. 87,3% had matig erytheem graad 3. 12,7% ernstig erytheem graad 4 op dag 1.	Assessment (CEA) Schaal score ≥ 3 (matig) op de 5-puntsschaal kwamen in aanmerking. Uitsluiting criteria opgenomen abnormale intra-oculaire druk (IOP) (< 11 mm Hg of > 21 mm Hg) De statistische analyse werd uitgevoerd met gebruikmaking van alle Cmax en AUC0 - 24u. Niet kwantificeerbare Cmax vervangen door de LOQ (bv. 10 pg / ml) en AUC0 - 24u van de laagste AUC0 - 24u, verkregen in de studie waarde.	Deze studie was een multicenter, gerandomiseerde, intra-individuele vergelijkende PK proef. Systematische blootstellingen van BT gel op verschillende sterktes en doseringsschema (0,07 % tweemaal daags [BID], 0,18 % eenmaal daags [QD], 0,18 % BID en 0,5 % QD) vergeleken met de systematische blootstelling van BT oogdruppels.	Dagelijkse topische applicatie van BT gel voor 29 dagen geleid kwantificeerbare (≥ 10 pg / ml) systematische blootstelling bij 22 %, 48 %, 71 % en 79 % van de proefpersonen die BT gel ontvingen 0.07 % BID, 0.18 % QD, BID 0.18 % en 0.5 % QD, respectievelijk. Eind van de 29 - daagse behandelingsperiode, de gemiddelde ($\pm$ SD) Cmax was 13 ± 9 pg / ml 17 ± 20 pg / ml, 18 ± 10 pg / ml, 25 ± 24 pg / mL voor brimonidinetartraat gel 0,07% BID, 0,18 % QD, 0,18 % BID of 0,5 % QD, respectievelijk, en gemiddelde ($\pm$ SD) AUC0 - 24 waren 42 ± 74 pg.h / ml, 93 ± 117 pg.h / ml, 193 ± 155 pg.h / ml, 290 ± 242 pg.h / ml voor brimonidine	Bij patiënten met matige tot ernstige erythema geassocieerd met rosacea, gezicht toepassing van brimonidine gel bij concentraties tot 0,5 % eenmaal daags gedurende 4 weken, is significant lagere systematische blootstelling, in vergelijking met de toediening van de oogdruppels. Systematische blootstelling aan brimonidine werd niet beïnvloed door herhaalde doses van gel. Gezamenlijk PK analyse toonde aan dat de systematische veiligheidsprofiel van de brimonidinetartraat gel beter is	BT gel 0,5 % kan langdurig gebruikt worden, alleen zijn de bijwerkingen nog niet bekend.

						gel 0,07% BID , 0,18 % QD , 0,18 % BID of 0,5 % QD.	dan de oogdruppels . In het algemeen waren de bijwerkingen: mild tot matig.	
Auteurs, Jaartal en Titel	Level of Evidence	Patiënten populatie	N (Aantal pt)	Interventies	Controle interventie/ Follow up	Resultaten	Conclusie	Discussie
Fowler, J., Jackson, J.M., Moore, A., Jarratt, M., Jones, T., Meadows, K., Steinhoff, M., Rudisill, D. & Leoni, M. (2013) <i>Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: Results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies.</i>	2 Gerandomiseerde gecontroleerde trials	Mannen, vrouwen: 18 jaar of ouder. Klinische diagnose van rosacea, minder dan 3 inflammatoire laesies in het gelaat en matig tot ernstig erytheem.	Totaal N=260 N=129 Voor BT topical gel 0,5% N=131 Voor placebo gel.	Clinicus Erythema Assessment (CEA) en de Self - Assessment patiënt (PSA). De proefpersonen werden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding. 1 BT gel 0,5 % groep en een placebo groep met topical gel.	4 weken lang, 1x per dag de gel dun aanbrengen. Geen medicatie toegepast in de 4 weken. Tijdens de follow-up bezoeken werden metingen verricht met de CEA, PSA, teleangiectasiën, IGA, en inflammatoire laesie tellingen geanalyseerd. Totaal 6 bezoeken. -screeningdag -dag 1 -dag 15 -dag 29 -week 6 en week 8.	N=127 bleven over voor de BT 0,5%. N=2 die de behandeling hebben stop gezet. N=127 bleven over voor placebo behandeling. N=4 die de behandeling hebben stop gezet. Grote werkzaamheid van BT 0,5% gel in vergelijking met de vehicle gel. Het primaire eindpunt van beide studies was het profiel van succes, gedefinieerd als graad-2 verbetering ten opzichte van CEA en PSA dan 12 uur. Significant groter succes werd bereikt met BT gel 0,5% versus voertuig gel in beide studies op klei 29 (beide	De resultaten van deze twee cruciale studies met identieke opzet bevestigen de werkzaamheid en veiligheid van eenmaal daags topische gel BT 0.5 % voor de behandeling van erytheem bij rosacea.	Er is nog geen goedgekeurde geneesmiddelen voor de effectieve behandeling van erytheem in het gelaat bij rosacea. Resultaten uit deze twee fase III centrale studies tonen aan dat BT gel 0,5 % significant een grotere werkzaamheid heeft en een snellere aanvang van werking ten opzichte van het vehicle gel voor de behandeling van het erytheem in het gelaat van rosacea. Er is nog geen bewijs van tachyfylaxie, rebound (terugkerende roodheid), of verergering van de andere gemeenschappelijke klinische symptomen bij rosacea.

