

Academiejaar 2016 - 2017

# **TOPISCHE FINASTERIDE BEHANDELING VAN ANDROGENETISCHE ALOPECIE**

Gregory **STRUBBE**

Promotor: Prof. Dr. Barbara Boone

Masterproef voorgedragen in de 2<sup>de</sup> Master in het kader van de opleiding tot

**MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE**



*“De auteur en de promotor geven de toelating dit afstudeerwerk voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit dit afstudeerwerk.”*

Datum

19 nov 2016

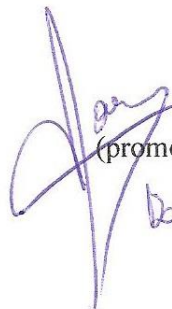
(handtekening)



Naam (student)

Gregor Struik

(promotor)



Dane Barbara



# Inhoudstafel

Afkortingen *iii*

Abstract *I*

1. Inleiding *2*

1.1. Pathofysiologie *3*

1.2. Finasteride *5*

1.3. De huid als barrière *10*

1.4. De haarfollikel als doelwit *18*

1.5. Onderzoeksvraag *20*

2. Methodologie *21*

2.1. Databanken en zoektermen *21*

2.2. Selectieprocedure *22*

3. Resultaten *24*

3.1. Klinische studies *24*

3.2. Preklinische studies *27*

4. Discussie *32*

4.1. Toekomstperspectieven *34*

4.2. Conclusie *36*

5. Referentielijst *37*

6. Bijlagen *I*

6.1. Bijlage 1 - Zoekopdrachten en resultaten *I*

6.2. Bijlage 2 - Samenstelling HPCH-formulatie *III*



# Afkortingen

5 $\alpha$ -DHP	5 $\alpha$ -dihydroprogesteron
5-ARI	5 $\alpha$ -reductase inhibitor
AGA	Androgenetische alopecie
AR	Androgene receptor
DHEAS	Dehydroepiandrosterone sulfaat
DHT	Dihydrotestosteron
DKK-1	Dickkopf 1
DMSO	Dimethylsulfoxide
DMPC	Dimyristoylfosfatidylcholine
DNA	Deoxyribonucleic acid
EMLA	Eutectic mixture of local anesthetics
FDA	Food and Drug Administration
GABA <sub>A</sub>	$\gamma$ -aminoboterzuur A
HPCH	Hydroxypropylchitosan
IGF-1	Insulin-like growth factor
MeSH	Medical subject headings
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
NLC	Nanostructured lipid carriers
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PSA	Prostaatspecifiek antigen
RCT	Randomized controlled trial
SLN	Solid lipid nanoparticles
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$





# Abstract

## ACHTERGROND

Androgenetische alopecie is een aandoening die zeer wijdverbreid is, en vaak met ernstige psychosociale gevolgen gepaard gaat. De therapeutische opties zijn vooralsnog vrij beperkt. Finasteride, het enige orale geneesmiddel goedgekeurd voor deze ziekte, is effectief maar wordt steeds meer in verband gebracht met bijwerkingen, variërend van cognitieve klachten tot seksuele disfuncties, die mogelijk persisteren na stopzetting van het middel. Het doel van deze literatuurstudie is daarom onderzoeken of topische applicatie van finasteride een effectieve behandeling kan zijn voor androgenetische alopecie, waarbij tevens de bijwerkingen op andere orgaansystemen vermeden wordt. Ook een analoge stof, dutasteride, wordt hierbij onderzocht.

## METHODOLOGIE

De ‘Cochrane Library’, ‘MEDLINE’, ‘EMBASE’ en ‘Web of Science’ werden via meerdere trefwoorden in drie zoekfasen doorzocht voor relevante literatuur, gepubliceerd tot en met september 2016. De gevonden artikels werden primair geselecteerd op relevantie, recentheid en wetenschappelijke kwaliteit. Dit leverde tien preklinische en vier klinische studies op die weerhouden werden.

## RESULTATEN

Preklinische studies naar topische finasteride tonen een grote variatie in potentiële effectiviteit. Systemen zoals ethosomen hebben minder kans op succes, terwijl o.a. anionische liposomen verder klinisch onderzoek rechtvaardigen. Daarnaast resulteerden de belangrijkste preliminaire klinische studies in een formulatie gebaseerd op hydroxypropylchitosan, waarvan de klinische doeltreffendheid momenteel onderzocht wordt in een fase III-studie.

## CONCLUSIE

Meer onderzoek is nodig om de onderzoeksvraag te beantwoorden. Topisch formulaties gebaseerd op deeltjessystemen lijken veelbelovend, maar zijn momenteel nog niet klaar voor commercialisering. De beste kans op een topische finasterideformulatie op korte termijn, is een spray op basis van hydroxypropylchitosan. De lopende fase III-studie hiernaar, zal meer duidelijkheid brengen over de mogelijkheid om androgenetische alopecie op een veilige en doeltreffende manier te behandelen via topische applicatie van finasteride.

# 1. Inleiding

Androgenetische alopecie (AGA) is een aandoening gekenmerkt door progressief verlies van het hoofdhaar. Dit verlies verloopt vaak via een specifiek patroon dat verschillend is tussen mannen en vrouwen (1). Mannen vertonen een recessie van de voorste haarlijn en een verdunning ter hoogte van de hoofdkruin (vertex) waardoor uiteindelijk een kale hoofdkruin ontstaat. Vrouwen daarentegen, vertonen een meer diffuus patroon van verdunning, waarbij de voorste haarlijn wel behouden blijft (2). Voor zowel mannen als vrouwen geldt dat de vertex klassiek het meest getroffen is, terwijl het occipitaal haar gespaard blijft (1,2).

Reeds in 1951 onderzocht Hamilton de prevalentie van AGA, waarbij een duidelijk positief verband met de leeftijd werd beschreven. Op dertigjarige leeftijd heeft ongeveer 30% van de blanke mannen een vorm van AGA. Dit stijgt tot 50% op de leeftijd van 50 jaar (3). Ook andere studies vinden een gelijkaardig verband. Zo wordt, afhankelijk van de gehanteerde definitie en de bestudeerde populatie, de prevalentie van AGA geschat op 16% bij mannen van 18 tot 29 jaar (4), op 53% bij mannen van 65 tot 69 jaar (5) en op meer dan 70% bij mannen ouder dan 80 (6). De aandoening komt minder vaak voor bij vrouwen (6). Er zijn tevens ook raciale verschillen in de prevalentie: AGA komt vier keer minder voor bij mannen van Afrikaanse origine dan bij Kaukasische mannen. Ook Aziatische mannen hebben minder vaak, en pas op latere leeftijd, AGA in vergelijking met blanke mannen (7).

Hoewel androgenetische alopecie vanuit medisch perspectief een relatief onschuldige aandoening is, gaat de ziekte vaak gepaard met negatieve psychosociale gevolgen. Zo rapporteren patiënten met AGA onder meer een lagere levenskwaliteit, depressie, een minder positief zelfbeeld, afname in sociale contacten en een toename in preoccupaties en stress (8–10). Deze klachten zijn meer uitgesproken bij vrouwen (10) en naarmate de aandoening zich op een jongere leeftijd manifesteert (8,10).

## 1.1. Pathofysiologie

De normale haargroei kent een cyclus bestaande uit een groeifase (anageen), een overgangsfase (katageen) en een rustfase (telogeen). De anagene fase is de belangrijkste determinant van de haarlengte, en duurt twee tot zes jaar, terwijl de telogene fase zes tot twaalf weken duurt (7,11). Op het einde van de telogene fase komt het haartje vrij waarna de volgende cyclus kan beginnen (12).

Bij AGA wordt de anagene fase bij iedere opeenvolgende haarcyclus steeds minder lang, terwijl de telogene fase niet korter wordt, of zelfs langer gaat duren. Op deze manier heeft het haar steeds minder tijd om uit te groeien, waardoor deze haartjes korter en dunner worden (7,11–13). Dit voortschrijdend proces, ook wel folliculaire miniaturisatie genoemd, resulteert uiteindelijk in een anagene fase die zo kort duurt, dat het haar het huidoppervlak niet meer bereikt (12). Ook de duur tussen het einde van de telogene fase, met het vrijkomen van het haartje, en de daaropvolgende anagene fase met nieuwe groei, wordt steeds langer bij AGA, waardoor er minder en minder hoofdhaar aanwezig is (7).

Een belangrijke oorzaak van de pathofysiologische veranderingen bij androgenetische alopecie, is de werking van androgene hormonen, met name het hormoon dihydrotestosteron (DHT) (11). DHT bindt op de androgene receptor (AR) waarna het AR-DHT-complex zich verplaatst naar de celkern. Met behulp van AR-coactivatoren wordt zo de transcriptionele activiteit van genen gewijzigd (14). Ter hoogte van de dermale papillen, die zich bevinden nabij de basis van de haarfollikel (15) en een regulatoire rol uitoefenen op de haarfollikel (16), resulteert dit in een productie en vrijkomen van diverse paracrine factoren. Een mogelijke factor is transforming growth factor bèta ( $TGF-\beta$ ), dat de haarcyclus kan verstoren door vroegtijdig de katagene fase te induceren (14,16). Een andere paracrine mediator afgescheiden vanuit de dermale papil onder invloed van DHT, is Dickkopf 1 (DKK-1) (16). DKK-1 zou mogelijk de overgang naar de katagene fase bespoedigen enerzijds door inhibitie van de Wnt/ $\beta$ -catenine signaalcascade en anderzijds door inductie van apoptose in folliculaire keratinocyten (17).

Dit proces geldt echter niet voor alle haarfollikels. Afhankelijk van de genexpressie in de haarfollikel, kunnen ook andere paracrine mediators vrijgesteld worden onder invloed van androgenen. Zo wordt insulin-like growth factor 1 (IGF-1), dat net haargroei stimuleert, geïnduceerd ter hoogte van de huidpapillen van de baard. Dit verklaart ten dele de schijnbaar

tegenstrijdige invloed van androgenen op verschillende haarzones (14). Nog andere regio's, zoals de occipitale zone, zijn ongevoelig voor androgenen. Dit verklaart het typisch patroon van androgenetische alopecie bij mannen (18).

DHT vervult dus een centrale rol bij deze processen. Dit hormoon wordt ter hoogte van de kernmembraan gevormd uit testosteron (11). Het enzym verantwoordelijk voor deze omzetting, 5 $\alpha$ -reductase, bestaat in drie vormen (iso-enzymen) met verschillende weefselverspreiding. Type I komt in belangrijke mate voor in de lever, de niet-genitale huid, de talgklieren en de hersenen. Type II komt vooral voor in de prostaat, bijbal, zaadblaasjes, genitale huid (19,20), maar is ook aanwezig in de haarfollikel (2,21). Type III ten slotte, komt voor in diverse weefsels en organen waaronder het vetweefsel, de alvleesklier en de hersenen (20). Dit derde type werd pas recent ontdekt, maar is in de meeste weefsels mogelijk het belangrijkste iso-enzym van de 5 $\alpha$ -reductasefamilie (22). Bij AGA, heeft vooral 5 $\alpha$ -reductase type II een belangrijke functie (11), hoewel ook type I een rol speelt ter hoogte van de haarfollikel (12).

Of deze pathofysiologische veranderingen, met DHT als mediator, zich al dan niet manifesteren, is deels te verklaren door verschillen ter hoogte van de hoofdhuid tussen patiënten met androgenetische alopecie en mensen zonder de aandoening. Zo vertonen mannen met AGA ter hoogte van de dermale papillen een hogere concentratie van de androgene receptor (23). Genetische variabiliteit maakt tevens dat sommige allelen van deze receptor sneller tot AGA leiden (7). Ook het 5 $\alpha$ -reductase enzym komt, samen met zijn product DHT, in hogere concentraties voor bij AGA (24). Een ander eiwit dat een rol speelt bij deze processen is het aromatase enzym, dat testosteron omzet naar het vrouwelijke hormoon oestradiol en op deze wijze de concentraties androgenen ter hoogte van de huid kan doen zakken (25). Sommige studies vinden daarnaast ook verschillen in de systemische concentraties van diverse hormonen, zoals bijvoorbeeld een gestegen serumconcentratie ongebonden testosteron of een gestegen urinaire concentratie van het androgeen dehydroepiandrosterone sulfaat (DHEAS) (26); andere studies vinden echter geen duidelijk verband tussen AGA en serumconcentraties testosteron of ongebonden testosteron (14) noch met andere androgene parameters (26).

## 1.2. Finasteride

De onmiskenbare rol van de lokale androgeenwerking bij AGA, vormt dan ook een belangrijk aanknopingspunt voor de behandeling. Zo is finasteride, een  $5\alpha$ -reductaseremmer, de enige door de Amerikaanse FDA goedgekeurde orale medicatie voor androgenetische alopecie bij mannen (1). Finasteride inhibeert met name type II en type III  $5\alpha$ -reductase (27). Zo resulteert een dosis van 1 mg per dag in een daling van de DHT-spiegels van meer dan 60% in het serum en de hoofdhuid (7). Ook de intraprostatische concentratie van DHT zakt (28). Binnen de drie maand na opstarten van de behandeling, ziet men een toename in het aantal haartjes alsook subjectieve verbeteringen in het uitzicht van het haar (27). Deze positieve effecten blijven ook op langere termijn behouden; hoe langer de behandeling, hoe groter het effect (29).

### 1.2.1. Veiligheidsprofiel finasteride

Naast deze bewezen klinisch effectiviteit, kan finasteridegebruik echter ook gepaard gaan met diverse bijwerkingen. Klassiek vermeldt men seksuele bijwerkingen, zoals ejaculatie- en erectiestoornissen en een gedaald libido, als belangrijkste bezorgdheid (27,29).

Het relatieve belang van deze bijwerkingen is echter een onderwerp dat in toenemende mate controversieel is (30–32). Enerzijds toonden Mella en collega's (2010) in een systematische review naar de veiligheid van finasteridegebruik bij AGA, dat van deze drie klassieke klachten enkel erectiestoornissen, met een relatief risico van 2.22, als significante bijwerking weerhouden kon worden (29). Deze evidentie impliceert dat finasteride een vrij veilig geneesmiddel is.

