

Hydrochloorthiazide en huidkanker. Waarschuwing ter discussie?

mw S. van der Heijden MSc

Nr 3 | 2019 (53) | Pagina 32-36 | Nieuw

Tags

hydrochloorthiazide huidkanker basaalcelcarcinoom plaveiselcelcarcinoom

In oktober 2018 werden Nederlandse zorgverleners en patiënten opgeschrikt door een landelijke waarschuwing over een “licht verhoogd risico” op plaveiselcelcarcinoom (PCC) en basaalcelcarcinoom (BCC) bij het gebruik van hydrochloorthiazide. Gebruikers van hydrochloorthiazide hoefden niet actief te worden opgeroepen, maar dienden bij een reguliere controleafspraak te worden geïnformeerd over deze associatie. Bij patiënten met PCC of BCC of verhoogd risico daarop zou het gebruik van hydrochloorthiazide heroverwogen moeten worden. Dit weinig concrete advies was gebaseerd op twee Deense case-control-onderzoeken met positieve associaties tussen hydrochloorthiazide en PPC (na >5,5 jaar dagelijks 12,5 mg) of BCC (na >11 jaar dagelijks 12,5 mg). De bevindingen zijn te gering om hydrochloorthiazide zomaar te staken, zeker bij voldoende huidbescherming tegen zon. De balans tussen veiligheid en effectiviteit van hydrochloorthiazide bij de behandeling van hypertensie wordt hierdoor nauwelijks nadelig beïnvloed.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Er is een associatie gevonden met beperkte grootte tussen het krijgen van plaveiselcelcarcinoom van de huid en hydrochloorthiazidegebruik vanaf 12,5 mg per dag gedurende minimaal 5,5 jaar.**
- **Er is een associatie gevonden met beperkte grootte tussen het krijgen van basaalcelcarcinoom van de huid en hydrochloorthiazidegebruik vanaf 12,5 mg per dag gedurende minimaal 11 jaar.**
- **De associaties tussen hydrochloorthiazide en huidkanker zijn aangetoond in de Deense populatie, waarbij geen rekening gehouden werd met blootstelling aan uv-straling, huidtype en roken, die ook geassocieerd zijn met huidkanker.**
- **Ondanks de gevonden geringe associatie met effect op huidkanker, blijft de balans tussen effectiviteit en veiligheid van hydrochloorthiazide voor de behandeling van hypertensie positief.**
- **Het is onbekend wat het effect is van stoppen met hydrochloorthiazide op de secundaire preventie van PCC en BCC bij patiënten al bekend met deze vormen van huidkanker.**
- **Patiënten die eerder een vorm van huidkanker hebben gehad en patiënten die medicatie gebruiken met fotosensibiliserende eigenschappen, dienen net als iedereen geïnformeerd te worden over verstandig zonnen en alert te zijn bij verandering van een huidafwijking.**

Inleiding

Het diureticum hydrochloorthiazide is sinds de jaren zestig geregistreerd voor de behandeling van hypertensie, leidend tot een enorme hoeveelheid gebruikers wereldwijd. Afgelopen oktober informeerden de huidige producenten van hydrochloorthiazide, in overleg met het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), de Nederlandse zorgverleners over een verhoogd risico op basaalcelcarcinoom

(BCC) en plaveiselcelcarcinoom (PCC) bij langdurig gebruik van hydrochloorthiazide. Deze informatie was de aanleiding voor het geven van een landelijke waarschuwing van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) aan huisartsen.¹ Huisartsen wordt in de landelijke waarschuwing aangeraden om bij een reguliere controle een verstandige zonblootstelling te bespreken met patiënten die hydrochloorthiazide gebruiken en het gebruik te heroverwegen bij hen die al een dergelijke vorm van huidkanker gehad hebben. Hydrochloorthiazide behoort tot de eerstekeuzemiddelen voor de behandeling van hypertensie en wordt door veel Nederlanders gebruikt (tabel 1).² De wel of niet terechte landelijke waarschuwing was gebaseerd op de onderzoeksresultaten van twee Deense case-control-onderzoeken, die hier worden besproken.^{3,4}

Tabel 1. Aantal gebruikers van hydrochloorthiazide in Nederland*

	2013	2014	2015	2016	2017
Hydrochloorthiazide als mono- of combinatiepreparaat	1.168.051	1.156.927	1.146.117	1.138.896	1.131.471

