

## BEHANDELING ACTINISCHE KERATOSE MET 5-FU-CRÈME

dr A.J.F.A. Kerst, dr H.J.E.M. Janssens

Actinische keratose is een huidafwijking die voorkomt bij circa 30% van de personen boven de 50 jaar (vaker bij mannen). Blootstelling aan zonlicht is de belangrijkste oorzakelijke factor. Onbehandeld bestaat er een risico op maligne ontanding. Plaveiselcelcarcinoom kan ontstaan met risico's tot 20%, afhankelijk van de uitgebreidheid van de laesies. Op basis van effectiviteit en kostenoverwegingen blijkt gebruik van tweemaal daags 5-fluoro-uracilcrème (5-FU-crème), gedurende 4 weken, een goede eerste behandelkeus, zeker als aanstippen met vloeibare stikstof (cryotherapie) of verantwoord afwachten geen optie (meer) zijn. Men moet bij het toepassen van 5-FU-crème wel rekening houden met vaak voorkomende lokale bijwerkingen als roodheid, lokale pijn, jeuk, brandende huid en schilfering. In de NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen is 5-FU-crème opgenomen als behandeloptie voor actinische keratose.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Nederlands onderzoek laat zien dat 4 weken 5-fluoro-uracilcrème (5-FU-crème) het meest effectief is bij een veldbehandeling van actinische keratose in het hoofd-halsgebied in vergelijking met ingenolmebutaatgel, imiquimodcrème of methyl-5-aminolevulinaatcrème plus fotodynamische therapie.**
- **Er is geen onderzoek bekend dat 4 weken 5-FU-crème effectief is bij het voorkomen van maligne ontanding van actinische keratose (plaveiselcelcarcinoom).**
- **Een behandelkeuze met 5-FU-crème voor actinische keratose heeft uit kostenperspectief de voorkeur boven ingenolmebutaatgel, imiquimodcrème of methyl-5-aminolevulinaatcrème plus fotodynamische therapie.**
- **Voor actinische keratotische varianten met weinig laesies blijft lokale bevriezing een goedkope therapeutische mogelijkheid met voldoende aanwijzingen voor effectiviteit.**
- **Een spontaan beloop afwachten is een te verdedigen therapeutische optie, voor kleine, goed door de patiënt controleerbare, laesies**

### Meerdere behandelingen actinische keratose: welke is het meest effectief?

#### *Aanbevolen profylaxe en behandeling*

Belangrijk voor iedere patiënt met actinische keratose is het zo veel mogelijk vermijden van blootstelling aan de zon en de aanbeveling voor het gebruik van tegen zonlicht beschermende maatregelen (zonnebrandcrème, kleding). Actinische keratose, een veel voorkomende huidafwijking, ontstaat namelijk onder invloed van zonlicht als kleine, veelal ruw aanvoelende, verhoorde (keratotische) plekjes, solitair (zie afbeelding 1) of met meerdere in een aaneengesloten veld (zie afbeelding 2). De voorkeursplaatsen zijn dan ook huidgebieden die het meest aan de zon worden blootgesteld: gezicht, handruggen, schouders en kale schedels.<sup>1</sup>

Bevriezing met vloeibare stikstof (cryotherapie) is een veel toegepaste behandelmethodede van actinische keratose (arbitrair  $\leq 5$  laesies).<sup>2</sup> Er worden hiermee complete remissies gerapporteerd van 68 tot 98%.<sup>3</sup> Naast cryotherapie wordt behandeling met 5-FU-crème aanbevolen.<sup>2,3</sup> Hiermee kan een groter gebied met meerdere laesies worden bestreken (maximaal 500 cm<sup>2</sup>) als zogenoemde veldbehandeling. Systemisch wordt 5-fluoro-uracil toegepast als cytostaticum bij behandeling van verschillende vormen van kanker, waaronder maag-darmcarcinomen.

Bij onvoldoende reactie op cryotherapie of 5-FU-crème, of diagnostische twijfel beveelt de diagnose- en behandelrichtlijn voor huisartsen, de NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen,<sup>2</sup> verwijzing naar de tweede lijn aan. In de tweede lijn worden ook andere, meer kostbare, lokale behandelingen toegepast, zoals met ingenolmebutaatgel, imiquimodcrème of ethylaminolevulinaatcrème plus fotodynamische therapie. Een overzicht van de kosten van deze alternatieve behandelingen ten opzichte van 5-FU-crème is te lezen in de paragraaf 'Achtergrondinformatie'. Voor welke behandeling uiteindelijk gekozen wordt is gebaseerd op ervaring en consensus, niet op vergelijkende studies, omdat deze ontbraken.<sup>3</sup>

## I · N · H · O · U · D

**Behandeling actinische keratose met 5-FU-crème**

81

**Nieuwe toedieningsvorm: Calcipotriol/betamethason schuimspray bij psoriasis**

86

**Afbeelding 1. Actinische keratose solitaire laesie handrug.**



**Afbeelding 2. Actinische keratose 'veld' met laesies dorsale onderarm.**



### Behoeftte aan meer bewijs

Over de keuze van de lokale behandeling van actinische keratose, waaronder 5-FU-crème, blijkt in de richtlijnen van het Europese Dermatologie Forum uit 2015 geen eenstemmigheid te bestaan.<sup>4</sup> Volgens de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) is op basis van de literatuur geen eenduidig antwoord te geven op de vraag wat de meest effectieve behandeling voor actinische keratose is.<sup>3</sup> Er is behoefte aan meer wetenschappelijk bewijs uit gerandomiseerd onderzoek met voldoende patiënten. De bevindingen van het hierna te bespreken recent verschenen onderzoek dragen hier aan bij.