						p<.001 ; ITI analyses). Het slagingspercentage met BT gel 0,5% in vergelijking met de vehicle gel werd ook bevestigd door PP analyses en drie verschillende gevoeligheidsanalyses in beide studies (alle P < 0,05). Er werd geen verslechteringen aangetoond in de ernst van teleangiectasiën , IGA of inflammatoire laesies, tijdens de tellingen tijdens de behandeling in de follow - up fase van beide studies.		
Auteurs, Jaartal en Titel	Level of Evidence	Patiënten populatie	N (Aantal pt)	Interventies	Controle interventie/ Follow up	Resultaten	Conclusie	Discussie
Greaber, M. (2013) <i>Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Vehicle-Controlled, Dose-Finding Study Investigating the Pharmacodynamics and Safety of Three</i>	2 Gerandomiseerde gecontroleerde trials	Man of vrouw > 18 jaar. Stabiele matige tot ernstige Erythematotelangiectatic rosacea. CEA (erytheem assessment clinicus) scoren hoger dan of gelijk	N=122	N=31 kregen 0.5% Topical Gel. N=31 kregen 0.18% Topical Gel. N=28 kregen 0.07% Topical Gel.	Interventie werd gerandomiseerd toegepast van september 2009-november 2009. Follow up zijn van de N=122, geen afvallers bekend. Eenmaal daags dosering. Na 12 uur	Aantal deelnemers: N=31 voor 0,5% Uitkomst werking na 12 uur: N=17 N=31 voor 0,18% Uitkomst: N=10 N=28 voor 0,07% Uitkomst: N=7 N=32 voor placebo	Gedurende 12 uur na aanbrengen wordt graad 2 bereikt, welke is vast gesteld door de CEA en de PSA meting.	-

