

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), telefoon 070-407007. Abonnementen: telefoon 070-406477

Jaargang 22, nr 13

31 december 1988

AAN DE LEZERS VAN HET GENEESMIDDELENBULLETIN

De aflevering die thans voor u ligt is de laatste die u in deze vorm zal bereiken.

Reeds meer dan 20 jaar heeft het Geneesmiddelenbulletin (Gebu) gefunctioneerd als onafhankelijke uitgave van de overheid met als doel gratis informatie te verstrekken over geneesmiddelen aan allen die deze voorschrijven of afleveren. Als voorlichtingsmedium is het Gebu uniek mede doordat de belangeloze medewerking van vele experts op het gebied van de farmacotherapie er borg voor staat dat zo objectief mogelijke informatie wordt geboden.

De laatste jaren is, in het kader van de verschillende bezuinigingsoperaties bij de overheid, het voortbestaan van het Gebu herhaaldelijk in het geding geweest. De vele adhesiebetuigingen die we uit binnen- en buitenland mochten ontvangen hebben er zeer waarschijnlijk toe bijgedragen dat het blad kon worden behouden. Door de gezamenlijke inspanning van de redactiecommissie en -staf, de adviesraad en de overheid is het, in overleg met de KNMG en KNMP gelukt het voortbestaan van het Gebu vooralsnog veilig te stellen. De organisatie is nu ondergebracht in een onafhankelijke stichting die door de overheid wordt gesubsidieerd. De afleveringen worden maandelijks bijgevoegd bij het 'Medisch Contact' en het 'Pharmaceutisch Weekblad', terwijl ook de Nederlandse Verenigingen voor Tandheelkunde, en voor Diergeneeskunde bereid zijn gevonden het Gebu selectief te distribueren. Deze wijze van verspreiden garandeert dat de meeste praktiserende artsen, apothekers, tand- en dierenartsen het Gebu kosteloos zullen blijven ontvangen. Degenen die niet bij een beroepsorganisatie zijn aangesloten en prijs stellen op verdere toezending van het Gebu zullen zich hiervoor kunnen opgeven; daarvoor zal dan enige vergoeding zijn verschuldigd, maar deze zal niet boven de kostprijs uitgaan. Hiertoe kan men zich wenden tot de uitgever Tyl Tijdschriften BV, Postbus 9943, 1006 AP Amsterdam, telefoon 020-5182746.

Behalve een organisatorische wijziging zal het Gebu ook enige gedaantewisseling ondergaan. Deze nieuwe vormgeving heeft tot doel het Gebu duidelijk te laten uitkomen tegen de tijdschriften die het bulletin meezenden. De 'formule': onafhankelijke adviesraad, redactiecommissie en -staf, streven naar zo objectief mogelijke voorlichting onder auspiciën van de overheid, is echter ongewijzigd gebleven. De wenselijkheid op dezelfde voet voort te gaan heeft nog onlangs steun gevonden in de uitkomsten van een onder huisartsen uitgevoerd onderzoek. ('Arts en geneesmiddeleninformatie' van P. Denig, F.M. Haaijer-Ruskamp en D.H. Zijlsing, Uitgave Styx Publications, Groningen 1988.) Uit de bevindingen bleek dat het Gebu - als zeer gewaardeerde bron van informatie - ook bijdraagt aan een verbeterde kennis én prescriptie van de huisarts.

De Directeur-Generaal
van de Volksgezondheid,



J. van Londen.

De voorzitter van de Redactiecommissie
en de Adviesraad,



E. van der Does

MINOXIDIL BIJ ALOPECIA AREATA EN ANDROGENETICA

Hoewel het vaak meer gaat om een cosmetisch dan om een medisch probleem is kaalheid en de behandeling ervan met minoxidil*, ook in de medische en farmaceutische vakbladen, herhaaldelijk in de belangstelling geweest.¹⁻³ Gebleken is dat minoxidil haargroei kan induceren, maar over de verkregen resultaten lopen de meningen uiteen. Voorts is over het effect op langere termijn inmiddels meer bekend geworden zodat een overzicht - ook in het Geneesmiddelenbulletin - wel op zijn plaats lijkt.

