

# Wetenschappelijke onderbouwing scabiës: combinatietherapie versus monotherapie

## Uitgangsvraag: is een behandeling met ivermectine en permethrine tegelijkertijd effectiever dan een behandeling met één van beide middelen apart bij personen met scabiës?

- P: Personen die geïnfecteerd zijn met scabiës  
I: Behandeling met ivermectine (oraal) en permethrine (topicaal) tegelijkertijd  
C: Behandeling met ivermectine (oraal) of permethrine (topicaal) apart  
O: Scabicide werking: volledige verdwijning van de huidlaesies, noodzaak tot herbehandeling; bijwerkingen.

### Methode

Een literatuursearch is gedaan in Embase (inclusief Medline) van 1997 tot en met 2023. Zie bijlage voor de verrichte zoekactie en gehanteerde selectiecriteria.

### Resultaat

De zoekactie resulteerde in 82 hits. Tweeëntwintig studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract screening. Na fulltext beoordeling werden 22 studies geïncludeerd. Vanuit de geïncludeerde studies werd nog 1 artikel toegevoegd. Zie bijlage voor de selectieflowchart, exclusietabel en de tabel met studiekarakteristieken.

### Samenvatting literatuur

Er zijn weinig onderzoeken verricht naar de effectiviteit van combinatietherapie versus monotherapie. In totaal werden 3 studies geïncludeerd: dit betreft 2 RCT's en een systematische review en meta-analyse (waarin één van deze RCT's is opgenomen). In 2019 is de systematische review en meta-analyse van RCT's gepubliceerd met inclusie van diverse behandelregimes, waaronder ook combinatietherapie (Thanadipon 2019). Het doel van de systematische review was het vergelijken van verschillende behandelingen voor scabiës en de negatieve effecten (bijwerkingen) en veiligheid van deze behandelingen. Van de 52 geïncludeerde studies vergeleek maar 1 studie combinatietherapie met monotherapie (Wankhade Prabodh 2016). Van alle vergeleken behandelregimes was de hoogste kans op genezing geassocieerd met de combinatietherapie van permethrine met ivermectine. De RCT van Wankhade Prabodh et al is uitgevoerd in India onder patiënten met scabiës waarbij 3 behandelregimes (50 deelnemers per groep) werden vergeleken: monotherapie topische permethrine 5% versus monotherapie orale ivermectine 200mcg/kg eenmalige dosis versus combinatietherapie topische permethrine 5% en orale ivermectine 200mcg/kg oraal eenmalige dosis. De studie was niet placebogecontroleerd of geblindeerd. Combinatietherapie had na 4 weken een niet significant hoger genezingspercentage dan permethrine alleen (96 vs 90%), wel was er een significant verschil ten opzichte van ivermectine monotherapie (96 vs 78%). Er wordt aangeraden geen eenmalige dosis ivermectine toe te dienen voor de behandeling van scabiës, omdat ivermectine niet ovicide is en er dus na eenmalige behandeling toch nog mijten uit die gespaarde eitjes

kunnen komen. Of dit de verklaring is voor het lagere genezingspercentage in dit onderzoek, is echter niet te bepalen. Genezing was hierin gedefinieerd als het niet hebben nieuwe verdachte huidlesies én verbetering van jeuk, zonder controle middels microscopie of dermatoscopie bij follow up. Deze microbiologische uitkomsten zijn echter ook bepalend om te kunnen concluderen of therapie effect is, naast de subjectieve bevindingen of visuele criteria. De kosteneffectiviteit was het gunstigst voor de groep met ivermectine monotherapie.

In de tweede gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, eveneens uitgevoerd in India, werden 4 verschillende behandelstrategieën vergeleken waaronder: monotherapie topicale permethrine 5% op dag 1 (en placebo oraal dag 1 en 15) versus monotherapie orale ivermectine 200mcg/kg op dag 1 en 15 (en placebo crème op dag 1) versus combinatietherapie topicale permethrine 5% op dag 1 en orale ivermectine 200mcg/kg op dag 1 en 15 (Dey 2022). De vierde behandelstrategie betrof gamma-benzeen-hexachloride met orale placebo (voor deze PICO minder van belang). Genezing werd gedefinieerd als het een reductie van zowel het aantal lesies als symptomen met ≥50% en/of een negatieve microscopie. De resultaten lieten geen significante verschillen zien tussen combinatietherapie met ivermectine en permethrine bij het laatste controlemoment (94% afname van jeuk, 97% afname van lesies), monotherapie met permethrine (94% afname van jeuk, 91% afname van lesies) en monotherapie met ivermectine (86% afname van jeuk, 86% afname van lesies). De behandelgroepen waren echter klein (30 personen per groep), blinding vond niet plaats en er was geen informatie over meebehandeling van contacten of hygiënevoorschriften. In beide RCT's waren weinig bijwerkingen in alle groepen gemeld; bij combinatietherapie was dat niet meer dan bij monotherapie.