### Nieuw onderzoek: 5-FU-crème meest effectief

Vier lokale veldbehandelingen op een groot aaneengesloten huidgebied op het hoofd met minstens vijf actinische keratose-laesies werden onderling vergeleken in een gerandomiseerd Nederlands onderzoek.<sup>5</sup> Men koos voor deze behandelingen omdat deze het meest toegepast worden en het meest onderzocht zijn. De vier lokale behandelingen zijn:

1. 5-FU-crème tweemaal daags gedurende 4 weken
2. Ingenolmebutaatgel eenmaal op drie achtereenvolgende dagen
3. Imiquimodcrème driemaal per week gedurende 4 weken
4. Methyl-5-aminolevulinaatcrème gevolgd door fotodynamische therapie (PDT) met rood licht

Bij de eindcontrole 12 maanden na laatste behandeling bleek de 5-FU-crème significant effectiever dan de andere behandelopties. Dat gold voor de uitkomsten zowel in de intention-to-treatanalyse (602 patiënten) als in de per-protocolanalyse (555 patiënten).<sup>5</sup> Meer informatie over dit onderzoek volgt hierna in de paragrafen 'Over het recente Nederlandse onderzoek naar FU-crème' en 'Achtergrondinformatie'.<sup>5</sup>

### Veel voorkomende huidafwijking

Actinische keratose is een veel voorkomende huidafwijking die maligne kan onttaarden, spontaan kan verdwijnen of chronisch aanwezig kan blijven.<sup>1</sup> De afwijking recidiveert vaak, ook na behandeling.<sup>5</sup> Actinische keratose komt voor bij 1 op de 3 mensen ouder dan 50 jaar met een licht huidtype.<sup>5</sup> In een Nederlandse studie onder 2.061 ouderen (gemiddelde leeftijd 72 jaar; 55% vrouw) bij wie de volledige huid werd onderzocht, bleek de prevalentie voor vrouwen 28% (95%BI 26 tot 31) en voor mannen 49% (46 tot 52).<sup>6</sup> Hoe de afwijkingen zich in dit onderzoek manifesteerden als 1 tot 3 laesies tot meer dan 10 laesies tegelijkertijd is te zien in tabel 1.

### Kan maligne onttaarden, verdwijnen en recidiveren

Actinische keratose wordt beschouwd als een premaligne verhoorningsstoornis van de huid en kan geleidelijk overgaan in plaveiselcelcarcinoom. De kans daarop is klein, maar wordt groter naarmate er meer en uitgebreidere laesies zijn of voorafgaand aan een eerdere behandeling al aanwezig waren.<sup>1</sup> Voor maligne onttaarding worden in de literatuur risico's genoemd van 0,025 tot 20% per jaar.<sup>1</sup> De variatie wordt mede bepaald door de verschillende definities van actinisch keratose, het verschil in aantal aanwezige afwijkingen in de diverse studies, maar ook door methodologische beperkingen in het onderzoek.<sup>1,7</sup> Een onttaarding

**Tabel 1. Nederlandse ouderen met actinische keratose meestal 1 tot 3 laesies.<sup>6</sup>**

	Geen laesie	1 tot 3 laesies	4 tot 9 laesies	≥ 10 laesies
Man (%)	473 (51)	213 (23)	119 (13)	122 (13)
Vrouw (%)	815 (72)	220 (19)	58 (5)	41 (4)
Totaal (%)	1.288 (62)	433 (21)	177 (9)	163 (8)

per laesie is te verwachten bij 0% tot 0,53% onder met placebo behandelde controlepersonen. Dit bleek uit een systematisch literatuuronderzoek naar het spontane verloop van actinische keratose. Men vond hiervoor slechts een gering aantal studies met veel methodologische beperkingen.<sup>7</sup> De kans op het spontaan verdwijnen van een onbehandelde laesie per jaar varieerde in dit onderzoek van 15% tot 63%, met een recidiefkans van 15 tot 53%.<sup>7</sup>

Aangezien het onmogelijk is te voorspellen welke actinische keratose overgaat in een plaveiselcelcarcinoom, wordt geadviseerd actinische keratosen te behandelen. Dit geldt in het bijzonder bij meerdere laesies in een 'veld' of bij grotere laesies.<sup>2,3</sup> Bij enkele kleine solitaire laesies op een voor de patiënt makkelijk te controleren plek is te overwegen behandeling achterwege te laten en een spontaan (gunstig) verloop af te wachten.<sup>2,3</sup> Bovendien kan een patiënt in het kader van 'shared decision making' de risico's op maligne ontaarding accepteren zonder behandeling, mits adequaat hierover geïnformeerd.<sup>8</sup>

## Over het recente Nederlandse onderzoek naar 5-FU-crème

### Omstandigheden, methoden en uitkomstmaten

Het onderzoek beperkte zich tot de veldbehandeling van actinische keratoseplekjes in het hoofd-halsgebied.<sup>5</sup> Bij alle deelnemers werd eerst oppervlakkige curettage van alle plekjes verricht, voordat met een behandeling of herbehandeling werd gestart. Bij onvoldoende effect na 3 maanden was een eenmalige herbehandeling mogelijk. 12 maanden na het einde van de laatste behandeling werd beoordeeld bij hoeveel van de 624 gerandomiseerde patiënten gedurende deze tijd blijvend tenminste 75% vermindering van het aantal laesies was opgetreden. Dit was de primaire uitkomstmaat. Patiënttevredenheid, cosmetisch resultaat en bijwerkingen waren secundaire uitkomstmaten. De beoordeling van de uitkomstmaten werd gedaan door onderzoekers die geblindeerd waren voor de toegepaste behandeling.

Tussen de vier behandelgroepen waren er geen verschillen in leeftijd, geslacht, huidtype en ziektekenmerken,

zoals locatie van de laesie (kruin/gezicht), ernst, mediane aantal plekjes (16), zonblootstelling (buitenwerk, tropenverblijf, watersport, zonnebank), huidkanker in voorgeschiedenis of immuunsuppressieve therapie voorafgaand aan de onderzochte behandeling. Meer onderzoeksdetails worden gegeven in de paragraaf 'Achtergrondinformatie'.

### Eindresultaten gespecificeerd

Volgens de intention-to-treatberekening bleek de primaire uitkomstmaat (verdwijnen van  $\geq 75\%$  van het aantal plekjes) bij 5-FU-crème 50 mg/g het vaakst voor te komen. De kans op aanhoudend gunstig resultaat was met 5-FU-crème twee tot meer dan drie maal groter dan bij de andere behandelingen (tabel 2).

### Bijwerkingen en patiënttevredenheid in het onderzoek

Gegevens over bijwerkingen waren gebaseerd op volledig ingevulde dagboekjes van circa 80% van de deelnemers. Er waren geen ernstige bijverschijnselen die verband hielden met de behandeling. Milde tot ernstige roodheid, zwelling, korstvorming, pijn, blaarvorming, erosies en brandend gevoel kwamen veel voor. Tijdens en tot 2 weken na de behandeling was dit het geval in circa 30 tot 80% van de gevallen, afhankelijk van welke bijwerking het betrof. Voor de meeste bijwerkingen verschilden de behandelingen onderling niet significant. Er waren geen patiënten die in verband met het optreden van bijwerkingen stopten met het onderzoek. Het gevoel van verbeterde levenskwaliteit was het hoogst in de fluorouracilgroep. Goed tot uitstekend cosmetisch resultaat zag men iets vaker na methylaminolevulinaatcrème + PDT (96,6%) en ingenolmebutaat (95,1%) dan na 5-fluorouracil (90,3%) en imiquimod (89,7%).

