

Richtlijn
Alopecia areata
2024



Colofon

© [2024] Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Definitieve versie: [16-05-2024]

Alle rechten voorbehouden

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen.

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd vanuit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). SKMS heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	3
Inleiding	4
Algemene inleiding	4
Doel en doelgroep	4
Werkgroep	5
Verantwoording	5
Afkortingenlijst	6
Overzicht aanbevelingen	8
Achtergrond (2024)	11
Diagnostiek (2024)	15
Classificatie (2024)	23
Conservatief beleid (2024)	27
Medicamenteuze behandeling bij volwassenen (2024)	32
Organisatie van zorg (2024)	79
Bijlagedocument	82

Inleiding

Algemene inleiding

Aanleiding

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is de richtlijn alopecia areata in 2023 opgericht. Deze richtlijn bevat aanbevelingen voor de diagnostiek, classificatie en conservatieve en medicamenteuze behandeling van alopecia areata (AA).

Afbakening onderwerp

In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan ten aanzien van de diagnostiek, classificatie en behandeling van AA.

Definitie

AA is een vorm van niet verlittekende haaruitval waarbij plotseling veelal pleksgewijze kaalheid optreedt in gebieden met haargroei, zonder dat er huidafwijkingen te zien zijn.

De werkgroep definieerde een SALT (The Severity of Alopecia Tool) score van <50 als milde alopecia en ≥50 als ernstige alopecia.

Overige inleidende teksten

Samen beslissen

Voor patiënten is het van belang om samen met de behandelaar een afgewogen beslissing te maken over een passend beleid. In de aangescherpte Wet op de geneeskundige behandelovereenkomst (WGBO) wordt expliciet het 'samen beslissen' benoemd. Het is de taak van een behandelaar om de patiënt te informeren over de verschillende behandelopties, ook wanneer daarvoor verwezen moet worden. Dat wil zeggen dat per behandeloptie uitleg wordt gegeven over de procedure en eventuele herstelperiode, de te verwachten duur van de behandeling; het resultaat en de mogelijke complicaties. Daarnaast moet ook de mogelijkheid van afzien van behandeling besproken worden en het te verwachten beloop bij een expectatief beleid.

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van kinderen en volwassenen met AA.

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle betrokken beroepsgroepen. Voor huisartsen geldt primair de NHG-Behandelrichtlijn Alopecia.

Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met een evenredige vertegenwoordiging van academische en niet-academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel lid ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden. Naast de afgevaardigden van de verschillende beroepsgroepen is er ook een patiëntenvertegenwoordiger betrokken geweest bij de ontwikkeling van de richtlijn.

Werkgroepleden – richtlijnontwikkeling 2024	Vereniging
Petra Dikrama (dermatoloog)	NVDV
Tristan van Dongen (dermatoloog)	NVDV
Alexander Lokin (dermatoloog)	NVDV
Marlies de graaf (dermatoloog)	NVDV
Patrick Kemperman (dermatoloog)	NVDV
Barbara Horvath (dermatoloog)	NVDV
Marja Oldhoff (dermatoloog)	NVDV
Ilse Bakker (AIOS dermatologie)	NVDV
Bashar Razoki (AIOS dermatologie)	NVDV
Zana Brkic (internist)	NIV
Meike Jutten (physician assistant)	NAPA
Karlijn Sterkenburg (huidtherapeut)	NVH
Caroline Vos (patiëntvertegenwoordiger)	Alopecia vereniging
Ondersteuning werkgroep	Vereniging
Carin Smit (arts-onderzoeker) Januari 2023 t/m mei 2024	NVDV
Ayla de Waal (arts-onderzoeker) April 2022 t/m december 2022	NVDV
Esther van Veen (arts-onderzoeker) Mei 2021 t/m april 2022	NVDV

Belangenverklaring

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in bijlage 'Belangenverklaringen'.

Verantwoording

Voor een overzicht van alle aspecten van de ontwikkeling van een richtlijn wordt verwezen naar bijlage 'Verantwoording'.