Anderzijds is er in recente jaren een toenemende bezorgdheid omtrent de veiligheid van finasteride, zelfs na stopzetting van gebruik (33). Irwig en Kolukula beschreven een reeks gevallenstudies bij 71 gezonde jonge mannen, die kampten met persisterende erectiestoornissen, libidoverlies en orgasmestoornissen, ontstaan na gebruik, en doorzettend na, stopzetting van finasteride (34). Sommige auteurs maken gewag van een 'post-finasteride syndroom' (33,35,36). Toch werden blijvende seksuele stoornissen nog niet aangetoond in meer rigoureuze wetenschappelijke studies (27). Het uitblijven van deze evidentie berust waarschijnlijk op methodologische gebreken voor wat betreft rapportering van bijwerkingen

(30,31). In ieder geval heeft de Amerikaanse FDA in 2012 besloten om persisterende seksuele stoornissen als bijwerking te vermelden op de bijsluiter van finasteride (33).

Naast de controverse en onzekerheid omtrent de incidentie en mogelijke persistentie van seksuele bijwerkingen, wordt finasteridegebruik ook in verband gebracht met een reeks andere klachten en risico's.

Een belangrijke vraag is het verband tussen finasteride en prostaatkarcinoom. Uit de 'Prostate Cancer Prevention Trial' (PCPT), waarbij 18882 mannen ofwel finasteride (5 mg per dag) ofwel een placebo kregen, bleek in 2003 dat finasteridegebruik leidde tot een significante daling in het aantal gediagnosticeerde prostaatkankers, maar weliswaar met een toename in aantal hooggradige prostaatkankers (37). Deze geobserveerde toename wordt door sommige auteurs toegeschreven aan een betere detectie en stadiëring die mogelijk wordt door finasteridegebruik (38,39). Dit zou betekenen dat er geen reële toename is in hooggradige prostaatkankers (38). Recenter bleek echter dat een betere detectie en stadiëring niet volstaat om de gestegen incidentie te verklaren (40). Wat de concrete invloed van finasteride op de incidentie van prostaatkanker ook is, het leidt niet tot een daling in de algemene sterftecijfers (41).

Een reden waarom finasteridegebruik implicaties heeft voor de detectie van prostaatkarcinoom is door de impact op het eiwit 'prostaatspecifiek antigeen' (PSA). PSA, hoewel niet onbesproken, is een belangrijke merker gebruikt bij de opsporing van prostaatkanker (42,43). Finasteride leidt tot een daling van DHT-concentraties waardoor de prostaat in grootte afneemt en er een bijhorende daling in de concentratie van PSA plaatsvindt (44). Een correcte inschatting van het risico op prostaatkanker met behulp van de PSA-waarde vergt daarom een aanpassing die rekening houdt met de invloed van finasteride op deze parameter. Een vaak gehanteerde correctie is om de PSA-waarde onder finasteride te verdubbelen (45). Toch is meer onderzoek nodig om te bepalen of dit niet tot een onder- of overschatting van het risico op prostaatkanker leidt, deels omdat de duur van de finasteridekuur (42) en de leeftijd van de patiënt (45) samenhangen met de mate waarin PSA onderdrukt wordt. Mogelijk is een aanpassing met een factor 2,5 gepaster bij langdurig finasteridegebruik (42). Andere auteurs stellen voor om de PSA-waarde ook vast te stellen voor men start met finasteride (1).

Een andere onduidelijkheid is de impact van finasteride op de vruchtbaarheid. De meeste gebruikers vertonen geen of slechts een geringe daling van de spermatogenese bij een dosis van 1 mg per dag (46). Sommige patiëntpopulaties zijn wellicht wel gevoeliger voor eventuele negatieve effecten op de spermatogenese; dit kan samenhangen met genetische variabiliteit in het 5 $\alpha$ -reductase enzym (47). Daarnaast versterkt finasteride mogelijk de negatieve invloed op de vruchtbaarheid van andere condities, zoals bijvoorbeeld obesitas (27). Uit semenanalyse bij finasteridegebruikers die zich aanmeldden voor vruchtbaarheidsproblemen blijkt tevens dat stopzetting van gebruik in deze subpopulatie leidde tot een sterke toename in het aantal zaadcellen (48).

Een gevallenstudie uit 2011 suggereert daarenboven dat finasteride een ongunstig effect kan hebben op het genetisch materiaal in de zaadcellen zelf. Een persisterend hoge ‘DNA fragmentation index’, wat een maatstaf is voor DNA-breuken in het sperma, bleek de eerste maanden na stopzetting van finasteride significant te dalen (49). Veiligheidshalve adviseren sommige dermatologische diensten om bij kinderwens het gebruik van finasteride enkele maanden voor de conceptiepogingen stop te zetten (50). Dit laat toe dat productie en rijping van sperma, wat zo'n elftal weken duurt (51,52), vrij is van de invloed van finasteride.

Ook bij de vrouw zijn er implicaties naar de voortplanting toe: tijdens de zwangerschap mag finasteride niet gebruikt worden. Door de inhibitie van de omzetting van testosteron naar DHT, kunnen mannelijke foetussen niet op een normale wijze viriliseren (27). Finasteride is derhalve een teratogeen middel en vergt bij premenopauzale vrouwen altijd anticonceptie (53).

Daarnaast zijn er ook indicaties dat finasteride in verband kan worden gebracht met gynaecomastie en borstkanker (27), maar ook depressie en zelfmoordgedachten (54–56).

Ondanks het feit dat veel van deze bijwerkingen nog niet eenduidig werden aangetoond in RCT's en er derhalve dus meer onderzoek nodig is, kan men deze potentiële nadelen niet zomaar opzijzetten. Afwezigheid van evidentie is immers geen evidentie van afwezigheid. Methodologisch beschouwd, zijn RCT's namelijk minder geschikt om schadelijke gevolgen aan te tonen dan om positieve effecten te staven (31). Bijwerkingen worden daarom beter ingeschat op basis van een integratie van meerdere factoren, waaronder ook resultaten uit dierproeven, kennis van het werkingsmechanisme en dosisresponsverbanden (31).

Dergelijke evidentie is er in recente jaren steeds meer voor 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. Dierproeven tonen bijvoorbeeld aan dat er fysiologische en morfologische veranderingen ter hoogte van de corpora cavernosa van de penis zijn die erectiestoornissen mee kunnen verklaren (33,35). Di Loreto (2014) vond bij mannen met seksuele bijwerkingen na finasteridegebruik een gewijzigde expressie van de androgene receptor ter hoogte van de voorhuid (57). Ook voor andere bijwerkingen, zoals depressie, is er een theoretisch werkingsmechanisme waar er vanuit dierproeven evidentie voor is. Het enzym 5 $\alpha$ -reductase zorgt in de hersenen namelijk ook voor de conversie van progesteron naar 5 $\alpha$ -dihydroprogesteron (5 $\alpha$ -DHP) (35), dat verderop in de biosynthese onder meer wordt omgezet naar allopregnanolon (35,55). Dit neurosteroïde moduleert de activiteit van het receptorkanaal  $\gamma$ -aminoboterzuur A (GABA<sub>A</sub>) en heeft aldus een belangrijke rol bij angst- en stemmingsstoornissen (56). Hoewel deze enzymatische omzetting vooral door 5 $\alpha$ -reductase type I gebeurt, en finasteride dit subtype slechts in beperkte mate inhibeert (56), tonen dierproeven een verminderde synthese van allopregnanolon na inname van finasteride aan (35). Passend hierbij vonden Caruso en collega's (2015) in het cerebrosпинаal vocht van patiënten met stemmingsklachten na gebruik van finasteride een gedaalde concentratie allopregnanolon en andere neurosteroïden in vergelijking met een gezonde controlegroep (55).

Ook voor het potentiële verband tussen finasteride en borstkanker is er een biologisch mechanisme beschreven. Het Britse overheidsagentschap MHRA, dat waakt over de veiligheid van geneesmiddelen, ziet een mogelijke verklaring in de invloed van finasteride op de hormonale huishouding (58). Zoals eerder vermeld, wordt er door de inhibitie van 5 $\alpha$ -reductase minder DHT geproduceerd (7). Hierdoor blijft er meer testosteron beschikbaar voor andere enzymen die dit hormoon als substraat gebruiken, waaronder het aromatase-enzym, dat testosteron omzet naar oestradiol (58,59). Dit vrouwelijke hormoon speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in de ontwikkeling van oestrogeengevoelige borstkankers en lijkt inderdaad gestegen bij finasteridegebruikers (58). Deze hormonale veranderingen, met een relatieve toename van oestrogenen tot over androgenen, is vermoedelijk ook het mechanisme onderliggend aan de gerapporteerde gynaecomastieklachten (59).



### **1.2.2. Topische finasteride**

Deze ongewenste gevolgen van finasteridegebruik bij androgenetische alopecie zijn dus overwegend het gevolg van de systemische invloeden van het geneesmiddel. Doordat, zoals eerder beschreven, de pathofysiologische processen van AGA zich echter overwegend ter hoogte van de hoofdhuid zelf afspelen, is het theoretisch gezien niet uitgesloten dat de therapeutisch gunstige effecten van finasteride deels gedissocieerd kunnen worden van de nadelige systemische gevolgen door middel van een doeltreffende lokale behandeling.

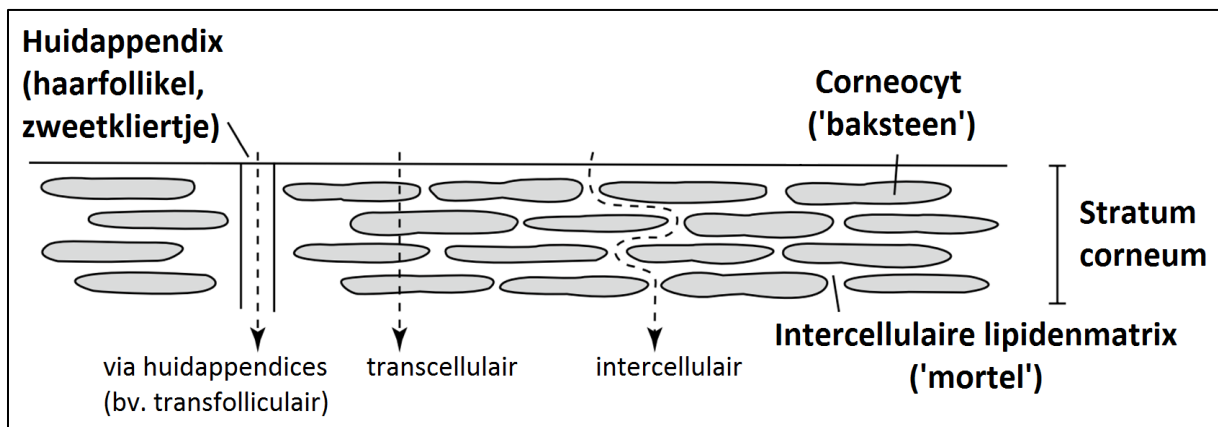
Idealiter zou zo'n lokaal toegepaste finasteridetherapie er in slagen de huidbarrière te doorbreken en aldus de pathofysiologische processen ter hoogte van de hoofdhuid en de haarfollikel een halt toe te roepen, terwijl er geen systemische resorptie geschiedt (60). Hierdoor zou er minder of geen inhibitie van  $5\alpha$ -reductase zijn ter hoogte van andere orgaansystemen.

### 1.3. De huid als barrière

Een lokale therapie vereist dat de uitdagingen, die intrinsiek zijn aan het topisch toedienen van farmaca, op een afdoende wijze worden aangepakt. Een klassiek probleem is de ondoorlaatbaarheid van de huid. Deze bestaat uit meerdere lagen, waarvan de bovenste, het stratum corneum, de belangrijkste barrière vormt (61–67).

Het stratum corneum, ook wel hoornlaag genoemd, heeft een ‘baksteen en mortel’-opbouw (63,64,66–70), waarbij de fysieke barrière gevormd wordt door meerdere lagen hydrofiele corneocyten (64,66), de figuurlijke ‘bakstenen’. Tussen deze corneocyten, vormt een complexe samenstelling van vetten een hydrofobe lipidenmatrix die als ‘mortel’ functioneert (64,66,71). Naast deze twee primaire componenten spelen ook desmosomen en diverse enzymen een rol in de opbouw en de barrièrewerking van het stratum corneum (63,64).

Deze specifieke structuur heeft belangrijke implicaties naar penetratie toe. Er zijn namelijk drie primaire transportroutes (cf. figuur 1) die stoffen voorbij het stratum corneum kunnen loodsen (63). Elke route heeft zijn eigen kenmerken, uitdagingen en voor- en nadelen.



*Figuur 1. Overzicht van de routes doorheen de hoornlaag  
Overgenomen en aangepast uit Ng (70)*

Een eerste mogelijke route is via de intercellulaire weg. Hierbij wordt vooral de lipidenmatrix benut. De meeste stoffen die de huid kunnen passeren, benutten deze route (63). Factoren die bepalen of de stof via deze weg kan bewegen voorbij de hoornlaag zijn onder meer fysico-chemische aspecten zoals de mate van lipofilie, de moleculaire massa en de grootte (63).

De transcellulaire transportmethode is een tweede mogelijke route. Hierbij passeren stoffen niet alleen via de lipidenmatrix, maar moeten ze ook doorheen de corneocyten zelf zien te raken (67,70). Afwisselend dienen dus respectievelijk lipofiele en hydrofiele compartimenten gepasseerd te worden (70). De mate waarin een stof hierin slaagt, hangt daarom af van zijn affiniteit met enerzijds lipiden en anderzijds de interne omgeving van de corneocyt (67).

Een derde manier om het stratum corneum te penetreren ten slotte, is via huidappendices zoals de zweetkliertjes of de haarfollikel. Deze weg werd in het verleden verwaarloosd omdat de haarfollikel in de meeste huidregio's slechts een duizendste van de totale oppervlakte uitmaakt (62,72). Hogere concentraties vindt men weliswaar ter hoogte van het gezicht en de hoofdhuid (68,70). Ondanks zijn cijfermatig beperkte bijdrage, kwam deze route de afgelopen jaren meer en meer in de belangstelling te staan. De redenen hiervan zijn diverse specifieke eigenschappen die significante penetratie doorheen de huid toch mogelijk maken.

Zo reiken de haarfollikels tot diep in de huid, waardoor de reële huidoppervlakte beschikbaar voor penetratie hoger ligt dan hun aandeel ter hoogte van het huidoppervlak doet vermoeden (72). Ook wordt de hoornlaag er dunner, wat opname van stoffen gemakkelijker maakt (63). Daarnaast is er ook een rijke perifolliculaire vascularisatie (72). Deze eigenschappen zouden vooral nuttig zijn voor hydrofiele stoffen en moleculen met een hoger moleculair gewicht (70,72), alsook voor deeltjessystemen (69,72).

