

Topische behandelingen voor psoriasis van de hoofdhuid

Referentie

Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, et al. Topical treatments for scalp psoriasis. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD009687.pub2

Duiding

Jo Lambert, Vakgroep Dermatologie, UGent

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit en de veiligheid van topische behandelingen voor psoriasis van de hoofdhuid?

Achtergrond

Bijna 80% van de patiënten met psoriasis heeft letsels ter hoogte van de schedel (1). Omdat deze rode, schilferende letsels moeilijk met kleding verborgen kunnen worden en vaak ook jeukerig zijn, is de kans op psychosociale problemen groot (2,3). Ondanks de moeilijke toegang door de beharing blijven topische middelen de eerste keuze (4,5). Corticosteroïden, vitamine D-analogen, teerpreparaten, dithranol, salicylzuur kunnen zowel in een short-contact- (shampoo) als in een leave-on- (lotion, gel, crème) vehikel toegediend worden. Aangezien psoriasis een chronische huidaandoening is, is het van belang te weten welk geneesmiddel het meest effectief en veilig is.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS; tot augustus 2015
- ISRCTN-, US National Institutes of Health Ongoing Trials-, Australian New Zealand Clinical Trials-, World Health Organization International Clinical Trials-, EU Clinical Trials register; tot september 2015
- literatuurlijsten van gevonden studies
- abstracts van internationale congressen over psoriasis
- ongepubliceerde studiegegevens via rechtstreeks contact met onderzoekers en sponsors
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 59 gerandomiseerde gecontroleerde studies met parallelle groepen, cross-over of **within subject design**; die voor de behandeling van psoriasis van de hoofdhuid gelijk welk actief product en vehikel op gelijk welke manier vergelijken; men vergeleek corticosteroïden, vitamine D-analogen (calcipotriol), combinatie van corticosteroïden en vitamine D-analogen, corticosteroïden plus salicylzuur, teerproducten, andere combinatieproducten met dithranol, kokosnootolie, ureum of salicylzuur, ciclopirox olamine, tacrolimus en cocois.

Bestudeerde populatie

- 11 561 patiënten van alle leeftijden met de diagnose van psoriasis van de hoofdhuid volgens klinische bevindingen of resultaten van biopsie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: vermindering van de ernst van psoriasis door de arts ingeschat (op basis van **Investigator's Global Assessment (IGA)**), verbetering van levenskwaliteit, behandelingsstop wegens ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten: subjectieve vermindering van de ernst van psoriasis (op basis van **Patient's Global Assessment (PGA)**), mineure ongewenste effecten waarvoor de behandeling niet onderbroken moest worden, ziektevrije tijd of duur van respons.

Resultaten

- meer volledige klaring volgens IGA met corticosteroïden versus vitamine D (RR 1,82 met 95% BI van 1,52 tot 2,18; N=4 studies), met combinatie corticosteroïden + vitamine D versus corticosteroïden in monotherapie (RR 1,22 met 95% BI van 1,08 tot 1,36; N=4 studies) of vitamine D in monotherapie (RR 2,28 met 95% BI van 1,87 tot 2,78; N=4 studies)
- meer respons volgens IGA met corticosteroïden versus vitamine D (RR 2,09 met 95% BI van 1,80 tot 2,41; N=3 studies), met combinatie corticosteroïden + vitamine D versus corticosteroïden in monotherapie (RR 1,15 met 95% BI van 1,06 tot 1,25; N=3 studies) of vitamine D in monotherapie (RR 2,31 met 95% BI van 1,75 tot 3,04; N=4 studies)
- onvoldoende gegevens beschikbaar over levenskwaliteit
- minder behandelingsstop wegens ongewenste effecten met corticosteroïden versus vitamine D (RR 0,22 met 95% BI van 0,11 tot 0,42; N=4 studies), met combinatie corticosteroïden + vitamine D versus vitamine D in monotherapie (RR 0,19 met 95% BI van 0,11 tot 0,36; N=3 studies)
- meer respons volgens PGA met corticosteroïden versus vitamine D (RR 1,48 met 95% BI van 1,28 tot 1,72; N=3 studies), met combinatie corticosteroïden + vitamine D versus corticosteroïden in monotherapie (RR 1,13 met 95% BI van 1,06 tot 1,20; N=2 studies) of vitamine D in monotherapie (RR 1,76 met 95% BI van 1,46 tot 2,12; N=4 studies)
- frequente ongewenste effecten voor deze drie interventies waren lokale irritatie, pijn en folliculitis
- zowel corticosteroïden en vitamine D in monotherapie als de combinatie corticosteroïden + vitamine D waren effectiever dan vehikel
- geen verschil in effectiviteit tussen matig, sterk en zeer sterk werkzame corticosteroïden
- geen evaluatie mogelijk van het effect van salicylzuur, teerproducten, dithranol of andere topische behandelingen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel de combinatie van corticosteroïden en vitamine D als corticosteroïden in monotherapie effectiever en veiliger waren dan vitamine D in monotherapie. Gezien het gelijkaardige veiligheidsprofiel en het slechts geringe voordeel van de combinatie versus corticosteroïden in monotherapie besluiten ze dat een topisch corticosteroïd in monotherapie zeker aanvaardbaar is als kortetermijnbehandeling van psoriasis van de hoofdhuid. Verdere RCT's zouden moeten onderzoeken of specifieke behandelingen de levenskwaliteit van patiënten verbeteren. Ook een evaluatie op lange termijn (6-12 maanden) is noodzakelijk.

