

*Vooraf meldingen bij Lareb
bij gebruik van alitretinoïne*

PLOTS KRULHAAR: NIETS ERNSTIGS, MAAR VOOR PATIËNT ERG VERVELEND

Haaruitval (alopecia) en textuurveranderingen van het haar, waardoor het gaat krullen, zijn bijwerkingen van retinoïden. Hoewel haartextuurveranderingen medisch gezien geen ernstige bijwerkingen zijn, worden ze door patiënten wel als vervelend ervaren, waardoor ze mogelijk van invloed zijn op de therapietrouw. Bij Lareb zijn haartextuurveranderingen vooral gemeld bij alitretinoïne.

Auteur

Florence van Hunsel

*Het is
schrikken en
enorm wennen
als je haar
ongewenst
verandert, zegt
een patiënt*

Retinoïden zijn synthetische derivaten van vitamine A (retinol) die hun werking uitoefenen door het selectief binden en activeren van twee typen intracellulaire gelegen retinoïdreceptoren: de retinoïne-zuurreceptoren (RAR's) en de retinoïd-X-receptoren (RXR's) en hun subtypen α , β en γ . Na activering fungeren deze receptoren als transcriptiefactoren die de expressie reguleren van genen die betrokken zijn bij celdifferentiatie en -proliferatie in normale en neoplastische cellen [1]. Deze middelen worden onder meer ingezet voor de behandeling van psoriasis (acitretine), handeczeem (alitretinoïne) en acne vulgaris (isotretinoïne) [1].

Haaruitval (alopecia) is een bekende bijwerking van retinoïden [1]. Naast haaruitval zijn textuurveranderingen van het haar, waardoor het gaat krullen, beschreven bij retinoïden. Haaraandoeningen zijn als bijwerkingen opgenomen in de productinformatie voor systemische retinoïden: isotretinoïne (zeer zelden: haaraandoe-

ningen [2]) en acitretine (vaak: abnormale haarstructuur [3]), alitretinoïne (zelden: veranderingen in de haartextuur [4]).

Haartextuurveranderingen

In de literatuur zijn haartextuurveranderingen bij de retinoïden op basis van casusbeschrijvingen gepubliceerd (tabel 1). Een representatieve casus wordt aangehaald ter illustratie. Een 45-jarige Koreaanse man kreeg dagelijks 20 mg acitretine voor zijn nagelpsoriasis. Tijdens de behandeling meldde de patiënt verminderde nagelproblematiek. Echter na zes maanden ontstond ook milde alopecia, een bekende bijwerking van acitretine. Er was geen sprake van psoriasis op hoofdhuid, of andere klachten zoals dermatitis.

De patiënt switchte naar methotrexaat. Drie maanden na het stoppen met acitretine was de alopecia verdwenen; maar de patiënt klaagde dat er plotseling krullen in zijn haar ontstonden. Het haar leek ook wat dunner. Weer vier maanden later, zeven maanden nadat acitretine was gestaakt, trad herstel van de haartextuur op. Methotrexaat werd al die tijd in de normale dosering door gebruikt [5].

Bij Lareb zijn haartextuurveranderingen vooral bij alitretinoïne gemeld (n=6) en éénmaal bij acitretine. Bij isotretinoïne is alleen tweemaal droog haar gemeld als textuurverandering, maar niet het ontstaan van 'krullend' haar (tabel 2). Eén casus wordt hier nader belicht. Een vrouw van 45 jaar meldde in januari 2017 aan Lareb dat ze leed aan diffuse alopecia en dat haar steile haar gekruld werd na toediening van alitretinoïne (Toctino) 30 mg voor handeczeem met een latentie van vijf maanden. De patiënt gaf aan dat haar haar na ongeveer een halfjaar begon te veranderen en uitviel.

De bijwerking werd besproken met de dermatoloog van de patiënt, die de verandering in haartextuur opmerkte. Het gebruik van alitretinoïne werd echter niet

