

## CRITICAL APPRAISED TOPIC

# Is het gehalte ferritine afwijkend bij patiënten met chronisch telogeen effluvium?

M. Boot-Bloemen<sup>1</sup>, E. Brand<sup>1</sup>, V. Sigurdsson<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

Monica Boot-Bloemen

E-mail: M.C.T.Bloemen-4@umcutrecht.nl

## VRAAG

Is het gehalte serumferritine in patiënten met chronisch telogeen effluvium afwijkend?

### Domein

(Vrouwelijke) patiënten met een chronisch telogeen effluvium (geen alopecia areata, androgenetica, female pattern hair loss (FPHL))

### Determinant

Verlaagd gehalte serumferritine

### Outcome

Associatie ferritinegehalte en telogeen effluvium

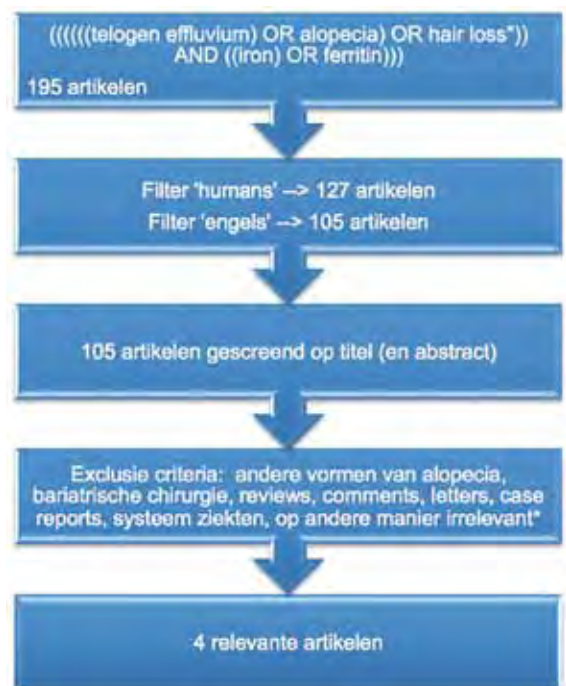
## INTRODUCTIE

Haarverlies is een veelvoorkomende klacht bij vrouwen en zou bij circa 25% van de vrouwen in ontwikkelde landen voorkomen.<sup>1</sup> Ondanks dat haarverlies niet levensbedreigend is, kan het toch een aanzienlijke rol spelen in de kwaliteit van leven van de patiënt.<sup>2</sup>

Tot op heden is een classificatie voor haarverlies niet geheel eenduidig. Vaak wordt haarverlies onderverdeeld in verlittekend en niet-verlittekend haarverlies. Niet-verlittekend haarverlies kan weer onderverdeeld worden in pleksgewijs haarverlies, haarverlies volgens een bepaald patroon of diffuus haarverlies. De term diffuus haarverlies wordt binnen de dermatologie verschillend gebruikt. Volgens Sinclair et al. kan diffuus haarverlies verder worden onderverdeeld naar het type haren dat verloren gaat (anageen of telogeen).<sup>3</sup> In een andere classificatie worden de verschillende haaraandoeningen aan de hand van

afwijkingen aan de haargroeycyclus of afwijkingen aan de haarfollikel ingedeeld.<sup>4</sup> Telogeen effluvium (TE) valt onder diffuus haarverlies en ook deze term wordt in de literatuur verschillend gebruikt. Door sommige auteurs wordt een onderscheid gemaakt tussen acuut TE, chronisch TE en chronisch diffuus telogeen haarverlies.

Acuut TE is self-limiting, diffuus haarverlies van de scalp meestal 3-6 maanden na een bepaalde gebeurtenis of trigger. Een verbetering treedt meestal na 3-6 maanden op. Bij TE ontstaat een toename van de telogene haren door een gelijktijdige overgang van de haarfollikels van de anagene (groeïende) naar



Figuur 1. Search. Pubmed, dd sept 2015.