Toch zijn er ook uitdagingen eigen aan deze derde route. De productie van het lipofiele talg (67), dat naar buiten toe migreert in de haarfollikel, kan problematisch zijn, in het bijzonder voor hydrofiele stoffen (73). Ook de haarcyclus zelf is van invloed op de mate waarin topische geneesmiddelen afgeleverd worden (73). Een ander aspect is het feit dat de grootte van de haarfollikel varieert tussen de verschillende huidregio's. Haarfollikels op het lichaam laten kleinere partikels toe dan follikels op de hoofdhuid (69).

Samenvattend kan gesteld worden dat alleen kleine moleculen, met een moleculaire massa minder dan 500 dalton, die tevens middelmatig lipofiel zijn, eventueel zonder hulp de huid kunnen passeren (69,74,75). Voor de meeste andere stoffen vormt de huid dus een dermate goede barrière dat farmaca niet zonder meer topisch toegepast kunnen worden (74). Om dit probleem te omzeilen, werden de afgelopen jaren diverse strategieën en technieken ontwikkeld

die de doorlaatbaarheid van de hoornlaag moeten verhogen. Zo probeert men een geneesmiddel alsnog voorbij het stratum corneum te loodsen (62,68,70).

### **1.3.1. Strategieën om de doorlaatbaarheid van de huid te verhogen**

Brown en collega's (2006) maakten een overzicht van de belangrijkste dermale en transdermale technieken om de huidbarrière gemakkelijker te kunnen passeren. Hierbij maken ze een onderscheid tussen passieve en actieve methodes. Passieve strategieën proberen de huidbarrière te overwinnen door een optimale keuze van formulatie en van hulpstoffen die de actieve stof vergezellen (75,76). Actieve methodes daarentegen, verhogen de doorlaatbaarheid door onder meer gebruik te maken van een externe energiebron om de barrièrewerking van de hoornlaag te verminderen (76).

#### Actieve methoden

Elektrische en mechanische technieken vormen twee belangrijke groepen binnen de actieve methoden. Iontoforese is een elektrische techniek waarbij de huid onder een lage elektrische spanning geplaatst wordt, waardoor het geneesmiddel kan passeren via onder meer elektro-osmotische stroming of elektrische repulsie. Een dermale toepassing hiervan is bijvoorbeeld efficiëntere lokale verdoving met lidocaïne. Een tweede elektrische methode is elektroporatie, waarbij de huid verstoord wordt door toepassing van pulsen met hoog voltage. Waarschijnlijk ontstaan op deze manier tijdelijk kleine poriën, die stoffen beter doorlaten (76).

Naast elektrische technieken zijn er meerdere mechanische strategieën mogelijk. Micronaalden zijn kleine naaldjes die kanalen maken in de huid waarlangs de medicatie kan passeren; maar ook andere perforerende methodes zijn mogelijk. Ook mesotherapie, waarbij via micro-injecties stoffen direct in de gewenste huidlaag worden ingespoten, kan hierbij vermeld worden (77). Een alternatief is naaldloze injectie waarbij het geneesmiddel aan zeer hoge snelheid door de huid gejaagd wordt. Een andere naaldloze manier is via abrasieve technieken die zorgen voor een directe verwijdering of verstoring van de opperhuid. Ook door middel van druk of het uitrekken van de huid kan een verhoogde permeabiliteit bekomen worden (76).

Elektrische en mechanische methodes zijn echter niet de enige actieve strategieën. Technieken gebaseerd op ultrasoon geluid verhogen de permeabiliteit door in de lipidenmatrix gasvormige caviteiten te induceren. Laserbehandeling kan het stratum corneum direct ablateren, terwijl drukgolven op niet-ablatieve wijze de doorlaatbaarheid verhogen. Ablatie via radiogolven behoort ook tot de mogelijkheden. Magnetoforese, waarbij een magnetisch veld de diffusie overheen de huid vergemakkelijkt, kan de doorgankelijkheid van bepaalde magnetische stoffen verhogen. Thermoforese ten slotte, verhoogt de huiddoorgankelijkheid doordat de diffusie overheen de hoornlaag vlotter gaat indien de huid eerst verwarmd wordt (76).

### Passieve methoden

Bij passieve strategieën wordt een optimale formulatie beoogd. Hierbij kan men ofwel de nadruk leggen op stoffen die invloed hebben op het stratum corneum ofwel op het geneesmiddel zelf of zijn drager (74).

Voor wat betreft passieve methodes die de hoornlaag kunnen beïnvloeden of verzwakken, zijn er tal van scheikundige stoffen beschreven (bv. alcoholen, vetzuren, terpenen, DMSO, ...) die als 'enhancer' werken (74,75). Maar ook water wijzigt de permeabiliteit van het stratum corneum. Zo verhoogt het combineren met water zowel voor hydrofiele als lipofiele farmaca de penetratie. Door gebruik van occlusieve materialen zoals plastic kan nog sterkere hydratatie, en bijgevolg penetratie, bekomen worden (74).

Passieve strategieën die de nadruk leggen op het geneesmiddel of zijn drager omvatten onder meer het gebruik van pro-drugs of ionparen, eutectica, supersaturatie en het gebruik van deeltjessystemen (74,75).

Bij het gebruik van een 'pro-drug' wordt het actieve geneesmiddel in een gewijzigde vorm toegediend waardoor zijn transport door de huid verbetert. Eens aangekomen, werken enzymen in op deze stof waardoor het actieve geneesmiddel vrijkomt (74). Voor geladen stoffen kan men een gelijkaardig principe toepassen: men voegt een tegengestelde lading toe waardoor de stof te dienen stof netto een neutrale lading draagt. Dit proces van 'ion pairing' vergemakkelijkt het transport over de hoornlaag. Eens voorbij deze laag, kan men het ionpaar terug dissociëren (74).

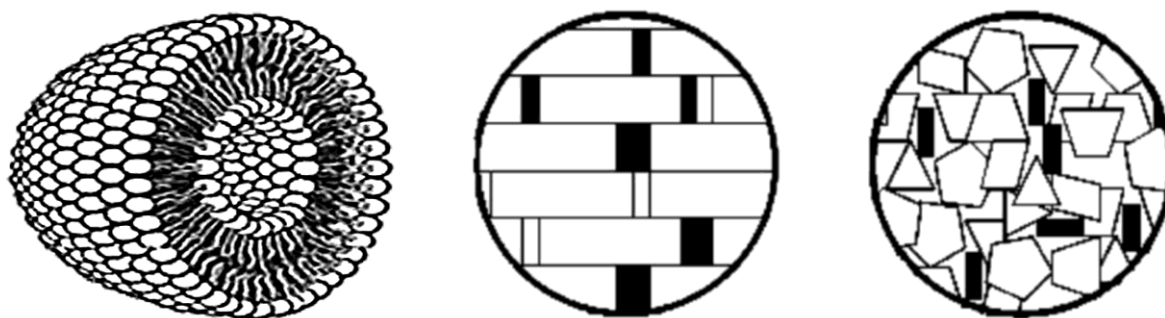
Een andere techniek is om de concentratie van de toe te dienen stof dermate op te drijven, dat er sprake is van een ‘superverzadigde’ oplossing. In dergelijke toestand is de penetratiesnelheid geoptimaliseerd en dus maximaal (74).

‘Eutectica’ benutten het scheikundig gegeven dat hoe lager het smeltpunt van een stof is, hoe groter zijn oplosbaarheid wordt. Het zijn mengsels waarbij door de specifieke combinatie van stoffen het smeltpunt lager wordt dan het smeltpunt van de individuele stoffen. Een voorbeeld hiervan is ‘Eutectic Mixture of Local Anesthetics’ (EMLA-crème). Dergelijke combinaties verhogen dus de penetratie door het stratum corneum (74).

### *Deeltjessystemen*

Een grote groep binnen de passieve methodes, zijn de deeltjessystemen. Deze omvatten het gebruik van microdeeltjes (>100 nm) en nanodeeltjes (<100 nm) en kunnen verder opgedeeld worden in partikels die bestaan uit organisch materiaal en partikels uit anorganisch materiaal (78).

Organische deeltjes kunnen van vorm veranderen. Een belangrijke groep hierbij zijn vesiculaire structuren zoals liposomen en hun varianten. Liposomen (figuur 2, links) bestaan typisch uit een dubbele laag fosfolipiden (78), analoog aan de celmembraan. Onder deze dubbele laag bevindt zich een hydrofiele zone. Op deze wijze kunnen zowel hydrofiele stoffen als lipofiele stoffen getransporteerd worden, respectievelijk in de kern van het deeltje of in de membraan (78). Door de bouwstenen van het liposoom te variëren, kan men het gedrag van het vesikel beïnvloeden. Zo bevatten transfersomen ethanol en surfactant, waardoor hun vorm gemakkelijker kan wijzigen dan het klassieke liposoom, wat hen toelaat door kleinere openingen te passeren (74,79). Ethosomen hebben een hoog alcoholpercentage, en zouden daardoor vlotter de diepe huidlagen en de systemische circulatie bereiken (74,79). Niosomen ten slotte, bestaan uit niet-ionisch surfactant en zijn daardoor chemisch stabiel dan liposomen (79).



*Figuur 2. Doorsnede van resp. een liposoom, een 'solid lipid nanoparticle' en een 'nanostructured lipid carrier'. De actieve stof wordt bij de SLN en de NLC in het zwart weergegeven, tussen de lipiden (wit). Liposoom overgenomen uit Tiwari (80), SLN en NLC uit Pardeike (81)*

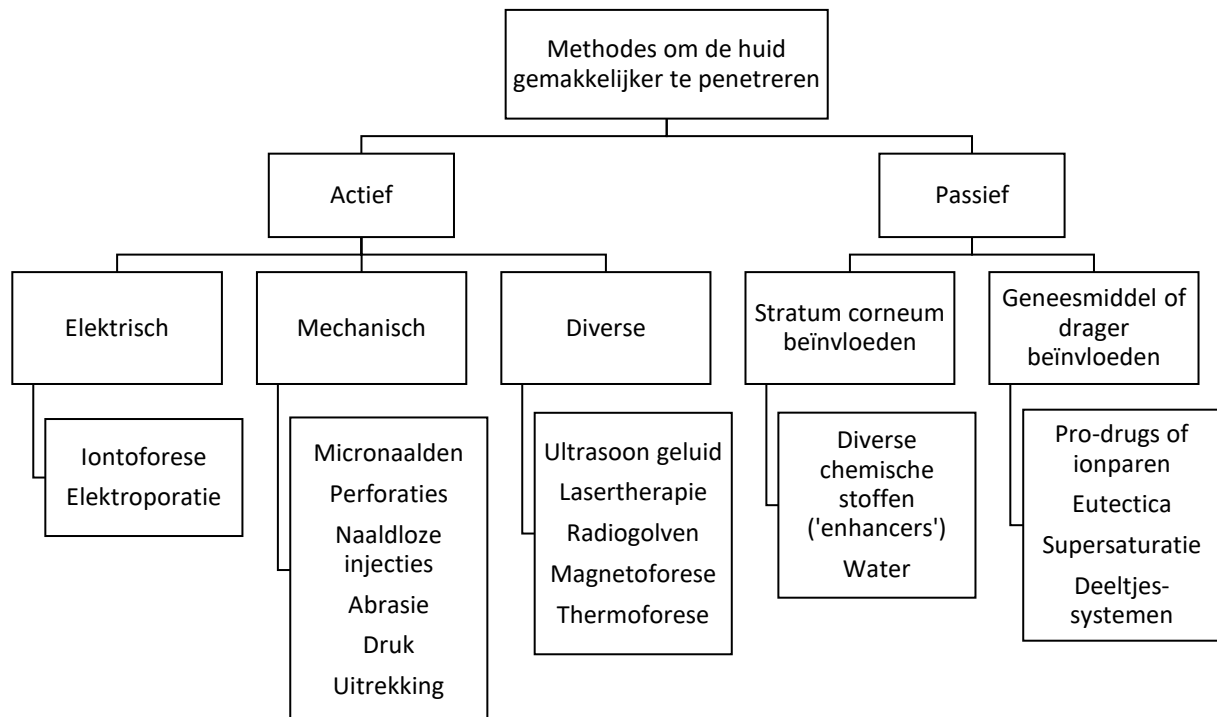
Een tweede groep organische deeltjes heeft niet dergelijk vesiculaire structuur, waardoor ze chemisch stabiel zouden zijn (78). Het gaat onder meer om SLN's en NLC's: 'solid lipid nanoparticles' en 'nanostructured lipid carriers' (figuur 2, midden en rechts). Dit zijn colloïdale mengsels waarbij in het geval van SLN's lipiden gebruikt worden die zich in de vaste fase bevinden. NLC's werken door een combinatie van solide vetten gemengd met vloeibare vetten (81,82).

Verder zijn er ook organische partikels gebaseerd op polymeren zoals chitosan (75) of polymelkzuur (78).

Naast deze organische deeltjessystemen, staan de anorganische systemen die een rigide structuur hebben. Bij dergelijke nanopartikels worden geneesmiddelen bijvoorbeeld gekoppeld aan goud of siliciumdioxide (78).

Ten slotte valt op te merken dat een belangrijk voordeel van deze deeltjessystemen hun variabiliteit in opbouw is. Door bewuste manipulatie en samenstelling van hun structuur, kunnen specifieke biologische effecten beoogd worden. Zo kan onder meer de farmacokinetiek, de targeting en de penetratiediepte beïnvloed worden (78).

Figuur 3 schetst een overzicht van de actieve en passieve technieken om de huidbarrière beter te overwinnen.



*Figuur 3. Overzicht van technieken om de huidbarrière te overwinnen  
Overgenomen uit Zhang (75), met aanpassingen op basis van Benson (74) en Brown (76)*

### 1.3.2. Relevantie voor topische finasteride

De hiervoor beschreven methodes helpen stoffen voorbij het stratum corneum. Echter is niet iedere techniek van toepassing voor iedere stof. Zo is magnetoforese geen optie bij stoffen die niet magnetisch zijn, en is ion pairing geen optie bij neutrale stoffen. Dit verklaart waarom bepaalde strategieën reeds a priori uitgesloten zijn in de context van huidapplicatie van finasteride.