retinoïde	artikel	patiënt	latentietijd	actie met geneesmiddel, herstel	overige informatie
acitretine	Lee et al. (2019) [5]	man, 45 jaar	9 maanden gebruikt, 3 maanden na staken	bijwerking trad op na staken, 4 maanden later hersteld	ook haaruitval, tevens methotrexaat
	Clarke et al. (2007) [6]	vrouw, leeftijd onbekend	6 maanden	dosisreductie, niet hersteld	
	Seckin et al. (2009) [7]	vrouw, 70 jaar	6 maanden	dosis niet aangepast, onbekend	ook repigmentatie (van grijs naar zwart haar)
	Ward et al. (2014) [8]	man, 61 jaar	1 jaar	dosis niet aangepast, onbekend	dunner haar, ook repigmentatie (van wit naar donkergrijs) en na 1 jaar weer dikker haar
isotretinoïne	Bunker et al. (1990) [9]	vrouw, 46 jaar	gedurende 1 jaar	gestaakt, hersteld binnen 6 maanden	
	Hays et al. (1985) [10]	2 vrouwen (moeder en dochter), leeftijd onbekend	onbekend	onbekend	pili-torti (haren afgeplat en spiraalvormig draaiend om hun as)
	Van der Pijl et al. (1996) [11]	man, 49 jaar	2 maanden	onbekend	ook azathioprine-gebruik
		man, 46 jaar	60 dagen	onbekend	ook azathioprine-gebruik
	onbekend	3 maanden	onbekend	ook azathioprine-gebruik	
alitretinoïne	Herink et al. (2015) [12]	man, 44 jaar	4 maanden	dosis niet aangepast, onbekend	
	Trehan et al. (2016) [13]	vrouw, 70 jaar	3 maanden	gestaakt, niet hersteld	
	Alting et al. (2018) [14]	casus 2 en 3 van de Lareb-meldingen (zie tabel 2)			
etretinaat*	Graham et al. (1985) [15]	man, 29 jaar	6 maanden	dosisreductie, hersteld	ook diffuus haarverlies en haar meer breekbaar
		vrouw, 62 jaar	6 maanden	dosisreductie, hersteld	
		man, 46 jaar	2 maanden	dosisreductie, hersteld	ook diffuus haarverlies
	Archer et al. (1985) [16]	vrouw, 45 jaar	duur behandeling 15 maanden, exacte latentietijd onbekend	onbekend	géén haarverlies of kleurverandering
		vrouw, 45 jaar	duur behandeling 12 maanden, exacte latentietijd onbekend	onbekend	géén haarverlies of kleurverandering
		man, 45 jaar	duur behandeling 10 maanden, exacte latentietijd onbekend	onbekend	géén haarverlies of kleurverandering
	Schauder et al. (1992) [17]	2 vrouwen, leeftijd onbekend	onbekend	onbekend	

* etretinaat is niet meer op de markt in Europa. Het is vervangen door acitretine, de actieve metabooliet van etretinaat.

Tabel 1
Casusbeschrijvingen in de literatuur van haartextuurveranderingen ('krulhaar') bij retinoïden.

stopgezet, maar de dosis werd verlaagd tot 20 mg vanwege een goede therapeutische respons. De patiënt meldde dat haar haar op het moment van melden, negen maanden na het begin van de gebeurtenissen, niet weer steil was geworden. Het is niet bekend of de patiënt leed aan andere medische aandoeningen of andere medicijnen gebruikte die een rol hadden kunnen spelen bij het krullen van haar haar.

Droog en pluizig

Patiënten beschrijven de haarveranderingen in hun meldingen als een ongewenst effect: "Jammer dat het haar niet meer normaal wordt. Ziet er droog uit. Pluizig en krullend." "Het is schrikken en enorm wennen als je haar ongewenst

en onverwacht verandert." "Vooral uit esthetisch oogpunt; veel reacties vanuit de omgeving op deze verandering."

Geneesmiddelen kunnen verschillende veranderingen in het haar veroorzaken, zoals haaruitval, de haargroei stimuleren of veranderingen in de haarvorm en kleur veroorzaken. Hoewel alopecia voor veel geneesmiddelen wordt beschreven, komt een verandering in de haartextuur waardoor het haar gaat krullen of knikken minder vaak voor [7]. Hoewel beide een krullend uiterlijk hebben, is er een verschil tussen geknikt en gekruld haar. Bij knikken ziet het haar er gekruld uit door torsie en onregelmatigheden in de haarstructuur. Het krullen van het haar is het resultaat van een ovale haarschacht, die onder een hoek uit de hoofdhuid groeit.