\* Studies waarbij de diagnose telogeen effluvium niet duidelijk werd beschreven, zijn niet meegenomen in deze CAT. Ook studies waarbij geen gebruik werd gemaakt van een controlegroep werden geëxcludeerd.

de telogene (rust)fase van de haarcyclus.<sup>5</sup> Chronisch TE komt minder vaak voor en is diffuus haarverlies langer dan 6 maanden. Het komt alleen bij vrouwen voor (3). Genetische, omgevings- en voedingsfactoren zouden een rol kunnen spelen bij deze vorm van haarverlies.

In de literatuur wordt beschreven dat een verlaagd ijzergehalte of ijzerdeficiëntie een oorzaak zou kunnen zijn van diffuse alopecia of TE.<sup>5-10</sup> Om die reden wordt het ferritinegehalte regelmatig bepaald als onderdeel van het routineonderzoek bij diffuus haarverlies. Ferritine is een indicator van de ijzer-voorraad en een laag ferritinegehalte is erg specifiek voor ijzerdeficiëntie. In de veronderstelling dat een verlaagd ferritinegehalte haarverlies zou kunnen veroorzaken, wordt ijzersuppletie hiervoor regelmatig voorgeschreven.<sup>1</sup>

Deze CAT zal ingaan op de vraag of het bepalen van ferritine zinvol is bij chronisch TE. Meer specifiek luidt de vraag: is het ferritinegehalte afwijkend bij patiënten met chronisch TE?

## BESPREKING KRITISCHE BEOORDELING (TABEL 1)

### Rasheed 2013<sup>9</sup>

In de prospectieve studie van Rasheed et al. werden tachtig vrouwelijke patiënten (18-45 jr) met de diagnose FPHL of chronisch TE (n = 42) geïncludeerd. Daarnaast werden veertig vrouwen geselecteerd voor een controlegroep. De diagnose TE werd gesteld aan de hand van vijf of meer opgestelde diagnostische criteria (negatieve familieanamnese, bitemporale recessie afwezig, afwezigheid van *miniaturized* (kortere/dunnere) haren, positieve trektest, trichogram met in ieder geval 20% haren in de telogeefase, bij dermatoscopie < 20% haardiameterdiversiteit). Patiënten met bepaalde medicatie (zoals antistolling) of voedingssupplementen werden geëxcludeerd. Ook patiënten met stressvolle events in de afgelopen zes maanden werden geëxcludeerd (zoals operatie, zwangerschap, bloeding, emotionele stress). De controlegroep bestond uit gezonde vrouwen zonder haarverlies en was gekoppeld aan de patiënten met betrekking tot hun leeftijd, huidtype en socio-economische status. Ook werden dezelfde in- en exclusiecriteria gebruikt voor de controlegroep. Een significant lager gehalte ferritine werd gezien in de chronisch-TE-patiënten vergeleken met de controlegroep.

In vergelijking met de andere vergelijkende studies is dit de enige studie die prospectief is uitgevoerd. De methodesectie van dit artikel werd uitgebreid beschreven, met hierin duidelijk de in- en exclusiecriteria. De diagnose chronisch TE werd gesteld op basis van diverse criteria en aanvullend onderzoek. Zowel de patiënten als de controlegroep zijn premenopauzaal, waardoor confounding van andere factoren enigszins werd gemedend.