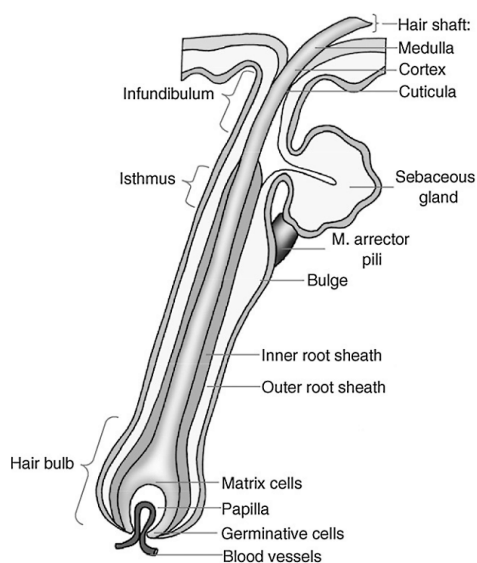
Een tweede belangrijke reden is dat de toegelichte methoden op zich weinig hoeven te zeggen over het verdere lot van de stof in de huid of het lichaam. Er kan een topisch effect optreden, waarbij de werkzaamheid vooral ter hoogte van de huid zelf geschiedt. Een tweede mogelijkheid is een locoregionaal effect, waarbij de activiteit van de toegediende stof zich situeert onder de huid, zoals in spieren. Een derde mogelijkheid ten slotte is een transdermale aflevering van de stof. Hierbij komt de stof in de algemene circulatie terecht (68).



Welk effect men beoogt, is uiteraard afhankelijk van de therapeutische intentie. In de context van deze masterproef gaat de interesse naar het topisch effect van finasteride. Een transdermale flux, waarbij er dus onvermijdelijk systemische consequenties zijn, is derhalve allerm minst gewenst.

Dit impliceert dat permeabiliteitsverhogende methodes die finasteride preferentieel afleveren ter hoogte van zijn target, de haarfollikel, de voorkeur genieten. Hierbij is het belangrijk rekening te houden met de anatomie van de haarfollikel (figuur 4). Het bovenste deel, het infundibulum, is het deel vanaf de opening ter hoogte van het huidoppervlak tot waar de talgklier uitmondt (83). Onder de monding van talgklier, ligt de isthmus (84). Helemaal onderaan, aan de basis van de haarfollikel, ligt de bulbus waar ook de haarpapil toe behoort (83,84). Zoals eerder beschreven, spelen veel van de pathofysiologische processen van androgenetische alopecie zich af ter hoogte van de basis van de haarfollikel, waar de haargroei gereguleerd wordt. Maar ook de regio ter hoogte van de talgklieren is wellicht betrokken in de pathogenese van androgenetische alopecie (83,85). Anderzijds geldt dat bepaalde delen van het infundibulum verhoogde permeabiliteit vertonen, en een uitgebreide bloedvoorziening hebben. Hierdoor zouden stoffen gemakkelijker de systemische circulatie kunnen bereiken (84,85).

Theoretisch gezien lijkt het dus aangewezen om bij topische applicatie van finasteride zoveel mogelijk de actieve stof in de lagere regio's van de haarfollikel te concentreren. Met name ter hoogte van de bulbus (86), en eventueel ook de talgklieren. Gelijktijdig moet men proberen de transdermale flux zo laag mogelijk te houden om een systemische weerslag te voorkomen.



*Figuur 4. Anatomie van de haarfollikel  
Overgenomen uit Patzelt (84)*

## 1.4. De haarfollikel als doelwit

Meerdere van de vermelde strategieën kunnen aangewend worden om stoffen gericht naar de haarfollikel te loodsen.

Zo blijkt uit in vitro experimenten dat minoxidilsulfaat (een afgeleide van minoxidil), in veel sterkere mate te concentreren valt in de haarfollikel wanneer iontoforese wordt toegepast bij de topische applicatie. De auteurs menen dat iontoforese ervoor zorgt dat de folliculaire route een lagere weerstand vertoont dan de transcellulaire of intercellulaire weg. De actieve stof zou op deze wijze preferentieel in de haarfollikel terechtkomen (87).

Toch lijken het vooral deeltjessystemen die bij uitstek geschikt zijn om gericht de haarfollikel te benaderen (69,86,88,89). Deze systemen verkiezen namelijk de route via de follikel boven de routes doorheen het stratum corneum (89,90). Eens in de haarfollikel aangekomen, stapelen de deeltjes met voorkeur op in het infundibulum (86).

Voor wat betreft topische applicatie van finasteride is deze voorkeur een ambivalent gegeven. Enerzijds beschikt het infundibulum, zoals vermeld, over een uitgebreide vascularisatie, met tevens een afwezigheid van stratum corneum ter hoogte van de lagere infundibulaire zones (88). Dit zijn twee elementen die transdermale flux in de hand kunnen werken. Anderzijds heeft toepassing van topische finasteride via deeltjessystemen ook nood aan de correcte werking van het infundibulum. Door de anatomie van de haarfollikel is de bulbus namelijk zelf niet direct toegankelijk voor de toegediende partikels. Deze drempel kan potentieel overwonnen worden doordat het infundibulum als reservoir voor de deeltjes fungeert. Zo blijkt dat stoffen meerdere dagen in de haarfollikel kunnen blijven, indien penetratie weg uit de haarfollikel niet mogelijk is. Dit staat in sterk contrast met het stratum corneum, waar stoffen al na ongeveer één dag verdwijnen (88,91,92).

Patzelt en collega's spreken van een “protected reservoir” (88). Doordat de partikels er voor langere periodes kunnen verblijven, stellen ze langdurig het actieve geneesmiddel vrij. Aldus zou finasteride van hieruit door middel van permeatie zelfs de bulbus en dermale papil kunnen bereiken (86).

Ten slotte valt nog op te merken dat het nadeel van een transdermale flux vanuit infundibulaire regio's van de haarfollikel tot op heden vooral theoretisch blijkt te zijn. Hoewel kleine stoffen als cafeïne en minoxidil inderdaad de folliculaire grenzen kunnen verlaten en de systemische circulatie kunnen bereiken (88,92), blijkt het voor deeltjes als nanopartikels veel moeilijker tot zelfs onmogelijk (88,90,92).

Lademann (2015) en Patzelt (2016) vatten deze bevindingen samen door te stellen dat nanopartikels efficiënt zijn in het bereiken van de haarfollikel, maar dat het vervolgens noodzakelijk is de actieve stof daar ter plekke geleidelijk vrij te stellen, dicht bij de doelcellen (90,92).

Op basis van deze gegevens en de positieve resultaten van het gebruik van deeltjessystemen bij bv. de topische applicatie van antiandrogeen voor acne (93), menen Rancan et al. daarom het volgende: “particle-based formulations have a great potential to be effective also for the treatment of androgenetic alopecia” (86).

## 1.5. Onderzoeksvraag

Uit wat hiervoor werd beschreven, blijkt dat topische applicatie, van bijvoorbeeld finasteride, theoretisch gezien inderdaad een behandeling kan zijn voor androgenetische alopecie. Toch zijn er ook belangrijke uitdagingen, zoals het geneesmiddel gericht op de gewenste plaats krijgen en houden.

De hoofdvraag waar deze masterproef een antwoord wil op formuleren, is daarom of topische applicatie van finasteride een effectieve behandeling kan zijn voor androgenetische alopecie. En zo ja, of dit enerzijds tot een beperking van systemische bijwerkingen leidt en anderzijds wat de praktische haalbaarheid en optimale formulatie is. Secundair zal hierbij ook de effectiviteit van topische dutasteride, een 5 $\alpha$ -reductaseremmer die in tegenstelling tot finasteride ook type I remt (20), onderzocht worden.

## 2. Methodologie

### 2.1. Databanken en zoektermen

Om een antwoord te formuleren op de onderzoeksvragen van deze masterproef, werd tussen september 2015 en september 2016 gezocht naar relevante artikels. Hiervoor werden meerdere databases aangesproken, met name de ‘Cochrane Library’, ‘MEDLINE’ (via PubMed), ‘EMBASE’ en ‘Web of Science’.

In een eerste zoekfase werden alle combinaties van enerzijds “finasteride”, “dutasteride”, “5 $\alpha$  reductase inhibitors”, “5-alpha-reductase inhibitors”, “5-ARI” en “Propecia” met anderzijds “topical”, “transdermal” en “percutaneous” ingevoerd.

Gezien in de literatuur reeds successen geboekt zijn met het gebruik van iontoforese en deeltjessystemen, werd in een tweede zoekfase hier expliciet naar gezocht. Opnieuw werd gezocht naar finasteride en gerelateerde termen; ditmaal in combinatie met “liposomes”, “nanoparticles”, “nanocarriers”, “microparticles”, “drug delivery systems” en “iontophoresis”.

Een laatste zoekfase, met als doel eventueel ontbrekende artikels op te sporen, werd uitgevoerd in drie stappen. Eerst werd gezocht naar finasteride en gerelateerde termen in combinatie met de sleutelwoorden “cream”, “foam”, “gel”, “lotion” en “mesotherapy”. Vervolgens werd er ook nog gezocht op “cosmeceuticals” met “alopecia”, en op combinaties van “alopecia”, “hair loss”, “pattern baldness”, “AGA”, “MPB” enerzijds, met “finasteride”, “dutasteride”, “Propecia”, “transepidermal” en “intradermal” anderzijds. Ten slotte werd specifiek voor de MEDLINE-databank gebruik gemaakt van ‘Medical Subject Headings’ (MeSH). Concreet werd gezocht met behulp van de termen “Administration, Topical”[Mesh], “Nanoparticles”[Mesh], “Mesotherapy”[Mesh], “Finasteride”[Mesh], “Dutasteride”[Mesh], “5-alpha Reductase Inhibitors”[Mesh] en “Alopecia”[Mesh].

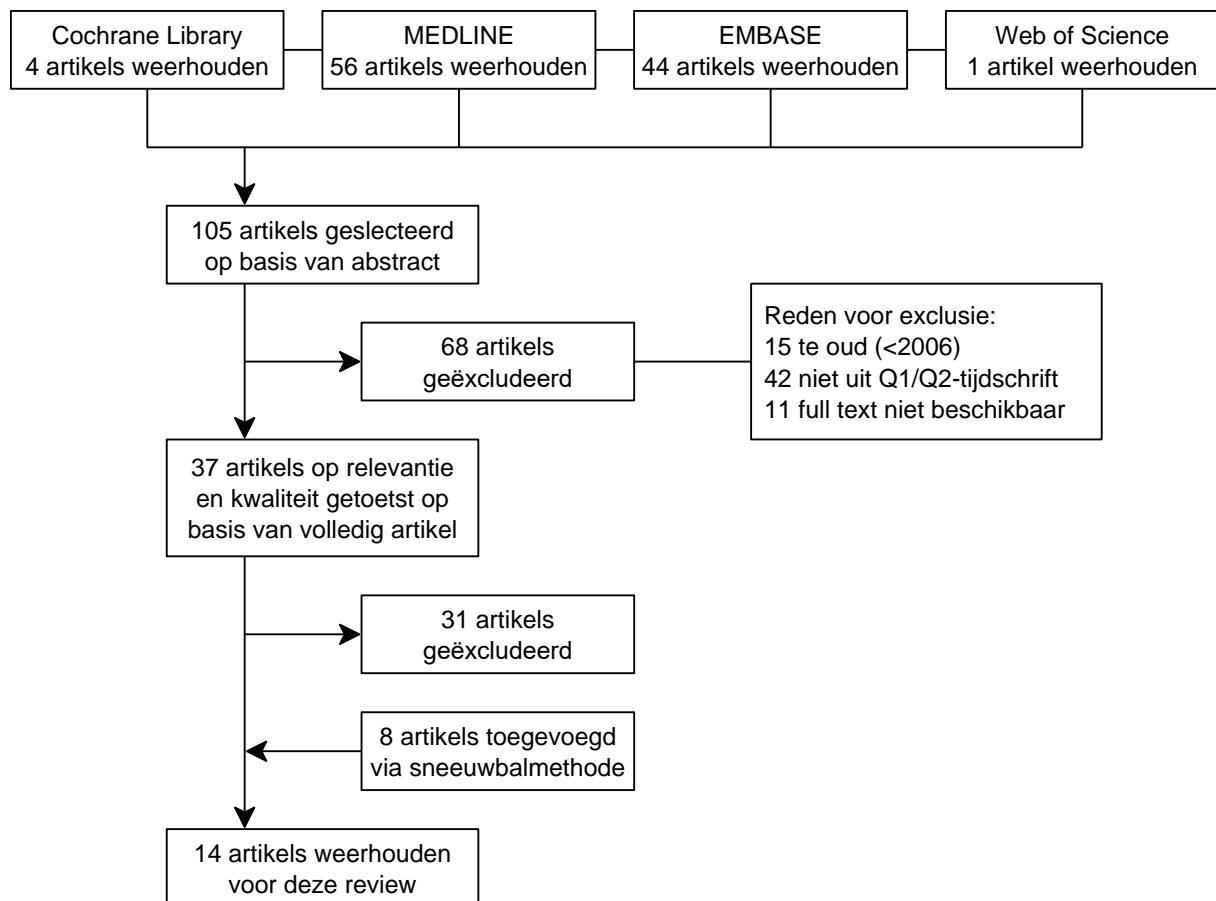
Bijlage 1 beschrijft alle uitgevoerde zoekopdrachten met de bijhorende resultaten.

## 2.2. Selectieprocedure

De bekomen resultaten werden op relevantie getoetst door het lezen van de abstracts. Dit leverde 105 publicaties op. Om te garanderen dat enkel artikels gebruikt werden die de huidige stand van zaken weerspiegelen, werden in eerste instantie enkel publicaties vanaf 2006 weerhouden. Vervolgens werd voor ieder tijdschrift via de ‘Journal Citation Reports’ van Thomson Reuters de kwartielscore opgezocht. Enkel publicaties uit tijdschriften in de eerste twee kwartielen van hun subdiscipline werden weerhouden om zo een voldoende hoog wetenschappelijk niveau te verzekeren.

Dit resulteerde in nog 48 resterende artikels waarvan 37 met beschikbare ‘full text’-versie. Deze studies waren allemaal Engelstalig waardoor de publicatietaal geen verder exclusie criterium vormde. Na grondig doornemen van deze artikels werden 31 studies die niet relevant bleken geschrapt. Tevens werden er via de sneeuwbal methode acht publicaties toegevoegd. Hierdoor werden de belangrijkste studies die omwille van de vermelde exclusie criteria in eerste instantie weggefilterd waren, terug opgenomen.

Figuur 5 geeft een schematische weergave van de zoekprocedure.



*Figuur 5. Flowchart van de literatuurselectie*

De uiteindelijke selectie bevat naast enkele klinische onderzoeken vooral ook preklinische studies, gezien de optimale formulatie van topische 5 $\alpha$ -reductaseremmers momenteel een belangrijk dermatofarmacologisch vraagstuk is in de literatuur, en tevens een kernelement van de onderzoeksvraag van deze masterproef vormt.