### Vrouwen ondervertegenwoordigd

Een beperking van dit gerandomiseerde onderzoek is het hoge percentage van voornamelijk vrouwelijke weigeraars, die om allerlei persoonlijke redenen niet mee wilden doen (ca. 70% versus ca. 30% van de mannen). Dat verlaagt de generaliseerbaarheid van de conclusies, als de effectiviteit van de behandeling geslachtsafhankelijk zou zijn. De onderzoekers achten dat onwaarschijnlijk.

Tabel 2. Behandelingsucces van vier behandelingen bij actinische keratose.

Behandeling	Aantal patiënten met behandelingsucces <sup>a)</sup> (%)		Cumulatieve waarschijnlijkheid behandelingsucces % <sup>b)</sup> (95%BI)	
	3 maanden na einde behandeling	12 maanden na einde behandeling	Gedurende 3 maanden na einde behandeling	Gedurende 12 maanden na einde behandeling
5-FU-crème	135/149 (90.6%)	108/131 (82.4%)	90.6% (84.7–94.3)	74.7% (66.8–81.0)
Ingenolmebutaatgel	101/150 (67.3%)	42/98 (42.9%)	67.3% (59.2–74.2)	28.9% (21.8–36.3)
Imiquimodcrème	113/149 (75.8%)	76/107 (71.0%)	75.8% (68.1–81.9)	53.9% (45.4–61.6)
Methyl-5-aminolevulinaatcrème + PDT	117/154 (76.0%)	57/115 (49.6%)	76.0% (68.4–82.0)	37.7% (30.0–45.3)

a) vermindering van  $\geq 75\%$  laesies; b) aanhoudende vermindering van  $\geq 75\%$  laesies. 95%BI = 95% betrouwbaarheidsinterval. PDT = fotodynamische therapie

### Opvallend hoge therapietrouw

Ondanks de langere behandelduur van 4 weken van 5-fluoro-uracil en imiquimod, en het bijwerkingenprofiel was de zelf gerapporteerde therapietrouw in alle groepen hoog, ruim 80%, althans bij mondelinge navraag.

### Minder kans op huidkanker?

Met dit onderzoek is geen uitspraak te doen over de verschillen tussen de onderzochte behandelingen en de mate waarin het risico op huidkanker is gedaald. Effecten betroffen immers het visueel verdwijnen van actinische keratotische laesies, waarbij een indirecte profylaxe van maligne ontaarding wordt verondersteld. Bovendien was de follow-up van 12 maanden te kort om maligne ontaarding te kunnen constateren. Er wordt voor gepleit om bij toekomstig onderzoek het optreden van plaveiselcelcarcinoom ook mee te nemen als een primaire uitkomstmaat.<sup>1</sup>

### Achtergrond

#### 5-FU-crème het goedkoopst

Behalve dat 5-FU-crème het meest effectieve middel is, vormt het kostenaspect een extra argument om te kiezen voor 5-FU-crème bij de veldbehandeling van actinische keratose. De kosten zijn volgens de richtlijn Actinische Keratose van de NVDV het laagst voor 5-FU-crème op cryotherapie na.<sup>3</sup> In tabel 3 is een vergelijking gemaakt van de kosten van de onderzochte lokale behandelingen.<sup>3</sup>

Tabel 3. Kosten lokale behandelingen.

Onderzochte behandelingen	Onderzocht behandelingsregime	Prijs per behandeling (€)
5-FU-crème 50mg/g	2x daags 4 weken	31,32
Ingenolmebutaatgel 150 µg/g	1x daags 3 dagen	80,82
Imiquimodcrème 50 mg/g	1x daags 3x per week, 4 weken	59,63
Methyl-5-aminolevulinaatcrème 160mg/g	eenmalig	518,98 <sup>*)</sup>

\*)Exclusief kosten voor fotodynamische therapie

#### Therapietrouw in dagelijkse praktijk minder?

De door de deelnemers in het besproken onderzoek zelf gerapporteerde therapietrouw was in de gecontroleerde onderzoeksomstandigheden hoog.<sup>5</sup> Er bestaat echter een gerede kans dat deze in de dagelijkse praktijk lager is. Bij een eenmalig behandeling is therapieontrouw niet aan de orde. Het risico daarop geldt wel voor langer durende behandelingen waarvoor de patiënt zelf verantwoordelijk is. Bovendien gaan alle behandelingen vaak gepaard met lokale bijwerkingen als pijn, branderig gevoel, jeuk, kapot gaan van de huid. Het zal dan uitmaken of een behandeling gedurende 3 dagen eenmaaldaags wordt toegepast of tweemaaldaags gedurende 4 weken.

### Werkingsmechanisme

Tabel 4. Werkingsmechanisme lokale behandelingen.

Onderzochte behandelingen	Mechanisme	Farmacotherapeutische categorie
5-FU-crème 50mg/g	Direct opname door DNA en remming van DNA-synthese <sup>9</sup>	Topisch cytostatica, antimetabolieten
Ingenolmebutaatgel 150 µg/g	Inductie van celdood en stimulering van een inflammatoire respons <sup>9</sup>	Antibiotica en chemotherapeutica voor dermatologisch gebruik, overige chemotherapeutica
Imiquimodcrème 50 mg/g	Verandert (zonder directe antivirale activiteit) de immunologische reactie via inductie van alfa-interferon en andere cytokines <sup>9</sup>	Chemotherapeuticum voor lokaal gebruik, antiviraal middel
Methylaminolevulinaatcrème 160mg/g	Verhoogt intracellulaire fotoactieve porfyrienes die celbeschadigende zuurstofradicalen vormen <sup>10</sup>	Sensitizers bij fotodynamische en radiotherapie

#### Bijwerkingen vermeld in de productinformatie

Bijwerkingen betreffen voornamelijk lokale bijwerkingen. De kans op systemische bijwerkingen is klein voor drie van de vier onderzochte behandelingen, mits middelen conform de geldende voorschriften gebruikt worden. Na topische toediening van 5-FU-crème wordt slechts 10% systemisch opgenomen, ingenolmebutaatgel wordt slechts 3 dagen lokaal aangebracht en imiquimodcrème passeert de huid nauwelijks. Bij de behandeling van actinische keratose met methylaminolevulinezuurcrème worden hoofdpijn en paresthesie vaak (1 – 10%) als bijwerkingen gemeld. De volgens het Farmacotherapeutisch Kompas<sup>10</sup> belangrijkste bijwerkingen zijn te raadplegen via de links in tabel 5.

