

ALGEMENE INTRODUCTIE

Doelstelling

Uitgangspunt voor een standpunt of richtlijn 'off-label' geneesmiddelengebruik is dat het gebruik van een geneesmiddel bij een niet-geregistreerde indicatie verantwoord en gerechtvaardigd is indien dat voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is. Daarvan is sprake als het middel wordt voorgeschreven op basis van wetenschappelijke literatuur, zoals die bij voorkeur is vastgelegd in EBRO-richtlijnen. In dat geval vloeit het 'off-label' voorschrijven voort uit de professionele verantwoordelijkheid en de wettelijke verplichting van de arts om de patiënt een optimale behandeling te geven.

Nadat de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) enkele klachten van patiënten had ontvangen over het voorschrijven van Finasteride, heeft de IGZ de NVDV gevraagd een uitspraak te doen over het off-label gebruik hiervan. Aan dit verzoek heeft de NVDV voldaan en daaruit is het huidige document voortgekomen.

Het betreft hier een standpunt. Dit standpunt is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering en berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming, gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Doelgroep

Het standpunt is bestemd voor medische beroepsbeoefenaren, onder wie dermatologen en huisartsen.

Samenstelling van de werkgroep

De basistekst is opgesteld door dr. M.E. Schram, drs. E.J. Van Zuuren en dr. Ph.I. Spuls en is daarna overgenomen door de werkgroep Off-label onder voorzitterschap van dr. J.G. van der Schroeff. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel werkgroeplid ontving gunsten met het doel het standpunt te beïnvloeden.

Werkwijze van de werkgroep

Door middel van een gerichte literatuursearch en het natrekken van referenties werd systematisch gezocht naar relevante literatuur. De werkgroepleden beoordeelden de gevonden literatuur naar inhoud en kwaliteit, waarna conclusies werden getrokken en aanbevelingen werden geformuleerd voor het 'off-label' gebruik van Finasteride bij vrouwen met alopecia androgenetica. De definitieve versie van dit standpunt werd goedgekeurd door alle betrokken instanties op 5 mei 2013.

Mate van bewijs

Om tot een gestandaardiseerde en onderbouwde conclusie en aanbeveling te komen, is gebruik gemaakt van het GRADE systeem (BMJ 2004; 328: 1490, Ned Tijdschr Geneeskd 2012; 156: A4379). Het standpunt is dus gebaseerd op bewijs gegenereerd uit wetenschappelijk onderzoek met de nadruk op de uitkomsten veiligheid en effectiviteit.

| | |
|--|--|
| GRADE systeem | |
| Type bewijs | Gerandomiseerd onderzoek = hoog Observationele studie = laag Elk ander bewijs = zeer laag |
| Verlagen* als sprake is van: | <ul style="list-style-type: none"> • Belangrijke inconsistentie tussen studies • Enkele onzekerheden of belangrijke onzekerheid wat betreft de mate waarin de studie(s) de onderzoeksvraag beantwoord(en) • Onnauwkeurige of spaarzame data • Grote kans op 'reporting bias' • Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie |
| Verhogen als sprake is van: | <ul style="list-style-type: none"> • Sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 2 ($< 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1) • Zeer sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 5 ($< 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2) • Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1) • Alle plausibele 'confounders' zouden het effect hebben verminderd (+1) |
| *Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met 1 stap of bij zeer ernstige beperkingen met 2 stappen. | |

Conclusie

Hoog = nader onderzoek zal zeer onwaarschijnlijk het vertrouwen in de inschatting van een effect veranderen

Middelmatig = nader onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en kan de inschatting van een effect veranderen

Laag = nader onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en zal waarschijnlijk de inschatting van een effect veranderen

Zeer laag = elke inschatting van een effect is zeer onzeker

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: beschikbaarheid van expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Ook bijwerkingen werden hierin meegenomen, voor zover die niet reeds uit wetenschappelijke literatuur waren gedestilleerd. Deze aspecten worden besproken na de conclusie(s). Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen en kan geformuleerd worden als een zwakke of sterke aanbeveling voor een behandeling of tegen een behandeling (zie hieronder). Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in het GRADE format heeft als doel de transparantie van het standpunt te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Klinische aanbeveling