<i>Concentrations of CD07805/47 Topical Gel (0.07%, 0.18%, and 0.50%), Applied in Subjects With Moderate to Severe Erythematotelangiectatic Rosacea</i>		aan 3 bij de screening en behandeling op bezoek bij baseline. PSA (patiënt zelfbeoordeling) score van meer dan of gelijk aan 3 bij de screening en behandeling op bezoek bij baseline. Aanwezigheid van 2 of minder inflammatoire laesies gezicht.		N= 32 kregen placebo Topical Gel.	werd er een CEA test uitgevoerd en een PSA screening gedaan.	Uitkomst: N=4		
Auteurs, Jaartal en Titel	Level of Evidence	Patiënten populatie	N (Aantal pt)	Interventies	Controle interventie/ Follow up	Resultaten	Conclusie	Discussie
Moore, A., Kempers, S., Murakawa, G., Weiss, J., Tauscher, A., Swinyer, L., Liu, H. & Leoni, M. (2014) <i>Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study.</i>	3 Gecontroleerde klinische trails	Mannen, vrouwen van 18 jaar of ouder. Klinische diagnose van rosacea en matige of ernstige erytheem volgens zowel de Clinicus Erythema Assessment (CEA) en de Patiënt Self Assessment (PSA) op zowel de screening bezoek en de follow up bezoek. Er was verder geen beperking op het aantal inflammatoire	N=449	Dunne laag BT topische gel 0,5 %, eenmaal daags aanbrengen in de ochtend over het hele gelaat voor maximaal 12 maanden.	Totaal 8 bezoeken: -Screeningbezoek, -Dag 1 -Week 1 -Maand 1 -Maand 3 - Maand 6 -Maand 9 - Maand 12 Bij de proefpersonen werd bloed onderzocht, urine onderzocht en IOP (intra-oculaire druk) getest. Alle bijwerkingen werden genoteerd. Daarnaast werden tijdens de follow-up	Bij het kijken naar de veiligheid wordt er onderscheid gemaakt tussen bijwerkingen (niet gerelateerd aan de BT gel) en gerelateerde bijwerkingen aan de BT gel. De gerelateerde bijwerkingen die het meest werden waargenomen in de studie (bij ≥ 2 % van de patiënten) waren flushing (blozen) (9,1%), verergering van erytheem (6,5%), verergering van	Concluderend, eenmaal daags topische gel BT 0.5% is veilig en consequent effectief voor de langdurige behandeling van matige tot ernstige erythema van rosacea, zelfs in de aanwezigheid van gelijktijdige therapie voor de inflammatoire laesies van rosacea. De proefpersonen	De incidentie van ongunstige bijwerkingen werden in de eerste maand van deze studie waargenomen. Dit was vergelijkbaar met de voorafgaande 4 weken studies. Er werd geen tachyfylaxie of verlies van werkzaamheid waargenomen, bij de 4 weken studies werd dit wel waargenomen.

		laesies van rosacea op het gelaat aanwezig bij de proefpersonen .			bezoeken metingen verricht met de CEA, PSA, teleangiectasiën, IGA, en inflammatoire laesie tellingen geanalyseerd. Van de N=449 proefpersonen zijn N=279 proefpersonen overgebleven.	rosacea (3,6%), branderig gevoel op de huid (3.3%), huidirritatie (3.1%), dermatitis contact (2,2%) en pruritus (jeuk) (2,0%). De incidentie van totale bijwerkingen was het hoogst tijdens het eerste kwartaal van het onderzoek (90 dagen). Daarna daalde het aantal bijwerkingen aanzienlijk in het tweede kwartaal. Verder bleef het aantal bijwerkingen redelijk stabiel in de rest van de studie. Gedurende de hele studie zijn er bij 275 proefpersonen, 749 bijwerkingen gemeld en bij 139 proefpersonen, 238 gerelateerde bijwerkingen. Nota bene, in het laatste kwartaal van het onderzoek is de incidentie van bijwerkingen 19,5% en gerelateerde bijwerkingen 4,2 %. Verder is de incidentie van de bijwerkingen en gerelateerde bijwerkingen vergelijkbaar tussen de proefpersonen	vulden op verschillende momenten gedurende de studie een vragenlijst in over de impact van rosacea op hun sociale leven. Het percentage van de proefpersonen die meenden dat rosacea hun remde in het sociale leven daalde van 29,5% bij dag 1 tot 14,2% na 3 maanden en varieerde weinig tot het einde van de studie.	
--	--	---	--	--	--	---	---	--

						met en zonder gelijktijdige medicatie voor hun inflammatoire laesies van rosacea.		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Bijlage 7. Verantwoording meetinstrumenten

In de gebruikte wetenschappelijke literatuur worden drie verschillende meetinstrumenten toegepast om de resultaten te kunnen beoordelen. De meetmethode zal hieronder worden toegelicht.

