

SPØRSMÅL FRA RELIS

RELIS mottar jevnlig spørsmål om hvorvidt hårtap hos enkeltpasienter kan være relatert til deres legemiddelbruk. I denne artikkelen redegjøres for hvilke forhold som er viktige for vurderingen av en mulig årsakssammenheng. Det gis også en kort gjennomgang av noen aktuelle legemiddelgrupper som er forbundet med hårtap som mulig bivirkning.

Legemiddelindusert

Håret er for de fleste en viktig del av deres identitet og selvbilde. Selv om hårtap er svært vanlig, både hos menn og kvinner, er dette ofte forbundet med stor bekymring og psykososiale problemer. Siden hårtap er såpass vanlig, er det heller ikke uventet at en rekke legemiddelgrupper er assosiert med hårtap, uten at det nødvendigvis foreligger en årsakssammenheng.

RELIS mottar jevnlig spørsmål om hvorvidt hårtap hos enkeltpasienter kan være relatert til deres legemiddelbruk. Til den norske bivirkningsdatabasen er det siden begynnelsen av 1970-tallet meldt til sammen 365 tilfeller hvor hårtap er blant de mistenkte bivirkningene av et legemiddel. Kvinner utgjorde 85 prosent av pasientene. Dette materialet omfatter foruten meldinger til RELIS også vaksinebivirkninger, meldinger fra legemiddelindustrien og meldinger direkte fra pasienter. Ikke på noe enkeltlegemiddel er det i Norge rapportert mer enn 10 mistenkte tilfeller av legemiddelutløst hårtap (1, 2).

Legemiddelindusert hårtap karakteriseres ved at det som regel er diffust, medfører ikke arr og er reversibelt når legemidlet seponeres (3). For å kunne vurdere om et hårtap skyldes legemiddelbruk, er det nødvendig med kjennskap til normal hårsyklus.

Normal hårsyklus

Hodebunnen inneholder i gjennomsnitt ca. 100 000 hår, og det er normalt å miste 50–150 hår daglig. Hårfolliklene på hodet gjennomgår en syklus med tre faser. Til enhver tid finnes hår i alle de forskjellige fasene, men fordelingen er ujevn. Mesteparten av hårene (85–90 prosent) er i vekstfasen (anagen fase), og denne fasen varer i to til seks år. Deretter kommer overgangsfasen (katagen fase) som varer to til tre uker og er karakterisert ved follikulær regresjon. Kun ca. to til tre prosent av hårene er i denne fasen. Siste fase er hvilefasen (telogen fase) som varer ca. tre måneder og avsluttes med at håret faller av. Normalt er ca. 10–15 prosent av hårene i telogen fase (3–7).

En rekke legemidler kan påvirke hårsy-

klusen og gi håravfall (effluvium). Det er to hovedmekanismer for dette; anagent effluvium og telogent effluvium.

Anagent effluvium

Anagent effluvium er en form for diffust hårtap som utløses av cytostatika, strålebehandling eller forskjellige kjemikalier. Det skyldes en direkte toksisk effekt på hårfollikkelceller i rask deling i anagen fase, noe som fører til at hårfibre brekker. Cytostatikainduert hårtap begynner vanligvis en til tre uker etter oppstart av behandling og er fullstendig etter en til to måneder (3).

Telogent effluvium

Mange legemidler har vist å kunne induere telogent effluvium. Tilstanden oppstår når fysisk eller psykisk stress fører til at et økt antall follikler i anagen fase (30–50 prosent) prematurt går over i telogen fase. Den normale balansen mellom hår i vekst og hvilefase forrykkes, noe som fører til økt håravfall to til fire måneder senere. I tillegg til legemidler kan utløsende årsak være for eksempel alvorlig infeksjon, forverring av kronisk sykdom, hypo-/hypertyreoidisme, kirurgi, blødninger, fødsel, slankekurer eller jern-/sinkmangel. Varighet, grad av stress og individuell sensitivitet er avgjørende for hvor mange hår som mistes, men vanligvis mistes under 50 prosent av hodehårene (3–6, 8).

Prognosen ved telogent effluvium er avhengig av om utløsende årsak fjernes eller korrigeres. I så fall er tilstanden selvbegrensende. Kronisk stress kan derimot opprettholde den høye telogenratioen. I ca. hvert tredje tilfelle finner man ingen årsak (4, 6, 8).

Hvis legemiddelindusert telogent effluvium mistenkes, bør det aktuelle legemidlet seponeres i minst tre måneder for å kunne vurdere om tilstanden bedres. For pasienten vil håravfallet normalt vedvare i to til tre måneder etter seponering av legemidlet før stabilisering og gjenvekst av hår opptrer. Vesentlig kosmetisk bedring ses normalt innen seks til tolv måneder (3, 8).



Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

hårtap

Flere kilder lister opp legemidler eller legemiddelgrupper som er assosiert med hårtap uten at dette er nærmere beskrevet eller differensiert (4, 6–10). Generelt finnes lite data som beskriver hyppighet av legemiddelindusert hårtap. Nedenfor gis en kort gjennomgang av noen legemiddelgrupper som er forbundet med telogent hårtap som mulig bivirkning:

Antidepressiva

Beskrivelsene av hårtap i relasjon til antidepressiva er relativt få sett i forhold til disse legemidlenes omfattende bruk over flere tiår, men de omfatter nær sagt ethvert antidepressivt legemiddel. Ettersom hårtap er en sjelden bivirkning vil den først sees når mange bruker legemidlet, og forskjellen i rapportering mellom ulike legemidler kan derfor skyldes tilfeldigheter og/eller reflekterende varierende terapitradisjon i ulike deler av verden. Eksempelvis beskrives i amerikansk litteratur i første rekke hårtap relatert til bruk av fluoksetin, mens sertraline har vært dominerende i europeiske data (11–14). Det er postulert en mekanisme som omfatter påvirkning av serotonin-melatonin-omdanningen i huden, hvilket kan forklare hårtap som en gruppeeffekt. Siden hårtap er sjeldent forekommende ved bruk av antidepressiva, må individene som rammes i alle tilfelle være spesielt disponert.

Antiepileptika

Flere antiepileptika har vært assosiert med hårtap (5, 6, 8, 11). Dette er mest omtalt for valproat, og Tosti og medarbeidere angir at inntil 12 prosent av pasientene kan affiseres. I preparatomtalene er forbigående håravfall angitt som en vanlig bivirkning av valproat (15). Hårtapet synes doseavhengig da dosereduksjon har ført til gjenvekst av hår (3, 11, 12). Eksempler på andre antiepileptika som i mindre grad har vært assosiert med hårtap er lamotrigin, karbamazepin, levetiracetam og topiramid (7, 15).

Antikoagulantia

Antikoagulantia oppgis også ofte blant legemiddelgruppene som er assosiert med

hårtap. Kasusrapporter er beskrevet for både hepariner og kumarinderivater (warfarin). En kasusserie beskrevet av Wang og Po illustrer at tidsaspektet er sentralt også for antikoagulantia. Her beskrives hårtap hos tre pasienter behandlet med enoksaparin med overgang til warfarin etter cerebral venøs tromboembolisme. Hos alle tre pasientene beskrives at hårtapet oppsto mens pasientene var under innstilling på warfarin om lag tre uker etter oppstart av enoksaparin og at bedring tilkom to til tre uker etter seponering av enoksaparin (3, 16).

Antiretrovirale legemidler

Antiretrovirale legemidler som brukes i behandling av HIV (human immunodeficiency virus) kan gi hårtap, og dette har særlig vært assosiert med proteasehemmeren indinavir (3, 11, 17). Indinavir kan gi alvorlig telogent effluvium og flekkvist hårtap som ligner på alopecia areata hos opptil 10 prosent av pasientene (11). Kombinasyonsterapi med ritonavir kan også gi alvorlig håravfall siden ritonavir øker konsentrasjonen av indinavir. Andre proteasehemmere, f.eks. lopinavir, har også vært assosiert med hårtap. Det har dessuten nukleosid revers transkriptasehemmeren lamivudin (11, 17).

I en nyere oversiktsartikkel er det foretatt litteratursøk angående antiretroviralrelatert alopeci. Det ble funnet 16 aktuelle artikler og ett konferanseabstract med til sammen 46 pasienter. For disse pasientene startet utvikling av alopeci mellom to uker og to år etter oppstart med antiretroviral behandling, og mediantid var 2,5 måned. De fleste pasientene opplevde hårtapet i løpet av seks måneder. Det angis at optimal behandling av legemiddelindusert alopeci er seponering av mistenkt preparat, og at gjenvekst av hår forventes i løpet av en til tre måneder. For flere av pasientene ble det skiftet til antiretrovirale midler med antatt mindre risiko for utvikling av alopeci, f.eks. ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere som nevirapin eller efavirenz (17).

Immunosuppressiva

Leflunomid og den aktive metabolitten teriflunomid er godkjent for bruk ved henholdsvis revmatisk sykdom og multipel sklerose (MS). Hårtap angis som en vanlig til svært vanlig bivirkning for disse legemidlene. Lang halveringstid kan bidra til at bivirkninger vedvarer i lang tid etter seponering. Prosedyre for utvasking/akselerert eliminasjon er beskrevet i preparatomtalene. Også for andre MS-legemidler som fingolimod og alemtuzumab er hårtap angitt som en vanlig bivirkning (15, 18, 19).