Tabel 5. Bijwerkingen.

Onderzochte behandelingen	Raadpleeg onderstaande links
5-FU-crème 50mg/g	<a href="https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/5/5_fluoro_uracil__cutaan_#bijwerkingen">https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/5/5_fluoro_uracil__cutaan_#bijwerkingen</a>
Ingenolmebutaatgel 150 µg/g	<a href="https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/ingenolmebutaat#bijwerkingen">https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/ingenolmebutaat#bijwerkingen</a>
Imiquimodcrème 50 mg/g	<a href="https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/imiquimod#bijwerkingen">https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/i/imiquimod#bijwerkingen</a>
Methyl-5-aminolevulinaatcrème 160mg/g	<a href="https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/methylaminolevulinaat#bijwerkingen">https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/methylaminolevulinaat#bijwerkingen</a>

### Onderzoeksdetails

**Onderzoeksnaam:** geen

**Financiering:** ZonMW, Nederland

**Belangenverstrengeling:** 5 van de 11 auteurs

**Onderzoeksoepzet:** gerandomiseerd over de vier open behandelingen met geblindeerde controle van



de uitkomst; uitgevoerd in vier Nederlandse ziekenhuizen (Maastricht, Heerlen, Venlo, Eindhoven)

**Interventies:** 1. 5-fluoro-uracilcrème, 50 mg/g 2dd 4 weken; 2. Ingenolmebutaatgel 150 µg/g, 1dd 3 dagen; 3. Imiquimodcrème 50 mg/g, 3x/week 4 weken; 4. Ethylaminolevulinezuurcrème 160 mg/g bij fotodynamische behandeling (golflengte 570-670 nm)

**Primaire uitkomstmaat:** het percentage patiënten bij wie behandelingsucces uitbleef (minder dan 75% vermindering van het aantal laesies in het behandelde huidgebied) na en gedurende 3 en 12 maanden na de laatste behandeling

**Powerberekening:** bij een geschatte uitval van 10% waren 624 patiënten nodig om tussen de behandelingen minstens 15% verschil in de kans op de primaire uitkomstmaat te kunnen bepalen met 80% power en een  $\alpha$  van 5%

**Insluitingscriteria:** patiënten  $\geq$  18 jaar met een klinische diagnose van minstens 5 actinische keratosen in een aaneengesloten huidgebied van 25 tot 100 cm<sup>2</sup> in het hoofd-halsgebied

**Uitsluitingscriteria:** zwangerschap/lactatie; eerdere behandeling van actinische keratose in hetzelfde huidgebied; recent gebruik van immunosuppressiva of retinoiden; vermoeden van carcinoom, porfyrie, erfelijke aanleg voor huidkanker, allergie voor één van de gebruikte middelen

**Onderzoeksduur:** november 2014 tot maart 2017

**Randomisatie:** computergegenereerde randomisatie in de 4 behandelgroepen in een 1:1:1:1 verhouding met stratificatie naar behandellocatie en ernst van de actinische keratose (driepuntenschaal volgens Olsen naar de dikte van de hyperkeratose)

**Analyse van de resultaten:** intention-to-treat (n = 602) en per-protocol (n = 555)

**Aantal patiënten gerandomiseerd:** 624; 14 wel gerandomiseerd zijn niet begonnen aan de behandeling en 8 staakten de behandeling voor de 3e maand; 550 potentiële patiënten weigerden deelname (voornamelijk vrouwen)

**Patiëntkenmerken:** mediane leeftijd 73 jaar; 89,4% mannen

**Trialregistratie:** NCT02281682

of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(11):2069-79.

5. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits A, van Pelt HPA, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380(10):935-46.
6. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(8):1971-8.
7. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):502-18.
8. Navarrete-Dechent C, Marchetti MA, Nehal KS. Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2275.
9. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Geneesmiddeleninformatiebank 2019 [Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/>].
10. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas 2019 [Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>].

#### Literatuurreferenties

1. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):350-8.
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Verdachte huidafwijkingen 2017 [Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/verdachte-huidafwijkingen>].
3. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie. Richtlijn NVDV Actinische keratose 2018 [Available from: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/actinische\\_keratose/klinische\\_aspecten\\_actinische\\_keratose.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/actinische_keratose/klinische_aspecten_actinische_keratose.html)].
4. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League

# NIEUWE TOEDIENINGSVORM: CALCIPOTRIOL/ BETAMETHASON SCHUIMSPRAY BIJ PSORIASIS

**Enstilâr® (Leo Pharma, Denemarken),  
schuimspray voor cutaan gebruik**

dr L.M.L. Stolk

In 2016 is calcipotriol/betamethason schuimspray 0,05mg/g en 0,5 mg/g (Enstilar®) geregistreerd voor 'lokale behandeling van psoriasis vulgaris bij volwassenen'. De combinatie calcipotriol/betamethason wordt in de eerste lijn als zalf of gel al jarenlang toegepast bij de behandeling van milde vormen van psoriasis. Uit onderzoek blijkt dat de schuimspray beter werkt dan de zalf en de gel, maar de verschillen zijn klein. Het is niet duidelijk of deze



verschillen klinisch relevant zijn. Opvallend is dat Enstilar® op de markt is gekomen op het moment dat calcipotriol/betamethason merkzalf uit patent gaat en er een merkloze zalf beschikbaar is gekomen.

## Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Uit onderzoek blijkt dat calcipotriol/betamethason schuimspray beter werkt dan calcipotriol/betamethason zalf of gel.**
- **De verschillen tussen de schuimspray en de zalf/gel zijn klein en de schuimspray is duurder. Het is de vraag of dit verschil in werkzaamheid, met onduidelijke klinische relevantie, de hogere kosten rechtvaardigt.**
- **De fabrikant meldt dat schuimspray meer gebruiksgemak biedt aan de patiënt maar dit is niet aangetoond in onderzoek.**
- **Vanwege het kleine verschil in werkzaamheid en de onduidelijke klinische relevantie is de pilwaardering van dit geneesmiddel '+/-'.**

## Werkt schuimspray beter dan zalf of gel?

In drie door de fabrikant uitgevoerde registratieonderzoeken werd een statistisch significant groter behandelingsucces gevonden voor calcipotriol/betamethason schuimspray ten opzichte van placebo, zalf, en gel.<sup>1 2 3</sup> Het is echter onduidelijk of dit verschil ook klinisch relevant is.