### Olsen 2010<sup>11</sup>

In de studie van Olsen et al. werden 381 Kaukasische vrouwelijke patiënten (> 18 jr) verzameld uit een database tussen 1985 en 2009 met de diagnose FPHL of chronisch TE (ten minste 6 mnd) (n = 96). Diagnose was gesteld op basis van het klinisch beeld en zo nodig een biopt. Bij alle patiënten werd laboratoriumonderzoek verricht, waaronder het ferritinegehalte. Vrouwen die op dat moment gebruikmaakten van antistolling, ijzersuppletie of patiënten met een zwangerschap in de voorafgaande 12 maanden werden geëxcludeerd. De controlegroep bestond uit 76 Kaukasische vrouwen (> 18 jr) waarbij dezelfde exclusiecriteria werden gehanteerd (geen haarverlies, recente zwangerschap, anticoagulantia of ijzersuppletie in VG). Het ferritinegehalte van de chronisch-TE-patiënten en de controlegroep werd vergeleken en bleek niet significant verschillend. In een subanalyse (met definitie ijzerdeficiëntie als ferritine ≤ 15 µg/l werd gehanteerd) werden significant meer patiënten gevonden met een ijzerdeficiëntie in de premenopauzale controlegroep vergeleken met de premenopauzale chronisch-TE-patiënten.

Deze studie heeft vergeleken met de andere studies veel patiënten en een grote controlegroep. De auteurs hebben voldoende (exclusie)criteria gebruikt voor zowel de patiënten als de controlegroep. In vergelijking met de andere studies, werd in deze studie ook het behaarde hoofd van de controlegroep onderzocht, zodat vrouwen geëxcludeerd konden worden bij gevonden afwijkingen. Een nadeel van deze studie is dat de data verzameld zijn gedurende een langere periode (1985-2009), het is mogelijk dat er in deze periode methodologische veranderingen zijn opgetreden. Een ander nadeel is dat er geen specifieke criteria gebruikt zijn voor de diagnose chronisch TE, behalve idiopathisch diffuus haarverlies van ten minste zes maanden zonder tekenen van *patchy*, frontale accentuatie of cicatricieel haarverlies'.

### Moeinvaziri 2009<sup>10</sup>

In deze case-controlstudie werden tussen 2005 en 2006, dertig vrouwen (leeftijd 15-45 jaar oud) geïncludeerd, met diffuus telogeën haarverlies gedurende langer dan zes maanden. Vrouwen met een zwangerschap (of lactatie) of chirurgie in de voorgeschiedenis werden geëxcludeerd, net als vrouwen met een systeemziekte, diëten, gewichtsverlies of geassocieerde medicatie. De diagnose telogeën haarverlies werd gesteld op basis van de anamnese (haarverlies > 100 haren per dag), lichamelijk onderzoek (meer dan 2 telogeën haren in lichte trektest) en histopathologie (ratio vellus:terminaal haar). De controlegroep bestond uit vrouwen die zich presenteerden met dermatologische klachten, anders dan klachten van haarverlies. Dezelfde exclusiecriteria werden gebruikt in de controlegroep. Het ferritinegehalte van de patiënten met telogeën haarverlies was significant lager vergeleken de con-

Tabel 1. Kritische beoordeling.

