



Werkzaamheid van minoxidil en 5 alfa-reductase-inhibitoren in de behandeling van androgene alopecia bij mannelijke patiënten?

Referentie

Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA.
Relative efficacy of minoxidil and the 5-alpha-reductase inhibitors in androgenetic alopecia treatment of male patients: a network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2022;158:266-74. DOI 10.1001/jamadermatol.2021.5743

Duiding

Couty Madelène, assistante en médecine générale, UCLouvain ; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale. Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van minoxidil, dutasteride en finasteride, topisch of oraal, in de behandeling van androgene alopecia bij mannelijke patiënten?

Achtergrond

Alopecia androgenica is een fysiologisch verouderingsproces bij alle mensen (1). De snelheid van dat proces hangt af van de genetische aanleg van het individu. Dit proces wordt echter ook beïnvloed door androgenen: terwijl geslachtshormonen de haargroei in het hele lichaam stimuleren, doen ze ook de haarfollikels op de hoofdhuid verdwijnen. Het mechanisme wordt niet goed begrepen, maar androgene alopecia zou kunnen worden behandeld via inhibitie van de androgenen met onder meer het enzym 5-alfa-reductase. Finasteride en dutasteride zijn geneesmiddelen die ageren op dit enzym. Een andere molecule (geen inhibitor) die haaruitval voorkomt, is minoxidil. Gegevens in de literatuur over de werkzaamheid van deze drie geneesmiddelen, zowel in orale als in topische vorm, al dan niet in combinatie, en de veiligheid ervan op lange termijn worden nog steeds betwist (1-4). Een nieuwe systematische review werd nuttig geacht (5).

Samenvatting

Systematische review met netwerkmeta-analyses van RCT's.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - observationele en gerandomiseerde studies
 - studies in het Engels
- exclusiecriteria:
 - andere talen dan Engels
 - artikels waarin alleen ongewenste effecten of psychologische effecten of nieuwe formuleringen worden geanalyseerd
 - studies bij vrouwen

- er werden 848 studies gevonden, waarvan 23 geselecteerd: 2 observationele studies (één arm) en 21 RCT's; van de 23 studies werden 15 behandelingsregimes geïdentificeerd: 0,02-0,1 of 0,5 mg/dag oraal dutasteride; 0,2-1 of 5 mg/dag oraal finasteride; 1% topisch finasteride; 0,25 of 5 mg/dag oraal minoxidil; 0,1%-1%-2%-3% of 5% topisch minoxidil; en ten slotte placebo of vehikel die in de analyses tot 1 groep (dit wil zeggen de controlegroep)- gepoold werden.

Bestudeerde populatie

- mannelijke patiënten
- gemiddelde leeftijd: 22,8 tot 41,8 jaar.

Uitkomstmeting

Vier eindpunten:

- toename van het totale aantal haren na 24 weken behandeling
- toename van het aantal terminale haren* na 24 weken behandeling
- toename van het totale aantal haren na 48 weken behandeling
- toename van het aantal terminale haren na 48 weken behandeling.

Resultaten

- de grootste toename van het totale aantal haren na 24 weken werd bereikt met 0,5 mg/dag dutasteride, dat significant doeltreffender was dan:
 - finasteride 1 mg/dag (MD van 7,1 haren/cm² met 95% BI 5,1 tot 9,3 haren/cm²)
 - minoxidil 0,25 mg/dag (MD van 23,7 haren/cm² met 95% BI van 9,5 tot 38,0 haren/cm²)
 - minoxidil 5 mg/dag (MD van 15,0 haren/cm² met 95% BI van 3,9 tot 26,1 haren/cm²)
 - minoxidil 2%-oplossing (MD van 8,5 haren/cm² met 95% BI 4,8-12,3 haren/cm²)
 - laag niveau van bewijs
- de grootste toename van het aantal terminale haren na 24 weken werd waargenomen met 5 mg/dag minoxidil, dat significant doeltreffender was dan:
 - oraal minoxidil 0,25 mg/dag (MD van 43,6 haren/cm² met 95% BI 29,7-57,7 haren/cm²)
 - topisch minoxidil :
 - 2% (MD van 29,3 haren/cm² met 95% BI van 21,1 tot 37,5 haren/cm²)
 - 5% (MD van 29,8 haren/cm² met 95% BI van 19,7-39,8 haren/cm²)
 - finasteride 1 mg/dag (MD 10,4 haren/cm² met 95% BI 2,2-18,6 haren/cm²)
 - laag niveau van bewijs
- de grootste toename in totale aantal haren na 48 weken werd bekomen met finasteride 5 mg/dag, dat significant doeltreffender was dan:
 - topisch minoxidil 2 % (DM van 20,7 haren/cm² met 95% BI van 9,5 tot 31,9 haren/cm²).
- de grootste toename van het aantal terminale haren na 48 weken was met 1 mg/dag finasteride, dat significant doeltreffender was dan:
 - topisch minoxidil 2% (MD van 32,1 haren/cm² met 95% BI van 23,9 tot 40,3 haren/cm²)
 - topisch minoxidil 5% (MD van 26,2 haren/cm² met 95% BI van 16,2 tot 36,2 haren/cm²).