WERKINGSWIJZE EN BESCHIKBAARHEID VAN LOKAAL TOEGEPAST MINOXIDIL

Minoxidil, een stof met perifere vaatverwijdende eigenschappen, vindt reeds sinds een aantal jaren toepassing als bloeddrukverlagend middel. De belangstelling voor het gebruik bij alopecia begon met de waarneming dat het vaak aanleiding gaf tot hypertrichose. In 1980 beschreef Zappacosta een patiënt bij wie de aanwezige alopecia androgenetica ('mannelijke kaalheid') grotendeels terugging tijdens het gebruik van minoxidil wegens hypertensie.⁴ Daarop volgden enkele casuïstische mededelingen van opnieuw optredende haargroei bij patiënten met alopecia areata bij wie minoxidil lokaal was toegepast.^{5 6}

Op welke wijze minoxidil de haargroei kan induceren is nog grotendeels onbekend. Huidbiopsieën bij mannen met alopecia androgenetica gaven te zien dat reeds aanwezige follikels in grootte toenamen.^{7 8} Aanvankelijk werd gedacht aan een toegenomen bloeddorstrooming van de huid waardoor de follikels beter van bloed zouden worden voorzien, maar dit bleek de werking niet afdoende te kunnen verklaren.⁹⁻¹¹ Ook waren er geen aanwijzingen voor een hormonaal effect.¹² Wel is gevonden dat minoxidil de overlevingstijd van menselijke hoornvormende epidermiscellen in een kweekmedium kan verlengen. Op grond daarvan wordt verondersteld dat het de veroudering van haarmatrixcellen zou kunnen remmen hetgeen kan resulteren in verlenging van de groeifase en daardoor tot langere en dikkere haren.¹³ Bij alopecia areata bleek een positief effect van de behandeling bovendien samen te gaan met het verdwijnen van perifolliculair lymfocytinfiltraat,^{12 14} maar de relatie tussen deze bevinding en de werking van minoxidil is nog niet duidelijk.

*Regaine®, verkrijgbaar als oplossing à 2%. Minoxidiloplossing is ook in de apotheek te bereiden en bevat dan per 100 ml: 2 g minoxidil, 10 g propyleenglycol en 80 g alcohol ketonatus 70% v/v

Met dank aan dr A.C. de Groot, prof. dr Th. van Joost, prof. dr J.P. Nater, dr C. Nieboer, Mw dr J.D.R. Peereboom-Wijnia en prof. dr E. Stolz

Minoxidil wordt in slechts geringe mate door de huid geabsorbeerd (4% of minder).¹⁵ De serumconcentraties komen, bij gebruik van oplossingen tussen 1 en 5% zelden boven de 50 ng/ml,^{12 16} meestal zijn ze veel lager.¹⁷⁻²⁰ (Ter vergelijking: na innemen van 5 mg minoxidil voor hypertensie, d.w.z. de laagst daarbij toegepaste therapeutische dosis, worden binnen het uur maximale serumconcentraties bereikt van ongeveer 150 ng/ml.²¹) Bij applicatie op grote oppervlakken, alsook bij chronisch eczeem moet echter rekening worden gehouden met een grotere mate van absorptie.^{19 22}

TOEPASSING BIJ ALOPECIA AREATA

Alopecia areata is een haarziekte die op alle leeftijden, zowel bij mannen als bij vrouwen kan vóórkomen. De haaruitval treedt acuut op waarbij gelokaliseerde, circumscribeerde haarloze gebieden ontstaan (alopecia areata localis). In 5-10% van de gevallen valt al het hoofdhaar uit (alopecia areata totalis), soms al het lichaamshaar (alopecia areata universalis). Ook kan een grillig geslingerde kaalheid ontstaan langs de haargrens (ophiasis).

Binnen de gebieden van de haaruitval treedt geen atrofie van de huid en haarfollikels op. Aan de rand van een actieve laesie ziet men korte, afgebroken haren die aan de basis smal en aan het uiteinde duidelijk breder zijn: de zogenaamde uitroeptekenharen.