## 3. Resultaten

De weerhouden artikels zijn op te delen in tien preklinische en vier klinische studies. Er werden dus opvallend meer preklinische onderzoeken gevonden, wellicht door de recente ontwikkelingen op het gebied van deeltjessystemen. Gezien de klinische onderzoeken het meest relevant zijn voor de praktijk, worden deze eerst besproken. Daarna worden de bevindingen uit de recentste preklinische studies samengevat met het oog op toekomstige toepassingen.

### 3.1. Klinische studies

Tabel 1 geeft een overzicht van de geïncludeerde klinische studies. De twee studies van Caserini en collega's worden samen besproken met twee gevonden preklinische studies, die van Monti et al. (2014) en van Tampucci et al. (2014). Het gaat namelijk om eenzelfde onderzoekslijn waarbij het Zwitserse bedrijf Polichem betrokken is.

*Tabel 1. Overzicht van de klinische studies naar topische finasteride en dutasteride, chronologisch geordend*

Auteur	Jaar	Doel
Hajheydari et al. <sup>(94)</sup>	2009	Effectiviteit van topische finasteride in gel vergelijken met perorale finasteride
Moftah et al. <sup>(77)</sup>	2013	Effectiviteit van dutasteride via mesotherapie onderzoeken bij vrouwen
Caserini et al. <sup>(95)</sup>	2014	Impact van topische finasteride in HPCH op DHT in plasma onderzoeken
Caserini et al. <sup>(96)</sup>	2016	Dosering topische finasteride in HPCH bepalen die weliswaar DHT in de hoofdhuid kan doen zakken, maar niet in het plasma

#### Resultaten 'Polichem'-groep

De vier geïncludeerde studies waarbij Polichem betrokken is, betreffen twee preklinische en daarbij aansluitend twee klinische studies naar een finasterideformulatie met ethanol en een chitosanafgeleide, hydroxypropylchitosan (HPCH) (95–98). De hydroxypropylgroepen zijn noodzakelijk om chitosan, een biopolymeer, wateroplosbaar te maken (99–101).

HPCH is een substantie die na toediening (bv. als spray) een onzichtbare elastische film vormt, mede door de snelle verdamping van het vluchtige ethanol, dat onder meer als solvent fungeert in de formulatie. Deze film zou het actief geneesmiddel langdurig in contact met de hoofdhuid



en het haar houden. Zo zou finasteride geleidelijk vrijgesteld worden de uren na applicatie (97,102), wat zoals eerder beschreven wenselijk is voor de permeatie naar bv. de haarbulbus.

Chitosan heeft nog twee bijkomende voordelen in de context van topische finasteride. Enerzijds helpt de stof het talg te verwijderen (97), wat wellicht de eerder vermelde externe talgmigratie tenietdoet. Anderzijds zou HPCH ook de doordringing in de huid verhogen door de structuur van de hoornlaag te beïnvloeden. Dit laatste geldt ook voor propyleenglycol, dat in kleine hoeveelheid werd toegevoegd aan de formulatie (97).

In een eerste studie werden vier HPCH-formulaties vergeleken voor wat betreft de mate waarin ze ofwel transdermaal de (ratten)huid passeren, ofwel de huid penetreren en daar ook blijven. Hieruit kwam één formulatie naar voor (P-08-016, zie bijlage 2 voor samenstelling) die zowel een lage transdermale flux, als een goede penetratie in de reticulaire dermis had. Dit is de huidregio waar de meeste haarbulbi liggen (97). Deze huidgebieden kunnen hierdoor als depot dienen voor geleidelijke vrijstelling van finasteride naar de haarbulbi (96,97). Een andere formulatie, met meer ethanol en zonder chitosan, leidde bijvoorbeeld tot minder behoud in de huid en net een hogere transdermale flux.

Hoewel deze eerste studie aantoonde dat finasteride inderdaad terug te vinden was op het niveau van de huid waar de meeste haarbulbi liggen, bleef onduidelijk in welke mate de stof ook ter hoogte van de bulbi zélf te vinden was. De tweede studie keek daarom specifiek naar de concentratie in de huidlagen en de haarfollikels, in vergelijking met een formulatie met meer ethanol en zonder chitosan. Hieruit bleek dat zes uur na toediening er significant meer finasteride terechtgekomen was in de haarfollikels na applicatie van de HPCH-formulatie (98). Toch ging het maar om drie procent van de toegediende finasteride die ter hoogte van het folliculair infundibulum gevonden werd; het grootste deel bleef in de huid zelf (98). Doordat de reticulaire dermis dus als depot kan optreden, kan er echter nog verdere permeatie van finasteride naar de haarfollikel plaatsvinden (96).

Deze relatief bescheiden selectiviteit hoeft dus geen probleem te vormen, mits er geen transdermaal doorsijpelen optreedt. De derde studie onderzocht daarom bij proefpersonen de farmacokinetiek van topische applicatie van 1 ml van deze formulatie in vergelijking met perorale finasteride (95). Hoewel de finasterideconcentratie in de bloedbaan inderdaad veel lager was dan via enterische inname, bleek deze beperkte hoeveelheid toch voldoende groot om

een daling van 70% in de plasmaconcentratie DHT te induceren, wat gelijkaardig is als na perorale inname (95). Dit zou betekenen dat topische finasteride potentiële systemische bijwerkingen niet kan voorkomen.

De bevinding dat een lage finasterideconcentratie erin slaagt de DHT-spiegels in het serum sterk te onderdrukken, strookt met eerdere studies naar perorale finasteride waaruit blijkt dat een dosis van 0,2 mg per dag de dihydrotestosteronconcentratie ongeveer even goed onderdrukt als een dosis van 5 mg per dag (95,103).

Dit is echter ook een potentieel voordeel, gezien het aangeeft dat slechts een beperkte hoeveelheid finasteride kan volstaan om ter hoogte van de basale haarfollikel farmacodynamisch effect te sorteren.

De vierde, en meest recent gepubliceerde studie (2016), onderzocht daarom of de HPCH-formulatie in een dosis kan toegediend worden die enerzijds laag genoeg is om de serumconcentratie DHT minder te onderdrukken, maar die toch hoog genoeg is om het hormoon te onderdrukken in de hoofdhuid. Zowel een dosis van 100 µl als een van 200 µl slaagde hierin: de DHT-concentratie in de hoofdhuid daalde evenveel als na perorale finasteride, terwijl de concentratie in het bloed veel minder daalde (96).

De belangrijkste vraag, of de therapie ook klinisch werkzaam is, wordt momenteel onderzocht. In de discussiesectie wordt hier verder op ingegaan.

#### Resultaten overige klinische studies

Hajheydari et al. (2009) voerden een dubbelblinde dubbeldummy RCT uit om een topische finasteride formulatie te vergelijken met perorale finasteride. Eindpunten waren onder meer de grootte van het kale hoofdoppervlak, haardikte en aantal haartjes (94).

De topische formulatie bestond uit 1% finasteride opgelost in ethanol en water. Door toevoeging van hydroxylpropylmethylcellulose kon de mengeling als gel aangebracht worden. De resultaten na zes maand waren positief: de finasteridegel presteerde even goed als een controlegroep die 1 mg perorale finasteride per dag kreeg. In beide condities was er een toename in aantal haartjes, maar kon de afname in grootte van de kale plek net geen significantie bereiken. Mogelijk was de therapieduur hiervoor nog te kort. Ten slotte werd er ook een

toename in haardikte gerapporteerd, hoewel de studie hier verder geen details over gaf (94). Hormoonspiegels werden echter niet onderzocht. Hierdoor is het onmogelijk conclusies te trekken voor wat betreft het vermijden van systemische effecten.

Een tweede onderzoek, namelijk van Moftah et al. (2013), is omwille van drie redenen vrij uniek in vergelijking met de andere besproken klinische studies. Zo wordt de 5 $\alpha$ -reductaseremmer dutasteride onderzocht en is dit onderzoek tevens het enige dat via een actieve methode, namelijk mesotherapie, de hoornlaag poogt te passeren. Een derde reden is de onderzoekspopulatie: enkel vrouwen met androgenetische alopecie werden onderzocht. Hoewel niet geheel duidelijk is of dit eenzelfde entiteit is als mannelijke AGA, spelen toch veel van dezelfde pathofysiologische processen een rol (77). Daarom wordt deze studie kort besproken.

Door middel van een RCT werd over een periode van zestien weken 2 ml dutasteride (of zoutoplossing in de placeboconditie) geïnjecteerd. De eerste acht weken gebeurde dit wekelijks, erna volgden sessies op de tiende, twaalfde en zestiende week. Twee weken daarna werd het resultaat beoordeeld. De mesotherapie met dutasteride bleek effectief op zowel (semi-) objectieve als subjectieve parameters. Zo nam de diameter van het haar toe, werd een fotografische verbetering vastgesteld, en meenden ook de patiënten zelf dat de dichtheid van het haar verbeterd was, terwijl er minder haaruitval was. Bijwerkingen en complicaties bleken niet significant te verschillen van de zoutinjecties in de placeboconditie (77). Hoewel dit bemoedigende resultaten zijn, werden ook hier geen hormoonspiegels onderzocht. Ook dit onderzoek laat dus niet toe om een besluit te trekken voor wat betreft systemische effecten.

### **3.2. Preklinische studies**

De weerhouden preklinische studies hanteren overwegend deeltjessystemen om finasteride topisch toe passen. Dit is niet onverwacht, gezien dergelijke systemen preferentieel de haarfollikel bereiken, zoals eerder beschreven. Al deze studies gebruiken finasteride als actieve stof, er werden geen relevante preklinische studies gevonden waarbij dutasteride, de andere belangrijke 5 $\alpha$ -reductaseremmer, gebruikt worden.

Tabel 2 beschrijft kort de betrokken preklinische studies.

Tabel 2. Overzicht van de preklinische studies naar topische finasteride, chronologisch geordend

Auteur	Jaar	Techniek om het stratum corneum te passeren
Tabbakhian <i>et al.</i> <sup>(104)</sup>	2006	Liposomen, niosomen
Kumar <i>et al.</i> <sup>(105)</sup>	2007	Liposomen
Rao <i>et al.</i> <sup>(106)</sup>	2008	Ethosomen
Lee <i>et al.</i> <sup>(107)</sup>	2011	Liposomen (invloed van elektrische lading)
Madheswaran <i>et al.</i> <sup>(60)</sup>	2013	LCN
Caon <i>et al.</i> <sup>(108)</sup>	2014	Polymersomen
Madheswaran <i>et al.</i> <sup>(109)</sup>	2014	LCN (invloed van surfactant)
Monti <i>et al.</i> <sup>(97)</sup>	2014	HPCH-polymeren ('Polichem'-groep)
Tampucci <i>et al.</i> <sup>(98)</sup>	2014	HPCH-polymeren ('Polichem'-groep)
Madheswaran <i>et al.</i> <sup>(110)</sup>	2015	LCN (invloed van oppervlakte-aanpassingen)

De studies van Monti *et al.* (2014) en Tampucci *et al.* (2014), omtrent HPCH-polymeren met de scheikundige enhancers ethanol en propyleenglycol, werden besproken samen met de bijhorende klinische studies (cf. *supra*).

#### Resultaten onderzoek liposomen en varianten

De oudste weerhouden studie dateert van 2006. Hierin werden meerdere soorten liposomen en niosomen getoetst voor wat betreft hun concentratievermogen in de haarfollikel en talgklier ("pilosebaceous unit"). Liposomen met dimyristoylfosfatidylcholine (DMPC) werden vergeleken met lecithineliposomen. Als controleconditie fungeerde finasteride opgelost in een hydroalcoholische zoutoplossing. Finasteride in deze oplossing, slaagde er beter in dan niosomen of liposomen om zowel in, als door de (hamster)huid te dringen. Echter is vooral de mate van selectiviteit van belang. Via DMPC-liposomen bleef in vergelijking met de hydroalcoholische oplossing meer dan 2,5 keer zoveel finasteride in de huid dan dat er transdermaal migreerde. De auteurs onderzochten ook de intradermale selectiviteit. Dit kwantificeerden ze via de 'targeting ratio': de hoeveelheid finasteride gemeten in de haarfollikel en talgklier, tot over de totale hoeveelheid afgeleverd in de huid. Ook op deze maatstaf scoorden de DMPC-liposomen (ratio 0,27) goed. Daarnaast behaalden zogenaamde vloeibarefase niosomen ook een hoge ratio (tot 0,38). Deze niosomen en de DMPC-liposomen hebben gemeenschappelijk dat ze negatief geladen 'liquid-state' vesikels zijn. Dit zijn liposomen en niosomen die vloeibaarder zijn dan vesikels in gelfase waardoor penetratie in de huid vlotter

lukt. De hydroalcoholische controleoplossing deed het met een ratio van 0,06 opvallend minder goed (104).

Aansluitend onderzochten Kumar et al. (2007) diverse liposomen op basis van gehydrogeneerde lecithine op de muizenhuid. Hoewel de liposomen meer finasteride in de huid deponeerden dan in de controlecondities met niet-liposomale oplossingen, kon via de onderzochte liposomen enkel hogere finasterideaflevering bereikt worden bij concomitant hogere transdermale flux (105). Dit type liposoom lijkt dus geen meerwaarde tot over de DMPC-liposomen en niosomen onderzocht door Tabbakhian en collega's. Ook die onderzoeksgroep vond minder goede resultaten met liposomen gebaseerd op lecithine (104).

Rao et al. (106) onderzochten ethosomen, die zoals eerder beschreven de diepe huidlagen en systemische circulatie gemakkelijk kunnen bereiken. Ook hier was de controleconditie een hydroalcoholische finasterideoplossing. In deze studie haalden ethosomen een nog hogere transdermale flux dan een hydroalcoholische oplossing. Anderzijds werd er ook meer finasteride afgeleverd in de (kadaver)huid dan in de controleconditie of bij gebruik van klassieke liposomen. Na 24 uur bleek uiteindelijk wel meer actieve stof transdermaal dan dermaal gedeponeerd. Deze bevindingen stroken met de resultaten van Tabbakhian et al. in die zin dat formulaties met veel ethanol (of zoals hier ethosomen) gemakkelijk in, maar vooral ook door de huid dringen. Selectief de huid viseren, of concreter de haarfollikel, lijkt op deze wijze niet mogelijk.