*Bron: Kennisbank Geneesmiddeleninformatieproject (www.gipdatabank.nl) van Zorginstituut Nederland

Verhoogde fotosensibiliteit door medicatie

Lokaal of systemisch gebruik van bepaalde geneesmiddelen kan leiden tot een verhoogde fotosensibiliteit van de huid. Het risico op de ontwikkeling van huidkanker door blootstelling aan (veel) zonlicht wordt daardoor extra verhoogd. Een huidreactie als gevolg van fotosensibiliserende medicatie treedt daar op waar huddelen het meest aan de zon worden blootgesteld. Medicijnen met fotosensibiliserende eigenschappen hebben een specifieke molecuulstructuur die bij bepaalde golflengtes in het zonlicht fotonen (elementaire, lichtdragende deeltjes) absorberen, die extra zouden bijdragen aan het al verhoogde huidkankerrisico bij overmatig zonlicht. De meeste fotosensibiliserende reacties worden veroorzaakt door ultraviolet A-licht en soms door ultraviolet B-licht. Afhankelijk van het pathofysiologische mechanisme kan ultraviolette straling een ontstekingsreactie veroorzaken (fototoxiciteit) of een, in vergelijking minder vaak voorkomende, T-cel-gemedieerde reactie (fotoallergie).⁵

Van verschillende geneesmiddelen en geneesmiddelgroepen is bekend dat zij fotosensibiliserende eigenschappen hebben. De antibiotica tetracyclines, fluorochinolonen en sulfonamiden zijn voorbeelden waarbij deze eigenschappen zijn aangetoond. Voorbeelden van cardiovasculaire geneesmiddelen die fotosensibiliserende eigenschappen hebben zijn: amiodaron, furosemide, indapamide, ACE-remmers, calciumantagonisten en hydrochloorthiazide.⁵

Huidkanker is de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland en de incidentie stijgt. Het melanoom en de relatief minder ernstige vormen van huidkanker, plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom, zijn de meest voorkomende vormen. De belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van huidkanker is blootstelling aan uv-straling waarbij een lichte huid meer ontvankelijk is. Het is niet bekend wat dit betekent voor de incidentie van huidkanker bij personen met een lichte of donkere huid.

Niet-melanoom huidkanker. Een verzamelnaam voor soorten huidkanker die niet uit melanocyten zijn ontstaan, waaronder het plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom van de huid.

Basaalcelcarcinoom. Meest voorkomende vorm van huidkanker. Deze gaat uit van de basale cellen van de epidermis. De schatting is dat 1 op de 5 Nederlanders in zijn leven één of meerdere basaalcelcarcinomen krijgt. Deze vorm metastaseert zeer zelden (ongeveer 0,03% van de patiënten) en is curatief lokaal te behandelen. Na een eerste basaalcelcarcinoom wordt bij 1 op de 10 patiënten na een half jaar een tweede basaalcelcarcinoom gevonden. Het cumulatieve risico op een tweede basaalcelcarcinoom na 5 jaar is 30 tot 40%.^{6,7}

Plaveiselcelcarcinoom. Een vorm van kanker die ontstaat uit de hoornvormende cellen, de keratinocyten, van de epidermis (opperhuid). De incidentie is 0,29 per 1000 persoonsjaren. Bij ongeveer 2% van de patiënten treedt metastasering op, gemiddeld 2 jaar na de initiële behandeling. De prognose hangt af van het stadium van de tumor. De overleving van patiënten 10 jaar na de diagnose is 91%. Het cumulatieve risico op een tweede plaveiselcelcarcinoom na 5 jaar is 35 tot 40%.⁶

Melanoom. Een agressieve vorm van huidkanker uitgaande van melanocyten, de melanine bevattende pigmentcellen van de huid. In 2015 was de incidentie 0,29 per 1000 personen per jaar. De prognose van het melanoom hangt af van het stadium van de tumor. De overleving 10 jaar na een melanoom is gemiddeld 83%.⁶