De pathogenese van alopecia areata is nog niet bekend; in 10-20% van de gevallen is een genetische predispositie aanwijsbaar terwijl ook aan immunologische mechanismen een belangrijke betekenis wordt toegekend. Spontaan herstel is mogelijk: in lichte vormen tot in 50% van de gevallen binnen zes maanden. Afgezien daarvan is de behandeling echter weinig bevredigend gebleken.^{3 23 24}

Minoxidil is, in concentraties van 1-5%, in een aantal klinische onderzoeken bij patiënten met alopecia areata vergeleken met placebo. In de meeste daarvan bleek minoxidil werkzaam te zijn ten aanzien van opnieuw optredende haargroei.^{16 19 25-28} Tot in 45-60% van de met minoxidil behandelde patiënten werd na 0,5-1 jaar groei van gepigmenteerde terminale haren gezien; bij degenen die niet reageerden op de therapie werd geen, of een minimale haargroei of slechts donsgroei (groei van vellushaar) geconstateerd. Bij slechts een kleine - alhoewel zeer uiteenlopende - minderheid werd de haargroei echter beschouwd als 'kosmetisch acceptabel'.^{12 16 19 25-31}

Wel waren er aanwijzingen dat de resultaten beter waren naarmate de aandoening minder uitgebreid was (waarbij overigens ook de kans op spontaan herstel het grootst is) en hogere con-

concentraties (2% of meer) waren gebruikt. Voortzetting van de behandeling (langer dan 1 jaar) leek geen duidelijk beter effect te geven, maar in die periode trad ook geen vermindering op van het verkregen resultaat.¹⁹ Wanneer de behandeling was gestaakt kon bij twee derde van de patiënten na één jaar een terugval worden geconstateerd.¹²

TOEPASSING BIJ ALOPECIA ANDROGENETICA

Alopecia androgenetica is een familiair vóórkommende, bij het ouder worden toenemende kaalheid. In meer of mindere mate doet het zich voor bij ongeveer 50% van de blanke mannen.

De ontstaanswijze van deze, vaak optredende en daardoor als fysiologisch te beschouwen, alopecia is nog grotendeels onbekend. Endocriene factoren lijken een belangrijke rol te spelen; aangenomen wordt dat androgene steroïden een involutie op gang brengen in daartoe genetisch gepredisponerde haarfollikels. De alopecia begint gewoonlijk met het wijken van de voorste haargrens en zichtbaar haarverlies op de kruin. Bij verder voortschrijden van het proces gaan de kalende plekken in elkaar over, waarbij uiteindelijk slechts een hoefijzervormige strook haar overblijft.

Microscopisch onderzoek heeft uitgewezen dat de haarfollikels kleiner worden, waaruit kortere en minder gepigmenteerde haren worden gevormd; tenslotte zijn in het betrokken gebied alleen nog fijne, ongepigmenteerde (vellus)haren aanwezig.

Ook bij vrouwen komt alopecia androgenetica voor; deze wordt dan meestal gekenmerkt door een diffuus dunner worden van het haar op de kruin waarbij de frontale haargrens intact blijft. Virilisatieverschijnselen treden bij deze, als erfelijk beschouwde aandoening, meestal niet op. Zeldzamer is bij vrouwen het type alopecia androgenetica dat hetzelfde verloop heeft als bij de man. Dit kan dan het gevolg zijn van een verhoogde androgeenproductie in het lichaam of van testosteron bevattende geneesmiddelen. Tot nu toe is de behandeling van alopecia androgenetica in het algemeen teleurstellend gebleken.^{2 18 32-34}

