

Tjalling de Vries, Nancy Broos, Lolkje de Jong-van den Berg, Eric Duiverman

dr. T.W. de Vries, kinderarts, Afdeling kindergeneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden

Mw. N. Broos MSc, apotheker, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch

Mw. prof.dr. L.T.W. de Jong-van den Berg, apotheker, afdeling Farmaco-epidemiologie en farmaco-economie, Rijksuniversiteit Groningen

Prof.dr. E.J. Duiverman, kinderarts-pulmonoloog, afdeling kinderlongziekten en kinderalergologie, Beatrix Kinderkliniek, Groningen

Wat wisten we?

Inhalatiecorticosteroiden zijn krachtige en effectieve geneesmiddelen bij de onderhoudsbehandeling van astma.

Wat is er nieuw?

Overmatige haargroei (hypertrichose) kan voorkomen tijdens het gebruik van inhalatiecorticosteroiden, ook bij jonge kinderen en meisjes, soms in combinatie met bijnierschorsinsufficiëntie en groeiremming.

Wat betekent dit voor mijn dagelijkse praktijk?

Bij kinderen met abnormale haargroei kan het gebruik van inhalatiecorticosteroiden een rol spelen. De bijwerkingen van steroiden die optreden bij oraal gebruik kunnen ook optreden na het gebruik van andere formuleringen; blijkbaar zijn er individueel gevoelige kinderen.

Hypertrichose: een bijwerking van inhalatiecorticosteroiden

Samenvatting

Kort geleden stelden we bij een patiënte hypertrichose vast tijdens het gebruik van de combinatie fluticason/salmeterol. Nader onderzoek van de farmacovigilantiegegevens van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb liet mathematische ondersteuning zien voor een causale relatie tussen beide. De relatie wordt ook vermeld in de databank met farmacovigilantiegegevens van de WHO. Ook in de literatuur zijn meldingen verschenen over de relatie tussen inhalatiecorticosteroiden en hypertrichose. Hypertrichose kan ook bij jonge kinderen optreden en gaat soms gepaard met andere bekende bijwerkingen zoals groeiremming en bijnierschorsinsufficiëntie. De bijwerking verdwijnt niet altijd na het staken van inhalatiecorticosteroiden.

Inleiding

Inhalatiecorticosteroiden (ICS) zijn effectieve medicamenten voor de onderhoudsbehandeling van astma bij kinderen. De meest bekende bijwerkingen van ICS zijn groeiremming, heesheid, candidiasis van de mondkeelholte, irritatie van de keel en al dan niet klinische bijnierschorsinsufficiëntie.¹ Kort geleden trad bij een van onze patiënten, die behandeld werd met ICS, een abnormale haargroei – hypertrichose – op. We beschrijven nu haar ziektegeschiedenis en ons onderzoek naar het antwoord op de vraag of hypertrichose een reële bijwerking van ICS is of juist niet. Daartoe onderzochten we gegevens van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en van de Pharmacovigilance Database van het Uppsala Monitoring Centre van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). In deze databank worden alle meldingen van bijwerkingen van geneesmiddelen uit bijna honderd landen opgeslagen. Tevens doorzochten we de literatuur. In dit artikel definiëren we hypertrichose als toegenomen haargroei zonder een specifiek patroon.

Ziektegeschiedenis

De patiënte, indertijd 9 jaar, werd verwezen naar de polikliniek kindergeneeskunde in verband met niet-stabiel astma. Ze meldde dat ze vaak belemmerd werd door benauwdheid bij hockey en bij spelen. Ze werd 's nachts regelmatig wakker, omdat ze benauwd was. Meerdere malen per dag inhaleerde ze salbutamol, wat op zich wel enige tijd effectief was. Haar huisarts had tweemaal daags 100 µg fluticason voorgeschreven; dat had wel iets, maar niet voldoende geholpen.

Bij lichamelijk onderzoek werd, terwijl ze aangaf dat ze kortademig was, een verlengd expirium gehoord. Verder waren er geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek. De huidpriktest toonde sensibilisatie voor honden, katten en paarden, maar niet voor huisstofmijt, gras- of boompollen. De volume-flowcurve toonde tekenen van obstructie, die verdwenen na gebruik van salbutamol.