Onderzoek

Plaveiselcelcarcinoom van de lip

Het eerste Deense case-control-onderzoek had als doel het vaststellen van de samenhang tussen het gebruik van hydrochloorthiazide en het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de lip.³ Gebruikmakend van de persoons-, morbiditeits- en prescriptiegegevens uit vijf landelijk dekkende databases werden alle personen met een na biopsie gediagnosticeerd PCC van de lip geïnccludeerd als cases. Iedere case werd gekoppeld aan 100 controles met hetzelfde geslacht en geboortejaar. Het gebruik van hydrochloorthiazide werd gemeten vanaf het ophalen van minimaal één recept, twee jaar voorafgaand aan de datum van diagnose. De onderzoekers achtten deze periode geschikt als een soort buffer om verhoogde medische aandacht voorafgaand aan de diagnose PCC van de lip te voorkomen. Dit zou namelijk mogelijk invloed kunnen hebben op het voorschrijven van hydrochloorthiazide. In het onderzoek werd dit de 'lag time' of inductieperiode genoemd. Voor de volgende factoren vond correctie plaats: het cumulatieve hydrochloorthiazidegebruik, leeftijd, geslacht, gebruik van andere fotosensibiliserende medicatie, comorbiditeit en melanoom in de voorgeschiedenis. Dezelfde analyse werd herhaald voor het tweede meest voorgeschreven thiazidediureticum in Denemarken, bendroflumethiazide, en voor furosemide, dat als niet-thiazidediureticum mogelijk ook fotosensibiliserende eigenschappen heeft.

De onderzoekers vermeldden dat hydrochloorthiazide in Denemarken bijna uitsluitend wordt voorgeschreven in combinatie met een niet-diuretisch antihypertensivum of met het kaliumsparende diureticum amiloride. Ter controle werd daarom de analyse ook voor andere antihypertensiva uitgevoerd.

Financiering: Danish Research Council for Independent Research

Belangenverstrengeling: drie van de zeven auteurs

Onderzoeksopzet: case-control-onderzoek met gegevens uit Deense nationale gezondheidszorgdatabanken

Case-selectie: Denen met PCC van de lip pathologisch-anatomisch gediagnosticeerd na biopsie, die voorafgaand aan de diagnose minimaal 10 jaar in Denemarken woonden

Controle-selectie: per case werden 100 controles geselecteerd met gelijk geslacht en geboortejaar

Exclusiecriteria: orgaantransplantaties in de voorgeschiedenis, gebruik van azathioprine, diagnose HIV of AIDS of een vorm van kanker in de voorgeschiedenis, uitgezonderd niet-melanoom huidkanker

Analyse van de resultaten: logistische regressie met stratificatie voor cumulatief hydrochloorthiazide-gebruik (om een dosisresponsrelatie vast te stellen)

Statistische correctie voor: geneesmiddelen met bekende fotosensibiliserende eigenschappen (orale retinoïden, lokale retinoïden, tetracycline, macroliden, chinolonen en amiodaron), geneesmiddelen met anti-neoplastische effecten (acetylsalicylzuur, NSAID's, statines), diabetes, COPD, alcoholmisbruik of niet-melanoom huidkanker in de voorgeschiedenis, gemiddelde 'Charlson Comorbidity Index' (CCI), een voorspellende maat voor 10-jaarsoverleving bij multi-morbiditeit (0: laag; 1-2: gemiddeld; ?3: hoog), 8 hoogst behaalde opleiding (kort; gemiddeld; hoger; onbekend)

Onderzoeksduur: 8 jaar, 1 januari 2004 tot en met 31 december 2012

Aantal patiënten: na exclusie van 222 patiënten, zijn 633 cases met PCC van de lip gekoppeld aan 63.067 controles

Patiëntkenmerken: mediane leeftijd 72 jaar, 67% man, diabetes bij 10,4% van cases en bij 8,1% van controles, COPD bij 7,4% van cases en bij 5,8% van controles

De cases hadden vaker diabetes, COPD, een hogere CCI-score en een lagere hoogst behaalde opleiding dan de controles. De overige persoonskenmerken verschilden niet. Er werd een statistisch significante positieve associatie gevonden tussen een PCC van de lip (OR 1,8 [BI95%=1,2-2,9]) en het gebruik van hydrochloorthiazide vanaf een cumulatieve dosering van 25.000 mg, gelijk aan een dosering van 12,5 mg per dag gedurende 5,5 jaar. Bij gebruik van meer dan 50.000 mg hydrochloorthiazide werd een sterkere associatie gevonden (OR 5,5 [4,2-7,2]). De resultaten zijn samengevat in tabel 2.