Sterk = als clinici, gebaseerd op het beschikbare bewijs, zeer zeker zijn dat de voordelen de nadelen of risico's overtreffen, of andersom, dan zal er een sterke aanbeveling worden gedaan

Zwak = als clinici, gebaseerd op het beschikbare bewijs, denken dat de voordelen en de nadelen of risico's in balans zijn of als er een bepaalde onzekerheid bestaat over de grootte van de voordelen en risico's, moeten ze een zwakke aanbeveling maken

Juridische betekenis van het standpunt

Een standpunt is een document waarin de NVDV zich uitspreekt over een kwestie met een zekere urgentie en waarvoor nog onvoldoende wetenschappelijke literatuur is om tot een richtlijn te komen.

Implementatie en evaluatie

Het standpunt wordt via het internet verspreid onder alle relevante beroepsgroepen, in dit geval de dermatologen. Daarnaast zal ook middels een mailing onder de dermatologen aandacht worden besteed aan het standpunt.

Autorisatie

Het standpunt is op 5 juni 2013 geautoriseerd door:
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Herziening

Bij nieuwe ontwikkelingen en inzichten kan besloten worden om tussentijds elektronische amendementen te maken en deze onder de beroepsgroep te verspreiden.

Finasteride bij vrouwen met alopecia androgenetica

dr. M.E. Schram, drs. E.J. van Zuuren & dr. Ph.I. Spuls

Inleiding

Finasteride is een competitieve 5- α -reductaseremmer. De werking berust op intracellulaire remming van 5- α -reductase waardoor de omzetting van testosteron in het meer potente dihydrotestosteron wordt geremd. In die hoedanigheid is het werkzaam bij prostaathypertrofie en alopecia androgenetica. Bij beide aandoeningen speelt dihydrotestosteron een belangrijke rol.

Finasteride is op de markt gebracht onder de merknamen Propecia en Proscar. Als tablet van 5 mg is het geregistreerd voor de behandeling van benigne prostaathyperplasie. In een dosering van van 1 mg is het geregistreerd voor de behandeling van vroege stadia van alopecia androgenetica bij mannen. Hogere doseringen worden afgeraden in verband met mogelijk verhoogde kans op borstkanker. Voor vrouwen is finasteride niet geregistreerd en dus een off-label-geneesmiddel.

In dit standpunt spreken we over alopecia androgenetica. Hiermee bedoelen we haaruitval bij vrouwen in zowel vrouwelijk als mannelijk patroon.

Van Zuuren *et al.* hebben in mei 2012 een Cochrane review gepubliceerd met alle interventies voor vrouwen met o.a. female pattern hairloss.¹ Daarin werden de studies met de hoogste graad van bewijs verzameld en geanalyseerd. Er werden vier prospectieve vergelijkende onderzoeken gevonden betreffende finasteride.²⁻⁵ Case series en andere niet vergelijkende studies zijn niet in de Cochrane-review opgenomen.

Deze Cochrane-review hebben wij als leidraad gebruikt om de effectiviteit en veiligheid van finasteride bij vrouwen met alopecia androgenetica te onderzoeken. Eén van de 4 prospectieve studies betrof een poster; herhaaldelijke verzoeken van de opstellers van de Cochrane-review aan de auteurs van deze poster om data aan te reiken, leverde geen respons op.⁴

In dit standpunt richten wij ons op de 3 overige prospectieve studies.

RCT

Methodologische kwaliteit

Bij al deze 3 studies is de randomisatie procedure niet beschreven, noch of het te voorzien kon zijn in welke groep de vrouwen terecht zouden komen (concealment of allocation), hetgeen al bij voorbaat een onduidelijk risico op bias geeft (Tabel 1). Daarnaast was 1 studie niet geblindeerd² en van de overige 2 studies was de wijze van blinding niet (geheel) beschreven.^{3;5} In de studie van Whiting *et al.* was er een hoge uitval van patiënten (>30%) zonder een duidelijke opgaaf van reden. De helft van de auteurs van Price *et al.* zijn geaffilieerd met de fabrikant van finasteride. Ook zijn geen gevalideerde uitkomstparameters gebruikt.