Haar inhalatietechniek en therapietrouw werden gecontroleerd en bleken voldoende. Omdat ze desondanks veel klachten had, werd besloten de medicatie te veranderen in een combinatie van fluticason 250 µg/salmeterol 50 µg via een Discus, 2× daags. Dit gaf verbetering, maar bleek onvoldoende, want ze had nog steeds last van kortademigheid bij inspanning. Daarom werd 5 mg montelukast 1× per dag toegevoegd. Daarmee had ze geen klachten meer. Na enige tijd werd de dosering fluticason/salmeterol verlaagd naar 2× daags 100/50 en ze bleef daarmee klachtenvrij.

Na anderhalf jaar meldde ze toegenomen haargroei op de armen, benen en het gelaat; met het laatste werd ze gepest. Verder lichamelijk onderzoek liet geen tekenen van masculinisatie zien. Haar lengtegroei was normaal. Laboratoriumonderzoek liet geen afwijkingen zien in de productie van bijnierschors- en geslachtshormonen. Staken van de inhalatiemedicatie lukte niet en werd daarom gecontinueerd. Cosmetische behandeling van de overmatige haargroei was redelijk effectief en het haar was nauwelijks meer zichtbaar. Sindsdien wordt ze niet meer gepest en het astma is stabiel.

Meldingen bij Lareb

Lareb kreeg in de jaren 1984-2008 103 meldingen van vermoede bijwerkingen tijdens het gebruik van ICS bij kinderen; drie hiervan betroffen hypertrichose (2,9%). De eerste melding betreft een meisje van zes jaar oud dat dagelijks 400 µg budesonide gebruikte met hulp van een dosis-aerosol met een voorzetkamer. Voor de bestrijding van acute benauwdheid had ze terbutaline. Nadat ze gestart was met het gebruik van budesonide werd haargroei waargenomen op haar rug, armen en benen.

De tweede melding betreft een meisje van tien jaar, dat niet alleen elke dag 500 µg fluticason inhaleerde, maar ook budesonide 400 µg en daarnaast nog 50 µg beclomethason neusspray. Na drie jaar werd haargroei op de rug, benen en armen opgemerkt. Ook werd bij haar een groeiachterstand gemeld evenals een subklinische bijnierinsufficiëntie. De twee laatste bijwerkingen traden op nadat de hypertrichose was vastgesteld. Van de behandelend arts begrepen we dat het patroon van de haargroei normaliseerde nadat de dosis ICS verminderd was.

De derde patiënt is een drie jaar oude jongen die sinds drie maanden dagelijks 250 µg fluticason kreeg. Daarnaast kreeg hij een zalf met triamcinolon in verband met eczeem. Bij hem ontwikkelde zich haargroei op benen, armen en gezicht.

Mathematische toetsing

De relatie tussen een vermoede bijwerking en een geneesmiddel kan op twee manieren mathematisch worden getoetst. De eerste methode is het berekenen van de Reporting Odds Ratio (ROR). Deze vergelijkt de frequentie van een bepaalde gemelde bijwerking bij een geneesmiddel met de frequentie van meldingen van die bijwerking bij alle geneesmiddelen. Als de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval boven de 1,0 ligt, pleit dat voor een mogelijke relatie tussen die bijwerking bij dat geneesmiddel. De ROR voor hypertrichose en ICS in de Lareb-databank bedroeg 4,3 (95%-CI 1,4-13,7).

Een andere benadering is het bepalen van de Naranjo Score (NS). Deze beoordeelt een causale relatie tussen middel en bijwerking per individueel geval. Hierbij worden betrokken de relatie in tijd, verbetering na staken van het middel, hernieuwd optreden van de bijwerking na hervatten, een dosis-responsrelatie en het uitsluiten van andere oorzaken van het waargenomen effect. Bij poliklinisch behandelde patiënten wordt een waarde hoger dan 3 over het algemeen gezien als een argument voor het bestaan van een relatie.² De gemiddelde NS voor de relatie tussen hypertrichose en ICS voor de meldingen bij Lareb bedroeg 4.

Beide berekende waarden vormen een aanwijzing voor een causaal verband.

who-databank

In 2006 bestudeerden we de gegevens in de databank van het Uppsala Monitoring Centrum (UMC) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).³ De databank van de WHO bevatte toen 3230 meldingen over ICS en 105 hiervan betroffen hypertrichose (3,2%). Naast de 3 meldingen in de Lareb-databank hadden nog eens 20 van deze meldin-

gen betrekking op individuen jonger dan 19 jaar. Tabel 1 toont de gegevens van al deze meldingen.

De meldingen betroffen 11 jongens en 12 meisjes; de gemiddelde leeftijd was 7 jaar (spreiding 1-17 jaar); 19 kinderen waren jonger dan 10 jaar.