Clinician Erythema Assessment scale

De clinician erythema assessment scale is een 5 punten schaal die de erytheem bij de huidaandoening rosacea beoordeeld (Fowler, et al., 2012; Greaber, 2013; Fowler, et al., 2013; Moore, et al., 2014). Verschillende beoordelaars duiden het erytheem aan met:

- 0 = heldere huid met geen tekenen van erytheem,
- 1 = bijna vrij van erytheem, lichte roodheid,
- 2 = licht erytheem, duidelijke roodheid,
- 3 = matig erytheem, gemarkeerd roodheid,
- 4 = ernstig erytheem, vurige roodheid.

Met behulp van Kendall's coëfficiënt van concordantie (Kendall's W) worden de gegevens verwerkt. De mate van overeenstemming van de puntschattingen van Kendall's W werd geïnterpreteerd volgens de referentiewaarden schaal. Deze is vooraf gedefinieerd als: ≤ 0 = slecht, 0,00-0,20 = licht, 0,21-0,40 = eerlijk, 0,41-0,60 = matig, 0,61 -0,80 = aanzienlijk en 0,81-1,00 = bijna perfect. Het onderzoek rapporteert een interbeoordelaarsbetrouwbaarheid Kendall's W van 0.908 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0.703-1.000) (Allergan, 2013).

De intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid van de CEA schaal is ook onderzocht middels Kappa statistieken (WKS). De totale intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid is beoordeeld door het samenvoegen van de WKS voor elke beoordelaar met behulp van een chi-kwadraat statistiek. De mate van overeenstemming van de puntschattingen van WKS werd geïnterpreteerd volgens deze vooraf gedefinieerde referentiewaarden schaal: ≤ 0 =poor, 0.00-0.20=slight, 0.21-0.40=fair, 0.41-0.60=moderate, 0.61-0.80=substantial, 0.81-1.00=almost perfect. Het onderzoek rapporteert een intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid WKS van 0.752 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0.722-0.783) (Allergan, 2013).

Patiënt's Self Assessment scale

De patiënt self assessment scale werkt hetzelfde als de clinician erythema assessment scale en wordt ook door middel van een 5 punten schaal beoordeeld. Deze schaal wordt beoordeeld door de patiënten zelf (Fowler, et al., 2012; Fowler, et al., 2013).

De 5 punten waarop de patiënten de verbetering kunnen beoordelen zijn:

- 0= Geen roodheid.
- 1= Bijna vrij van ongewenste roodheid.
- 2= Iets meer roodheid dan gewenst.
- 3= Roodheid.
- 4= Onaanvaardbare roodheid.

Er zijn geen wetenschappelijke onderzoeken gevonden waarin de PSA schaal wordt onderzocht en beoordeeld op betrouwbaarheid en validiteit.

Investigator's Global Assessment

De IGA is een ordinale schaal die veelal wordt ingezet om de ernst van acne te beoordelen. Dit wordt gedaan aan de hand van een 5 punten schaal. Elke graad wordt gedefinieerd door een klinisch relevante morfologische beschrijving. De ernstgraad op de schaal wordt beoordeeld door geblindeerde onderzoekers (Cross, 2005).

- 0= Schoon; huid zonder inflammatoire of noninflammatoire laesies.
- 1= Bijna schoon; zeldzame noninflammatoire letsels met niet meer dan een klein inflammatoire laesie.
- 2 = Mild ernst; groter dan graad 1; sommige noninflammatoire laesies zonder meer dan een paar inflammatoire laesies (papels/ pustels, geen nodulaire laesies).

- 3 = Matige ernst; groter dan graad 2; tot vele noninflammatoire laesies en sommige inflammatoire laesies, maar niet meer dan een kleine nodulaire laesies.
- 4 = Ernstige; groter dan graad 3; tot vele noninflammatoire en inflammatoire laesies, maar niet meer dan een paar nodulaire laesies.

De IGA meting wordt gedaan in het begin van het onderzoek, tijdens de evaluatie en aan het eind van het onderzoek. Vaak wordt deze schaal gecombineerd door middel van het toepassen van klinische fotografie (Cross, 2005).

Er zijn geen wetenschappelijke onderzoeken gevonden waarin de validiteit en/of betrouwbaarheid van deze meetinstrumenten getoetst is.