De primaire uitkomstmaat van deze onderzoeken was het percentage patiënten met behandelingsucces. Behandelingsucces werd bepaald aan de hand van de Physicians's Global Assessment-schaal (PGA). In dit onderzoek werd een vijfpuntsschaal gebruikt die varieerde van 0 (geen laesies) tot 4 (ernstige laesies). Van behandelingsucces was sprake als de ernst van de psoriasis, gemeten op de PGA-schaal en beoordeeld door de zorgverlener,

met minimaal 2 punten was verminderd naar 0 of 1 (geen of vrijwel geen laesies). Alleen de vergelijking met placebo werd dubbelblind uitgevoerd. Bij de vergelijkingen met de zalf en de gel waren alleen de onderzoekers geblindeerd. In de onderzoeken werden patiënten vanaf 18 jaar opgenomen met psoriasis vulgaris van tenminste milde ernst (PGA=2).<sup>1 2 3</sup>

## Werkzaamheid uitgedrukt als behandelingsucces

### Registratieonderzoek 1: schuimspray vs. placebo

In het eerste onderzoek werden de patiënten verdeeld in twee groepen en kregen één maal per dag calcipotriol/betamethason schuimspray of basisschuimspray als placebobehandeling (3:1).<sup>1</sup>

Na 4 weken werd bij 53,3% van de patiënten in de calcipotriol/betamethason schuimspraygroep en bij 4,8% van de patiënten in de placebogroep 'behandelingsucces' vastgesteld. Statistische significantie werd vastgesteld aan de hand van een odds ratio van deze primaire uitkomstmaat. De odds ratio was 30,3 (95%BI 9,7 tot 94,3) in het voordeel van de calcipotriol/betamethason schuimspray.<sup>1</sup>

### Registratieonderzoek 2: schuimspray vs. zalf

In het tweede onderzoek werden de patiënten verdeeld in vier groepen en kregen respectievelijk calcipotriol/betamethason schuimspray, calcipotriol/betamethason zalf, of basisschuimspray of basiszalf als placebobehandeling (3:3:1:1).<sup>2</sup> Na 4 weken werd bij 54,6% (77/141) van de patiënten in de calcipotriol/betamethason schuimspraygroep en bij 43% (58/135) van de patiënten in de calcipotriol/betamethason zalfgroep 'behandelingsucces' vastgesteld. Statistische significantie werd vastgesteld aan de hand van een odds ratio van de primaire uitkomstmaat. De odds ratio was 1,7 (1,1 tot 2,8) in het voordeel van de schuimspray in vergelijking met de zalf.<sup>2</sup>

### Registratieonderzoek 3: schuimspray vs. gel

In het derde onderzoek werden de patiënten verdeeld in vier groepen en kregen gedurende 12 weken respectievelijk calcipotriol/betamethason schuimspray, calcipotriol/betamethason gel, of basisschuimspray of basisgel als placebobehandeling (4:4:1:1). De resultaten van de schuimspray werden na vier weken beoordeeld en die van de gel na 8 weken. Dit in verband met de geadviseerde behandelduur van de schuimspray van 4 weken en voor de gel van 8 weken.<sup>3 4 5</sup>

Na 4 weken werd bij 38,3% (aantal patiënten niet vermeld) van de patiënten in de calcipotriol/betamethason schuimspraygroep 'behandelingsucces' vastgesteld. Na 8 weken werd bij 22,5% van de patiënten in de calcipotriol/betamethason gelgroep 'behandelingsucces' vastgesteld. Statistische significantie werd vastgesteld aan de hand van een odds ratio van de primaire uitkomstmaat. De odds ratio was 2,6 (1,5 tot 4,5) in het voordeel van de schuimspray.<sup>3</sup>

## De resultaten naast elkaar

**Tabel 1. 'Behandelsucces'\* calcipotriol/betamethason in verschillende toedieningsvormen.**

	Behandel-succes schuimspray	Behandel-succes controle	OR (95%BI)
Schuimspray vs. zalf <sup>2</sup>	54,6%	43%	1,7 (1,1 tot 2,8)
Schuimspray vs. gel <sup>3</sup>	38,3%	22,5%	2,6 (1,5 tot 4,5)

OR odds ratio. 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval. \*Behandelsucces: proportie patiënten met daling PGA naar 0 of 1 (geen of vrijwel geen laesies, met een verbetering van minimaal 2 punten), na 4 weken (na 8 weken voor de gel)

## Beperkingen van het onderzoek

### Gekozen uitkomstmaat

In de registratieonderzoeken naar Enstilar<sup>®</sup> werd de PGA gekozen als primaire uitkomstmaat.

Eén van de nadelen van de PGA is dat de resultaten van verschillende onderzoeken niet altijd te vergelijken zijn. In de registratieonderzoeken van Enstilar<sup>®</sup> wordt een vijfpuntsschaal gebruikt, maar er bestaan ook PGA-schalen die zes tot tien punten aanhouden.<sup>6</sup>

Door de uitkomstmaat weer te geven als behandel-succes, is het resultaat ook afhankelijk van de uitgangswaarde van de PGA aan het begin van het onderzoek. In het registratieonderzoek waarin de schuimspray werd vergeleken met de gel werden in verhouding meer patiënten opgenomen met een milde vorm van psoriasis (PGA = 2).<sup>3</sup> Deze subgroep moest na behandeling een PGA van 0 bereiken om van behandel-succes te kunnen spreken. Dit zou kunnen verklaren dat in dit onderzoek een lager succespercentage werd behaald. De resultaten van de twee vergelijkende onderzoeken zijn hierdoor onderling dan ook niet goed te vergelijken.<sup>2,3</sup>

### Odds ratio geeft overschatting effect

Wanneer in het registratieonderzoek naar Enstilar<sup>®</sup> ten opzichte van calcipotriol/betamethason zalf een relatief risico zou zijn berekend, was het verschil mogelijk kleiner en niet meer statistisch significant. De statistische significantie werd in deze onderzoeken echter bepaald met behulp van een odds ratio. Dit is geen gebruikelijke maat in gerandomiseerd onderzoek. De odds ratio benadert de waarde van het relatieve risico wanneer het risico op het eindpunt in de onderzochte populatie klein is. Is dit niet het geval, zoals in de registratieonderzoeken naar Enstilar<sup>®</sup>, dan geeft een odds ratio meestal een overschatting van het relatieve risico.<sup>7</sup>

### Onderzoek kort en onvolledig

De registratieonderzoeken hebben een relatief korte duur waardoor conclusies over werkzaamheid op langere termijn niet zijn te trekken. Ook over de werkzaamheid op de behaarde hoofdhuid ten opzichte van de zalf en de gel zijn geen conclusies te trekken, omdat de behaarde hoofdhuid niet is onderzocht in de betreffende registratiestudies.<sup>2,3</sup>