Afkortingenlijst

AA	Alopecia areata
AAPOO	Alopecia Areata Patient Priority Outcomes
AASIS	Alopecia Areata Symptom Impact Scale
AU	Alopecia universalis
AT	Alopecia totalis
BI	Betrouwbaarheidsinterval
(C)DLQI	(Children's) Dermatology Life Quality Index
CE	Constitutioneel eczeem
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HLA	Humaan leukocytenantigeen
i.m.	Intramusculair
MHC	Major histocompatibility complex
o.a.	Onder andere
RCT	Randomized controlled trial
SALT	The Severity of Alopecia Tool
SD	Standard deviatie
TCA	Triamcinolonacetonide
vs.	Versus

Overzicht uitgangsvragen

Richtlijn Alopecia areata 2024

In de periode van 2021 t/m 2024 werden de volgende uitgangsvragen geformuleerd en beantwoord.

Diagnostiek

- Hoe wordt de diagnose alopecia areata gesteld?
- Wat is de plaats van aanvullend onderzoek bij patiënten met alopecia areata?

Classificatie

- Hoe wordt alopecia areata geclassificeerd?

Conservatief beleid

- Bij welke patiënten (volwassenen en kinderen) met alopecia areata worden conservatieve middelen aanbevolen in de behandeling?

Medicamenteuze behandeling bij volwassenen

- Hoe kan alopecia areata bij volwassenen worden behandeld?
 - a. In het geval van milde alopecia areata (<50% haarverlies)
 - b. In het geval van ernstige alopecia areata (>50% haarverlies)

Organisatie van zorg

- Welke disciplines zijn betrokken bij de zorg van patiënten met AA?
- Wat zijn de taken van de disciplines betrokken in de zorg van patiënten met AA?
- Hoe kan de zorg voor patiënten met alopecia areata het best worden georganiseerd?

Overzicht aanbevelingen

Diagnostiek (2024)

- Zie de algemene inleiding voor overwegingen omtrent samen beslissen.
- Stel de diagnose AA met de volgende work-up:
 - Anamnese
 - Inspectie van de totale lichaamsbehaaring.
 - Haartrektekst (met name bij de behaaring aan de rand van de kale plek, om de ziekteactiviteit te bepalen).
 - Inspectie van de nagels (nagelafwijkingen passend bij AA zijn met name trachyonychia en putjes).
 - Trichoscopia (met name black dots en uitroepteken haren).
- Afnemen van een biopsie voor het histologisch vaststellen van de diagnose AA wordt ontraden en is alleen geïndiceerd bij twijfel aan de diagnose (in dit laatste geval wordt geadviseerd om 2 keer een 4 mm biopsie af te nemen voor het vervaardigen van horizontale en verticale coupes).
- Bepaal bij zowel volwassenen als kinderen met AA alleen bij klinische verdenking op schildklierziekten en/of positieve familieanamnese laagdrempelig het TSH. Als het TSH afwijkend is, bepaal dan het FT4 en afhankelijk hiervan anti-TPO (bij hypothyreoïdie) dan wel anti-TSHr antistoffen (bij hyperthyreoïdie). Bij kinderen wordt het aanbevolen om het TSH, FT4 en anti-TPO gelijktijdig te prikken in verband met een kindvriendelijk beleid. Zie tekstblok 'symptomen die kunnen duiden op schildklierlijden'.
- Zie af van routinematige ANA-bepaling en screening op coeliakie. Zie de tekst onder het kopje 'Professioneel perspectief' voor een nadere toelichting.

Classificatie (2024)

- Overweeg, om het beloop en het effect van de behandeling te evalueren, AA te classificeren middels de SALT score tijdens eerste presentatie en follow-up.
- Beoordeel daarbij of er sprake is van een specifiek subtype, zoals het pleksgewijze type, het ophiasis type, het incognita type, alopecia totalis of universalis.

Conservatief beleid (2024)

- Zie de algemene inleiding voor overwegingen omtrent samen beslissen.
- Bevraag de patiënt gericht op de psychosociale impact van de diagnose AA en verwijst de patiënt naar een praktijkondersteuner GGZ/psycholoog/psychiater bij een hoge ziektelast. Zie 'Professioneel perspectief' voor een handvat met voorbeeldvragen.
- Ondersteun de patiënt in de zoektocht naar passende hulpmiddelen, zoals een haarwerk of haarstuk en de mogelijkheden die een huidtherapeut kan bieden.
 - Wijs de patiënt met AA op de patiëntvereniging (www.alopecia-vereniging.nl).
 - Zie tekstblok 'Praktische tips voor de patiënt die een vorm van camouflage wenst'.