Artikel	Studieopzet	n	Onderzoekspopulatie	Gemiddeld ferritinegehalte (µg/l)	Conclusie studie
Rasheed <sup>9</sup> 2013	Prospectieve case control studie	42	Premenopauzale vrouwen (18-45 jr) met CTE  Controle: 40 gezonde vrouwen (18-45 jr)	CTE-patiënten: 14,7 ± 22,1 (SD) Controlegroep: 43,5 ± 20,4 (SD)	Significant verschil tussen CTE en co (gemiddeld verschil: -28,8) (p < 0,001)
Olsen <sup>11</sup> 2010	Retrospectieve Case-controlstudie	96	Vrouwen (>18jr) met CTE  Controlegroep: 76 Kaukasische vrouwen (> 18 jr)	CTE-patiënten: 51,81 (CI 42,6-61,0) - Premenopauzaal 41,1 (CI 32,9-49,2) (n=58) - Postmenopauzaal 68,2 (CI 49,7-86,7) (n=38)  Controlegroep: 47,7 (CI 38,4-57,0) - Premenopauzaal: 34,0 (CI 25,8-42,3) (n = 47) - Postmenopauzaal: 69,9 (CI 52,3-87,5) (n = 29)	1. Geen significant verschil tussen CTE en co (gemiddeld verschil: 4,10) 2. Subanalyse met ijzerdeficiëntie als ferritine ≤ 15 µg/l; sign minder ijzerdeficiëntie bij premenopauzale vrouwen met CTE (n = 7/58) vergeleken premenopauzale controle groep (n = 14/47) (p = 0,024)
Moeinvaziri <sup>10</sup> 2009	Case-controlstudie	30	Vrouwen (15-45 jr) met diffuus telogeen haarverlies  Controlegroep: 30 vrouwen zonder haarverlies	TE-patiënten: 16,3 ± 12,6 (SD) Controlegroep: 60,3 ± 50,1 (SD)	1. Significant verschil tussen 'diffuus telogeen haarverlies' en co (gemiddeld verschil: -44,0) (p < 0,001)
Kantor <sup>5</sup> 2003	Retrospectieve case-controlstudie	30	Vrouwen met TE  Controlegroep: 11 vrouwen zonder haarverlies	TE-patiënten: 50,1 CI (33,9-66,3) Controlegroep: 59,5 CI (40,8-78,1)  Subanalyse < 40 jaar: - TE-patiënten (n = 4): 15,0 CI (0-78,5) - Controlegroep (n = 6): 62,3 CI (30,1-94,6)	1. Geen significant verschil tussen TE en co (gemiddeld verschil: -9,4) 2. Subanalyse: significant verschil tussen TE en co (p < 0,05)

CTE chronisch telogeen effluvium; SD standaarddeviatie; CO controle; CI confidence interval; TE telogeen effluvium

trolegroep. In deze studie werd de patiëntengroep met in- en exclusiecriteria duidelijk omschreven. Een ander sterk punt is dat de diagnose 'diffuus telogeen haarverlies' op basis van diverse criteria werd gesteld. Nadelen van deze studie zijn de relatief kleine patiëntaantallen en het feit dat de controlegroep bestond uit patiënten met een andere dermatologische aandoening.

#### Kantor 2003<sup>5</sup>

In deze case-controlstudie werden data geselecteerd van 106 vrouwen die zich presenteerden met alopecia, waarvan 30 met TE. De diagnose TE werd gesteld als de patiënte een anamnese of kenmerken bij lichamenlijk onderzoek had van toegenomen haarverlies. Er werd hierbij geen rekening gehouden met de duur van het haarverlies. De controlegroep bestond uit 11 gezonde vrouwen van de afdeling genetica, allen zonder mutatie in het hfe-1 GEN voor hereditair hemochromatose. De vrouwen hadden geen haarverlies in de voorgeschiedenis. Er werd geen informatie gegeven over het gebruik van medicatie of voedingssupplementen, en recente zwangerschappen.

Tussen de TE-patiënten en de controlegroep werd geen significant verschil gevonden in het ferritinegehalte. In een subanalyse, waarbij de TE-patiënten en controlevrouwen ≤ 40 jaar met elkaar werden

vergeleken, bleek het ferritinegehalte significant lager in de TE-groep (4 TE- versus 6 controlepatiënten).

De uiteindelijke hoeveelheid TE-patiënten in deze studie was laag, zeker in de sub analyse. Bovendien zijn er geen duidelijke ex/inclusie criteria gebruikt, waardoor confounders een rol hebben kunnen spelen.