## Aanbrengen van de schuimspray

De schuimspray wordt rechtstreeks op de huid aangebracht en is daardoor mogelijk minder nauwkeurig te doseren dan de zalf of de gel. In het onderzoek waarbij de schuimspray werd vergeleken met de gel kan dit tot vertekening van de resultaten hebben geleid. De onderzoekers vermelden niet of de patiënten vooraf een gebruiksinstructie kregen. Na 12 weken was het gemiddelde gebruik per deelnemer 236,4 gram voor de schuimspray en 193,1 gram voor de gel.<sup>3</sup>

In het onderzoek waarin de schuimspray wordt vergeleken met de zalf kregen de patiënten een gebruiksinstructie en werd de eerste dosis onder supervisie aangebracht. De gemiddelde hoeveelheid schuimspray die per week werd gebruikt, was ongeveer gelijk aan die van de zalf.<sup>2</sup>

## Werkzaamheid op secundaire uitkomstmaten

In de twee registratiestudies waarin de schuimspray werd vergeleken met calcipotriol/betamethason zalf of gel werden verschillende secundaire uitkomstmaten onderzocht. In de vergelijking tussen de schuimspray en de zalf werd na 4 weken een klein statistisch significant verschil in mPASI-score gevonden van 0,6 (95%BI 0,2 tot 1,1) in het voordeel van de schuimspray.<sup>2</sup> Dit kleine verschil is niet klinisch relevant.

In het onderzoek waarin de schuimspray werd vergeleken met de gel was het verschil in mPASI-score na respectievelijk 4 en 8 weken 0,6 (0,1 tot 1,1). Dit verschil is eveneens statistisch significant maar niet klinisch relevant. Daarnaast werd in dit onderzoek een statistisch significant verschil gevonden in mPASI75 en de mPASI90 tussen de schuimspray en de gel, in het voordeel van de schuimspray. Na 4 weken was het aantal patiënten met mPASI75 in de schuimspraygroep 52,1% en in de gelgroep 34,6% (OR 2,2 [1,4 tot 3,5]). Voor de mPASI90 was dit respectievelijk 22,2% en 10,7% (OR 2,4 [1,2 tot 4,8]).<sup>3</sup>

## Voor- en nadelen van de schuimspray

### Dosering

De zalf en gel worden gedoseerd in zogenoemde 'finger-tip-units'(FTU) waarbij de hoeveelheid wordt afgemeten aan de lengte van het bovenste kootje van de wijsvinger. 1 FTU is voldoende voor het insmeren van een oppervlak ter grootte van een hand.<sup>8</sup> Bij de schuimspray komt 2 seconden sprayen overeen met 1 FTU.<sup>4</sup> Deze manier van doseren is minder goed controleerbaar en verhoogt het risico op over- of onderdosering.

### Prijs en kosteneffectiviteit

De prijs van de schuimspray is 30% hoger dan de merkloze zalf met calcipotriol/betamethason. Het merkproduct Dovobet<sup>®</sup> zalf heeft geen patentbescherming meer en is door de fabrikant uit de handel genomen. Door de nieuwe toedieningsvorm heeft Enstilar<sup>®</sup> deze patentbescherming nog wel, en dus zijn er voor dit product nog geen goedkopere generieke varianten beschikbaar (tabel 2).<sup>9</sup> De combinatie calcipotriol/betamethason werd in 2017 door ongeveer 65.000 patiënten gebruikt.<sup>10</sup>

### Gebruiksgemak voor de patiënt?

Schuimsprays worden in de dermatologie tot nu toe beperkt toegepast. Er is slechts één ander product in de handel, namelijk clobetasol schuimspray (Clarelux®). Als mogelijke voordelen van schuimspray worden genoemd: het is cosmetisch aantrekkelijk en patiëntvriendelijk. Er zijn echter ook nadelen. Bij de schuimspray kan een deel ook naast de huid terecht komen, in de lucht (inademing) en op de grond. Op de grond veroorzaakt de schuimspray gladheid op gladde ondergronden.

### Kwaliteit van leven niet beter

Er is geen onderzoek gepubliceerd over het verschil in de kwaliteit van leven bij gebruik van de schuimspray ten opzichte van de zalf. In de registratiestudie waarbij de schuimspray werd vergeleken met de gel werd ook de kwaliteit van leven als uitkomstmaat meegenomen.<sup>11</sup>

<sup>3</sup> Na 4 weken werden er op verschillende gevalideerde vragenlijsten kleine statistisch significante verschillen gevonden in het voordeel van de schuimspray. Na 8 en 12 weken waren deze verschillen niet meer statistisch significant, met uitzondering van het verschil op de 'dermatology quality of life' (DLQI) na 12 weken. Het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering op de DLQI-vragenlijst verschilde niet statistisch significant.<sup>11</sup>

### Werkingsmechanisme calcipotriol/betamethason

#### Werking op celniveau

Betamethason is een sterk werkend (klasse 3) corticosteroid. Calcipotriol is een synthetisch vitamine D<sub>3</sub>-derivaat. Bij psoriasis werken vitamine D en zijn analogen hoofdzakelijk door de celdeling van keratinocyten te remmen en de differentiatie van keratinocyten te bevorderen. De corticosteroiden onderdrukken het immuunsysteem, met name pro-inflammatoire cytokinen en chemokinen, waardoor activering van de T-cel wordt geremd.<sup>4 12 13</sup>

#### Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn in alle drie studies vergelijkbaar voor schuimspray, zalf en gel. Het is echter onduidelijk of deze onderzoeken voldoende power hadden om verschillen in bijwerkingen aan te kunnen tonen.<sup>1 2 3</sup>

Volgens de productinformatie komen de volgende bijwerkingen soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ) voor: folliculitis, overgevoeligheid, hypercalciëmie, hypopigmentatie van de huid, jeuk en irritatie op de toedieningsplaats. Bij stoppen kan de psoriasis weer opvlammen.<sup>4</sup>

Bijwerkingen specifiek voor calcipotriol zijn: reacties op de toedieningsplaats zoals, jeuk, huidirritatie, branderig en prikkelend gevoel, droge huid, erytheem, huiduitslag, dermatitis, verergering van de psoriasis, lichtgevoeligheid en overgevoeligheidsreacties. In zeldzame gevallen komt voor: angio-oedeem, gezichtsoedeem, hypercalciëmie of hypercalciurie.<sup>4</sup>

