

**Belangrijke risico-informatie; Hydrochloorthiazide - Risico op niet-melanoom huidkanker (basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom)**

Geachte zorgverlener,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) willen de handelsvergunninghouders van alle producten die hydrochloorthiazide bevatten u informeren over het volgende:

***Samenvatting***

- Farmaco-epidemiologisch onderzoek heeft een verhoogd risico op niet-melanoom huidkanker (Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC) aangetoond bij langdurige blootstelling aan hydrochloorthiazide (HCT). Dit betrof zowel basaalcelcarcinoom (BCC) als plaveiselcelcarcinoom (PCC). De onderzochte populatie was overwegend blank. Het mechanisme is waarschijnlijk fotosensibiliteit (grotere gevoeligheid voor uv-straling) door HCT.
- Patiënten moeten worden geadviseerd om overmatige blootstelling aan zonlicht en uv-straling te beperken en hiervoor adequate bescherming te gebruiken, om het risico op huidkanker te beperken. De algemene richtlijnen over verstandig zonnen gelden ook hier, zoals o.a. KWF Kankerbestrijding adviseert.
- Patiënten die HCT alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen innemen, moeten geïnformeerd worden over het risico op BCC en PCC en het over het algemeen milde verloop van deze twee vormen van huidkanker. Tevens moeten patiënten geadviseerd worden nieuwe laesies of veranderingen van bestaande laesies met verdachte kenmerken te melden aan hun behandelend arts.
- De baten/risico balans van hydrochloorthiazide-bevattende producten blijft positief.
- Het gebruik van HCT moet zorgvuldig worden heroverwogen bij patiënten die al eerder huidkanker hebben gehad.
- Alhoewel voor de andere thiazidediuretica het risico op huidkanker niet is onderzocht dan wel niet aangetoond, veroorzaken ook zij fotosensibiliteit. Als alternatieven voor de behandeling van hoge bloeddruk zijn verschillende andere klassen van bloeddrukverlagende medicijnen beschikbaar.

***Achtergrondinformatie over het veiligheidsrisico***

Twee recente farmaco-epidemiologische onderzoeken, uitgevoerd met behulp van Deense nationale gegevensbronnen, hebben een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond tussen HCT en BCC en PCC. De fotosensibiliserende werking van HCT zou een mogelijk mechanisme kunnen zijn voor het ontstaan van BCC en PCC. Experts zijn tot de conclusie gekomen dat de associatie zeer waarschijnlijk causaal is.

Eén onderzoek [1] omvatte een populatie met 71.533 patiënten van BCC en 8.629 patiënten van PCC, die werd gematched met respectievelijk 1.430.833 en 172.462 controles. De populatie was overwegend blank. Hoog HCT-gebruik ( $\geq 50.000$  mg cumulatief) werd geassocieerd met een gecorrigeerde odds ratio

(OR) van 1,3 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,2-1,4) voor BCC en 4,0 (95% BI: 3,7-4,3) voor PCC. Een cumulatieve dosisresponserelatie werd waargenomen voor zowel BCC als PCC. Een 50.000 mg cumulatieve dosis komt overeen met een dagelijkse inname van 12,5 mg HCT gedurende ongeveer 11 jaar.

Het andere onderzoek [2] toonde een verband aan tussen lipkanker (PCC) en blootstelling aan HCT. 633 patiënten met lipkanker (PCC) werden gematched met 63.067 controles. Een cumulatieve dosisresponserelatie werd aangetoond met een gecorrigeerde OR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) voor patiënten die ooit HCT hebben gebruikt, toenemend naar OR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ( $\geq 25.000$  mg, overeenkomend met 12,5 mg HCT dagelijks voor ca. 5,5 jaar) en OR 7,7 (95% BI 5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ( $\geq 100.000$  mg, overeenkomend met 12,5 mg HCTZ dagelijks voor ca. 22 jaar).

De incidentie van BCC en PCC is sterk afhankelijk van het huidtype, de mate van uv-straling en andere factoren die leiden tot verschillende basisrisico's in populaties. De geschatte incidentie verschilt per regio in Europa. In Nederland wordt de incidentie geschat op ongeveer 240 patiënten per 100.000 inwoners per jaar voor BCC (40.000 nieuwe gevallen per jaar in Nederland) en 60 patiënten per 100.000 inwoners per jaar voor PCC (10.000 nieuwe gevallen per jaar in Nederland). Uit het onderzoek is gebleken dat het risico bij langdurig gebruik van HCT ca. 1,3 keer hoger wordt voor BCC en 4 tot 7,7 keer hoger wordt voor PCC, afhankelijk van de cumulatieve dosis van HCT. Patiënten met BCC of PCC in de voorgeschiedenis of patiënten met andere risicofactoren (hoge cumulatieve zonexpositie, licht huidtype, immunosuppressieve medicatie) hebben een hoger risico op het ontwikkelen van BCC en PCC.

De samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter voor alle betreffende producten zal worden bijgewerkt met informatie over het risico op NMSC bij het gebruik van HCT<sup>3</sup>.

### ***Melden van bijwerkingen***

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

Vriendelijke groet,



Hannie de Munnik. Regulatory Affairs, Patient Safety & Medical Evidence Lead, AstraZeneca B.V.  
namens alle innovatieve vergunninghouders van HCTZ bevattende producten

NB: deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: huisarts, internisten, cardiologen, gerieters, dermatologen, openbare apothekers, ziekenhuisapothekers, alle genoemde specialisten in opleiding en Harteraad.

#### **Referenties:**

[1] Pedersen et al., Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. J Am Acad Dermatol 2018;78:673-681

[2] Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. J Intern Med 2017; 282: 322–331.

[3] Productinformatie van alle hydrochloorthiazide bevattende producten zie [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

*Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over hydrochloorthiazide*