Medicamenteuze behandeling bij volwassenen (2024)

Algemeen

- Bespreek met de patiënt:
 - acceptatie van AA
 - de mogelijkheid om een expectatief beleid te voeren.
 - verschillende conservatieve behandelingen (Zie module 'Conservatief beleid').
 - verschillende behandelopties en het mogelijk onvoorspelbare beloop tijdens en na de medicamenteuze behandeling.
- Definieer behandeldoelen doormiddel van 'samen beslissen'. Zie de algemene inleiding voor overwegingen omtrent samen beslissen.
- Monitor bij iedere behandeling de ziekteactiviteit (module 'Classificatie'), ziektelast (module 'Conservatief beleid'), bijwerkingen en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Zie voor een overzicht van de verschillende behandelopties het flowdiagram 'Overzicht medicamenteuze behandelingsmodaliteiten bij volwassenen met AA'.

Disclaimer: voor de effectiviteit van de behandelopties die hieronder beschreven worden, geldt, met uitzondering van de JAK-remmers, een lage tot zeer lage bewijskracht. De behandelaar dient samen met de patiënt de afweging te maken of het onvoorspelbare resultaat van de behandeling die overwogen wordt, opweegt tegen de bijwerkingen en eventueel benodigde monitoring.

Definitie classificatie: Milde AA = SALT <50, ernstige AA = SALT ≥50 (zie ook de module 'Classificatie').

Lokale therapie

- Start laagdrempelig lokale klasse III-corticosteroïden bij volwassenen met milde of ernstige AA. Dit kan ook aanvullend worden toegepast als aanvulling op systemische therapie bij ernstige AA. Overweeg een intermitterend schema bij langdurig gebruik om bijwerkingen zoals atrofie te voorkomen.
- Overweeg lokale klasse III-corticosteroïden als combinatiepreparaat met calcipotriol toe te passen.
- Overweeg topicale minoxidil te starten als aanvulling op andere lokale en systemische therapieën.
- Overweeg DPCP te starten bij patiënten met milde AA. Tijdens deze behandeling dient behandeling middels topicale corticosteroïden gestaakt te worden.

Intralesionale therapie

- Overweeg intralesionale triamcinolonacetonide bij volwassenen met milde AA. Intralesionale therapie is niet geschikt bij ernstige AA. Zie het 'Professioneel perspectief' voor een toelichting op de dosering en behandelduur.

Conventionele systemische therapie

- Overweeg conventionele systemische therapie toe te passen bij volwassenen met milde of ernstige AA, zeker wanneer er sprake is van een hoge ziektelast. Zie het 'Professioneel perspectief' voor een toelichting op de dosering en behandelduur.
- Overweeg bij snel progressieve ziekte, waarbij AA totalis of universalis dreigt, een systemisch corticosteroïd of ciclosporine, boven methotrexaat.

Conventionele systemische therapie (niet in volgorde van voorkeur):

- Ciclosporine oraal
- Methotrexaat als monotherapie of als onderhoud ter aanvulling op inductietherapie middels prednisolon pulse oraal, triamcinolonacetonide i.m. of intralesionale therapie
- Triamcinolonacetonide intramusculair als inductietherapie of onderhoudstherapie
- Prednisolon pulse oraal

JAK-remmers

- Bespreek met de patiënt met ernstige AA de mogelijkheid tot behandeling middels baricitinib of ritlecitinib, mits aan de voorwaarden in het 'Professioneel perspectief' is voldaan. Voor beide geneesmiddelen is tot op heden (maart 2024) geen vergoedingsstatus.
- Neem voor het starten met een JAK-remmer de overwegingen zoals beschreven in het 'Professioneel perspectief' in acht. Daarin wordt een nadere toelichting op de voorwaarden, dosering, screening, monitoring, speciale overwegingen en overwegingen voor/tijdens/na de behandeling beschreven.