Bijwerkingen specifiek voor betamethason zijn: huidatrofie, teleangiëctasieën, striae, folliculitis, hypertrichose, periorale dermatitis, allergische contactdermatitis,

depigmentatie en colloid milia (degeneratie van de huid), gegeneraliseerde psoriasis pustulosa. Bij langdurige behandeling op grotere huidoppervlakken of onder occlusie (onder plastic of in huidplooiën) kunnen ook systemische bijwerkingen ontstaan zoals onderdrukking van de bijnierschors, ontwikkelen van staar, infecties, effect op de glykemische controle van diabetes mellitus of een verhoogde intra-oculaire druk.<sup>4</sup>

### PASI of PGA in klinische studies?

Het EMA adviseert zowel de PASI als de PGA te gebruiken in registratieonderzoek van geneesmiddelen bij psoriasis. De auteurs van een systematisch literatuuroverzicht dat de uitkomstmaten PASI en PGA vergelijkt, concluderen dat het toepassen van beide meetmethoden in één studie overbodig is.<sup>6</sup> De PGA correleert namelijk goed met de PASI (in de vorm van PASI75). Voor gebruik in klinische studies wordt de PASI aangeraden, omdat deze beter is gevalideerd en gedetailleerder is. De PGA neemt bijvoorbeeld de grootte van het aangedane huidoppervlak niet mee. De PASI heeft een grotere sensitiviteit dan de PGA en maakt de resultaten beter kwantificeerbaar. Nadeel van de PASI is dat bij de berekening een formule wordt gebruikt die niet-lineaire resultaten geeft. Bij milde tot matige psoriasis kan een 10% toename in het aangedane lichaamsoppervlak een verdubbeling van de PASI geven.<sup>6</sup> In de onderzoeken naar de schuimspray wordt de mPASI als secundaire uitkomstmaat gebruikt.<sup>1 2 3</sup> Deze heeft dezelfde scoreverdeling als de PASI, omdat het aangedane huidoppervlak in de formule wordt ingevuld als percentage. Ook zonder dat de behaarde hoofdhuid wordt meegenomen, blijft het minimum aangedane huidoppervlak 0% en het maximum 100%.

### Calcipotriol/betamethason in de richtlijnen

#### NHG-Standaard Psoriasis

In de behandelrichtlijn voor huisartsen, de NHG-Standaard Psoriasis uit 2014, staan als behandelmogelijkheden alleen middelen voor lokale behandeling van de huid vermeld. De eerste stap zijn corticosteroiden lokaal. De tweede stap is corticosteroiden samen met vitamine D-preparaten zoals calcipotriol. De middelen kunnen apart of in een toedieningsvorm samen worden gebruikt. Wanneer met lokale behandeling volgens stappenplan onvoldoende resultaat wordt bereikt, is verwijzing naar de tweede lijn aangewezen. In de tweede lijn kan worden begonnen met systemische therapie.<sup>14</sup>

### Details van de registratieonderzoeken

#### Leonardi et al 2015<sup>1</sup>

**Onderzoeksnaam:** PSO-FAST (acroniem niet uitgelegd)

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra in de Verenigde Staten.

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door LEO Pharma (producent Enstilar®)



**Belangenverstrengeling:** 8 van de 8 auteurs  
**Primaire uitkomstmaat:** percentage patiënten dat na 4 weken een PGA-score van 0 of 1 had (geen tot vrijwel geen laesies)

**Powerberekening:** niet vermeld

**Insluitingscriteria:** leeftijd  $\geq$  18 jaar en milde psoriasis (gedefinieerd als PASI  $>$  2 en PGA  $>$  2, en psoriasis op 2-30 % van het lichaamsoppervlak)

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** gebruik van andere antipsoriasismiddelen na een vastgestelde periode vóór randomisatie, andere huidziekten of lever- of nierfunctiestoornissen

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat' met 'last observation carried forward'

**Onderzoeksduur:** 4 weken

**Randomisatie:** via een 'central interactive web based interactive response system'

**Aantal patiënten:** 426 patiënten geïncludeerd, 323 in de calcipotriol/betamethason schuimspray-groep, 103 in de schuimspray-placebogroep. Respectievelijk 10 en 4 patiënten vielen uit

**Patiëntenkenmerken:** de mediane leeftijd was 51 jaar en de gemiddelde PASI score 7,5

**Trialregistratienummer:** NCT01866163

### Koo et al 2016<sup>2</sup>

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd enkelblind (onderzoekers) placebogecontroleerd fase 2-onderzoek uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra in de Verenigde Staten

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door LEO Pharma (producent Enstilar®)

**Belangenverstrengeling:** 7 van de 7 auteurs

**Primaire uitkomstmaat:** percentage patiënten dat na 4 weken een PGA-score van 0 of 1 had (geen tot vrijwel geen laesies)

**Powerberekening:** niet vermeld

**Insluitingscriteria:** leeftijd  $\geq$  18 jaar en milde psoriasis (gedefinieerd als PASI  $\geq$  2 en PGA  $>$  2, en psoriasis op 2-30 % van het lichaamsoppervlak)

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** gebruik van andere antipsoriasismiddelen na een vastgestelde periode vóór randomisatie, andere huidziekten of lever- of nierfunctiestoornissen

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat' met 'last observation carried forward'

**Onderzoeksduur:** 4 weken

**Randomisatie:** via een 'central interactive web based interactive response system'

**Aantal patiënten:** er werden 376 patiënten geïncludeerd: 141 in de schuimspray-groep, 135 in de zalf-groep, 49 in de schuimspray-placebogroep en 51 in de zalf-placebogroep. Er waren respectievelijk 6, 8, 2 en 3 uitvallers. De meest voorkomende reden was 'lost to follow up'.