Chroma Meter

De chroma meter is een meter die nauwkeurige en objectieve beoordeling geeft van de oppervlakte kleuren in de huid. De chroma meter werkt gegevens uit in de vorm van de $L^*a^*b^*$ kleuren coördinatie systeem met betrekking tot de huidskleur (Muizzuddin, Marenus, Maes, & Smith, 1990)

- L= niveau van donker/licht tussen zwart en wit
- A=balans tussen rood en groen
- B=balans tussen geel en blauw

De chroma meter werkt met een kop van 8 mm wat op de huid wordt gezet. Door een licht puls reflecteert het licht in de kop waarmee de roodheid wordt gemeten. De correlatiecoëfficiënt toont aan dat de chroma meter sterk gecorreleerd is met de visuele beoordeling van erytheem ($r_p = 0.89$; $p < 0.001$) (Muizzuddin, Marenus, Maes, & Smith, 1990).

Bijlage 8. Individuele discussies

Annelies Nederend

Alle geïnccludeerde studies verschillen in de vorm van duur van de studies, onderzoeksvraag, percentage brimonidine en meetmethodes. Dit betekent dat er sprake is van heterogeniteit. Ondanks de verschillende onderzoeksopzet zijn er wel veel overeenkomsten zoals de tijden waarop gemeten is en de geïnccludeerde proefpersonen.

In alle vijf studies wordt het meetinstrument CEA en PSA gebruikt. In de studies van Fowler et al. (2012 & 2013), Greaber (2013) en Moore et al. (2014) is er een nul- en eindmeting bekend. In de studie van Benkali, et al. (2014) is er alleen een nulmeting bekend, de eindmeting ontbreekt. Dit komt waarschijnlijk doordat de effectiviteit van brimonidine niet het uitgangspunt voor deze studie is. Deze studie had namelijk als uitgangspunt de veiligheid van brimonidine. De onderzoeksresultaten zijn hierdoor lastig te vergelijken met elkaar.

Het farmaceutische bedrijf Allergan heeft de inter- en intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid van de CEA schaal onderzocht. Het is bekend dat door farmaceutische bedrijven gesponsorde onderzoeken vaker positieve resultaten laten zien dan onderzoek dat vanuit onafhankelijke financiële bronnen wordt gefinancierd. De resultaten van dit onderzoek moeten we dus met enige voorzichtigheid meenemen. Tevens is het onderzoek uitgevoerd door de Medical en Study Director van Allergan. Er is geen naam van de onderzoeker bekend waardoor er geen juiste literatuurverwijzing kan worden weergegeven.

De resultaten van de CEA en PSA worden in de onderzoeken van Fowler, et al. (2012), Greaber (2013) en Fowler, et al. (2013) aan de hand van 1^e en 2^e graad verbeteringen verwerkt. De 1ste graad verbetering laat het effect zien van de brimonidine op dag 1, 30 minuten na het aanbrengen. De 2e graad verbetering laat het effect zien op dag 1, 15 en 29 na 3, 6, 9 en 12 uur. In de onderzoeken van Fowler, et al. (2012) en Fowler, et al. (2013) wordt vreemd genoeg op een andere manier de 2^e graad verbetering gebruikt dan in het artikel van Greaber (2013). In het onderzoek van Greaber wordt namelijk weer ieder uur gemeten tot 12 uur. Dit heeft tot gevolg dat er geen goede vergelijking gemaakt kan worden tussen de studies en hiermee de betrouwbaarheid van de meting ter discussie staat.

Toch blijkt de CEA wel heel betrouwbaar uit onderzoek waardoor we de resultaten uit de studies als betrouwbaar kunnen aannemen, ondanks dat er geen duidelijk protocol voor blijkt te zijn. Zo is het onderzoek van Moore, et al. (2014) ook moeilijk te vergelijken met de rest omdat hierin de resultaten van de CEA en PSA weer anders weergegeven worden.