In vergelijkende klinische onderzoeken, meestal gedurende vier maanden, is minoxidil (in oplossingen van 2 of 3%) bij alopecia androgenetica werkzaam bevonden dan placebo.^{17 18 20 35-38} Wanneer de behandeling gedurende een jaar werd voortgezet, bleek bij degenen die op dat moment nog in het onderzoek waren betrokken het aantal 'non-vellusharen' (d.w.z. de terminale en de nog niet geheel ontwikkelde, zgn. intermediaire haren) toe te nemen met 60 tot ruim 200%. Afhankelijk van de hoeveelheid haar dat voordien aanwezig was konden tot 130 à ruim 500 non-vellusharen per 2,5 cm² worden geteld.^{17 18 20 35 37 39} Bij verdere continuering van de behandeling trad nog enige, maar geen duidelijk uitgesproken verbetering van de haargroei meer op.^{17 20 40}

De waardering van het na een jaar verkregen resultaat liep bij de verschillende onderzoeken echter zeer sterk uiteen.^{17 18 20 35 40-42} Overzichten waarin de resultaten met de 2%-oplossing zijn samengevat vermelden in grote lijnen haargroei bij 60-70% van de mannelijke gebruikers die in 15-30% van de totale groep als cosmetisch acceptabel wordt beschouwd.⁴³ Over het begrip cosmetisch acceptabel lopen de meningen echter uiteen, waardoor in de literatuur eveneens andersluidende percentages zijn te vinden.^{44 45}

Wel zijn er aanwijzingen dat het resultaat beter is naarmate de alopecia korter heeft geduurd en minder uitgebreid is en naarmate zich meer intermediaire haren bevinden op de kalende plekken.^{39 41} Mogelijk werkt de toediening van minoxidil vooral preventief; bij enkele onderzoeken bleek, als geen duidelijk effect werd gezien, ook geen verdere haaruitval meer op te treden.^{20 40 41} Daarentegen bleef bij slechts een derde van de patiënten het verkregen resultaat behouden wanneer de behandeling werd gestaakt.⁴⁶ Opmerkelijk is dat ook in de placebogroepen soms een duidelijke haargroei is geconstateerd, hetgeen wel aan een rechtstreeks effect van het vehiculum of aan de wisselende beoordeling van de onderzoekers werd toegeschreven.³⁵

Uit onderzoek waarin minoxidil in verschillende concentraties is gebruikt blijkt dat 1% de laagst effectieve concentratie is en dat 2% iets werkzaam is,^{37 38} terwijl 3% niet effectiever is bevonden dan 2%.³⁷

BIJWERKINGEN

Huidreacties, zoals irritatie, jeuk, uitdroging en schilfering op de applicatieplaats, zijn de meest voorkomende bijwerkingen.^{18-20 29 30 35 37-39 41} Allergisch contacteczeem is soms aangetoond, zowel voor minoxidil^{16 20 39 46-49} als voor één van de bestanddelen van het vehiculum, het propyleenglycol.^{12 20 47} Een overzicht van de gepubliceerde gegevens betreffende sensibilisatie en allergisch contacteczeem is onlangs verschenen in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.⁵⁰ Incidenteel is ook fotoallergie voor minoxidil gerapporteerd.⁴⁸ Andere tijdens gebruik van minoxidil waargenomen huidreacties zijn: verergering van reeds aanwezig seborroïsch eczeem,³⁷ het ontstaan van comedonen,^{51 52} (hoewel hierbij het verband met minoxidil wordt betwijfeld⁵²) en folliculitis.⁵²

Versterkte haargroei buiten de applicatieplaats (o.a. in het gezicht) is gerapporteerd bij enkele patiënten,^{18 19 28 37} mogelijk wijzend op een via absorptie ontstane, algemene werking.

Hoofdpijn is tijdens één onderzoek waargenomen bij 45 van 450 met minoxidil behandelde patiënten.⁴⁶ Deze hoofdpijn die voornamelijk 's morgens optrad en die in geen van de andere onderzoeken is gesignaleerd werd wel in verband gebracht met de plastic kap die de patiënten 's nachts moesten dragen.