Interferoner

Hårtap angis som en vanlig til svært vanlig bivirkning av interferonbehandling. Hårtapet er reversibelt ved seponering og i enkelte tilfeller også ved opprettholdt behandling (11). Tosti angir at det det er vanskelig å se noen sammenheng mellom dose, tid for debut av symptomer og omfang av hårtapet (11, 20). Ved interferonbehandling er det både beskrevet telogent effluvium, alopecia areata og lokalt hårtap ved injeksjonsstedet. Goh omtaler fem tilfeller av total alopeci under interferonbehandling. I disse tilfellene debuterte hårtapet tre til ni måneder etter behandlingsstart og bedring tilkom tre til tolv måneder etter seponering (21).

Kardiovaskulære legemidler

I kildene vi har konsultert synes det å være enighet om at kardiovaskulære legemidler som betablokkere, ACE-hemmere og statiner kan gi håravfall (3–6, 8, 11). Dette er imidlertid i liten grad beskrevet nærmere i litteraturen. Ved søk i Medline har vi funnet noen få kasuistikker for enkelte legemidler, men ingen omtaler på gruppenivå. Hårtap som bivirkning er oppgitt med varierende forekomst i preparatomtalene for kardiovaskulære legemidler uten at litteraturen gir grunnlag for å peke spesielt på enkeltlegemidler.

Litium

Forskjellige oversiktsartikler angir at ved langtidsbehandling kan litium gi hårtap i fem til tyve prosent av tilfellene (3, 5, 11, 12). Alopeci kan oppstå i løpet av uker eller år etter start av behandling, men vanligvis tar det 4–6 måneder før merkbart hårtap oppdages (12). Hårtapet kan være en konsekvens av litiumindusert hypothyroidisme, og tilstanden kan være reversibel hvis eutyroid status gjenoppnås. Pasienter forteller også om endret hårstruktur under behandling med litium (3, 11, 12).

P-piller

Det er kjent at hårtap kan ses etter seponering av langtidsbehandling med peroral, hormonell antikonsepsjon (p-piller) (3, 4, 11, 22). Det har vært foreslått at dette kan skyldes at innholdet av østrogen i kombinasjonspiller forlenger den anagene fasen og synkroniserer hårsyklus. Etter bortfall av østrogentilskudd vil en økt overgang til telogen fase føre til økt håravfall. I noen tilfeller er det også sett forbigående håravfall tre til fem måneder etter oppstart med p-piller (11, 22). I spesiallitteratur angis at insidensen av alopeci blant brukere av p-piller er meget lav, og at assosiasjonen kan være tilfeldig siden det også er rapportert tilfeller hvor hårkvaliteten har blitt forbedret under bruken (22).

Retinoider

Ifølge Patel og Tosti kan retinoider som brukes ved forskjellige hudsykdommer som psoriasis (acitretin) og akne (isotretinoin), gi håravfall med synlig alopeci hos mange pasienter (3, 11). Høye doser A-vitamin har også vært assosiert med håravfall. Det angis at retinoider gir doserelatert hårtap, og at kroppshår også kan også affiseres. Acitretin kan i tillegg gi endringer i hårstruktur og farge. I preparatomtaler er alopeci oppgitt som en svært vanlig bivirkning av acitretin og en sjelden bivirkning av isotretinoin (15). Ifølge Micromedex har alopeci, som i noen tilfeller har vedvart etter seponering, vært rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring av isotretinoin (23). Det vises til en retrospektiv observasjonsstudie med 404 pasienter som hadde vært behandlet med isotretinoin mot akne. Diffust hårtap («hair thinning») oppsto hos 6,4 prosent av pasientene (n=26) i løpet av de fire til fem første behandlingsmånedene.

Er hårtapet legemiddelindusert?

For cytotatika er hårtap en godt kjent og forventet bivirkning. For andre legemidler kan følgende spørsmål benyttes for å vurdere om det er en årsakssammenheng mellom et legemiddel og telogent hårtap:

- Diffust hårtap uten arr?
- Oppstått 2-4 måneder etter start av legemiddel?
- Bedring etter seponering?
- Tilbakefall ved eventuell reeksponering?
- Kjent bivirkning ifølge preparatomtale, databaser eller artikler?
- Andre årsaker utelukket?