Wat wel in het artikel van Moore, et al. (2014) wordt gedaan en niet in de andere, is dat de daadwerkelijke resultaten (de gradering) van de CEA en PSA wordt laten zien. Deze resultaten zijn klinisch relevant voor het totaalbeeld voor de werking van brimonidine. Deze resultaten worden helaas niet laten zien in de andere studies.

Hoewel de onderzoeken goed opgezet zijn is het discutabel dat de onderzoeken van Moore, et al. (2014), Fowler, et al. (2012), Fowler, et al. (2013), Greaber (2013) en Benkali, et al. (2014), opgezet en gesponsord worden door het farmaceutische bedrijf Galderma.

Een deel proefpersonen gebruiken aanvullende medicatie tijdens het onderzoek. Er worden onder andere verschillende vormen van antibiotica gebruikt (zoals metrodinazol en efreacea). Deze medicatie werkt tegen de chronische ontsteking wat dus mogelijk een anti-inflammatoire werking op de huid kan hebben. Zijn de uitkomstmaten van deze proefpersonen dan wel betrouwbaar? Vooral de uitslagen van de PSA zijn discutabel bij de proefpersonen met aanvullende medicatie. Het is aannemelijk dat de resultaten van deze

groep beter beoordeeld zullen worden wanneer zij merken dat papels en pustels verdwijnen. Dit komt dan door het gebruik van bijvoorbeeld metrodinazol en niet door de brimonidine. Daarnaast wordt er in de onderzoeken niet ingegaan op de mogelijke risico's of versterking van het effect door het combineren van medicijnen. Dit is een belangrijke vraag voor de gebruiksaanwijzing van brimonidine.

In het onderzoek van Moore, et al. (2014) wordt meerdere malen tijdens de studie een vragenlijst over de invloed van rosacea op het dagelijks leven afgenomen bij de proefpersonen. Om welke vragenlijst het gaat wordt helaas niet vermeld in het artikel dit heeft tot gevolg dat het discutabel is of de vragen die gesteld zijn valide zijn en of daarmee de resultaten van deze vragenlijst betrouwbaar zijn.

De bijwerkingen tachyfylaxie en flushing kunnen niet uitgesloten worden aan de hand van de geïnccludeerde studies. Uit onderzoek blijkt dat α -adrenerge receptor agonisten wel tachyfylaxie kunnen veroorzaken, vooral bij het gebruik van brimonidine in neusspray vorm (Benkali, et al., 2014). Aan de hand van de overgebleven proefpersonen in het onderzoek van Moore, et al. (2014) is het niet mogelijk om te concluderen of er tachyfylaxie gaat voorkomen na een langere periode van het gebruik van brimonidine gel 0,5%. Naast tachyfylaxie geldt dit dan ook voor meer bijwerkingen zoals flushing en huidirritatie, waarvan nu niet duidelijk is of dit wel goed genoeg in kaart is gebracht.

Eind april 2014 is er een nieuw onderzoek verschenen waarin een nieuwe medicijn vrije crème met ultra-ervormbare fosfolipide tot stand is gekomen. Deze medicijn vrije crème werkt tegen de bestrijding van de symptomen bij rosacea. Uit de resultaten blijkt dat er na 4 weken verbeteringen optreedt in voorbijgaande erytheem/ blozen, niet-voorbijgaande erytheem en teleangiëctasieën (Luger, Peukert & Rother, 2014).

De crème heeft een aantal voordelen omdat er geen tachyfylaxie kan optreden en het werkt niet alleen op diffuse roodheid maar ook op teleangiëctasieën. Een nadeel is dat de verbeteringen pas na 4 weken zichtbaar zijn.

Tijdens het literatuuronderzoek zijn een aantal punten ter discussie komen te staan. De discussie punten zullen hieronder worden toegelicht.

Er zijn totaal 5 geïnccludeerde wetenschappelijke artikelen gebruikt om een antwoord te kunnen geven op de centrale vraagstelling. De 4 RCT's en 1 CCT zijn beoordeeld op de methodologische kwaliteit volgens de CBO beoordelingsformulieren. Hieruit blijkt dat de kwaliteit van de onderzoeken zeer goed is. Het onderzoek van Moore, et al., 2014 is een kwalitatief minder onderzoek waardoor dit ter discussie is gesteld.