* ontwikkeld haar, dat langer, steviger, dikker en donkerder is dan vellushaar.

Besluit van de auteurs

Volgens de auteurs wijzen de kernpunten van hun studie erop dat 0,5 mg/dag oraal dutasteride de hoogste waarschijnlijkheid heeft om de meest werkzame behandeling te zijn, gevolgd in volgorde van afnemende werkzaamheid door 5 mg/dag oraal finasteride, 5 mg/dag oraal minoxidil, 1 mg/dag oraal finasteride, 5% topisch minoxidil, 2% topisch minoxidil en 0,25 mg/dag oraal minoxidil. De auteurs besluiten dat naarmate er meer gegevens van vergelijkende studies over de werkzaamheid beschikbaar komen, we een beter beeld zullen krijgen van de relatieve werkzaamheid van verschillende doses 5- α -reductase-inhibitoren en minoxidil. De resultaten van deze meta-analyse dragen bij tot de literatuur

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs volgden de PRISMA-aanbevelingen bij de uitvoering van hun systematische review met meta-analyse. De extractie van de artikels gebeurde door verschillende personen (ten minste twee en in geval van onenigheid, kwam een derde tussenbeide om consensus te bereiken). Ook de criteria voor het excluseren van artikels worden vermeld. We merken enkele tekortkomingen op. Voor het zoeken in de literatuur werd alleen gebruik gemaakt van de zoekmachine PubMed en men zocht alleen naar Engelstalige artikels. Alle andere databanken werden uitgesloten. De zoektermen werden gespecificeerd, maar de zoekstrategie sloot het woord 'vrouw' echter niet uit. De auteurs hebben niet gecontroleerd op publicatiebias, en pasten bijgevolg geen strategie toe om voor dergelijke bias te corrigeren. Nochtans is het risico van deze vorm van bias in deze meta-analyse mogelijk groot. De auteurs volgden de Cochrane-methodologie om het risico van bias in de geselecteerde studies te beoordelen op zes domeinen: 'random sequence generation', 'allocation concealment', 'performance bias', 'detection bias', 'attrition bias', 'reporting bias' en 'andere'. Slechts 5 studies vertoonden geen enkele significante methodologische bias. Voorts verklaren de auteurs dat ze voor elke studiearm de steekproefgrootte overnamen, alsook de resultaten, uitgedrukt in gemiddeld verschil. Ze geven bovendien aan dat het toegekende gewicht van de studies recht evenredig was met de omvang van de steekproef. Ze presenteren hun resultaten als een overzichtelijke Kilim Plot. Voor de beoordeling van de niveaus van bewijskracht gebruikten ze de CINeMA-methode, die gebaseerd is op de GRADE-benadering (6).

De auteurs verrichtten een netwerkmeta-analyse (of gemengde vergelijking), waarbij bepaalde principes moeten worden nageleefd om valide te zijn (7): 1) voer geen 'naïeve' indirecte vergelijking uit, hetgeen hier nochtans gebeurde; 2) homogeniteit, similariteit en consistentie zijn noodzakelijk bij een gemengde vergelijking of bij het poolen van de resultaten van directe en indirecte vergelijkingen. De auteurs maken geen melding van enige beoordeling van of het rekening houden met deze parameters in deze studie. De weinige elementen die we te zien krijgen, stellen ons niet gerust. De methodologische beoordeling van deze netwerkmeta-analyse toont heel wat tekortkomingen; het gebruik van een naïeve indirecte vergelijking kan er overigens alleen maar op wijzen dat deze studie methodologisch niet valide is.