De onderzoekers vonden geen associatie tussen het gebruik van bendroflumethiazide, furosemide, calciumantagonisten, ACE-remmers of AT-II-antagonisten en het ontstaan van PCC van de lip. Een aparte analyse van monotherapie met amiloride was niet mogelijk, omdat van >99% van de voorschriften voor amiloride tevens hydrochloorthiazide werd gebruikt. Daarom werd een aanvullende analyse uitgevoerd van de associatie van hydrochloorthiazide en het ontstaan van PCC van de lip, waarbij patiënten die ooit amiloride hadden gebruikt werden uitgesloten. Bij deze analyse werden geen significante associaties gevonden.

De onderzoekers voerden tevens een analyse uit met verschillende inductieperiodes. Zonder inductieperiode vonden ze een OR van 3,1 (2,5-3,9) en bij een inductieperiode van 5 jaar werd een OR van 5,3 (4,1-6,7) gevonden.

Tabel 2. Associatie tussen hydrochloorthiazidegebruik en plaveiselcelcarcinoom van de lip

	Cases	Controles	OR (gecorrigeerd, BI 95%)
Geen HCT	494	55.666	1,0 (referentie)
HCT ? 1 voorschrift opgehaald	139	7.401	2,1 (1,7-2,6)
HCT ?25.000 mg	94	2.771	3,9 (3,0-4,9)
Cumulatieve hoeveelheid			
• 1 mg – 4.999 mg	16	1.745	1,0 (0,6-1,7)
• 5.000 mg - 9.999 mg	12	1.083	1,2 (0,7-2,2)
• 10.000 mg – 24.999 mg	17	1.802	1,1 (0,7-1,7)
• 25.000 mg – 49.999 mg	20	1.253	1,8 (1,2-2,9)
• ? 50.000 mg	74	1.518	5,5 (4,2-7,2)

Plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom van de huid

Het tweede onderzoek⁴ is een vervolg op het eerste³ en heeft een vergelijkbare studieopzet. Bij dit onderzoek werd de associatie tussen het gebruik van hydrochloorthiazide en het ontstaan van PCC en basaalcelcarcinoom (BCC) van de huid geanalyseerd. Patiënten met PCC van de lip werden uitgesloten, omdat die in het eerste onderzoek al werden geanalyseerd.

Financiering: Danish Research Council for Independent Research, Danish Cancer Society

Belangenverstrengeling: twee van de zes auteurs

Onderzoekopzet: case-control-onderzoek met gegevens uit Deense nationale gezondheidszorgdatabanken

Case-selectie: Denen met een eerste BCC of PCC van de huid pathologisch-anatomisch gediagnosticeerd na biopsie, die voorafgaand aan de diagnose minimaal 10 jaar in Denemarken woonden

Controle-selectie: per case werden er 20 controles geselecteerd met gelijk geslacht en geboortjaar

Exclusiecriteria: PCC lip, orgaantransplantaties in de voorgeschiedenis, gebruik van azathioprine, ciclosporine of mycofenolaat mofetil, diagnose HIV of AIDS of een vorm van kanker in de voorgeschiedenis (inclusief huidkanker)

Analyse van de resultaten: logistische regressie met stratificatie

Statistische correctie voor: geneesmiddelen met bekende fotosensibiliserende eigenschappen (orale retinoïden, lokale retinoïden, tetracycline, macroliden, chinolonen, amiodaron en methoxypsoralen), geneesmiddelen met anti-neoplastische effecten (acetylsalicylzuur, NSAID's, statines), diabetes, COPD, chronische nierinsufficiëntie, alcoholmisbruik of niet-melanoom huidkanker in de voorgeschiedenis, gemiddelde 'Charlson Comorbidity Index' (CCI) (0: laag; 1-2: gemiddeld; ?3: hoog), hoogst behaalde educatie (kort; gemiddeld; hoger; onbekend)

Onderzoeksduur: 8 jaar, 1 januari 2004 tot en met 31 december 2012

Aantal patiënten: na exclusie van 22.204 patiënten zijn er 71.533 patiënten met BCC geselecteerd gekoppeld aan 1.430.883 controles, en 8.629 patiënten met PCC zijn gekoppeld aan 172.462 controles

Patiëntkenmerken: BCC: mediane leeftijd 66 jaar, 47,3% man, diabetes bij 5,4% van cases en bij 6,8% van controles, COPD bij 4,3% van cases en bij 4,7% van controles. PCC: mediane leeftijd 77 jaar, 55,7% man, diabetes bij 9,1% van cases en bij 8,4% van controles, COPD bij 7,4% van cases en bij 6,3% van controles.