Uit de onderzoeken is er naar voren gekomen dat de onderzoeksopzet van de studies verschillen. Met name de patiëntenpopulatie, meetmomenten, percentages brimonidine en follow-up periodes. De patiëntenpopulatie in het onderzoek van Moore, et al. (2014) is zeer discutabel. Opvallend was dat het onderzoek de meeste afvallers had in vergelijking met de andere onderzoeken (Fowler, et al., 2012; Greaber, 2013; Fowler, et al., 2013; Benkali, et al., 2014). Het onderzoek van Moore, et al. (2014) begon de studie met N=449 patiënten en eindigde na 12 maanden met N=279. De patiënten (N=75) vielen af door bijwerkingen. Deze bijwerkingen zijn in het onderzoek niet duidelijk gerapporteerd. De resultaten met betrekking tot de bijwerkingen op langere termijn zijn daarom met enige voorzichtigheid meegenomen. Het is namelijk niet duidelijk of de lokale/systemische medicamenten in combinatie met brimonidine 0,5% een verhoogd risico geeft op eventueel ontstane bijwerkingen. Volgens het onderzoek lijkt het geen versterking te geven voor het ontstaan van relatieve bijwerkingen (Moore, et al., 2014).

De studies hanteren elk een ander onderzoeksvraag. Opvallend zijn de onderzoeken van Fowler, et al. (2012) en Greaber (2013), waarbij alleen brimonidine gel 0,5%, 0,18%, 0,07% en een placebo is toegepast om de effectiviteit van de juiste percentage brimonidine te waarborgen. In het onderzoek van Fowler, et al. (2013) wordt alleen de BT 0,5% onderzocht op veiligheid en effectiviteit. Er worden in bovenstaande onderzoeken geen andere lokale of systemische medicamenten toegepast. Het onderzoek van Moore, et al. (2014) richt zich meer op de veiligheid en effectiviteit van brimonidine 0,5%. Tijdens de studie wordt brimonidine 0,5% vaak in combinatie met andere lokale/systemische medicamenten toegepast. De studie van Benkali, et al. (2014) onderzoekt de veiligheid van brimonidine (0,5%, 0,18%, 0,07%) tegen over brimonidine oogdruppels 0,2%.

Door de verschillende onderzoeksvragen in deze studies worden er op andere momenten metingen verricht. Hierdoor kunnen de resultaten helaas niet met elkaar vergeleken worden, maar kan er wel geanalyseerd worden of brimonidine 0,5% door de studies effectief en veilig is bevonden.

De onderzoeken zijn goed opgezet maar het is discutabel dat de onderzoeken van Moore, et al. (2014), Fowler, et al. (2012), Fowler, et al. (2013), Greaber (2013) en Benkali, et al. (2014), opgezet en gesponsord worden door het farmaceutische bedrijf Galderma.

De betrouwbaarheid en validiteit van de CEA en PSA meetinstrumenten, voor de beoordeling van erytheem, kunnen met enige voorzichtigheid worden meegenomen. Het bedrijf Allergan heeft de inter- en intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid van de CEA schaal onderzocht. Het onderzoek is uitgevoerd door de Medical en Study Director van Allergan. Er is geen naam van de onderzoeker bekend waardoor er geen juiste literatuurverwijzing kan worden weergegeven. Ondanks dat is gebleken dat de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid Kendall's W van 0.908 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0.703-1.000) en de intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid WKS van 0.752 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 0.722-0.783). De uitkomsten zijn zeer betrouwbaar (Allergan, 2013).

Er is een discussiepunt met betrekking tot de gradatie aanduiding van de CEA en PSA. De begin metingen worden weergegeven in procenten en gradatie. Alle studies starten met graad 3 en graad 4 (Fowler, et al., 2012; Greaber, 2013; Fowler, et al., 2013; Benkali, et al.,

2014; Moore, et al., 2014). Alleen in het onderzoek van Moore, et al. (2014) wordt klinische verbetering aangetoond in gradatie volgens de CEA en PSA. In de overige studies van Fowler, et al. (2012), Greaber (2013), Fowler, et al. (2013) en Benkali, et al. (2014) wordt helaas geen eind gradatie weergegeven waardoor het lastig is aan te geven in welke gradering volgens de CEA en PSA de proefpersonen eindigen.