## Conclusies

Er is beperkt onderzoek gedaan in kleine patiëntengroepen naar verschillen in behandeluitkomsten op week 4 bij scabiës met combinatiebehandeling met ivermectine en permethrine versus monotherapie met beide middelen. Uit deze onderzoeken komt niet naar voren dat deze combinatietherapie een hoger genezingspercentage van scabiës geeft dan al bereikt kan worden met monotherapie permethrine of ivermectine.

Het is onbekend of combinatietherapie bij specifieke risicogroepen (bijvoorbeeld in een zorginstelling, bij personen met een immuunstoornis, scabiëspatiënten die eerder gefaald hebben op monotherapie) wel meerwaarde heeft.

## Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

De overweging die van belang zijn:

- **Kwaliteit van het bewijs:** er is weinig literatuur over de effectiviteit van combinatietherapie versus monotherapie. De geïncludeerde studies hebben enkele methodologische bezwaren, zoals; er vond niet altijd blinding plaats of controle middels placebo, het behandelregime verschilde per studie, de uitkomstmaat 'genezing' was heterogeen gedefinieerd, de behandelgroepen waren klein, soms kon een behandelgroep opnieuw behandeld worden waarbij het onduidelijk is hoe vaak dat plaatsvond, daarnaast kon het onduidelijk zijn of er voorbehandeling had plaatsgevonden. In de studies zaten geen risicogroepen, of deze werden geëxcludeerd.

- **Gewenste en ongewenste effecten:** combinatietherapie resulteerde in de studies niet in een hoger genezingspercentage van scabiës op week 4. Er waren niet meer bijwerkingen bij een combinatietherapie in vergelijking met een monotherapie met ivermectine of permethrine alleen.
- **Waarden en voorkeuren van de patiënt:** er zijn geen studies die de waarden en voorkeuren van de patiënt onderzocht hebben ten aanzien van combinatietherapie.
- **Kosten:** Bij een combinatietherapie zijn er hogere kosten voor de patiënt (en eventueel contacten).
- **Aanvaardbaarheid, haalbaarheid, implementatie:** er is geen onderzoek naar de aanvaardbaarheid of haalbaarheid van combinatietherapie. Ten aanzien van de uitvoerbaarheid is monotherapie eenvoudiger in gebruik dan combinatietherapie.

## Aanbevelingen

Combinatietherapie wordt niet standaard aanbevolen voor de behandeling van scabiës. Er kan geen aanbeveling worden opgesteld of de combinatietherapie eventueel een plaats heeft in de behandeling van specifieke risicogroepen.

## Referenties

- Dey S, Agarwal S, Sagar. Comparison of the effects of ivermectin, permethrin, and gamma benzene hexachloride alone and with that of combination therapy for the management of scabies. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2022;29(1):e87-e96. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.47750/jptcp.2022.84510.47750/jptcp.2022.845>
- Wankhade Prabodh W. A comparative Study of Topical Permethrin, Oral Ivermectin and Combination of Permethrin with Ivermectin In Patients Of Scabies. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016;15(5):67-72. [https://doi.org/https://www.researchgate.net/publication/373632299\\_Acomparative\\_Study\\_of\\_Topical\\_Permethrin\\_Oral\\_Ivermectin\\_in\\_and\\_Combination\\_of\\_Permethrin\\_with\\_Ivermectin\\_In\\_Patients\\_Of\\_Scabies](https://doi.org/https://www.researchgate.net/publication/373632299_Acomparative_Study_of_Topical_Permethrin_Oral_Ivermectin_in_and_Combination_of_Permethrin_with_Ivermectin_In_Patients_Of_Scabies)
- Thadanipon K, Anothaisintawee T, Rattanasiri S, Thakkinstian A, Attia J. Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(5):1435-44. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.00410.1016/j.jaad.2019.01.004>