De persoonskenmerken verschilden niet tussen de groepen, met uitzondering van de hoogst behaalde opleiding. Deze was in de BCC cases hoger dan bij de controles. De associatie van hydrochloorthiazide met het krijgen van BCC was statistisch significant vanaf een cumulatieve dosering van 50.000 mg tot 74.999 mg (OR 1,14 [BI95%=1,04-1,33]) en liet een hogere associatie zien bij een hogere cumulatieve dosering. Bij gebruik van meer dan 200.000 mg hydrochloorthiazide, gelijk aan 12,5 mg hydrochloorthiazide per dag gedurende 43,8 jaar of 25 mg per dag gedurende 21,9 jaar, was de OR 1,54 (1,38-1,71) (tabel 3).

De associatie met PCC van de huid was vanaf een cumulatieve dosering van 25.000 mg tot 49.999 mg significant (OR 1,54 [1,36-1,75]) en liet een sterkere associatie zien met een toename in cumulatieve dosering. Bij gebruik van meer dan 200.000 mg hydrochloorthiazide was de OR 7,38 (6,32-8,60). De resultaten zijn samengevat in tabel 4.

Er werd geen associatie gevonden tussen het gebruik van andere antihypertensiva en het ontstaan van BCC of PCC van de huid. De onderzoekers vermeldden dat bij het uitsluiten van de patiënten die ooit amiloride hadden gebruikt, ze dezelfde resultaten vonden tussen dosering en risico op BCC en PCC van de huid, zonder verder getalsmatige onderbouwing.

Tabel 3. Associatie tussen hydrochloorthiazidegebruik en basaalcelcarcinoom van de huid

	Cases	Controles	OR (gecorrigeerd, BI 95%)
Geen HCT	63.653	1.281.894	1,0 (referentie)
HCT ? 1 voorschrift opgehaald	7.900	148.989	1,08 (1,05-1,10)
HCT ?50.000 mg	1897	30.075	1,29 (1,23-1,35)
Cumulatieve hoeveelheid			
• 1 mg – 9.999 mg	2.907	57.782	1,02 (0,98-1,06)
• 10.000 mg – 24.999 mg	1.815	36.003	1,03 (0,97-1,08)
• 25.000 mg – 49.999 mg	1.281	25.129	1,03 (0,97-1,09)
• 50.000 mg – 74.999 mg	511	9.148	1,14 (1,04-1,33)
• 75.000 mg – 99.999 mg	271	4.700	1,18 (1,04-1,33)
• 100.000 mg – 149.999 mg	395	6.134	1,30 (1,17-1,44)
• 150.000 mg- 199.999 mg	329	4.863	1,39 (1,24-1,56)
• ?200.000 mg	391	5.230	1,54 (1,38-1,71)

Tabel 4. Associatie tussen hydrochloorthiazidegebruik en plaveiselcelcarcinoom van de huid

	Cases	Controles	OR (gecorrigeerd, BI 95%)
Geen HCT	6.817	149.944	1,0 (referentie)
HCT ? 1 voorschrift opgehaald	1.812	22.518	1,75 (1,66-1,85)
HCT ?50.000 mg	862	4.802	3,98 (3,68-4,31)
Cumulatieve hoeveelheid			
• 1 mg – 9.999 mg	392	8.369	1,01 (0,91-1,12)

	Cases	Controles	OR (gecorrigeerd, BI 95%)
• 10.000 mg – 24.999 mg	283	5.476	1,12 (0,99-1,27)
• 25.000 mg – 49.999 mg	275	3.871	1,54 (1,36-1,75)
• 50.000 mg – 74.999 mg	133	1.432	2,05 (1,70-2,46)
• 75.000 mg – 99.999 mg	95	746	2,84 (2,28-3,54)
• 100.000 mg – 149.999 mg	180	1.104	3,56 (3,02-4,20)
• 150.000 mg – 199.999 mg	206	768	5,82 (4,96-6,84)
• ?200.000 mg	248	752	7,38 (6,32-8,60)