Organisatie van zorg (2024)

- Organiseer de zorg rondom patiënten met alopecia areata zoals weergegeven in flowdiagram 'Overzicht organisatie van zorg bij alopecia areata'.
- Informeer de patiënt over de verschillende deskundigen die betrokken kunnen worden bij de zorg rondom alopecia areata

Achtergrond (2024)

Etiologie

De etiologie van alopecia areata (AA) is nog deels onbekend. Omgevings-, immunologische- en genetische factoren lijken een rol te spelen. De collaps van het immuunprivilege van haarfollikels in de anagene fase is een element in de ontstaanswijze van AA dat ondertussen steeds meer erkend wordt (Bertolini, 2020). Het immuunprivilege is een fenomeen waarbij organen en weefsels worden beschermd tegen normale afweerreacties van het immuunsysteem. Zowel passieve als actieve immuunprivilege-mechanismen beschermen de haarfollikels tegen ongewenste immuunrespons. Het immuunprivilege is relatief en voornamelijk gebaseerd op sterk verminderde intrafolliculaire antigeenpresentatie via MHC klasse I- en II-moleculen en daarbij de expressie van CD200.

Studies naar genetische factoren laten zien dat er een verhoogd risico is op het krijgen van AA in eerstegraads familieleden. Ook ligt het percentage AA hoger in een-eiige tweelingen in vergelijking met twee-eiige tweelingen. Onder de gevonden immuun regulerende genen vallen interferon gamma, T-cel activatie en proliferatie, HLA en haarfollikel gerelateerde genen.

Naast de genetica spelen epigenetische factoren een rol in de ontwikkeling van AA. Op meerdere epigenetische modificatie genen is afwijkende expressie gezien wat AA zou kunnen luxeren (Zhou 2021).

Kwaliteit van leven

De ernst van AA werd tot recent veelal ingeschat aan de hand van de hoeveelheid haarverlies op de scalp en de betrokkenheid van de wenkbrauwen, wimpers en andere behaarde lichaamsgebieden (King 2022). Daarbij wordt de ernst beïnvloed door het emotioneel welbevinden. Een deel van de patiënten heeft immers last van een verminderde kwaliteit van leven en angstklachten of depressie hetgeen kan leiden tot verminderde productiviteit op het werk, belemmering op sociaal gebied en zelfs tot sociale isolatie (Liu 2016, de Hollanda 2014, Shi 2013, Mostaghimi 2021, Tzur Bitan 2022, Edson-Heredia 2022, Ito 2022, Lintzeri 2022, Savas Erdoğan 2021, Toussi 2021, Rencz 2016, Villasante 2015, Aghaei 2014 en Aldhouse 2020). Met name vrouwen, jongeren en patiënten met een ernstige vorm lopen meer risico op het ontwikkelen van psychische problemen (Mulinari-Brenner 2018). Kinderen met AA geven aan vaak gepest te worden (Christensen 2017). In een Nederlands artikel werd beschreven dat 84% van de volwassen patiënten in enige mate verminderde kwaliteit van leven had waarvan 31% zelfs veel beperking ervaarde (Willemse 2019). In een ander artikel werd verminderde kwaliteit van leven bij 78% van de volwassenen vastgesteld, 66% had symptomen van een depressie of angst en een deel zelfs suïcidale neigingen (Vélez-Muñiz 2019). Daarnaast blijkt dat AA een negatief effect kan hebben op het seksueel functioneren (Li 2018).

Naast een grote impact op de patiënt zelf, kan de haarziekte eveneens effect hebben op de kwaliteit van leven van hun familieleden (Liu 2018, Qi 2015). Culturele verschillen kunnen wellicht een rol spelen, hier is echter nog weinig over bekend.

Er is een groot scala aan meetinstrumenten beschikbaar (zie bijlage 'Overige tabellen') die het mentaal welbevinden in kaart kunnen brengen, waaronder de (C)DLQI ((Children's) Dermatology Life Quality Index) en de HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), echter is er geen goede gevalideerde vragenlijst voor AA beschikbaar (Mostaghimi 2021, Nasimi 2020 en Renert-Yuval 2022). Met de toegespitste vragenlijsten zoals de 'Alopecia Areata Symptom Impact Scale (AASIS)', 'Alopecia Areata Quality of Life Index' of de 'Alopecia Areata Patients Quality of Life' is nog weinig ervaring (Chernyshov 2021).