Kortom, deze studies hebben diverse methodologische tekortkomingen waardoor er een hoog risico op bias is.

Demografie

In de studie van Whiting *et al.* werden 137 postmenopauzale vrouwen van 41 tot 60 jaar met haarverlies gerandomiseerd. Vierennegentig patiënten werden geanalyseerd in de studie: 44 vrouwen in de finasteride groep en 50 in de placebogroep. De patiënten kregen gedurende 12 maanden 1 mg finasteride per dag of een placebo. Primaire uitkomst parameters waren het aantal terminale en vellus haren die in scalpbipten geteld werden (Tabel 2).

De studie van Price *et al.* heeft een vergelijkbare studieopzet waarbij postmenopauzale vrouwen voor de duur van 1 jaar placebo of finasteride 1 mg/dag kregen. Uitkomstmaten zijn verschil in haardichtheid door middel van gedetailleerde en globale fotografische vastlegging, een vragenlijst voor patiënten, globale inschatting van de onderzoekers en hoofd huidbipten bij een deel van de patiënten.

Patiënten participierend in de studie van Carmina *et al.* zijn gerandomiseerd over 3 behandelarmen voor de duur van 12 maanden; flutamide 250mg/dag, finasteride 5mg/dag of cyproteronacetaat 50mg/dag in combinatie met een anticonceptiepil. Het betreft hier in tegenstelling tot de andere studies premenopauzale vrouwen die bij laboratoriumonderzoek verhoogde androgenen in het serum lieten zien. Uitkomstmaten die gebruikt zijn, waren de Ludwig score voor haarverlies, een vragenlijst voor patiënten met onder andere mate van bevredigend resultaat en globale inschatting van het behandel effect door de onderzoekers.

De studies hebben geen follow-up periode na de gekozen 12 maanden.

Effectiviteit en veiligheid

Whiting *et al.* laat in een per protocol analyse zien dat er na 12 maanden geen statistisch significant verschil is in het aantal telogene haren per oppervlakte eenheid in beide groepen ten opzichte van baseline. Er is ook geen verschil in effectiviteit tussen beide groepen. Bijwerkingen werden niet gemeld (Tabel 3).

De belangrijkste uitkomst van de studie van Price *et al.* is dat in de finasteride groep 30 van de 67 vrouwen verbetering van haargroei constateerden ten opzichte van 33 van de 70 vrouwen in de placebogroep (relatieve risico (RR) 0.95, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.66 tot 1.37). Op basis van fotografische beelden werd gezien dat er een verbetering bij 10 van de 67 versus 13 van de 70 van de vrouwen is (RR 0.77, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.31 tot 1.90). In de placebogroep trad bij één vrouw overigens een opmerkelijk herstel van haargroei op. Er zijn in beide groepen evenveel bijwerkingen waargenomen (53/67 versus 55/70; RR 1.03, 95% betrouwbaarheidsinterval 0.45 tot 2.34). Dat zijn bijwerkingen die volgens de onderzoekers overeenkwamen met klachten die normaal ook veel voorkomen bij postmenopauzale vrouwen. Ernstige bijwerkingen deden zich niet voor.

Uit de studie van Carmina *et al.* blijkt dat er na 1 jaar behandeling met finasteride slechts bij 1 van de 12 behandelde vrouwen een bevredigend resultaat is; bij cyproteronacetaat was dat 3/12 en bij flutamide 5/12. In de finasteride groep deden zich geen bijwerkingen voor.

In geen van de artikelen wordt 'onset of action' gerapporteerd.