Beschouwing

Volgens de besproken onderzoeken hebben Deense patiënten met de prognostisch gunstige huidkankervormen PCC of BCC relatief vaker langdurig hydrochloorthiazide gebruikt dan personen die geen PCC of BCC gekregen hebben. Het cumulatieve gebruik van omgerekend dagelijks 12,5 mg hydrochloorthiazide gedurende minimaal 5,5 jaar was geassocieerd met het vaker optreden van een PCC van de huid. De associatie werd ook gevonden met BCC bij eenzelfde gebruik, maar dan van minimaal 11 jaar, passend bij een veel geringere dosisresponsrelatie (tabel 2 en 3). Een verschil in pathofysiologie zou hier aan ten grondslag kunnen liggen volgens de auteurs. Het selecteren van cases en controles uit dezelfde bronpopulatie, gebruikmakend van prescriptie- en morbiditeitsdata van de hele Deense bevolking en de grote hoeveelheden controlepersonen zijn sterke kanten van de onderzoeken. De onderzoeksopzet (een case-controle-onderzoek) met grote deelnemersaantallen kan nuttig zijn om zeldzame bijwerkingen op te sporen,⁹ maar is niet geschikt om een oorzakelijk verband tussen hydrochloorthiazide en het ontstaan van PCC of BCC te bewijzen.

Voor de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van BCC en PCC van de huid, de mate van blootstelling aan uv-straling en het huidtype, is niet gecorrigeerd. Ook werd niet gecorrigeerd voor roken. Roken geeft een tweemaal verhoogde kans op plaveiselcelcarcinoom van de huid.¹⁰ In het eerste onderzoek hadden de cases vaker diabetes, COPD en een hogere CCI-score in vergelijking met hun controles. Het is niet duidelijk wat hiervan het gevolg zou kunnen zijn geweest op de bevindingen.

Hydrochloorthiazide wordt in Denemarken voornamelijk gebruikt in een combinatietablet met amiloride of een ander antihypertensivum. Het is onbekend wat het effect van amiloride is op de associatie en in hoeverre Nederlanders de combinatie gebruiken.

De gevonden associatie is sterker bij een hoger cumulatief gebruik. Mogelijk was hier bij de landelijke waarschuwing meer specificatie op zijn plaats geweest voor alleen patiënten die langer dan 5,5 jaar of 10 jaar 12,5 mg per dag hydrochloorthiazide gebruiken. Het cumulatieve risico op recidief binnen 5 jaar bij patiënten die eerder BCC of PCC hebben gehad, is voor beide vormen hoog en het is onduidelijk wat het effect van doorgaan of stoppen met hydrochloorthiazide op dit verhoogde risico is. Net als iedereen, dienen ook patiënten die medicatie gebruiken met fotosensibiliserende eigenschappen geïnformeerd te zijn over verstandig zonnen en alert te zijn op verandering van een huidafwijking. Alhoewel het om een potentieel belangrijke bijwerking gaat, blijft de balans tussen effectiviteit en veiligheid van hydrochloorthiazide bij de behandeling van hypertensie ook na de twee Deense onderzoeken onveranderd positief. Huisartsen dienen op de hoogte te zijn van de mogelijkheid van deze bijwerking na langdurig gebruik, zoals vermeld in het Farmacotherapeutisch Kompas.¹¹ Het daarvoor versturen van een landelijke

waarschuwing naar aanleiding van de hier besproken onderzoeken lijkt wat overdreven. Het roept onrust en vragen op bij zorgverleners en patiënten, wetend dat het actief oproepen van patiënten feitelijk niet nodig wordt geacht en er geen concreet advies kan worden gegeven naast logische, al bestaande adviezen.

Literatuurreferenties

1. Nederlands Huisartsen Genootschap. Waarschuwing medicijnen met hydrochlorothiazidehydrochlorothiazide 2018 [Available from: <https://www.nhg.org/actueel/nieuws/waarschuwing-medicijnen-met-hydrochlorothiazide>.
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening) 2012 [Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement#Begrippen>.
3. Pottgard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med.* 2017;282(4):322-31.
4. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Pottgard A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):673-81 e9.
5. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):571-81.
6. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen 2017 [Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/verdachte-huidafwijkingen>.
7. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Evidence-based Richtlijn Basaalcelcarcinoom (modulaire update 2015) 2015 [Available from: <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/20160725-eindversie-richtlijn-BCC-2015.pdf>.
8. MDCalc. Charlson Comorbidity Index (CCI) 2019 [Available from: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>.
9. Grobbee DE, Bijl D. Het patiënt-controle-onderzoek. *Gebu* 1999;33(12):127-134.
10. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom van de huid 2018 [Available from: <https://www.nvmka.nl/sites/www.nvmka.nl/files/Richtlijn%20Plaveiselcelcarcinoom%20van%20de%20huid%202018.pdf>
11. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas 2019 [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/h/hydrochlorothiazide#waarschuwingen-en-voorzorgen>