De bevindingen van Tabbakhian et al. deden reeds vermoeden dat een negatief geladen vesikel beter geschikt is om finasteride specifiek in de huid te deponeren; dit wellicht omwille van elektrostatische interacties met de huidlagen (107). Lee en collega's onderzochten specifiek het effect van positieve versus negatieve ladingen alsook de invloed van de grootte van de elektrische lading. Negatief geladen liposomen leidden inderdaad tot een veel hogere huidretentie van finasteride terwijl de transdermale flux weinig verschilde van neutraal geladen liposomen. Zo kon negenmaal meer finasteride in de huid afgeleverd worden dan dat er transdermaal sijpelde. Kationische liposomen daarentegen migreerden vooral transdermaal, terwijl de huidretentie lager lag dan bij de negatief geladen liposomen. De grootte van de lading zelf, speelde een veel kleinere rol (107).

Interessant bij deze studie is dat in het tweede luik van hun onderzoek de liposomale finasterideoplossing expliciet met minoxidil vergeleken werd, voor wat betreft haargroei. Hiervoor schoren de auteurs de rugzijde van mannelijke muizen, waarna twintig dagen lang eenmaal per dag het product topisch werd toegediend. Naast minoxidil leidde enkel finasteride via de anionische liposomen tot meer haargroei dan in de controleconditie (107). Gezien het verschil in huidretentie met de neutrale of positieve liposomen, is dit een logische bevinding. In deze preklinische studie bleek topische minoxidil wel efficiënter dan de beste topische finasteride-oplossing (107).

Caon et al. ten slotte, onderzochten vesiculaire partikels gebaseerd op polymeren, zogenaamde polymersomen. Hierbij varieerden ze onder meer de grootte van het partikel, en onderzochten ze ook de rol van oppervlakte-aanpassingen, bv. door toevoeging van chitosan (108). Deze stof zou, zoals eerder vermeld, de penetratie bevorderen. Hoewel de meeste polymersoomtypes inderdaad een hogere hoeveelheid finasteride in de huid deponeerden, ging dit bijna onvermijdelijk gepaard met een verhoogde transdermale flux (in vergelijking met een hydroalcoholische controleconditie) (108). Net zoals bij ethosomen, lijkt selectief de huid benaderen op deze wijze moeilijk.

### Resultaten onderzoek liquid crystalline nanoparticles

Madheswaran en collega's onderzochten de haalbaarheid van topische finasteride toegepast via nanopartikels die een zogenaamde vloeibare kristallijne fase vertonen (60). Deze 'liquid crystalline nanoparticles' (LCN) laten gecontroleerde aflevering van het geneesmiddel toe. Uit de in-vitrotesten bleek dat een samenstelling met een laag gehalte aan mono-oleïne, wat de basis van de kristallijne fase vormt, 45% van de toegediende finasteride in de huidlagen kon deponeren. Ook bleek dat toevoeging van een kleine hoeveelheid van de chemische enhancers propyleenglycol of polyethyleenglycol tot een hogere depositie in de huid kon leiden, terwijl de transdermale flux toch niet toenam (60). De meerwaarde van propyleenglycol in lage concentratie blijkt ook uit de studies van de 'Polichem'-groep (cf. supra). Mogelijk werken deze additieven als hulpoplosmiddelen die finasterideabsorptie in de huid vergemakkelijken (60).

LCN's hebben nood aan surfactant om de nanopartikels voldoende fysische stabiliteit te verlenen. Deze stoffen beïnvloeden echter ook de penetratie- en permeatie-eigenschappen van het partikel (109). In de tweede studie werd daarom onderzocht welke surfactant het meest

geschikt is om finasteride in de huid af te leveren bij een lage transdermale flux. Hieruit kwam naar voor dat ‘Cremophor RH 40’, een type gehydrogeneerde castorolie, de beste penetratie in de huid gaf, indien in lage concentraties toegevoegd (109).

De derde studie in deze reeks onderzocht de invloed van verdere oppervlakteaanpassingen aan de LCN's. Hierbij werd enkel de permeatie doorheen de huid en niet de penetratie in de huid zelf bestudeerd, waardoor deze resultaten moeilijk toepasbaar zijn in de context van deze masterproef (110).

## 4. Discussie

Hajheydari et al. concludeerden dat topische finasteride inderdaad kan werken (94). Doordat ze geen hormoonspiegels maten, is het onduidelijk wat de systemische implicaties van hun finasteridegel zijn. Ethanol vormde een belangrijk bestanddeel in de samenstelling van hun product. Zoals uit de resultaten van de besproken studies echter duidelijk wordt, is de toevoeging van enhancers als ethanol een tweesnijdend zwaard. Het leidt inderdaad tot meer finasteride in de huidlagen en haarfollikels, maar gaat vaak ook gepaard met een toename in de transdermale flux (104,106). Zo helpt ethanol het talg op te lossen, wat de folliculaire route faciliteert (97) of zelfs dominant maakt in de eerste fases van absorptie (104). Echter wordt ook intercellulaire passage gemakkelijker dankzij ethanol. De reden hiervan is een ‘vloeibaar-makend’ effect op de lipidenmatrix in de hoornlaag (106). Al snel bereikt het geneesmiddel op deze wijze alle lagen van de huid (104), waarna de stof vaak ook verder transdermaal diffundeert.

Zonder systeem (bv. liposomen) om het geneesmiddel specifiek in de huid en haarfollikels te houden, lijkt het daarom weinig waarschijnlijk dat formulaties, zoals onderzocht door Hajheydari et al. of Rao et al., systemische effecten kunnen mitigeren.

De crux is namelijk om selectiviteit te bekomen en het gewenste farmacodynamische effect te dissociëren van hormoonveranderingen in het bloed. Dat dit een moeilijke evenwichtsoefening is, blijkt uit het feit dat zelfs een kleine hoeveelheid finasteride in het serum, de DHT-spiegels krachtig kan onderdrukken (95,103). Ook in 1995 toonden Chen et al. reeds dat topische finasteride gemakkelijk systemisch effect sorteert. Door bij hamsters finasteride (in ethanol en propyleenglycol) aan te brengen enkel op de rechterflank (waar er een hoge concentratie aan talgklieren is), krompen de talgklieren aan beide flanken ongeveer evenveel; dit terwijl de linkerzijde dus onbehandeld bleef (111).

Ook de ‘Polichem’-groep gebruikt een oplossing met een matig hoge concentratie aan ethanol (55%), maar de HPCH-formulatie die de onderzoekers hanteren, blijkt de vereiste selectiviteit wel te bieden. Van de besproken studies is deze onderzoekslijn dan ook de meest belovende en komt het dichtst bij het beantwoorden van de onderzoeksvraag. Een antwoord hierop, vereist echter dat klinische werkzaamheid aangetoond wordt, terwijl er tevens minder systemische bijwerkingen zoals seksuele stoornissen beschreven worden. Ook het risico op geheel nieuwe



bijwerkingen zoals conjunctivitis of presyncope (symptomen die gerapporteerd werden in de recentste studie van Caserini et al.) zijn niet uitgesloten (96).

Momenteel sponsort dit bedrijf een multicentrische fase III klinische studie bij ongeveer 450 mannen. Ook centra in België nemen deel aan het onderzoek. Het betreft een dubbelblinde dubbeldummy RCT naar de topische toepassing (als spray) van deze finasterideoplossing waarbij primair gekeken wordt naar de haargroei, en secundair onder meer naar het seksueel functioneren (112). De resultaten hiervan zullen wellicht de onderzoeksvraag kunnen beantwoorden.

Een cruciale en tot nog toe impliciet gebleven aanname hierbij, is dat inhibitie ter hoogte van de haarfollikel en de huid volstaat voor het topisch effect. Dit is een hypothese die de meeste studies met interesse naar topische toepassing van finasteride maken op grond van de vaststelling dat de meeste pathofysiologische processen onderliggend aan androgenetische alopecie zich situeren ter hoogte van de hoofdhuid. De evidentie hiervoor werd in de inleiding toegelicht.

Toch is het niet volledig uitgesloten dat een afdoende AGA-therapie via 5 $\alpha$ -reductaseremming niet mogelijk is zonder de systemische implicaties die vermelde studies net pogen te vermijden. Op basis van de resultaten van een topische finasteridetherapie bij vrouwen met hirsutisme beschreven Price et al. (2000) namelijk twee grote mogelijkheden hoe finasteride de androgeenafhankelijke haargroei kan beïnvloeden. Een eerste hypothese is lokale inhibitie van 5 $\alpha$ -reductase ter hoogte van de hoofdhuid. Dit is dus waar de meeste studies van uitgaan. De alternatieve hypothese is dat finasteride net DHT systematisch moet onderdrukken, wil men effect bekomen. Hierbij wordt aangenomen dat DHT als endocriene factor inwerkt op de haarfollikel (113).

Hoopgevend in dit kader is echter de studie van Lee en collega's waaruit bleek dat topische finasteride haargroei kon stimuleren ondanks een lage transdermale flux (107). Dit maakt deze tweede hypothese minder waarschijnlijk. De lopende klinische studie door Polichem zal ook in deze kwestie meer duidelijkheid scheppen.

## 4.1. Toekomstperspectieven

Mesotherapie bleek ook een succesvolle alternatieve strategie om de hoornlaag te passeren en alopecie te behandelen (77). Doordat deze injecties geen enhancers bevatten, biedt deze aanpak theoretisch gezien een degelijke kans om dutasteride lokaal te houden. Anderzijds is systemische opname via bloedvaatjes gelegen in de dermis niet uit te sluiten. Zoals in de inleiding beschreven, hebben deeltjessystemen het moeilijker om de follikel te verlaten, maar dutasteride in zuivere vorm kan wellicht gemakkelijker diffunderen. Een tweede bedenking bij dit onderzoek is dat gelijktijdig met dutasteride ook biotine, pyridoxine en panthotheenzuur geïnjecteerd werden. Moftah et al. stellen zelf dat van deze stoffen geweten is dat ze gunstige effecten op het haar hebben (77). Tevens is onduidelijk in welke mate de resultaten gelden voor mannen. Ook zijn er gevallen bekend waarbij mesotherapie net alopecie induceert (114). Ten slotte is ook niet geweten in welke mate patiënten deze, relatief invasieve, methode verkiezen. Hoewel deze behandelwijze dus interessant lijkt, is verder onderzoek aangewezen.

### Preklinische studies

Naast deze klinische studies zijn er ook onderzoeksgroepen die potentiële formulaties bestudeerd hebben die nog niet op proefpersonen getest werden. Hoewel in de inleiding de deeltjessystemen als belangrijkste kandidaat naar voor kwamen, blijkt deze technologie nog volop in de ontwikkelingsfase te zitten. Enerzijds gebeurt het meeste onderzoek op de dierenhuid, wat vragen doet rijzen naar de externe validiteit van sommige bevindingen; anderzijds zijn er diverse praktische aspecten die niet altijd volledig uitgeklaard zijn. Het gaat onder meer om parameters zoals de ‘entrapment efficiency’ (de mate waarin finasteride opgenomen wordt in de vesikels tijdens de productiefase), het releasepatroon (de mate waarin finasteride terug vrijgesteld wordt na toediening) en de stabiliteit van de vesikels overheen de tijd (104,115). Deze laatste parameter geeft aan of de vesikels na productiedatum nog als dusdanig in de formulatie aanwezig blijven. Bij te geringe stabiliteit, wordt het immers erg moeilijk om het product een houdbaarheidsdatum te geven die volstaat voor ‘real life’ toepassingen. Verder kunnen sommige deeltjessystemen, zoals bepaalde liposomen, interageren met andere stoffen in de applicatie. Een toediening als crème zou kunnen interfereren met de liposomale dubbellaag (108,116). Met het oog op de veiligheid op lange termijn, moet tevens vermeld worden dat biologisch resorbeerbare deeltjessystemen de voorkeur genieten (69).

Het feit dat de preklinische onderzoeken onderling sterk verschillende resultaten voorleggen, is een hoopgevend feit. Immers geeft dit aan dat er nog veel marge is om tot een optimale topische formulatie te komen. Toch worden reeds enkele trends duidelijk. Ethosomale systemen of eenvoudige hydroalcoholische oplossingen lijken, zoals eerder gesteld, niet het verhoopte resultaat te leveren. Daartegenover staat dat anionische liposomale formulaties, zoals bv. negatief geladen DMPC-liposomen, verder (klinisch) onderzoek waard zijn (104,107). Ook bepaalde LCN's verdienen verdere aandacht (60,109). Welke van deze deeltjessystemen uiteindelijk in de klinische praktijk succesvol kunnen zijn, kan momenteel niet voorspeld worden.

### Combinatietherapie

Gezien er voor androgenetische alopecie reeds een werkzame topische therapie bestaat, namelijk minoxidil, is een product waarin ook finasteride gecombineerd wordt, mogelijk een krachtige behandeling. Dergelijke therapie zou tevens praktische voordelen bieden, want de patiënt zou slechts één product moeten aanbrengen.

Een studie uit 2015 onderzocht de werkzaamheid van dergelijke combinatie. Bij patiënten die reeds langere tijd topische minoxidil samen met perorale finasteride namen, werd deze combinatie vervangen door een topische oplossing waarin beide geneesmiddelen aanwezig waren. Slechts bij een kleine minderheid leidde dit tot een achteruitgang in de dichtheid van het haar: de meeste patiënten behielden eenzelfde haardichtheid als voor de overschakeling naar deze gecombineerde topische formulatie (117).

Doordat deze studie noch serumwaarden, noch de samenstelling van de formulatie rapporteert, kan weinig geconcludeerd worden in verband met de systemische gevolgen. Vermoedelijk zal de gebruikte oplossing niet zomaar de nodige selectiviteit verschaffen. Net als voor finasteride, vinden er ondertussen preklinische studies plaats die de effectiviteit en selectiviteit van topische minoxidil pogen te verhogen, zoals bijvoorbeeld via NLC's of niosomen (115,118). Mogelijk bestaan er vesiculaire oplossingen die gelijktijdig minoxidil als finasteride doelgericht in de huid of haarfollikel kunnen deponeren. Daarnaast is een wisselwerking en eventueel synergisme tussen beide geneesmiddelen niet uitgesloten. Minoxidil heeft vasodilaterende eigenschappen, waardoor finasteride misschien beter wordt geabsorbeerd (117), maar eventueel wel met systemische gevolgen. Meer onderzoek is daarom aangewezen om deze kwesties op te helderen.

## 4.2. Conclusie

Deeltjessystemen slagen er momenteel nog niet in de hoge verwachtingen in te lossen, althans voor wat betreft topische finasteride. Dit hoeft op zich niet te verbazen, gezien het een onderzoeksgebied betreft dat volop in ontwikkeling is. Het doorzoeken van PubMed met het trefwoord ‘nanoparticles’ geeft al snel weer hoe het afgelopen decennium jaar na jaar steeds meer onderzoek verricht werd op dit domein.