Financiering van de studie

The National Institute for Health Research (NIHR), UK.

Belangenconflicten van de auteurs

Op één na hadden alle auteurs banden met één of meerdere farmaceutische firma's.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is van goede methodologische kwaliteit. Men zocht in veel verschillende databanken naar gepubliceerde studies. Ook niet-gepubliceerde studieresultaten werden opgespoord. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies volgens vooraf vastgelegde criteria. Er waren geen exclusiecriteria wat de grote klinische heterogeniteit in patiëntenpopulaties, dosissen van actieve producten en types van vehikels verklaart. Ook de extractie van gegevens gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers en bij discussie werd een derde onderzoeker geraadpleegd. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies was zwak. Slechts 19% beschreef de randomisatiemethode en slechts 7% gaf voldoende informatie over **concealment of allocation**. Globaal genomen was er dus een hoog risico op **allocation bias** in de geïncludeerde studies. Van de 33 (56%) dubbelblind uitgevoerde onderzoeken waren er slechts 7 die duidelijk beschreven hoe ze patiënten en effectbeoordelaars geblindeerd hadden. Daarnaast was er een hoog risico op rapporteringsbias in verschillende studies en slechts 14 studies deden een intention to treat analyse. In sensitiviteitsanalyses bleek de invloed van afwezigheid van intention to treat de resultaten echter weinig te beïnvloeden. Dertig studies (ongeveer 50%) werden uitgevoerd of gesponsord door de producent van de studiemedicatie.

Interpretatie van de resultaten

Men groepeerde de 59 geïncludeerde studies in 11 head-to-head-vergelijkingen en 4 vehikel-gecontroleerde vergelijkingen. De beoordeling van effectiviteit was niet verschillend tussen patiënten en onderzoekers. De mediane duur van de studies was slechts 4 weken. Geen enkele studie onderzocht het effect op herval en uit de vier studies die levenskwaliteit als uitkomstmaat onderzochten, kon men geen onderbouwde conclusies trekken.

Corticosteroiden en vitamine D, zowel in mono- als in combinatietherapie waren effectiever dan hun vehikel in het verminderen en het doen verdwijnen van psoriasis van de hoofdhuid. (Zeer) sterk werkzame corticosteroiden waren effectiever dan vitamine D in het verminderen en het doen verdwijnen van psoriasis van de hoofdhuid. De NNT bedroeg respectievelijk 4 (95% BI van 4 tot 5) voor het verminderen en 8 (95% BI van 7 tot 11) voor het doen verdwijnen. Het bijkomende voordeel van een combinatie corticosteroid + vitamine D was klinisch niet relevant. Vandaar dat de auteurs terecht besluiten dat een corticosteroid als monotherapie zeker aanvaardbaar is. In twee studies zag men geen verschil in effectiviteit tussen sterk werkzame en zeer sterk werkzame corticosteroiden. Voor andere actieve producten waren er te weinig vergelijkende gegevens om iets over hun effectiviteit te kunnen besluiten. Dit geldt zeker voor oudere producten zoals teer.

In het algemeen reageert de behaarde hoofdhuid slecht op een topische behandeling, niet zozeer omdat het actief geneesmiddel moeilijker de huid binnendringt, maar eerder door een lage therapietrouw (6). Topica zijn op die plaats immers soms moeilijk aan te brengen en cosmetisch niet altijd aanvaardbaar (7). Selectie van het juiste vehikel is daarom van het allergrootste belang. Crèmes en zalven zijn knoeierig en moeilijk tot bij de hoofdhuid te krijgen. Nieuwere vehikels zoals shampoos, sprays en schuimen zouden meer geschikt kunnen zijn voor gebruik op de schedel. Er waren jammer genoeg weinig gegevens over vergelijkingen tussen vehikels in deze systematische review. Verder onderzoek zal dus ook de tolerantie van patiënten voor topische preparaten (geur, kleverigheid) moeten evalueren omdat dit een belangrijke impact op de levenskwaliteit kan hebben.