Op meerdere momenten wordt in het onderzoek van Moore, et al. (2014) een vragenlijst afgenomen over de invloed van rosacea op het dagelijks leven. Om welke vragenlijst het gaat wordt helaas niet vermeld in het artikel dit heeft tot gevolg dat het discutabel is of de resultaten van deze vragenlijst betrouwbaar zijn.

Twaalf uur na applicatie van brimonidine 0,5% zal de werking minder worden en zal het erytheem deels terug komen (Fowler, et al., 2012; Fowler, et al., 2013; Moore, et al., 2014). Ter discussie staat dat brimonidine alleen werkt op de diffuse roodheid en niet op de inflammatoire laesies. Hierdoor worden niet alle symptomen van rosacea aangepakt. Volgens de literatuurstudie van Elewski et al. (2011) zijn de overige inflammatoire laesies tevens van belang om bestreden te worden. Het onderzoek van Fowler, et al. (2012) geeft in de discussie aan om verder onderzoek te doen naar de combinatie brimonidine 0,5% met lokale of systematische medicatie. Een discussiepunt is of de medicamenten wel met elkaar gecombineerd kunnen worden doordat er niet met zekerheid gezegd kan worden dat de werking van brimonidine 0,5% wordt verminderd door de andere medicamenten. Volgens het onderzoek van Moore, et al. (2014) is het niet duidelijk of de combinatie van medicamenten een verhoogd risico geeft op eventueel ontstane bijwerkingen. Het onderzoek zelf geeft aan dat het geen versterking lijkt te geven voor het ontstaan van relatieve bijwerkingen. Het is hierdoor lastig om een duidelijke conclusie te trekken door welke medicatie de bijwerkingen ontstaan. Helaas kan het zo zijn dat er eventueel andere bijwerkingen zullen ontstaan dan dat er nu is onderzocht.

Tachyfylaxie en terugkerend erytheem staat ook ter discussie in de onderzoeken van Fowler, et al. (2012), Greaber (2013), Fowler, et al. (2013) en Moore, et al. (2014). Bij tachyfylaxie treedt er gewenning op en de tolerantie wordt steeds hoger. Dit houdt in dat er op langere termijn steeds meer van de toegediende stof nodig is om hetzelfde effect te bereiken (Jüngen & Zaagman-van Buuren, 2006). Uit onderzoek blijkt dat α -adrenerge receptor agonisten deze verschijnselen kunnen veroorzaken, vooral bij het gebruik van brimonidine in neusspray vorm (Benkali, et al., 2014). Er is geen bewijs waargenomen dat deze verschijnselen van tachyfylaxie en terugkerend erytheem hebben voorgedaan (Fowler, et al., 2012; Fowler, et al., 2013; Moore, et al., 2014). Het onderzoek van Moore, et al. (2014) geeft aan dat tachyfylaxie niet uitgesloten kon worden door de hoeveelheid afvallende proefpersonen tijdens de gedurende studie. Het is hierdoor niet met zekerheid aan te geven of tachyfylaxie na een langere periode zal ontstaan door langdurig gebruik van brimonidine 0,5% gel.

Eind april 2014 is er een nieuw onderzoek verschenen waarin een nieuwe medicijn vrije crème met ultra-vervormbare fosfolipide tot stand is gekomen. Deze medicijn vrije crème werkt tegen de bestrijding van de symptomen bij rosacea. Uit de resultaten blijkt dat er na 4 weken verbeteringen optreedt in voorbijgaande erytheem/ blozen, niet-voorbijgaande erytheem en teleangiëctasieën (Luger, Peukert & Rother, 2014).

De crème heeft een aantal voordelen omdat er geen tachyfylaxie kan optreden en het werkt niet alleen op diffuse roodheid maar ook op teleangiëctasieën. Een nadeel is dat de verbeteringen pas na 4 weken zichtbaar zijn.