Interpretatie van de resultaten

De bevindingen vertonen statistisch significante resultaten. De geselecteerde eindpunten zijn klinisch relevant, aangezien ze een toename van de beharing en dus een positief effect op alopecia objectiveren. In een supplement verduidelijken de auteurs dat een terminaal haar een diameter heeft van meer dan 60 micrometer en een lengte van meer dan 2 millimeter. Wij kunnen ons moeilijk voorstellen dat een gemiddeld verschil van 7,1 haar/cm² de perceptie van de patiënt van zijn alopecia zou veranderen (reminder: we hebben gemiddeld 250 haren/cm², en we weten ook dat heel wat andere criteria dit aantal beïnvloeden). De auteurs zeggen niet welke waarden moeten worden bereikt om van klinische relevantie te kunnen spreken. De patiëntkenmerken worden niet beschreven en er is geen analyse van de resultaten per subgroep, hetgeen interessant zou zijn geweest voor de clinicus. Ondanks enkele positieve punten verzwakken de methodologische beperkingen de waargenomen resultaten aanzienlijk. Een ander belangrijk punt ten slotte is dat er geen melding wordt gemaakt van criteria om de veiligheid van de moleculen te beoordelen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het Nederlands HuisartsenGenootschap (NHG) beveelt terughoudendheid met geneesmiddelen aan omdat androgene alopecia een verschijnsel is van haarveroudering en omdat de werkzaamheid en veiligheid van de voorgestelde behandelingen op lange termijn beperkt en onbekend zijn (8). Behandeling moet alleen worden aangeboden in gevallen van ernstige psychische nood, vooral bij jonge mannen en vrouwen. Het BCFI wijst erop dat finasteride soms wordt gebruikt in lage doses,

off-label, en als magistrale bereiding in gevallen van androgene alopecia. Men wijst er echter ook op het feit dat producten op basis van finasteride en dutasteride depressieve stoornissen als ongewenst effect hebben en dat de frequentie ervan onbekend is (9). Het tijdschrift *Prescrire* waarschuwt om een condoom te gebruiken in geval van seksueel contact met een zwangere vrouw of een vrouw die mogelijk zwanger is omdat het middel in het sperma terechtkomt en het risico verhoogt van misvormingen aan de geslachtsorganen bij het ongeboren kind (10). Het BCFI vermeldt dat minoxidil in de behandeling van androgene alopecia als topische toepassing wordt voorgesteld (11). Allergische contactdermatitis is mogelijk. Systemische ongewenste effecten zoals hypotensie en tachycardie zijn gemeld. Er zijn ten slotte stabiliteitsproblemen gemeld met magistrale bereidingen op basis van minoxidil.

Besluit van Minerva

De auteurs van deze systematische review met netwerkmeta-analyse concluderen dat we dankzij hun studie een beter beeld krijgen van de relatieve werkzaamheid van verschillende doses 5- α reductase-inhibitoren en minoxidil na 24 en 48 weken bij androgene alopecia. De studie vertoont veel methodologische tekortkomingen. Bovendien helpen de gegevens over de kenmerken van de studiepopulaties, het ontbreken van een drempelwaarde voor de klinische relevantie en het ontbreken van gegevens over de veiligheid van de interventie voor de clinicus en de patiënten niet bij de beslissing om deze middelen wel of niet te gebruiken.

Referenties

1. Gupta AK, Mays RR, Dotzert MS, et al. Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia: a systematic review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:2112-25. DOI: 10.1111/jdv.15081
2. Chen L, Zhang J, Wang H, Chen B. The efficacy and safety of finasteride combined with topical minoxidil for androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg* 2020 Jun;44:962-70. DOI: 10.1007/s00266-020-01621-5.
3. Giordano S, Romeo M, Lankinen P. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: Does it work? Evidence from meta analysis. *J Cosmet Dermatol* 2017;16:374-81. DOI: 10.1111/jocd.12331
4. Zhou Y, Chen C, Qu Q, et al. The effectiveness of combination therapies for androgenetic alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther* 2020;33:e13741. DOI: 10.1111/dth.13741
5. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, Bamimore MA. Relative efficacy of minoxidil and the 5-alpha-reductase inhibitors in androgenetic alopecia treatment of male patients: a network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2022;158:266-74. DOI : 10.1001/jamadermatol.2021.5743
6. Nikolakopoulou A, Higgins JP, Papakonstantinou T, et al. CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003082. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003082
7. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. *Minerva* 2009;8(9):136.
8. NHG-BEHANDELRICHTLIJN. Alopecia. Mei 2017. Url: <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/alopecia#volledige-tekst>
9. 5-Alfa-reductase-inhibitoren (finasteride en dutasteride) en risico van depressie. *Folia Pharmacotherapeutica* juli 2017.
10. La rédaction. Finastéride ou dutastéride - Messages-clés Médicaments. *Rev Prescrire* 2021;41:883
11. Diverse middelen in de dermatologie. Minoxidil. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. BCFI september 2022.