Vooralsnog bevinden de meeste studies zich onmiskenbaar in de preklinische fase, met veel aandacht naar het aftasten van de mogelijkheden en het zoeken naar de optimale samenstelling van het partikel om een gerichte en afdoende therapie mogelijk te maken. Weliswaar zijn er geen dergelijke systemen voor topische finasteride die reeds in de fase van klinisch onderzoek zijn aanbeland, maar het potentieel dat besloten ligt in deze methodes stemt hoopvol.

Hoewel geen enkele besproken studie de onderzoeksvraag bevredigend beantwoordt, is het werk dat momenteel verricht wordt door het Zwitserse Polichem de beste hoop om binnen afzienbare tijd een topisch middel op de markt te brengen met een reële kans op een sterk verlaagd systemisch risico. Wat de exacte formulatie moet worden, en wat de kostprijs voor de Europese markt zal zijn, is omwille van confidentialiteit momenteel nog onduidelijk (Caserini M. 2016, persoonlijke communicatie, 3 oktober). Ook de haalbaarheid van een combinatie met bijvoorbeeld minoxidil is om deze reden nog niet geweten.

Ten slotte valt te vermelden dat er naast de deeltjessystemen en de lopende klinische studie ook alternatieve strategieën met slaagkansen zijn die vaak nog niet onderzocht werden in de context van topische finasteride. Mesotherapie bijvoorbeeld, waarvan de klinische meerwaarde nog onduidelijk blijft. Ook combinatietherapieën met bijvoorbeeld minoxidil zijn interessante onderzoekswegen die relatief onbewandeld blijven.

Samenvattend kan gesteld worden dat de literatuur geen antwoord toelaat op de onderzoeksvraag, maar dat de woorden van Rancan et al. uit 2013, en geciteerd in de inleiding, ook vandaag nog - en zelfs a fortiori - valide zijn: deeltjessystemen herbergen inderdaad een groot potentieel om effectief te zijn in de behandeling van androgenetische alopecie. Meer onderzoek, naar deze en andere topische formulaties, verdient daarom aanbeveling.

## 5. Referentielijst

1. Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic Alopecia: An Evidence-Based Treatment Update. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Jul 22;15(3):217–30.
2. Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002 Dec;198(1–2):89–95.
3. Hamilton. Patterned loss of hair in man; pathogenesis and prognosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1951;53(3):729–34.
4. Rhodes T, Girmann CJ, Savin RC, Kaufman KD, Guo S, Lilly FRW, et al. Prevalence of Male Pattern Hair Loss in 18–49 Year Old Men. *Dermatologic Surg*. 1998 Dec;24(12):1330–2.
5. Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Boyle P, et al. Androgenetic alopecia in men aged 40 - 69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1207–13.
6. Gan DCC, Sinclair RD. Prevalence of Male and Female Pattern Hair Loss in Maryborough. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005 Dec;10(3):184–9.
7. Otberg N, Finner AM, Shapiro J. Androgenetic Alopecia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(2):379–98.
8. Han S, Byun J, Lee W, Kang H, Kye Y-C, Kim K-H, et al. Quality of Life Assessment in Male Patients with Androgenetic Alopecia: Result of a Prospective, Multicenter Study. *Ann Dermatol*. 2012;24(3):311.
9. Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol*. 1999;141(3):398–405.
10. Cash TF. The psychology of hair loss and its implications for patient care. *Clin Dermatol*. 2001;19(0):161–6.
11. Stough D, Stenn K, Haber R, Parsley WM, Vogel JE, Whiting D a, et al. Psychological Effect, Pathophysiology, and Management of Androgenetic Alopecia in Men. *Mayo Clin Proc*. 2005 Oct;80(10):1316–22.
12. Ellis J a, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med*. 2002;4(22):1–11.
13. Batrinos ML. The endocrinology of baldness. *Horm* 2014. 2013;13(2):197–212.
14. Inui S, Itami S. Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla. *J Dermatol Sci*. Japanese Society for Investigative Dermatology; 2011;61(1):1–6.
15. Randall VA. Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. *Semin Cell Dev Biol*. 2007;18(2):274–85.
16. Kwack MH, Sung YK, Chung EJ, Im SU, Ahn JS, Kim MK, et al. Dihydrotestosterone-inducible dickkopf 1 from balding dermal papilla cells causes apoptosis in follicular keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2008;128(2):262–9.
17. Kwack MH, Kim MK, Kim JC, Sung YK. Dickkopf 1 promotes regression of hair follicles. *J Invest Dermatol*. Elsevier Masson SAS; 2012;132(6):1554–60.
18. Inui S, Fukuzato Y, Nakajima T, Kurata S, Itami S. Androgen receptor co-activator Hic-5/ARA55 as a molecular regulator of androgen sensitivity in dermal papilla cells of human hair follicles. *J Invest Dermatol*. 2007;127(10):2302–6.
19. Wang K, Fan D-D, Jin S, Xing N-Z, Niu Y-N. Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications. *Asian J Androl*. 2014;16(2):274–9.
20. Aggarwal S, Thareja S, Verma A, Bhardwaj TR, Kumar M. An overview on 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. *Steroids*. 2010 Feb;75(2):109–53.

21. Imperato-McGinley J, Zhu Y-S. Androgens and male physiology the syndrome of 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol*. 2002 Dec;198(1–2):51–9.
22. Yamana K, Labrie F, Luu-The V. Human type 3 5 $\alpha$ -reductase is expressed in peripheral tissues at higher levels than types 1 and 2 and its activity is potently inhibited by finasteride and dutasteride. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2010;2(3):293–9.
23. Hibberts NA, Howell AE, Randall VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol*. 1998;156(1):59–65.
24. Yip L, Rufaut N, Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: An update of what we now know. *Australas J Dermatol*. 2011;52(2):81–8.
25. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 $\alpha$ -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 1997;109(3):296–300.
26. Randall VA. Molecular basis of Androgenetic Alopecia. *Aging Hair*. 2010;1–270.
27. Yim E, Nole KLB, Tosti A. 5 $\alpha$ -Reductase inhibitors in androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Dec;21(6):493–8.
28. Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5  $\alpha$ -reductase isozyme family: A review of basic biology and their role in human diseases. *Adv Urol*. 2012;2012.
29. Mella JM, Perret MC, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2010;146(10):1141–50.
30. Belknap SM, Aslam I, Kiguradze T, Temps WH, Yarnold PR, Cashy J, et al. Adverse Event Reporting in Clinical Trials of Finasteride for Androgenic Alopecia. *JAMA Dermatology*. 2015;151(6):600.
31. Moore TJ. Finasteride and the Uncertainties of Establishing Harms. *JAMA Dermatology*. 2015 Jun 1;151(6):585.
32. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse side effects of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med*. 2011 Mar;8(3):872–84.
33. Irwig MS. Safety concerns regarding 5 $\alpha$  reductase inhibitors for the treatment of androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(3):248–53.
34. Irwig MS, Kolukula S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med*. 2011 Jun;8(6):1747–53.
35. Traish AM, Melcangi RC, Bortolato M, Garcia-Segura LM, Zitzmann M. Adverse effects of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: What do we know, don't know, and need to know? *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(3):177–98.
36. Ganzer CA, Jacobs AR, Iqbal F. Persistent sexual, emotional, and cognitive impairment post-finasteride: a survey of men reporting symptoms. *Am J Mens Health*. 2015;9(3):222–8.
37. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):215–24.
38. Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Coltman CA, Thompson IM. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: A bias-adjusted modeling approach. *Cancer Prev Res*. 2008;1(3):174–81.
39. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the prostate cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(18):1375–83.
40. Theoret MR, Ning Y-M, Zhang JJ, Justice R, Keegan P, Pazdur R. The Risks and Benefits of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibitors for Prostate-Cancer Prevention. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):97–9.
41. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med*. 2013;369(7):603–10.

42. Marta GN, Hanna SA, Fernandes da Silva JL, Carvalho HDA. Screening for prostate cancer: an updated review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(1):101–8.
43. Kim EH, Andriole GL. Prostate-specific antigen-based screening: controversy and guidelines. *BMC Med.* 2015;13(1):61.
44. Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Annu Rev Med.* 2016 Jan 14;67(1):137–51.
45. D’Amico A V., Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2007 Jan;8(1):21–5.
46. Overstreet JW, Fuh VL, Gould J, Howards SS, Lieber MM, Hellstrom W, et al. Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men. *J Urol.* 1999 Oct;162(4):1295–300.
47. Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, et al. The Effect of 5 $\alpha$ -Reductase Inhibition with Dutasteride and Finasteride on Semen Parameters and Serum Hormones in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1659–65.
48. Samplaski MK, Lo K, Grober E, Jarvi K. Finasteride use in the male infertility population: Effects on semen and hormone parameters. *Fertil Steril.* 2013;100(6):1542–6.
49. Tu HYV, Zini A. Finasteride-induced secondary infertility associated with sperm DNA damage. *Fertil Steril.* 2011;95(6):2125.e13–2125.e14.
50. Boone B. Informatieformulier Finasteride/dutasteride in de behandeling van androgenetische alopecie. Gent: Universitair Ziekenhuis Gent; 2012.
51. Amann RP. The Cycle of the Seminiferous Epithelium in Humans: A Need to Revisit? *J Androl.* 2008;29(5):469–87.
52. Mortimer D, Barratt CLR, Bjorndahl L, de Jager C, Jequier AM, Muller CH. What should it take to describe a substance or product as “sperm-safe.” *Hum Reprod Update.* 2013;19(suppl 1):i1–45.
53. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol.* 2006;142(3):298–302.
54. Irwig MS. Persistent sexual side effects of finasteride: could they be permanent? *J Sex Med.* 2012 Nov;9(11):2927–32.
55. Caruso D, Abbiati F, Giatti S, Romano S, Fusco L, Cavaletti G, et al. Patients treated for male pattern hair with finasteride show, after discontinuation of the drug, altered levels of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid and plasma. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Feb;146:74–9.
56. Rahimi-Ardabili B, Pourandarjani R, Habibollahi P, Mualeki A. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol.* 2006 Jan;6:7.
57. Di Loreto C, La Marra F, Mazzon G, Belgrano E, Trombetta C, Cauci S. Immunohistochemical evaluation of androgen receptor and nerve structure density in human prepuce from patients with persistent sexual side effects after finasteride use for androgenetic alopecia. *PLoS One.* 2014;9(6):1–7.
58. MHRA. MHRA public assessment report: the risk of male breast cancer with finasteride. London, UK; 2009.
59. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-Induced Gynecomastia. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2012 Dec;32(12):1123–40.
60. Madheswaran T, Baskaran R, Thapa RK, Rhyu JY, Choi HY, Kim JO, et al. Design and In Vitro Evaluation of Finasteride-Loaded Liquid Crystalline Nanoparticles for Topical Delivery. *AAPS PharmSciTech.* 2013;14(1):45–52.
61. Cevc G, Vierl U. Nanotechnology and the transdermal route. A state of the art review and critical appraisal. *J Control Release.* 2010;141(3):277–99.

62. Tran T-NT. Cutaneous Drug Delivery: An Update. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2013 Dec;16(1):S67–9.
63. Prow TW, Grice JE, Lin LL, Faye R, Butler M, Becker W, et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;63(6):470–91.
64. Menon GK, Cleary GW, Lane ME. The structure and function of the stratum corneum. *Int J Pharm.* 2012;435(1):3–9.
65. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol.* 2012;30(3):257–62.
66. Schmieder S, Patel P, Krishnamurthy K. Research Techniques Made Simple : Drug Delivery Techniques , Part 1 : Concepts in Transepidermal Penetration and Absorption. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):1–5.
67. Jepps OG, Dancik Y, Anissimov YG, Roberts MS. Modeling the human skin barrier - Towards a better understanding of dermal absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(2):152–68.
68. Nino M, Calabrò G, Santoianni P. Topical delivery of active principles: The field of dermatological research. *Dermatol Online J.* 2010;16(1):1–7.
69. Vogt A, Wischke C, Neffe AT, Ma N, Alexiev U, Lendlein A. Nanocarriers for drug delivery into and through the skin - do existing technologies match clinical challenges? *J Control Release.* 2016;
70. Ng KW, Lau WM. Skin Deep: The Basics of Human Skin Structure and Drug Penetration. *Percutaneous Penetration Enhanc Chchemical Methods Penetration Enhanc.* 2015;3–18.
71. Van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2014;1841(3):295–313.
72. Knorr F, Lademann J, Patzelt A, Sterry W, Blume-Peytavi U, Vogt A. Follicular transport route - Research progress and future perspectives. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;71(2):173–80.
73. Meidan VM, Bonner MC, Michniak BB. Transfollicular drug delivery - Is it a reality? *Int J Pharm.* 2005;306(1–2):1–14.
74. Benson HA. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Curr Drug Deliv.* 2005;2(1):23–33.
75. Zhang Z, Tsai P-C, Ramezanli T, Michniak-Kohn BB. Polymeric nanoparticles-based topical delivery systems for the treatment of dermatological diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomedicine Nanobiotechnology.* 2013 May;5(3):205–18.
76. Brown MB, Martin GP, Jones S, Akomeah FK. Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. *Drug Deliv.* 2006 Jan 10;13(3):175–87.
77. Mofteh N, Abd-Elaziz G, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, Ibrahim M. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Jun;27(6):686–93.
78. Papakostas D, Rancan F, Sterry W, Blume-Peytavi U, Vogt A. Nanoparticles in dermatology. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(8):533–50.
79. Akhtar N. Vesicles: a recently developed novel carrier for enhanced topical drug delivery. *Curr Drug Deliv.* 2014;11(1):87–97.
80. Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, Bhati L, Pandey S, Pandey P, et al. Drug delivery systems: An updated review. *Int J Pharm Investig.* 2012;2(1):2–11.
81. Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm.* 2009 Jan;366(1–2):170–84.
82. Lauterbach A, Müller-Goymann CC. Applications and limitations of lipid nanoparticles in dermal and transdermal drug delivery via the follicular route. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Nov;97:152–63.
83. Wosicka H, Cal K. Targeting to the hair follicles: Current status and potential. *J Dermatol Sci.* 2010;57(2):83–9.