## Bijlage van de onderbouwing

### Methode

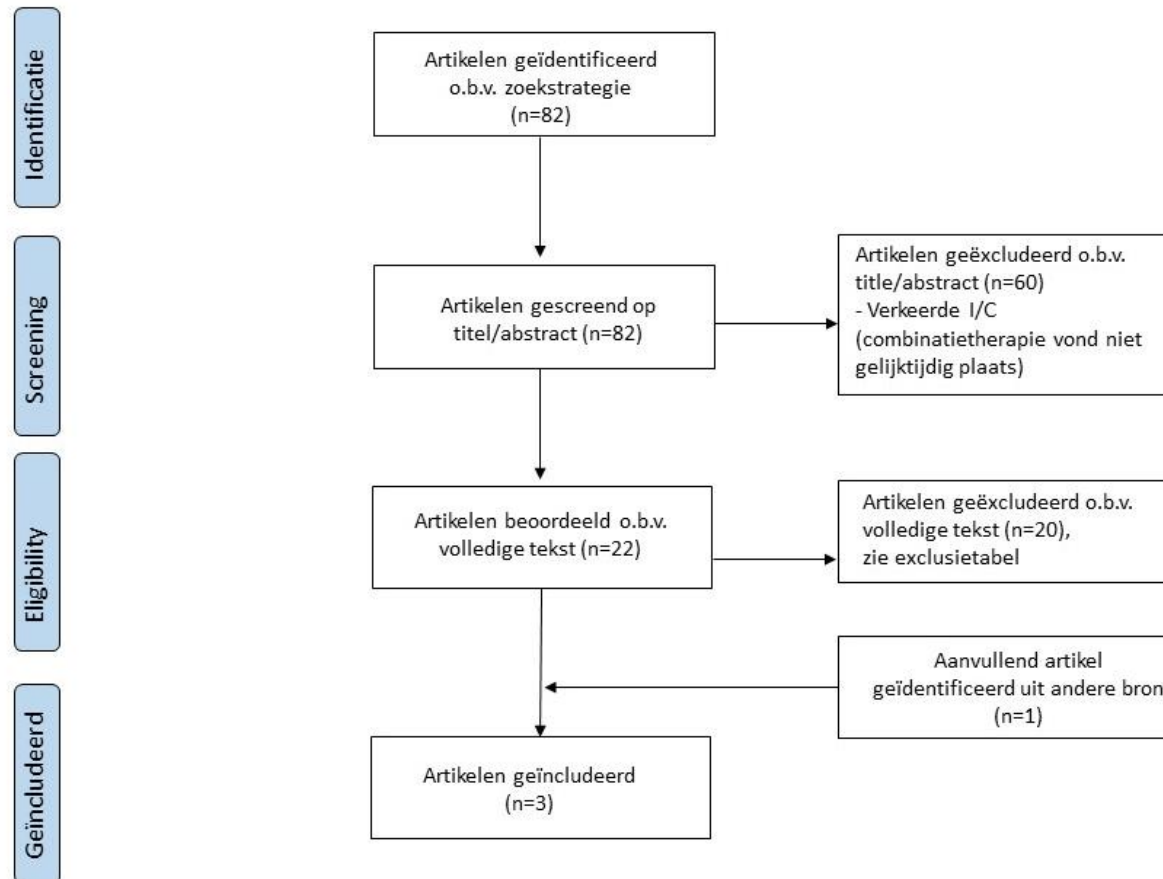
#### Zoekactie

No.	Query	Results
#19	#14 OR #18	82
#18	#11 AND #17	62
#17	#15 AND #16	77
#16	'permethrin'/exp/dd_cb	185
#15	'ivermectin'/exp/dd_cb	1281
#14	#12 AND #13	26
#13	'drug combination'/exp OR 'combin*':ti OR 'concomitant therapy'/exp OR ('concomitant*':ti,ab NOT ('concomitant infect*':ti,ab OR 'concomitant illness*':ti,ab OR 'concomitant inflam*':ti,ab))	984119
#12	#7 AND #11	741
#11	#8 OR #9 OR #10	8733
#10	'sarcoptes scabiei'/exp OR 'sarcoptes scabiei*':ti,ab	1962
#9	'scabies therapy'/exp	46
#8	'scabies'/exp OR 'scabies*':ti,ab	8274
#7	#3 AND #6	1083
#6	#4 OR #5	7820
#5	'permethrin*':ti,ab	4825
#4	'permethrin'/exp	6890
#3	#1 OR #2	17663
#2	'ivermectin*':ti,ab	9566
#1	'ivermectin'/exp	16762

## Selectiecriteria

Er werd gekeken naar vergelijkende studies (RCT's, case-control studies) waarin ivermectine en permectrine gelijktijdig werden toegediend versus monotherapie. Follow-up bestaande uit een klinische beoordeling na 4 weken.