Bloeddruk daling is waargenomen bij 7 van 30, tweemaal daags met 3%-minoxidil behandelde, voordien normotensieve patiënten,⁵³ terwijl bij twee anderen bloeddrukstijging voorkwam nadat de behandeling met minoxidil (1%) was gestaakt.²⁶ Verder zijn asymptomatische ECG-afwijkingen gemeld bij 37 (van wie 11 na placebo) van de 126 patiënten,¹⁸ respectievelijk bij 7 (van wie 2 na placebo) van de 89 patiënten,³⁷ terwijl één patiënt klaagde over pijn op de borst zonder dat er stoornissen op het ECG of algemene lichamelijke afwijkingen waren te vinden.³⁷ Bij twee patiënten tenslotte was impotentie opgetreden van wie bij één een verband met minoxidil aannemelijk kon worden gemaakt.²⁰ In de meeste onderzoeken zijn echter geen bloeddrukveranderingen^{7 39 46 54 55} of andere bijwerkingen van algemene aard gerapporteerd.^{16 17 19 25 30 31 35 41}

TOEPASSING, RESTRICTIES

De minoxidiloplossing moet tweemaal daags op de schedelhuid worden aangebracht. De totale dagdosis dient de 2 ml niet te boven te gaan. De patiënt moet ervan op de hoogte worden gebracht dat het drie à vier maanden kan duren voordat enig effect zichtbaar wordt. Indien er na één jaar geen effect waarneembaar is ten aanzien van de voortgaande haaruitval, dient het gebruik van minoxidil te worden gestaakt.

Op grond van de eerder genoemde, incidentele bloeddrukverlaging verdient het aanbeveling terughoudendheid te betrachten bij patiënten met hypertensie die bloeddrukverlagende middelen gebruiken.³⁴ Ook bij patiënten met angina pectoris en andere cardiovasculaire ziekten is voorzichtigheid geboden ten aanzien van het lokale gebruik van minoxidil. Verder is niets bekend over de eventuele schadelijkheid bij personen jonger dan 18 en ouder dan 65 jaar. Patiënten met gebleken overgevoeligheid voor minoxidil of het vehiculum dienen het preparaat niet toe te passen.^{34 56}

SAMENVATTING/CONCLUSIE

Onderzoek heeft uitgewezen dat minoxidil haargroei kan induceren, zowel bij patiënten met alopecia areata als bij patiënten met alopecia androgenetica. Bij de meeste onderzoeken is het werkzamer bevonden dan placebo.

Bij alopecia areata was in slechts een zeer kleine minderheid het resultaat cosmetisch aanvaardbaar, zodat bij deze aandoening voor minoxidil geen plaats lijkt te zijn weggelegd.

Bij alopecia androgenetica zijn de bevindingen wat gunstiger geweest; bij 15-30% van de patiënten wordt de haargroei in het algemeen als cosmetisch acceptabel beoordeeld. Er zijn aanwijzingen dat enigszins betere resultaten zijn te verwachten bij mannen bij wie de alopecia nog niet te lang heeft geduurd (minder dan 10 jaar) en nog niet te ver is voortgeschreden (kalende plek van minder dan 10 cm²).⁴⁴ Voorts lijkt minoxidil de voortgang van alopecia enigermate te kunnen stoppen of althans aanzienlijk te kunnen vertragen. Voorwaarde is dan wel dat de behandeling ononderbroken en voor onbepaalde tijd wordt gecontinueerd.

Bij een therapie met een zo bescheiden te verwachten resultaat, zal behalve met mogelijke teleurstellingen ook rekening moeten worden gehouden met de kosten die vooral bij voortzetting ervan aanzienlijk zullen zijn, maar die hier verder buiten beschouwing blijven. In elk geval verdient het aanbeveling de behandeling te beëindigen als er na een jaar geen waarneembaar effect is op de voortgaande haaruitval.

De bijwerkingen zijn, afgezien van de soms optredende lokale reacties, in het algemeen gering. Wel is terughoudendheid geboden bij patiënten met cardiovasculaire ziekten, zoals hypertensie en angina pectoris.

Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar

Trefwoorden: minoxidil; lokale toepassing van - , alopecia areata, alopecia androgenetica, haargroei

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam
Dr A.L.M. Kerremans, Helmond
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr. H. Mattie, Leiden

Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Bilthoven
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukés (adv. lid), Koppenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; Prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

ISSN: 0304-4629