

Folia Pharmacotherapeutica februari 2023

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Finasteride bij alopecie: signalen van ongewenste effecten

Finasteride, een 5-alfa-reductase-inhibitor, is in België beschikbaar in de vorm van tabletten van 5 mg met als indicatie de behandeling van benigne prostaathyperplasie (BPH). **Finasteride wordt ook in lage dosis gebruikt (1 mg per dag) voor de behandeling van alopecia androgenetica bij de man. Er bestaan in België geen vergunde specialiteiten die 1 mg finasteride bevatten en het gaat om een off-label gebruik als magistrale bereiding.** In andere landen zoals Frankrijk, Nederland en de Verenigde Staten is finasteride 1 mg als specialiteit vergund voor de behandeling van alopecie bij mannen tussen 18 en 41 jaar.

Er bestaat al lang een vermoeden van risico van depressie en self-harm (o.a. zelfdodingspoging) met finasteride en dutasteride, een andere 5-alfa-reductase-inhibitor, gebruikt bij BPH. Ook voor **finasteride gebruikt bij alopecie is een risico van depressie** niet uit te sluiten. Zie Folia juli 2017 voor enkele details.

Wij wijzen in dit artikel nogmaals op de risico's van finasteride in lage dosis bij alopecie, als gevolg van recente publicaties en beslissingen.

Een studie op basis van Europese gegevens toont een signaal van zelfmoordgedachten, depressie en angst

Een in 2021¹ gepubliceerde studie, steunend op de analyse van de gegevens in de databank van spontane meldingen van de WGO (VigiBase), toont een signaal van zelfdodingsgedachten, depressie en angst bij gebruik van finasteride in lage dosis wegens alopecie bij jonge mannen (leeftijd tussen 18 en 44 jaar). Dit signaal werd niet vastgesteld bij gebruik in hogere dosis voor de behandeling van BPH bij oudere mannen. Zoals vermeld door de auteurs van de studie zou deze bevinding onder meer te verklaren kunnen zijn door de indicatie (risico van depressie door alopecie) en door de seksuele stoornissen die bij jonge mannen depressie in de hand kunnen werken.

De beperkingen van deze studie, gebaseerd op spontane meldingen van ongewenste effecten, laten niet toe een causaal verband te bewijzen. De studie versterkt wel het vermoeden van een risico.



- In deze studie werd, in de databank van de WGO, het aandeel meldingen van suïcidaal gedrag (primair eindpunt: zelfdodingsgedachten, zelfdodingspoging, zelfdoding) en van depressie en angst (secundaire eindpunten) met finasteride in lage dosis vergeleken met het aandeel van deze ongewenste effecten vastgesteld met het geheel van de andere geneesmiddelen in deze databank (gegevens tot juni 2019). Dit maakt het mogelijk de « reporting odds ratio » (ROR) te berekenen. Als de ondergrens van de ROR in het 95%-BI hoger is dan 1 oordeelt men dat er een signaal van disproportionaliteit is en dat het ongewenste effect verband zou kunnen houden met het geneesmiddel. De indicatie voor finasteride was BPH of alopecie, maar was in 32% van de gevallen onbekend.
- De ROR voor **suïcidaal gedrag** bij finasteride-gebruikers bedroeg 1,63 (95%-BI: 1,47 - 1,81). De toename was te wijten aan een signaal van zelfdodingsgedachten: de ROR bedroeg 4,39 (95%-BI: 3,90 - 4,95). Er was geen signaal van zelfdodingspogingen en zelfdoding.
- Voor **depressie en angst** (secundaire eindpunten) werd ook een signaal vastgesteld met finasteride:
ROR = 4,33 (95%-BI: 4,17 - 4,49).
- De sensitiviteitsanalyse toont een signaal van suïcidaal gedrag bij de jongere finasteride-gebruikers (≤ 45 jaar) en bij de finasteride-gebruikers wegens alopecie, maar niet bij de oudere patiënten (> 45 jaar) met BPH. De meldingen namen sterk toe na 2012 (toen er veel media-aandacht was voor de ongewenste effecten van finasteride).
- Er werd geen signaal van zelfmoordgedachten of van depressie vastgesteld met dutasteride, een andere 5-alfa-reductase-inhibitor, die enkel gebruikt wordt bij BPH, noch met tamsulosine, een alfa-1-blokker die ook bij BPH gebruikt wordt.
- Deze studie vertoont een aantal beperkingen, onder meer het feit dat de gegevens op spontane meldingen van ongewenste effecten steunen. Gevolg hiervan is een risico van meldingsbias, bijvoorbeeld als gevolg van de media-aandacht voor de risico's met finasteride, die aanleiding geeft tot meer meldingen dan met andere geneesmiddelen.