#### DISCUSSIE

In deze CAT onderzochten wij of het ferritinegehalte in patiënten met een chronisch TE afwijkend is. Het verschil in ferritinegehalte tussen chronisch-TE-patiënten en controles varieert van -44,0 tot 4,10 en er is een grote spreiding rond het gemiddelde ferritinegehalte. Twee studies tonen een significant verschil aan, met een lager ferritine gehalte in de chronisch-TE-groep;<sup>9,12</sup> twee andere studies zien geen significant verschil, waarbij in 1 studie het ferritinegehalte in de chronisch-TE-groep hoger is dan in de controlegroep<sup>11</sup> en in de andere studie het ferritinegehalte in de chronisch-TE-groep lager is dan in de controlegroep.<sup>5</sup>

Het aantonen van een associatie of oorzakelijke rol van ijzerdeficiëntie in chronisch TE is moeilijk, onder andere door het multifactoriële karakter van

het ziektebeeld.<sup>5</sup> Daarnaast zijn er een aantal andere aspecten die het onderzoeken van de relatie tussen ijzer en haarverlies moeilijk maken. Allereerst is onduidelijk wat de definitie van ijzerdeficiëntie is en wat een normaal ferritinegehalte is in vrouwen. Er worden verschillende referentiewaarden gebruikt door de verschillende laboratoria en in de diverse studies. Een *cutoff* point van 10-15 µg/l ferritine wordt vaak gebruikt om ijzerdeficiëntie te definiëren, echter waarden onder 70 µg/l zijn ook gebruikt.<sup>11</sup> Ten tweede is er een gebrek aan consensus over hoe men haargroei en haarverlies zou moeten meten en daarmee de respons op behandeling in studieverband.<sup>13</sup> Ten derde is het soms niet eenvoudig een goed diagnostisch onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van haarverlies.

De beschreven studies in deze CAT bevatten niet veel patiënten. Ook de controlegroepen zijn relatief klein en zijn vaak niet goed gedefinieerd. Om de relatie tussen ferritine en haarverlies goed te kunnen onderzoeken zijn grotere patiëntaantallen nodig. Daarbij is het belangrijk dat de groep met zorg wordt geselecteerd om eventuele *confounding*-factoren te excluseren.

## CONCLUSIE EN AANBEVELING

Hoewel de studieresultaten wijzen op een lager ferritinegehalte in de chronisch-TE-groep, vinden wij op dit moment het bewijs voor een associatie tussen chronisch TE en een verlaagd ferritinegehalte te gering om standaard het gehalte ferritine te screenen bij vrouwen met een chronisch TE.

## LITERATUUR

1. Bregy A, Trueb RM. No association between serum ferritin levels >10 microg/l and hair loss activity in women. *Dermatology* 2008;217:1-6.
2. Rushton DH. Decreased serum ferritin and alopecia in women. *J Invest Dermatol* 2003;121:xvii-xviii.
3. Sinclair D, Banfield C, Dawber R. *Handbook of diseases of the hair and scalp. Diffuse hair loss.* 2015:64-7.
4. Grover C, Khurana A. Telogen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:591-603.
5. Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol* 2003;121:985-8.
6. Rushton DH. Nutritional factors and hair loss. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:396-404.
7. Rushton DH, Bergfeld WF, Gilkes JJ, Van ND. Iron deficiency and hair loss-nothing new? *J Am Acad Dermatol* 2011;65:203-4.
8. Rushton DH, Norris MJ, Dover R, Busuttill N. Causes of hair loss and the developments in hair rejuvenation. *Int J Cosmet Sci* 2002;24:17-23.
9. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, El-Komy M, Abdel HR, Hamid MA, et al. Serum ferritin and vitamin d in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol* 2013;26:101-7.
10. Moeinvaziri M, Mansoori P, Holakooee K, Safaee NZ, Abbasi A. Iron status in diffuse telogen hair loss among women. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009;17:279-84.
11. Olsen EA, Reed KB, Cacchio PB, Caudill L. Iron deficiency in female pattern hair loss, chronic telogen effluvium, and control groups. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:991-9.
12. Moeinvaziri M, Mansoori P, Holakooee K, Safaee NZ, Abbasi A. Iron status in diffuse telogen hair loss among women. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009;17:279-84.
13. Chamberlain AJ, Dawber RP. Significance of iron status in hair loss in women. *Br J Dermatol* 2003;149:428.