casus-nr, melder	patiënt	retinoïde	indicatie	actie met geneesmiddel, herstel	beschrijving	latentietijd
1 patiënt	vrouw, 56 jaar	alitretinoïne 30 mg per 2 dagen	eczeem	gestaakt, niet hersteld	hoofdhaar verandert van steil naar krullend	10 maanden
2 patiënt	vrouw, 45 jaar	alitretinoïne 30 mg eenmaal daags	eczeem	dosisreductie, niet hersteld	verandering van de haarstructuur: een dikke bos lang, steil haar is veranderd in dun krullend haar en haaruitval	5 maanden
3 patiënt	vrouw, 51 jaar	alitretinoïne 10 mg eenmaal daags	niet bekend	dosisreductie, niet hersteld maar klacht wel minder	krullend haar gekregen	-
4 patiënt	vrouw, 43 jaar	alitretinoïne 30 mg eenmaal daags	"tegen ernstige kloven op vingertoppen"	gestaakt, niet hersteld	"mijn haar is qua textuur gaan veranderen van stijl tot zeer krullend haar, en wat meer last van haaruitval"	9 maanden
5 arts	vrouw, 67 jaar	alitretinoïne 30 mg eenmaal daags	psoriasis	dosis niet aangepast, niet hersteld	stijl haar wordt krulhaar	3 maanden
6 patiënt	vrouw, 51 jaar	alitretinoïne 30 mg eenmaal daags	eczeem	dosis niet aangepast, niet hersteld	krullend haar; ziet er droog uit, pluizig en krullend, haaruitval	8 maanden
7 arts	man, 45 jaar	acitretine 25 mg eenmaal daags	psoriasis	dosis niet aangepast, niet hersteld	patiënt kreeg een aantal maanden na start behandeling ineens krullend haar, is hier niet bekend mee	1 jaar

Tabel 2
Meldingen bij Lareb.

De hoeveelheid disulfide-bindingen tussen de haarproteïnen en de haarschacht geven aanleiding tot een zekere mate van krulling van het haar. Door haaruitval kan het haar gaan knikken. Mogelijke factoren zijn onder meer verandering in de vorm van de haarzakjes tijdens miniaturisatie (iedere haarcyclus eindigt met dunner haar), onregelmatigheden van de mitose in de haarfollikel en veranderingen in de opstelling van de keratine-filamenten in de haarschacht [18].

HAARVERANDERINGEN ZIJN OOK GEZIEN BIJ VALPROÏNEZUUR EN NA CHEMOTHERAPIE

De binnenste wortelschede is een belangrijke structuur van het onderste deel van het haarzakje dat het groeiende haar omringt en beschermt. Deze wortelschede is essentieel voor de juiste vorming, hechting en keratinisatie van het groeiende haar [19]. Voor retinoïden wordt een invloed op de keratinisatie van de binnenste wortelschede van de haarzakjes tijdens de anagene groeifase voorgesteld als een mogelijk mechanisme, gezien de effecten van retinoïden op de retinoïdezuurreceptoren (RAR α , β , γ). Aangezien retinoïden echter ook de schildklier- en vitamine D-receptor-modulerende retinoïde-X-receptoren activeren (RXR α , β , γ), zijn alternatieve mechanismen ook mogelijk [12]. Er zijn ook aandoeningen die zorgen voor haar-textuurveranderingen. *Acquired progressive kinking of the hair* (APKH) is een relatief zeldzame en heterogene groep aandoeningen, waarbij het knikken van het haar de frontotem-

porale gebieden van het hoofd aantast en het knikken gepaard gaat met een verandering in pigmentatie van het haar [12].

In veel van de gemelde gevallen ontwikkelt APKH zich op androgeenafhankelijk delen van de hoofdhuid en wordt geassocieerd met het dunner worden van het haar [20]. Verworven APKH lijkt een voorloper van alopecia androgenetica [21]. Bij geen van de casusbeschrijvingen wordt deze aandoening echter als oorzaak genoemd.

Een andere mogelijke oorzaak van het krullen van haar is hypothyreoïdie. Hypothyreoïdie kan leiden tot droog, dunner worden en stug haar als gevolg van een hormonale disbalans [22]. Echter, in de meldingen bij Lareb werden verder geen symptomen beschreven die duiden op hypothyreoïdie.

Andere geneesmiddelen

Soortgelijke haarveranderingen zoals hier beschreven, zijn ook na gebruik van andere geneesmiddelen gezien, zoals valproïnezuur [23] en bij geneesmiddelen die via remming van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) worden ingezet voor de behandeling van maligniteiten [24]. Ook kan na chemotherapie, na initiële haaruitval, het haar krullend terug groeien door aantasting van de haarfollikels, waardoor de disulfide-bindingen op een andere manier gevormd worden [25]. ■

Dr. Florence van Hunsel is apotheker-epidemioloog werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.