**Patiëntenkenmerken:** De mediane leeftijd was 51 jaar. De mPASI-score was respectievelijk 7, 6,7, 6,6 en 6,6

**Trialregistratienummer:** NCT01536886

### Paul et al 2017<sup>3</sup>

**Onderzoeksnaam:** PSO-ABLE (acroniem niet uitgelegd)

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd enkelblind (onderzoekers) placebogecontroleerd fase 3-onderzoek uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra in de Verenigde Staten en Frankrijk

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door LEO Pharma (producent Enstilar®)

**Belangenverstrengeling:** 7 van de 7 auteurs

**Primaire uitkomstmaat:** percentage patiënten dat na 4 weken een PGA-score van 0 of 1 had (geen tot vrijwel geen laesies)

**Powerberekening:** niet vermeld.

**Insluitingscriteria:** leeftijd  $\geq$  18 jaar en milde tot ernstige psoriasis (gedefinieerd als PASI  $>$  2 en PGA  $>$  2, en psoriasis op 2-30 % van het lichaamsoppervlak)

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** gebruik van andere antipsoriasismiddelen na een vastgestelde periode vóór randomisatie, andere huidziekten of lever- of nierfunctiestoornissen

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat' met 'last observation carried forward'

**Onderzoeksduur:** 12 weken. Na 4 weken beoordeling in de schuimspray-groep en na 8 weken beoordeling in de gel-groep

**Randomisatie:** via een 'central interactive web based interactive response system'

**Aantal patiënten:** 463 patiënten geïncludeerd, 185 in de calcipotriol/betamethason schuimspray-groep, 188 in de calcipotriol/betamethason gel-groep, 47 in de schuimspray-placebogroep, 43 in de gel-placebogroep. Uitvallers respectievelijk 10, 14, 9 en 14

**Patiëntenkenmerken:** de gemiddelde leeftijd was 54 jaar en de gemiddelde PASI score was 7

**Trialregistratienummer:** NCT02132936

**Tabel 2. Prijzen\* combinatiepreparaten met calcipotriol/betamethason**

Merknaam®	Toedieningsvorm	Kosten per 30 gram** (€)
Enstilar	schuimspray	22,04
Dovobet	gel	20,83
Dovobet	zalf	uit de handel
Merkloos	zalf	15,68

\* Prijzen gebaseerd op de G-standaard van de KNMP van augustus 2019. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten. \*\* 1 g = 1 defined daily dose (DDD). 30 g is daarmee de standaardhoeveelheid voor 30 dagen.

### Literatuurreferenties

- Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P, Pariser D, Xu Z, Olesen M, Østerdal ML, Stein Gold L. Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients With Psoriasis Vulgaris—a Randomized Phase III Study (PSO-FAST). *J Drugs Dermatol.* 2015 Dec;14(12):1468-77.

2. Koo J, Tying S, Werschler WP, Bruce S, Olesen M, Villumsen J, J Bagel J. Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris – A randomized phase II study. *J Dermatolog Treat*, 2016; 27(2): 120–7.
3. Paul C, Stein Gold L, Cambazard F, Kalb RE, Lowson D, Bang B, Griffiths CE. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jan;31(1):119–126.
4. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Productinformatie Enstilar®. Via: [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl).
5. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Productinformatie Dovobet®. Via: [www.geneesmiddeleninformatiebank.nl](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl).
6. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Mar;66(3):369-75.
7. Michiels B. Relatief risico versus odds ratio. *Minerva* 2014; 13 (6): 77. Via: <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/15>.
8. Mekkes JR. Finger Tip Unit (FTU). 2018 Via: <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ftxt/finger-tip-unit.htm>
9. Z-Index. G-Standaard. Via: KNMP-Kennisbank. KNMP, augustus 2019.
10. Zorginstituut Nederland (GIPdatabank.nl). Aantal gebruikers -2017 van calcipotriol/betamethason. Raming voor de totale Zvw-populatie 2017. Via: [https://www.gipdatabank.nl/databank#/g//B\\_01-basis/gebr/D05AX](https://www.gipdatabank.nl/databank#/g//B_01-basis/gebr/D05AX)
11. Griffiths EMG, Stein Gold L, Cambazard F, Kalb RE, Lowson D, Møller A, et al. Greater improvement in quality of life outcomes in patients using fixed-combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam versus gel: results from the PSO-ABLE study. *Eur J Dermatol*. 2018;28(3):356-63.
12. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2019. Via: <https://www.knmp.nl/producten/knmp-kennisbank>.
13. Goodman&Gilman's The pharmacological basis of therapeutics 13th edition. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. New York: Mc Graw Hill Medical, 2018.
14. Van Peet PG, Spuls PhI, Ek JW, Lantinga H, Lecluse LLA, Oosting AJ, Visser HS, Burgers JS, Geijer RMM, Kolnaar BGM, Eizenga WH. NHG-Standaard Psoriasis(derde herziening). *Huisarts Wet*. 2014;57(3):128-35.

## GEACCREDITEERDE NASCHOLING

Het Geneesmiddelenbulletin biedt geaccrediteerde CME-toetsen bij artikelen in samenwerking met het NTVG.

- Voor artsen en apothekers.
- Nascholen wanneer u dat wilt!
- Automatische deelnameverwerking (GAIA/PE-online).

De volgende geaccrediteerde CME-toetsen zijn beschikbaar:

CME-toets	link	editie
Nauwelijks meerwaarde opioïden bij chronische pijn	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268722">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268722</a>	2019;53(8):69-73
Gezondheidsapps voor natuurlijke anticonceptie: oude wijn in nieuwe zakken	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268672">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268672</a>	2019;53(6-7):61-65
Hormonale anticonceptie geen oorzaak van depressie?	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268572">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268572</a>	2019;53(5):54-60
Ribociclib bij borstkanker	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268415">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268415</a>	2019;53(3):25-31
Klinische relevantie van onderzoeksuitkomsten	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268061">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268061</a>	2019;53(1):1-11
Foamverband bij chronisch complexe wonden	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268022">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268022</a>	2018;52(11-12):97-102
Kinkhoestvaccinatie voor zwangere vrouwen	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267809">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267809</a>	2018;52(10):81-88
Recent onderzoek naar Rivaroxaban	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267525">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267525</a>	2018;52(7-8):57-59
NSAID's bij kinderen	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267309">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267309</a>	2018;52(6):49-56
Misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267131">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267131</a>	2018;52(4):27-33
Spiralen met levonorgestrel	<a href="https://www.ntvg.nl/academie/cme/1266579">https://www.ntvg.nl/academie/cme/1266579</a>	2017;51(11):87-90

U moet zich eenmalig registreren op NTVG Online. Dit kan zowel met als zonder NTVG-abonnement.

- De CME-toetsen zijn 2 jaar na online zetten op de NTVG website geldig.
- In die tijd zijn ze ook gratis voor iedereen met een account op de NTVG website (ook zonder BIG-registratie). Het maken van een account op de NTVG website is gratis.
- De accreditatiepunten veranderen helaas niet nadat een toets is aangepast (bij fout in antwoordmodel of vraag o.i.d.), dan dient de toets dus nog een keer te worden gemaakt.

## NIEUWE APP



**DOWNLOAD  
DE GE-BU APP!**



Android



iOS



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

### Redactieteam

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr CA van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van  
het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 – 282 33 60  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629