Jo flere av spørsmålene som kan besvares bekreftende, desto større er sannsynligheten for at det foreligger en årsakssammenheng. Siden hårtap er såpass vanlig og kan ha mange årsaker, er det viktig å kunne utelukke aktuelle differensialdiagnoser. For kvinner vil for eksempel mer enn en tredjedel oppleve betydelig hårtap i løpet av livet (24). Den vanligste årsaken til dette er kvinnelig type hårtap (androgenetisk alopeci). Slikt hårtap rammer den sentrale delen av hodet, sparer den frontale hårlinjen og er karakterisert ved en bredere hårfattig midtlinje på toppen av hodet sammenlignet med bakhodet. Utseendemessig skiller det seg dermed fra telogent effluvium (5). For mange legemidler må også tilstanden som gir indikasjon for behandlingen vurderes som en mulig årsak til hårtapet (f.eks. kirurgi, infeksjon, immunsykdom, endokrin eller psykisk sykdom).

Konklusjon

Legemiddelindusert hårtap karakteriseres ved at det som regel er diffust, ikke medfører arr og er reversibelt når legemidlet seponeres. Det er mange legemidler som kan gi telogent hårtap (telogent effluvium), og hårtapet oppstår da vanligvis to til fire måneder etter oppstart med legemidlet. For å kunne vurdere en eventuell årsakssammenheng, må derfor endringer i medisinerings de siste månedene kartlegges. Samtidig er det viktig å utelukke andre årsaker til hårtapet. Telogent effluvium kan utløses av mange former for fysisk eller psykisk stress, f.eks. alvorlig sykdom, slankekur eller fødsel.

RANDI MYHR

cand.pharm., RELIS Sør-Øst, Oslo universitetssykehus, Ullevål

ERLEND AA

cand.pharm., RELIS Midt-Norge, St. Olavs hospital

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Den norske bivirkningsdatabasen (Søk: 16. oktober 2014).
2. Verdens Helseorganisasjon (WHO). Bivirkningsdatabasen (Søk: 16. oktober 2014).
3. Patel M, Harrison S et al. Drugs and hair loss. *Dermatol Clin* 2013; 31: 67–73.
4. Mørk C. Hårtap. Årsaker, diagnostikk, klinikk og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 3103–6.
5. Shapiro J. Hair loss in women. *N Engl J Med* 2007; 357: 1620–30.
6. Norsk elektronisk legehåndbok. Håravfall. <http://www.legehandboka.no/> (Sist endret: 7. januar 2014).
7. Shapiro J, Otberg N. Evaluation and diagnosis of hair loss. Version 5.0. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 30. april 2014).
8. Bergfeld W. Telogen effluvium. Version 1.0. In: UpToDate. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 18. desember 2013).
9. Clinical Pharmacology 2014 database. Drugs having an adverse reaction of alopecia. Gold Standard, Inc. <http://www.clinicalpharmacology.com/> (21. oktober 2014).
10. Litts Drug Eruption Manual. 2014; 20th ed.: 417–20.
11. Tosti A, Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: Diagnosis. *Dermatol Clin* 2007; 25(2): 223–31.
12. Mercke Y, Sherng H et al. Hair loss in Psychopharmacology. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12(1): 35–42.
13. Hedenmalm K, Sundström A et al. Alopecia associated with treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(10): 719–25.
14. Holager T, Stenberg-Nilsen H et al. SSRI og håravfall. Nettartikkel RELIS 2007. http://www.relis.no/Bivirkninger/Nytt_om_bivirkninger/2007/SSRI_og_haravfall.
15. Statens legemiddelverk. Preparatomtaler (SPC). Orfiril, Keppra, Topimax, Neotigason, Isotretinoin Orifarm, Arava, Aubagio, Gilenya, Lemtrada. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sett: 20. oktober 2014).
16. Wang YY, Po HL. Enoxaparin-induced alopecia in patients with cerebral venous thrombosis. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31(5): 513–7.
17. Woods EA, Foisy MM. Antiretroviral-related alopecia in HIV-infected patients. *Ann Pharmacother* 2014; 48(9): 1187–93.
18. Gottenberg JE, Venancie PY et al. Alopecia areata in a patient with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *J Rheumatol* 2002; 29(8): 1806–7.
19. Lazzarini R, Caparelli GC et al. Alopecia universalis during treatment with leflunomide and adalimumab - case report. *An Bras Dermatol* 2014; 89(2): 320–2.
20. Tosti A, Misciali C et al. Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1994; 10(4): 310–7.
21. Goh C. Hepatitis C treatment and alopecia totalis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2013; 16(1): S59–60.
22. Aronson JK, editor. Meylers side effects of endocrine and metabolic drugs 2009: 232.
23. Micromedex® 2.0 (online). Isotretinoin (Drugdex System). <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 17. september 2014).
24. Norsk elektronisk legehåndbok. Hårtap hos kvinner. <http://www.legehandboka.no/> (Sist revidert: 16. januar 2014).