## Resultaat Selectiefase



## Exclusietabel

Artikel	Reden van exclusie
<a href="#">Riebenbauer 2023</a>	-Onduidelijke allocatie aan behandelgroepen -Onbekend hoeveel deelnemers in elke behandelgroep zaten -Hoog percentage lost to follow up
<a href="#">Duff 2023</a>	-Case study: scabiës crustosa bij een patient met een niertransplantatie
<a href="#">Budiyarto 2023</a>	-Case study: scabiës crustosa bij een kind
<a href="#">Asnawi 2023</a>	-Case study: scabies crustose met bulleuze scabiës
<a href="#">Chiu 2022</a>	-Follow up onduidelijk: telefonisch of online -Doseringen ivermectine/permetrine niet duidelijk -Monotherapie orale ivermectine werd geëxcludeerd, vanwege laag aantal deelnemers (n=3) -Groep met combinatietherapie was ouder dan monotherapie permetrine
<a href="#">Al Samman 2022</a>	-Onduidelijk of de combinatie therapie sequentieel werd gegeven of tegelijk
<a href="#">Palaniappan 2020</a>	-Case studies: 3 personen met scabiës crustosa
<a href="#">Bonazetti 2020</a>	-Case study: scabiës crustosa met diagnose delay en verkeerde therapie
<a href="#">Kawen 2020</a>	-Onduidelijk of het om topicale of orale ivermectine ging -Spelfouten en verwarring over de methoden -Onduidelijk hoeveel personen er in de behandelgroepen zitten
<a href="#">Mueller 2019</a>	-Onderzoek in een uitbraaksetting -Ook personen zonder klachten werden geïnccludeerd -Follow up na vier weken telefonisch
<a href="#">Vasanwala 2019</a>	-Zeer beknopte richtlijn/informatiepagina over wat scabiës is en hoe je het behandelt (Singapore)
<a href="#">Stiff 2018</a>	-Case study: scabiës surrepticius dat zich voordeed als pityriasis rosea
<a href="#">Cahyawari 2017</a>	-Case study: herinfectie met scabies crustosa
<a href="#">Anderson 2017</a>	-Studie naar diagnostische methoden van scabiës.
<a href="#">Nofal 2009</a>	-Respons op orale ivermectine bij 8 patiënten
<a href="#">Vignesh 2008</a>	-Case study: scabiës crustosa bij een hiv-positieve man
<a href="#">Tjioe 2008</a>	-Gericht op uitbraken in verpleeghuizen
<a href="#">Paasch 2000</a>	-Nauwelijks informatie over patiëntenkarakteristieken -Kleine behandelgroepen
<a href="#">Guggisberg 1998</a>	-Case study: scabiës crustosa bij een persoon met een verworven afweerstoornis
<a href="#">Colsky 1997</a>	-Case study: bijzondere verschijningsvorm van scabiës bij een persoon met de ziekte van Darier

**Tabel met studiekarakteristieken**

Studie	Setting	Populatie	Interventie en controle	Uitkomsten	Bijzonderheden
<u>Dey 2022</u>	Open-label, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie uitgevoerd in een tertiair opleidingsziekenhuis in India.	120 volwassen patiënten, gerandomiseerd in 4 behandelgroepen van 30 per groep (3 monotherapie, 1 combi).  Follow-up dag 7,14 en 28.  Genezing scabiës werd gedefinieerd als een afname van tenminste 50% van lesies, alsmede verdwijnen jeuk of een negatieve microscopie.	Groep A: permetrine 5% crème dag 1 en placebo oraal dag 1 en 15,  Groep B: placebo-crème dag 1 en ivermectine 200mcg/kg oraal dag 1 en 15,  Groep C: benzeen hexachloride lotion dag 1 en 15 en placebo oraal,  Groep D: permetrine 5% crème dag 1 en ivermectine 200mcg/kg oraal dag 1 en dag 15 oraal	Verbetering van huidlesies na 28 dagen:  Groep A 97% Groep B 91% Groep C 86% Groep D 97%  Er was <b>geen significant verschil</b> tussen de groepen in verbetering van huidlesies en jeuk, wel doet Groep C het op alle meetpunten het minder t.o.v. de overige groepen. Er kwamen meer bijwerkingen voor in groep A.  Studie concludeert dat combinatie D (ivermectine/permetrine) superieur is i.v.m. met een goede effectiviteit en beter veiligheidsprofiel.	Geen informatie over (instructie over) hygiënevoorschriften en mee behandeling van contacten of huisgenoten.  Onduidelijk of de behandelaren of studie analisten geblindeerd waren.  Geen ouderen of kinderen in de studie. Geen rapportage van scabiës crustosa.  Kleine aantallen in behandelgroepen.  Geen significant verschil in de primaire uitkomstmaat op basis van deze kleine groepen.
<u>Thadanipon 2019</u>	Systematic review met inclusies van RCT's	Inclusies van RCT's aangaande: - vergelijking van behandelregimes van patiënten met scabiës EN	Behandelingen die vergeleken werden:  Sulfur, benzyl benzoate,	Totaal 52 RCT's met totaal 9917 patiënten.  <b>Eén RCT</b> (Wankhade 2016, zie hieronder) heeft combi therapie	Meeste RCT's uitgevoerd in Azië.  Veel RCT's hebben een hoge risk of bias.