De gebruikte ICS waren beclomethason (3 kinderen), betametason (3), budesonide (10), fluticason (6), en flunisolide (1). Van 2 van de 6 kinderen met fluticason was de dagelijkse dosis vermeld: één meisje kreeg 500 µg – dat is meer dan de 400 µg die meestal wordt beschouwd als een veilige dosis; de ander, een jongen, kreeg 250 µg fluticason per dag. De gemiddelde dagdosis van de andere steroïden was 277 µg. Bij 8 kinderen was astma gemeld als de indicatie voor het steroïd, 5 kinderen hadden allergische rhinitis. In de andere gevallen was de indicatie niet gemeld. 12 kinderen gebruikten meer dan één medicament met corticosteroïden, bijvoorbeeld in de vorm van zalven. Eén kind kreeg itraconazol, een middel gebruikt bij de behandeling van schimmelinfectie. Itraconazol remt de afbraak van steroïden en dit leidt tot hogere concentraties van steroïden. Andere medicijnen die gebruikt werden, waren kort- en langwerkende bètamimetica en systemische antihistaminica.

De tijd die verstreken was tussen het begin van de ICS en het optreden van overmatige haargroei varieerde van 1 tot 36 maanden. Van 12 kinderen was de uitkomst gegeven na het staken van de ICS: bij 6 kinderen trad een verbetering op, bij 6 niet. Andere bijwerkingen die bij deze kinderen waren gemeld betroffen groeiremming in 6 gevallen en bijnierinsufficiëntie met of zonder tekenen van het Cushing-syndroom bij 12 kinderen.

Literatuurgegevens

In de literatuur vonden we drie artikelen waarin de relatie tussen ICS en hypertrichose werd genoemd. Hollman beschreef een meisje van 8 jaar oud met triamcinoloninhalaties, waarbij naast hypertrichose groeiremming en obesitas werd gezien. Na het staken van de triamcinolon verdwenen de bijwerkingen, ook de hypertrichose.⁴

Patel beschreef 8 kinderen met bijnierschorsinsufficiëntie bij ICS en bij een van hen, een jongen van 5 jaar oud, die gedurende een jaar 400 µg budesonide per dag gebruikte en ook overmatige haargroei had. Hoe het hem na het staken van de medicatie verging, is niet vermeld.⁵

Perry beschreef 9 kinderen met nasale steroïden die tekenen vertoonden van een overmaat aan steroïden; bij 5 van deze kinderen werd hypertrichose gezien.⁶

Samengevat: hypertrichose is al een aantal malen in de literatuur beschreven, en een aantal keren in combinatie met groeiremming en bijnierschorsinsufficiëntie.

Tabel 1 Samenvatting van de gegevens van de meldingen over hypertrichose tijdens het gebruik van inhalatiecorticosteroïden door kinderen uit de WHO-databank (inclusief de meldingen van Lareb).

geslacht (jongen/meisje)	11/12
leeftijd	gemiddelde 7 jaar (spreiding 1-17)
verdacht geneesmiddel	
beclomethason	3
budesonide	10
fluticason	6
betamethason	3
flunisolide	1
dagdosis	
• fluticason	gemiddeld: 375 µg (spreiding 250-500)
• andere ICS	gemiddelde: 277 µg (spreiding 50-500)
indicatie*	
astma	8
allergische rhinitis	5
tijd tussen start en bijwerking*	gemiddeld 9 maanden (spreiding 1-36)
uitkomst*	
• verbeterd	6
• niet verbeterd	6
andere gemelde bijwerkingen*	
• groeiremming	5
• bijnierschorsinsufficiëntie	12

* niet in alle gevallen vermeld

Wij vonden geen literatuur over de relatie tussen ICS en hypertrichose bij volwassenen. Uiteraard wordt hypertrichose niet gezien bij mannen. De prevalentie van hirsutisme (overmatige beharing volgens het mannelijke patroon bij vrouwen) in de populatie is ongeveer 5%.⁷ In een kort geleden verschenen overzichtsartikel hierover werden ICS niet als oorzaak genoemd.⁸

Bespreking

De vraag of hypertrichose door ICS veroorzaakt kan worden moet positief beantwoord worden. Zowel in Nederland als elders zijn er meldingen binnengekomen van kinderen die ICS kregen en hypertrichose ontwikkelden. Eén patiënt kreeg een normale dosis van een enkel steroïd en had hypertrichose; de tweede kreeg meer dan de veilig geachte dagdosis van ICS. De derde kreeg een combinatie van ICS met corticosteroidhoudende zalf en ontwikkelde hypertrichose. In de praktijk komt het vaker voor dat kinderen combinaties van verschillende toedieningen met corticosteroiden krijgen. De uitkomsten van de mathematische benaderingen ondersteunen de relatie tussen hypertrichose en ICS.