In de Verenigde Staten besliste de FDA om zelfdodingsgedachten en suïcidaal gedrag toe te voegen aan de bijsluiters

In de Verenigde Staten diende een groep patiënten (*Post Finasteride Syndrome Group*) in 2021 een klacht in tegen de *Food and Drug Administration* (FDA). Deze groep wenste de terugtrekking te bereiken van de specialiteit op basis van finasteride gebruikt bij alopecie of op zijn minst de aanpassing van de Amerikaanse bijsluiter met toevoeging van depressie en zelfdodingsrisico. De FDA heeft de terugtrekking van het geneesmiddel niet aanvaard omwille van onvoldoende bewijzen van een causaal verband, maar kondigde in juni 2022 aan dat zij van plan was om zelfdodingsgedachten en suïcidaal gedrag toe te voegen in de bijsluiters voor de professionele zorgverleners en voor de patiënten.²

Het Franse geneesmiddelenagentschap versterkt de informatie over de ongewenste effecten

Het Franse Geneesmiddelenagentschap (ANSM) publiceerde in juli 2022 een bericht en een video voor het publiek en de professionele zorgverleners om ze te sensibiliseren voor de melding van ongewenste effecten door de patiënten.^{3, 4}

In november 2022 vroeg het ANSM aan de vergunninghouders van de specialiteiten op basis van 1 mg finasteride om een waarschuwingsboodschap en een QR-code op de verpakkingen van deze geneesmiddelen aan te brengen.⁴ Deze waarschuwing moet ten laatste tegen eind april 2023 zichtbaar zijn op de verpakkingen.



De boodschap op de verpakking is de volgende: **“ATTENTION: ce médicament peut entraîner des effets indésirables, notamment des troubles psychiatriques et sexuels. Pour en savoir plus sur ces effets indésirables et leur déclaration, consultez la notice et flashez ce QR code. »**

Het doel is het risico op **psychische** (depressie en zelfdodingsgedachten) en **seksuele** (vooral erectiestoornissen en libidoverlies) ongewenste effecten te beperken.

De **voornaamste aanbevelingen voor de professionele zorgverleners zijn:**

- Alvorens de behandeling op te starten, de patiënt bevragen over eventuele voorgeschiedenis van psychologische en seksuele stoornissen.
- De patiënt vragen om snel een arts te raadplegen als ongewenste effecten optreden.
- Een follow-upraadpleging vastleggen na 3 maanden en vervolgens om de 6 maanden om de tolerantie en de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren.

Commentaar van het BCFI

- De **werkzaamheid** van finasteride bij alopecia androgenetica is vrij beperkt, en het effect verdwijnt binnen de maanden na stoppen van de behandeling. De NHG-Behandelrichtlijn « Alopecia » (2017) benadrukt de lage kwaliteit van de bewijzen van werkzaamheid van finasteride in deze indicatie en het gebrek aan duidelijkheid over de klinische relevantie van de aangetoonde effecten.
- Daarenboven blijven er **discussies over de veiligheid**: seksuele stoornissen treden frequent op, en een risico van depressie en zelfdodingsgedachten is niet uit te sluiten. Ook gynaecomastie en verminderde zaadkwaliteit (reversibel na stoppen) worden in de SKP en bijsluiter vermeld als mogelijke ongewenste effecten, en een link tussen finasteride en risico van borstkanker bij de man is niet uit te sluiten [zie Folia november 2010].
- Finasteride is **teratogeen bij proefdieren** (afwijkingen van de externe mannelijke genitaliën), en bij gebruik in een dosis van 5 mg per dag zijn kleine hoeveelheden finasteride in sperma gevonden. Uit voorzichtigheid bevelen sommige bronnen daarom aan dat mannen een condoom gebruiken in geval van seksuele betrekkingen met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger kan worden. In de NHG-Behandelrichtlijn « Alopecia » (2017) wordt condoomgebruik enkel aanbevolen bij behandeling met finasteride 5 mg per dag, niet bij behandeling met finasteride 1 mg per dag. Lareb (Nederland) en LeCrat (Frankrijk) besluiten dat de hoeveelheid finasteride in sperma dermate laag is dat condoomgebruik bij geen enkele dosering noodzakelijk is. **Zwangere vrouwen mogen geen geneesmiddelen op basis van finasteride manipuleren.**
- Indien beslist wordt finasteride voor te schrijven bij alopecia, moeten de **risico's en baten worden afgewogen**, zeker wanneer er antecedenten zijn van depressieve of seksuele stoornissen, of bij kinderwens.

Specifieke bronnen

- 1 Nguyen D-D, Marchese M, Cone EB et al. Investigation of Suicidality and Psychological adverse events in patients treated with finasteride. JAMA Dermatology. 2021; 157: 35-42 (doi: 10.1001/jamadermatol.2020.3385)
- 2 FDA to keep Propecia on the market with updated warnings FDA News, 14/06/22.
- 3 Finastéride 1 mg en traitement de la chute des cheveux à un stade peu avancé : un dossier d'information et une vidéo pour aider à la déclaration des effets indésirables. ANSM (gepubliceerd op 06/07/22, bijgewerkt op 25/07/22)
- 4 Finastéride 1 mg (Propecia et génériques) : ajout de mentions d'alerte sur les boîtes pour renforcer l'information sur les effets indésirables. ANSM (gepubliceerd op 30/11/22).

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.