Conclusie over de kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit en veiligheid volgens GRADE

| | |
|-------------|--|
| Laag | De beschikbare studies hebben een hoog risico op bias door onzekerheid over randomisatie, concealment of allocation, blindering, imprecisie en andere vormen van bias. |
|-------------|--|

Grootte van het behandel effect

Onzekere inschatting van laag tot geen effect

Overwegingen bij het formuleren van de klinische aanbeveling

| Belangrijke aspecten die bij de overwegingen een rol spelen | Overwegingen |
|--|---|
| <p>Onzekerheid in de inschattingen van de waarschijnlijke voordelen, risico's, ongemakken en kosten*</p> <p>* de werkgroep heeft de inschattingen voor de voordelen (effectiviteit) en de veiligheid onderverdeeld in zeer zeker, zeker, onzeker of zeer onzeker</p> | <p>-Drie RCT's (lage kwaliteit) hebben geen significant voordeel laten zien van finasteride bij vrouwen met alopecia androgenetica. Onzekere inschatting.</p> <p>-Er bestaat onzekerheid over de veiligheid van finasteride bij vrouwen.</p> |
| <p>Grootte van het behandel effect*</p> <p>* de werkgroep heeft de grootte van het behandel effect onderverdeeld in goed, matig, laag, geen effect of verslechtering</p> | <p>-2 RCTs konden geen statistisch significant effect aantonen van finasteride in vergelijking met placebo</p> <p>- 1 RCT gaf geen statistisch significant verschil van finasteride in vergelijking met baseline en met flutamide en cyproteronacetaat</p> <p>- Laag tot geen effect.</p> |
| <p>Precisie van de inschatting van het behandel effect*</p> <p>* de werkgroep heeft de inschatting van het behandel effect onderverdeeld in zeer zeker, zeker, onzeker of zeer onzeker</p> | <p>- Onzekere precisie van het behandel effect</p> |
| <p>Risico's geassocieerd met de behandeling</p> | <p>In de geïnccludeerde artikelen worden bijwerkingen niet of heel beperkt genoemd. Gegevens over lange termijn bijwerkingen missen. Mammacarcinomen worden als zeldzame bijwerking bij langdurige behandeling van mannen gezien. Bij vrouwen is dit voornamelijk onduidelijk door gebrek aan data.</p> <p>Er zijn aanwijzingen voor teratogeniciteit: afwijkingen aan de geslachtsorganen bij mannelijke nakomelingen.</p> |
| <p>Ongemakken van de behandeling</p> | <p>De ongemakken waren niet anders dan de gesignaleerde mogelijke bijwerkingen</p> |
| <p>Kosten</p> | <p>- De kosten van finasteride 1mg liggen tussen de € 16.05 en 20.81 voor 15 dagen, zonder de kosten voor kliniekbezoeken, eventuele laboratoriumonderzoeken en de levering mee te rekenen (*www.medicijnkosten.nl).</p> |
| <p>Andere overwegingen</p> | <p>De cochrane review laat een positief effect van Minoxidil zien ten opzichte van placebo¹. Dit is een geregistreerde therapeutische optie.</p> |

Klinische aanbeveling volgens GRADE

| | |
|-------------|--|
| Zwak | <p>Er is een zwakke aanbeveling tegen het gebruik van finasteride bij vrouwen met alopecia androgenetica, wanneer geregistreerde/conventionele behandeling faalt of gecontra-indiceerd is. Afgezien van het feit dat alle genoemde studies een hoog risico op bias hebben, is in geen enkele studie aangetoond dat behandeling met finasteride gebruik bij vrouwen een gunstig effect heeft op hun alopecia androgenetica.</p> <p>Het uitvoeren van een methodologisch sterke RCT en/of een cohort studie van voldoende omvang met lange follow-up, zou uitkomst kunnen bieden om de bestaande onzekerheden over deze behandeling te onderzoeken en om tot een andere aanbeveling voor of tegen behandeling met finasteride bij vrouwen te komen. Onder cohort studie wordt in dit geval een studie verstaan, waarbij aan mensen wordt gevraagd om ten behoeve van een studie medicatie te gebruiken. Een dergelijke studie valt onder de reikwijdte van de wet medisch-wetenschappelijk onderzoek bij mensen (WMO).</p> |
|-------------|--|

Slotaanbeveling

Op basis van de lage kwaliteit van de uitgevoerde RCT's, onzekerheid over het effect, diverse potentiële bijwerkingen en onbekendheid met effect en veiligheid op lange termijn wordt het gebruik van finasteride bij alopecia androgenetica bij vrouwen afgeraden, tenzij dit in het kader van een medisch-wetenschappelijk onderzoek wordt voorgeschreven.