Het feit dat de bijwerking ook optrad bij kinderen met een dagdosis die als veilig beschouwd wordt, wijst meer op een individuele gevoeligheid dan op een dosis-responsrelatie tussen ICS en deze bijwerking.

De tijd die verstreek tussen start van de medicatie en het optreden van de overmatige haargroei varieerde van 1 maand tot 3 jaar. Hierbij moet natuurlijk in ogenschouwen worden dat het een tijdje duurt voordat toegenomen haargroei zichtbaar wordt, zeker bij kinderen met een blanke huid. Dat maakt het extra lastig de relatie tussen medicament en bijwerking te herkennen.

Het blijkt dat hypertrichose na ICS kan optreden bij meisjes en zelfs ook bij jonge kinderen. De jongste patiënt waarover een melding ontvangen was, was 1 jaar oud. Opvallend is dat er zowel in de literatuur als bij de meldingen bij het UMC en bij de tweede bij Lareb gemelde patiënt een samenhang lijkt te zijn tussen het optreden van groeiremming en bijnierschorsinsufficiëntie. Naar onze mening dient bij kinderen waarbij de associatie vermoed wordt de functie van de bijnier onderzocht te worden en dient de groei extra oplettend gevolgd te worden. Na het staken van de ICS verdwijnt in een aantal gevallen de hypertrichose, maar, zoals blijkt uit de gegevens van het UMC, niet altijd. De aanhoudende overmatige haargroei is natuurlijk voor kinderen, en zeker meisjes, een nare bijwerking die kan leiden tot psychosociale problemen.

Hypertrichose komt zelden voor en kent een uitgebreide differentiële diagnose met pubertas praecox, 21-hydroxylasedeficiëntie en een overmatige productie van androgenen, bijvoorbeeld door tumoren. Een aantal geneesmiddelen kan ook hypertrichose veroorzaken, waaronder ciclosporine, tacrolimus, fenytoïne en orale steroïden. In de bijsluiters van orale steroïden wordt overmatige haargroei genoemd als een zeldzame bijwerking.

Tabel 2 Oorzaken van hypertrichose bij kinderen (niet uitputtend).

endogeen	exogeen
pubertas praecox	ciclosporine
21-hydroxylasedeficiëntie	tacrolimus
overmatige androgenenproductie	fenytoïne
ziekte van Cushing	orale steroïden

Hypertrichose wordt vaak gezien bij patiënten met een overmatige productie van endogene steroïden, zoals bij de ziekte van Cushing. Hoewel de systemische beschikbaarheid van inhalatiecorticosteroiden veel lager is dan die van orale steroïden, blijkt er een grote variatie in gevoeligheid voor steroïden tussen personen en weefsel. Dat betekent dat sommige kinderen gevoeliger zijn voor deze bijwerking van ICS.

Concluderend kan gesteld worden dat hypertrichose een weliswaar zeldzame, maar reële en verklaarbare bijwerking is van ICS. Het risico het te ontwikkelen hangt af van individuele gevoeligheid en neemt toe bij hogere dosis en bij combinaties van steroïden. Hypertrichose kan een voorbode zijn van bijnierschorsinsufficiëntie.

De auteurs bedanken de nationale farmacovigilantiecentra die gegevens hebben aangeleverd die zijn gebruikt voor dit artikel. De meningen en conclusies zijn echter niet noodzakelijkerwijs die van deze centra of van de WHO.

Literatuur

- 1 Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-55.
- 3 Vries TW de, Langen-Wouterse JJ de, Puijtenbroek EP van, Duiverman EJ, Jong-van den Berg LTW de. Reported adverse drug reactions during the use of inhaled steroids in children with asthma in the Netherlands. *Eur J Clin Pharm* 2006; 62: 343-46.
- 4 Hollmann GA, Allen DB. Overt glucocorticoid excess due to inhaled corticosteroid therapy. *Pediatrics* 1988; 81: 452-55.
- 5 Patel L, Wales JK, Kibirige MS, Massarano AA, Couriel JM, Clayton PE. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child* 2001; 85: 330-34.
- 6 Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MDC. Cushing's syndrome, growth impairment and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch Dis Childh* 2002; 86: 45-48.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.farmacotherapiebijkinderen.nl.