Corticosteroiden, vitamine D en de combinatie verschilden niet met vehikel in ongewenste effecten (huidirritatie, branderig gevoel, folliculitis). Er waren wel minder ongewenste effecten en er was ook minder medicatiestop wegens ongewenste effecten met corticosteroiden dan met vitamine D. Tussen sterk werkzame en zeer sterk werkzame corticosteroiden waren er geen verschillen in ongewenste effecten. De invloed van het vehikel op het veiligheidsprofiel is niet duidelijk door een tekort aan gegevens.

Er gebeurt momenteel onderzoek naar nieuwe en meer doeltreffende topische agentia voor korte- en langetermijngebruik met minder ongewenste effecten. We evolueren naar agentia die meer selectieve pathogenetische doelwitten blokkeren, zonder dat ze de bijwerkingen van langdurig corticosteroidgebruik hebben. Er moeten echter nog veel gegevens verzameld worden over hun

doeltreffendheid, veiligheid alsook over hun eventuele superioriteit. Ook de hogere kostprijs van dergelijke nieuwe behandelingen zal afgewogen moeten worden ten opzichte van de bestaande middelen (8).

Besluit van Minerva

Deze goed uitgevoerde systematische review en meta-analyse toont aan dat het gebruik van (zeer) sterk werkzame corticosteroiden effectiever en veiliger is dan vitamine D-analogen voor de topische behandeling van psoriasis van de hoofdhuid. Een combinatie van corticosteroiden en vitamine D-analogen heeft geen duidelijke klinisch relevante meerwaarde. Voor andere topische behandelingen bestaat er weinig evidentie. Goed opgezette studies op lange termijn zijn nodig om het effect op herhalpreventie en levenskwaliteit en de veiligheid van corticosteroiden met verschillende sterktes in combinatie met verschillende types vehikels te onderzoeken.

Voor de praktijk

De Duodecimrichtlijn en de NHG-Standaard (4,5) bevelen aan om psoriasis van de hoofdhuid op regelmatige basis (één tot meermaals per week) te behandelen met koolteershampoo omwille van het gunstige effect op de huid (minder schilfering, versterking barrièrefunctie, hydratatie en minder irritatie). De werkzaamheid van koolteershampoo voor psoriasis op de hoofdhuid is echter niet onderbouwd (9). Bovendien kunnen ongewenste effecten zoals irritatie en fotosensibiliteit optreden. Er bestaat bovendien terughoudendheid voor het gebruik van dit preparaat omdat er nog steeds onduidelijkheid bestaat over een eventueel carcinogeen effect. Koolteerpreparaten mogen zeker niet op beschadigde huid worden aangebracht (10). Dikke schilferlagen kunnen ook met salicylzuur-10%-crème of -zalf verweekt worden. Minstens één uur na het spoelen kan een lokale medicamenteuze behandeling aangebracht worden. De NHG-Standaard stelt hiervoor een stappenplan voor (5): een sterk werkzaam corticosteroid eenmaal per dag gedurende 4 weken; bij onvoldoende effect, een sterk werkzaam corticosteroid combineren met vitamine D gedurende 4 weken; bij onvoldoende effect, een zeer sterk werkzaam corticosteroid of een sterk werkzaam corticosteroid onder occlusie gedurende 4 weken. Wanneer het topische gebruik van een corticosteroid na 4 weken voldoende resultaat heeft opgeleverd, moet men de behandeling beperken tot een intermitterende behandeling. De huidige systematische review stelt deze aanbeveling niet in vraag.

Referenties

1. van de Kerkhof PC, Steegers-Theunissen RP, Kuipers MV. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis. *Dermatology* 1998;197:31-6.
2. van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology* 1998;197:326-34.
3. Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol* 1993;32:587-91. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1993.tb05031.x
4. Psoriasis. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 13/01/2014. Laatste contextuele review: 23/12/2015.
5. Van Peet PG, Spuls Ph, Ek JW, et al. NHG-Standaard Psoriasis (derde herziening). *Huisarts Wet* 2014;57:128-35.
6. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, et al. EUROPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006;155:729-36. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07405.x
7. Chan CS, Voorhees AS, Lebwohl MG, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:962-71. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.11.890
8. Rafael A, Torres T. Topical therapy for psoriasis : a promising future. Focus on JAK and phosphodiesterase-4 inhibitors. *Eur J Dermatol* 2016;26:3-8. DOI: 10.1684/ejd.2015.2663
9. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol*. 2013 May;168:954-67. DOI: 10.1111/bjd.12276
10. Aanpak van plaque psoriasis. *Folia Pharmacotherapeutica* 2006;33:46-50.