TABELLEN

Tabel 1. Risk of bias van de geïncludeerde RCTs

| | Adequate randomisatie? | Adequate concealment of allocation? | Adequate blinding? | | Incomplete data reported? | Vrij van selectieve rapportage? | Vrij van andere vormen van bias? |
|--------------|------------------------|-------------------------------------|---|----------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Whiting 1999 | ONDUIDELIJK | ONDUIDELIJK | Participanten Onderzoekers Uitkomst JA | ONDUIDELIJK ONDUIDELIJK | NEE | JA | ONDUIDELIJK |
| Prince 2000 | ONDUIDELIJK | ONDUIDELIJK | Participanten Onderzoekers Uitkomst JA | ONDUIDELIJK ONDUIDELIJK | JA | JA | NEE |
| Carmina 2003 | ONDUIDELIJK | ONDUIDELIJK | Participanten Onderzoekers Uitkomst NEE | NEE NEE | NEE | JA | ONDUIDELIJK |

Tabel 2. Karakteristieken van de geïncludeerde RCTs

| | Studiegroepen | Duur studie (maanden) | FU (maanden) | N patienten | Gemiddelde leeftijd in jaren (range) | Dosering Finasteride/dag |
|--------------|-------------------|-----------------------|--------------|-------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Whiting 1999 | Finasteride | 12 | - | 44 | (41 tot 60) | 1 mg |
| | Placebo | | | 50 | | - |
| Prince 2000 | Finasteride | 12 | - | 67 | 53 (42-60) | 1 mg |
| | Placebo | | | 70 | | - |
| Carmina 2003 | Finasteride | 12 | - | 12* | 25 ± 2 SD | 5mg |
| | Flutamide | | | 12* | | - |
| | Cyproteronacetaat | | | 12* | | - |

FU; follow up, SD; standaard deviatie

* premenopauzale vrouwen met verhoogde serum androgenen

Tabel 3. Resultaten

| | Effectiviteit | Bijwerkingen (aantal) | Ernstige bijwerkingen (aantal) |
|--------------|---|---|--------------------------------|
| Whiting 1999 | Geen sign. verschil tussen groepen in aantal terminale haren en vellusharen | Niet beschreven | Niet beschreven |
| Prince 2000 | Finasteride: 30/67 verbetering van haargroei Placebo: 33/70 verbetering haargroei (RR 0.95, 95% BI 0.66 tot 1.37) | hoofdpijn (5), depressie (1), misselijkheid (2) | - |
| Carmina 2003 | Finasteride: 1/12 bevredigend resultaat Flutamide: 5/12 bevredigend resultaat Cyproteronacetaat: 3/12 bevredigend resultaat | - | - |

BI; betrouwbaarheidsinterval, RR; relatief risico

Reference List

1. Zuuren EJ van, Fedorowicz Z, Carter B *et al.* Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **5**: CD007628.
2. Carmina E, Lobo RA. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women. *Fertil Steril* 2003; **79**: 91-5.
3. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M *et al.* Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2000; **43**: 768-76.
4. Uksal U, Bayram F, Uta S *et al.* Comparison of low dose finasteride, flutamide and spironolactone in female androgenetic alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 1999; **12**: S238.
5. Whiting DA, Waldstreicher J, Sanchez M *et al.* Measuring reversal of hair miniaturization in androgenetic alopecia by follicular counts in horizontal sections of serial scalp biopsies: results of finasteride 1 mg treatment of men and postmenopausal women. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; **4**: 282-4.