84. Patzelt A, Knorr F, Blume-Peytavi U, Sterry W, Lademann J. Hair follicles, their disorders and their opportunities. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2008;5(2):173–81.
85. Patzelt A, Richter H, Knorr F, Schäfer U, Lehr C-M, Dähne L, et al. Selective follicular targeting by modification of the particle sizes. *J Control Release.* 2011 Feb 28;150(1):45–8.
86. Rancan F, Afraz Z, Combadiere B, Blume-Peytavi U, Vogt A. Nanotechnology in Dermatology. Nasir A, Friedman A, Wang S, editors. *Nanotechnology in dermatology.* New York, NY: Springer New York; 2013. 95-107 p.
87. Gelfuso GM, Gratieri T, Delgado-Charro MB, Guy RH, Vianna Lopez RF. Iontophoresis-targeted, follicular delivery of minoxidil sulfate for the treatment of alopecia. *J Pharm Sci.* 2013;102(5):1488–94.
88. Patzelt A, Lademann J. The increasing importance of the hair follicle route in dermal and transdermal drug delivery. In: Dragicevic N, Maibach HI, editors. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Drug Manipulation Strategies and Vehicle Effects.* Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1–341.
89. Vogt A, Mandt N, Lademann J, Schaefer H, Blume-Peytavi U. Follicular targeting - a promising tool in selective dermatotherapy. *J Invest Dermatol.* 2005;10(3):252–5.
90. Patzelt A, Mak WC, Jung S, Knorr F, Meinke MC, Richter H, et al. Do nanoparticles have a future in dermal drug delivery? *J Control Release.* 2016;
91. Lademann J, Richter H, Schaefer UF, Blume-Peytavi U, Teichmann A, Otberg N, et al. Hair follicles - A long-term reservoir for drug delivery. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(4):232–6.
92. Lademann J, Knorr F, Richter H, Jung S, Meinke MC, Rühl E, et al. Hair follicles as a target structure for nanoparticles. *J Innov Opt Health Sci.* 2015 Jul;8(4):1530004.
93. Štecová J, Mehnert W, Blaschke T, Kleuser B, Sivaramakrishnan R, Zouboulis CC, et al. Cyproterone acetate loading to lipid nanoparticles for topical acne treatment: Particle characterisation and skin uptake. *Pharm Res.* 2007;24(5):991–1000.
94. Hajheydari Z, Akbari J, Saeedi M, Shokoohi L. Comparing the therapeutic effects of finasteride gel and tablet in treatment of the androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009 Jan;75(1):47–51.
95. Caserini M, Radicioni M, Leuratti C, Annoni O, Palmieri R. A novel finasteride 0.25% topical solution for androgenetic alopecia: pharmacokinetics and effects on plasma androgen levels in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(10):842–9.
96. Caserini M, Radicioni M, Leuratti C, Terragni E, Iorizzo M, Palmieri R. Effects of a novel finasteride 0.25% topical solution on scalp and serum dihydrotestosterone in healthy men with androgenetic alopecia. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016 Jan 1;54(1):19–27.
97. Monti D, Tampucci S, Burgalassi S, Chetoni P, Lenzi C, Pirone A, et al. Topical formulations containing finasteride. Part I: In vitro permeation/penetration study and in vivo pharmacokinetics in hairless rat. *J Pharm Sci.* 2014;103(8):2307–14.
98. Tampucci S, Burgalassi S, Chetoni P, Lenzi C, Pirone A, Mailland F, et al. Topical formulations containing finasteride. part II: Determination of finasteride penetration into hair follicles using the differential stripping technique. *J Pharm Sci.* 2014;103(8):2323–9.
99. Baran R, Tosti A, Hartmane I, Altmeyer P, Hercogova J, Koudelkova V, et al. An innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(7):773–81.
100. Qin C, Li H, Xiao Q, Liu Y, Zhu J, Du Y. Water-solubility of chitosan and its antimicrobial activity. *Carbohydr Polym.* 2006;63(3):367–74.
101. Pillai CKS, Paul W, Sharma CP. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. *Prog Polym Sci.* 2009;34(7):641–78.
102. Mailland F, Mura E. Film-forming liquid formulations for drug release to hair and scalp. Luxembourg; EP2153836A1, 2010.

103. Drake L, Hordinsky M, Fiedler V, Swinehart J, Unger WP, Cotterill PC, et al. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Oct;41(4):550–4.
104. Tabbakhian M, Tavakoli N, Jaafari MR, Daneshamouz S. Enhancement of follicular delivery of finasteride by liposomes and niosomes 1. In vitro permeation and in vivo deposition studies using hamster flank and ear models. *Int J Pharm*. 2006 Oct 12;323(1–2):1–10.
105. Kumar R, Singh B, Bakshi G, Katore OP. Development of liposomal systems of finasteride for topical applications: design, characterization, and in vitro evaluation. *Pharm Dev Technol*. 2007;12(6):591–601.
106. Rao Y, Zheng F, Zhang X, Gao J, Liang W. In vitro percutaneous permeation and skin accumulation of finasteride using vesicular ethosomal carriers. *AAPS PharmSciTech*. 2008 Jan;9(3):860–5.
107. Lee SI, Nagayya-Sriraman SK, Shanmugam S, Baskaran R, Yong CS, Yoon SK, et al. Effect of charge carrier lipid on skin penetration, retention, and hair growth of topically applied finasteride-containing liposomes. *Biomol Ther*. 2011;19(2):231–6.
108. Caon T, Porto LC, Granada A, Tagliari MP, Silva MAS, Simões CMO, et al. Chitosan-decorated polystyrene-b-poly(acrylic acid) polymersomes as novel carriers for topical delivery of finasteride. *Eur J Pharm Sci*. 2014;52(1):165–72.
109. Madheswaran T, Baskaran R, Yong CS, Yoo BK. Enhanced Topical Delivery of Finasteride Using Glyceryl Monooleate-Based Liquid Crystalline Nanoparticles Stabilized by Cremophor Surfactants. *AAPS PharmSciTech*. 2014 Feb 25;15(1):44–51.
110. Madheswaran T, Baskaran R, Sundaramoorthy P, Yoo BK. Enhanced skin permeation of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors entrapped into surface-modified liquid crystalline nanoparticles. *Arch Pharm Res*. 2015;38:534–42.
111. Chen C, Puy LA, Simard J, Li X, Singh SM, Labrie F. Local and systemic reduction by topical finasteride or flutamide of hamster flank organ size and enzyme activity. *J Invest Dermatol*. 1995;105(5):678–82.
112. EU Clinical Trials Register. 2015-002877-40 [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 2]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002877-40/BE>
113. Price TM, Allen S, Pegram GV. Lack of effect of topical finasteride suggests an endocrine role for dihydrotestosterone. *Fertil Steril*. 2000;74(2):414–5.
114. Duque-Estrada B, Vincenzi C, Misciali C, Tosti A. Alopecia secondary to mesotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Oct;61(4):707–9.
115. Gomes MJ, Martins S, Ferreira D, Segundo MA, Reis S. Lipid nanoparticles for topical and transdermal application for alopecia treatment: development, physicochemical characterization, and in vitro release and penetration studies. *Int J Nanomedicine*. 2014 Jan;9:1231–42.
116. Javadzadeh Y, Shokri J, Hallaj-Nezhadi S, Hamishehkar H, Nokhodchi A. Enhancement of percutaneous absorption of finasteride by cosolvents, cosurfactant and surfactants. *Pharm Dev Technol*. 2010;15(6):619–25.
117. Chandrashekar BS, Nandhini T, Vasanth V, Sriram R, Navale S. Topical minoxidil fortified with finasteride: An account of maintenance of hair density after replacing oral finasteride. *Indian Dermatol Online J*. 2015 Jan;6(1):17–20.
118. Balakrishnan P, Shanmugam S, Lee WS, Lee WM, Kim JO, Oh DH, et al. Formulation and in vitro assessment of minoxidil niosomes for enhanced skin delivery. *Int J Pharm*. 2009;377(1–2):1–8.

## 6. Bijlagen

### 6.1. Bijlage 1 - Zoekopdrachten en resultaten

Zoekopdrachten eerste zoekfase	Cochrane	MEDLINE	EMBASE	WoS
topical finasteride	0/2	35/110	5/579*	0/164*
topical dutasteride	0/1	2/17	5/110	0/23
topical Propecia	0/0	-/110	2/58	0/1
topical 5a reductase inhibitors	1/2	0/2	0/2	0/4
topical 5-alpha-reductase inhibitors	0/1	4/94	1/15	0/65
topical 5-ARI	0/0	0/0	0/0	0/0
transdermal finasteride	0/3	3/33	13/158*	0/24
transdermal dutasteride	0/6	1/16	0/54	0/13
transdermal Propecia	0/0	-/31	0/3	0/0
transdermal 5a reductase inhibitors	0/0	0/1	0/1	0/1
transdermal 5-alpha-reductase inhibitors	0/3	0/30	0/2	0/10
transdermal 5-ARI	0/0	0/0	0/0	0/0
percutaneous finasteride	1/1	0/5	0/22	0/13
percutaneous dutasteride	0/0	0/0	0/8	0/1
percutaneous Propecia	0/0	-/5	0/0	0/0
percutaneous 5a reductase inhibitors	0/0	0/0	0/0	0/0
percutaneous 5-alpha-reductase inhibitors	0/0	0/5	0/1	0/4
percutaneous 5-ARI	0/0	0/0	0/0	0/0

Zoekopdrachten tweede zoekfase	Cochrane	MEDLINE	EMBASE	WoS
(liposomes <u>OR</u> nanoparticles <u>OR</u> nanocarriers <u>OR</u> microparticles <u>OR</u> drug delivery systems <u>OR</u> iontophoresis) <u>AND</u> finasteride	0/1	2/40	7/34	1/31
(liposomes <u>OR</u> nanoparticles <u>OR</u> nanocarriers <u>OR</u> microparticles <u>OR</u> drug delivery systems <u>OR</u> iontophoresis) <u>AND</u> dutasteride	0/0	0/24	0/14	0/11
(liposomes <u>OR</u> nanoparticles <u>OR</u> nanocarriers <u>OR</u> microparticles <u>OR</u> drug delivery systems <u>OR</u> iontophoresis) <u>AND</u> Propecia	0/0	-/40	0/0	0/0
(liposomes <u>OR</u> nanoparticles <u>OR</u> nanocarriers <u>OR</u> microparticles <u>OR</u> drug delivery systems <u>OR</u> iontophoresis) <u>AND</u> 5a reductase inhibitors	0/0	0/0	0/1	0/0
(liposomes <u>OR</u> nanoparticles <u>OR</u> nanocarriers <u>OR</u> microparticles <u>OR</u> drug delivery systems <u>OR</u> iontophoresis) <u>AND</u> 5-alpha-reductase inhibitors	0/0	0/52	0/0	0/11
(liposomes <u>OR</u> nanoparticles <u>OR</u> nanocarriers <u>OR</u> microparticles <u>OR</u> drug delivery systems <u>OR</u> iontophoresis) <u>AND</u> 5-ARI	0/0	0/0	0/0	0/0

<b>Zoekopdrachten derde zoekfase</b>	<b>Cochrane</b>	<b>MEDLINE</b>	<b>EMBASE</b>	<b>WoS</b>
(foam <u>OR</u> gel <u>OR</u> cream <u>OR</u> lotion <u>OR</u> mesotherapy) <u>AND</u> finasteride	<b>1/5</b>	<b>1/25</b>	<b>9/90</b>	0/36
(foam <u>OR</u> gel <u>OR</u> cream <u>OR</u> lotion <u>OR</u> mesotherapy) <u>AND</u> dutasteride	0/7	<b>1/14</b>	<b>2/46</b>	0/17
(foam <u>OR</u> gel <u>OR</u> cream <u>OR</u> lotion <u>OR</u> mesotherapy) <u>AND</u> Propecia	0/0	-/25	0/9	0/0
(foam <u>OR</u> gel <u>OR</u> cream <u>OR</u> lotion <u>OR</u> mesotherapy) <u>AND</u> 5a reductase inhibitors	0/1	0/10	0/3	0/2
(foam <u>OR</u> gel <u>OR</u> cream <u>OR</u> lotion <u>OR</u> mesotherapy) <u>AND</u> 5-alpha-reductase inhibitors	<b>1/7</b>	<b>1/37</b>	0/4	0/25
(foam <u>OR</u> gel <u>OR</u> cream <u>OR</u> lotion <u>OR</u> mesotherapy) <u>AND</u> 5-ARI	0/0	0/0	0/0	0/0

Zoekopdrachten uitsluitend via PubMed

cosmeceuticals alopecia	<b>1/3</b>
"Mesotherapy"[Mesh]	<b>1/53</b>
"Nanoparticles"[Mesh] <u>AND</u> "Finasteride"[Mesh]	0/5
"Nanoparticles"[Mesh] <u>AND</u> "Dutasteride"[Mesh]	0/2
"Administration, Topical"[Mesh] <u>AND</u> "Finasteride"[Mesh]	0/46
"Administration, Topical"[Mesh] <u>AND</u> "Dutasteride"[Mesh]	0/7
"Administration, Topical"[Mesh] <u>AND</u> "5-alpha Reductase Inhibitors"[Mesh]	0/23
"Administration, Topical"[Mesh] <u>AND</u> "Alopecia"[Mesh]	<b>2/522**</b>
(alopecia <u>OR</u> "hair loss" <u>OR</u> "pattern baldness" <u>OR</u> "AGA" <u>OR</u> "MPB") <u>AND</u> (finasteride <u>OR</u> dutasteride <u>OR</u> propecia)	<b>2/430**</b>
(alopecia <u>OR</u> "hair loss" <u>OR</u> "pattern baldness" <u>OR</u> "AGA" <u>OR</u> "MPB") <u>AND</u> (transepidermal <u>OR</u> intradermal)	0/104

\* enkel eerste honderd resultaten werden beoordeeld

\*\* enkel artikels gepubliceerd vanaf 2006 werden beoordeeld

## 6.2. Bijlage 2 - Samenstelling HPCH-formulatie

Excipients	Composition (%)				
	P-08-012	P-08-016	P-08-063	P-08-064	P-10-008
FNS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Ethyl alcohol 96°	50.00	55.00	55.00	55.00	71.25
Propylene glycol	20.00	5.00	2.50	–	28.50
Transcutol P	–	–	2.50	5.00	–
Purified water	28.75	38.75	38.75	38.75	–
Hydroxypropyl chitosan (HPCH)	1.00	1.00	1.00	1.00	–

*De samenstelling van P-08-016, in vergelijking met drie andere HPCH-formulaties (P-08-012, P-08-063, P-08-064) en een formulatie zonder hydroxypropylchitosan.*

*In de twee klinische studies (Caserini 2014 en Caserini 2016) spreekt men over P-3074 zonder expliciet te stellen dat het om dezelfde stof gaat; mogelijk zijn er dus kleine verschillen.*

*Overgenomen uit Monti (97)*