		- minimaal 1 van de volgende uitkomstmaten: klinisch of microscopische genezing, persisterende jeuk, re-infectie en bijwerkingen ('adverse events').	lindaan, malathion, crotamiton, permethrine, orale of crème ivermectin, pyrethrines, kruiden en placebo/geen behandeling	permethrine topicaal en ivermectine oraal vs mono permethrine topicaal vs mono ivermectine oraal vergeleken. Combinatietherapie permethrine en ivermectine had een niet significante hogere genezingskans dan permethrine alleen.  T.a.v. genezing was permethrine significant beter dan orale ivermectine, lindaan en crotamiton; en orale ivermectine was significant beter dan lindaan.  Conclusie: de combinatie permethrine, ivermectine (oraal en topicaal) en pyretrine had het sterkste bewijs voor de grootste kans op genezing. Er was geen nummer 1 behandeling dat op alle aspecten het hoogste scoorde.	Veel verschillende therapieën vergeleken, sommige middelen bevatten weinig studies en patiënten.  40 RCT's stelden de diagnose scabiës microscopisch, 12 o.b.v. klinisch beeld.  Grote variatie in 'severe cases' in 24 RCTs die dit rapporteerden.  Behandeling van contacten kwam in 65% van de studies en aan de orde en in 27% van de studies werden ook hygiënevoorschriften besproken.
<u>Wankhade Prabodh 2016</u>	RCT, uitgevoerd in een opleidingsziekenhuis in India.	Patiënten met scabiës (5-60 jaar), die geen scabiës behandeling 4 weken voorafgaand aan de studie hebben gehad.	Groep A: permethrine 5% topicaal  Groep B: ivermectine	150 personen geïncludeerd; 50 per groep.  Genezing na 1 week (P<0.05): 78% in Groep A,	Niet placebo gecontroleerd, niet geblindeerd.  Ouderen (>60) waren geëxcludeerd en patiënten met



		<p>Follow-up na 1,2,3 en 4 weken</p> <p>Primaire eindpunt: klinische genezing (geen nieuwe verdachte lesies en verbetering van de jeuk)</p> <p>Secundair eindpunt: verdwijnen van jeuk, bijwerkingen en kosten.</p>	<p>200mcg/kg oraal eenmalig</p> <p>Groep C: combinatie therapie permetrine 5% topicaal en ivermectine 200mcg/kg oraal single dosis</p> <p>Als er na week 1 geen teken was van genezen werd dezelfde behandeling (maximaal 1x) herhaald</p> <p>Als er na 4 weken geen genezing was, werd er geswitched naar de combinatie-therapie</p>	<p>58% in Groep B, 86 % in Groep C.</p> <p>Genezing na 4 weken (P&lt;0.05): 90% in Groep A, 78 % in Groep B, 96 % in Groep C.</p> <p>Kosteneffectiviteit (INR) om 1 patiënt te behandelen: 61.11 Groep A, 12.82 Groep B 67.70 Groep C</p> <p>Geen ernstige bijwerkingen in de 3 groepen, 2-4% in elke groep had milde bijwerkingen.</p> <p>Conclusies: orale ivermectine is kosten effectiever, voor ernstige gevallen kan combi therapie gebruikt worden gezien dit effectiever is dan monotherapie.</p>	<p>comorbiditeiten: HT, DM, lever/nierziekten en immuun-gecompromitteerden</p> <p>Elke week volledig lichamelijk onderzoek voor lesie-inspectie.</p> <p>Onbekend of scabies crustosa voorkwam.</p> <p>Geen harde definitie van genezing. Vermoedelijk was dit klinische genezing: geen nieuwe verdachte lesies en verbetering van de jeuk.</p> <p>Onduidelijk hoeveel patiënten opnieuw zijn behandeld.</p> <p>Enmalig behandelen met ivermectine is niet zinvol, aangezien ivermectine niet ovicide is (groep B).</p>
--	--	---	---	---	--