In de literatuur zijn recent publicaties verschenen waarbij nieuwe vragenlijsten worden gevalideerd, waaronder de AAPPO (Alopecia Areata Patient Priority Outcomes). Hierin wordt zowel naar de haaruitval als de emotionele aspecten en de beperkingen in activiteiten gekeken (Wyrwich 2022). Gezien de ontwikkeling van nieuwe behandelopties is het essentieel om een betrouwbaar instrument te gebruiken dat - naast de kliniek - naar de kwaliteit van leven kijkt

(Cheryshov 2021). Er is derhalve uitgebreide validatie van specifieke meetinstrumenten voor AA nodig.

Al met al is het van groot belang dat een behandelaar aandacht heeft voor het mentaal welbevinden van een patiënt met AA, waardoor veelal een multidisciplinaire aanpak vereist is (Tzur Bitan 2022, Ito 2022, Choi 2022 en Ferentinos 2022). Zo kan het dragen van een haarwerk of haarstuk een gunstige invloed hebben op de kwaliteit van leven (Rencz 2016). Daarnaast kan psychologische ondersteuning een belangrijk onderdeel van de behandeling zijn (Toussi 2021, Al-Mutairi 2011).

Prognose en ziektebeloop

Belangrijke factoren die bijdragen aan de prognose van AA zijn het subtype, de hoeveelheid haaruitval, de duur van de aandoening, de leeftijd bij start en tot slot de familiale belasting. Circa 5% van AA zal zich ontwikkelen tot alopecia totalis (AT) of alopecia universalis (AU). De prognose wordt negatief beïnvloed door de uitgebreidheid van de haaruitval. Bij patiënten met SALT <25% is de kans op complete remissie zonder behandeling van de kale plekken 67%. Bij ernstigere gevallen is de kans groter dat de haaruitval stabiel blijft of zelfs verslechtert, maar ook bij deze groep patiënten kan er verbetering van de haargroei optreden. Een jongere leeftijd bij start van AA en het langer aanhouden zijn beide ongunstige prognostische factoren. Bij het ophiasis type (waarbij de haren achter op het hoofd uitvallen) is de prognose het slechtst en zijn behandelingen ook het minst effectief. Bij nagelafwijkingen passend bij AA is er een verhoogd risico op de ontwikkeling van AT/AU en daarnaast ook een ongunstiger prognose (Meah 2021, Strazzulla 2018). Wanneer patiënten met AA een voorgeschiedenis met constitutioneel eczeem hebben, is de kans groter dat de prognose van AA slechter is (Chen 2023). Een overzicht van de gunstige en ongunstige factoren is opgenomen in tabel 'Overzicht ongunstige prognostische factoren'. Zie voor de classificatie van AA de module 'Classificatie'.

Tabel Overzicht ongunstige prognostische factoren

SALT ≥25%
Kinderleeftijd
Duur ≥1 jaar
Familiaire belasting (eerstegraads)
Ophiasis type
Nagelafwijkingen passend bij AA
Constitutioneel eczeem in de voorgeschiedenis

Comorbiditeiten

AA is geassocieerd met de volgende comorbiditeiten: atopie, metabool syndroom, Helicobacter pylori infectie, lupus erythematodes, ijzergebreksanemie, vitamine D deficiëntie, schildklieraandoeningen, het syndroom van Down en psychiatrische aandoeningen. Patiënten met AA hebben daarnaast ook een hoger risico op ontwikkeling van auto-immuunziekten. Zie ook de module 'Diagnostiek'. Uit verschillende studies komt de associatie naar voren tussen AA en atopie (Barahmani 2009), waarbij de sterkste connectie is met constitutioneel eczeem. Er wordt daarnaast een hogere prevalentie gezien van psychologische aandoeningen zoals stress en depressie bij patiënten met AA (Strazzulla 2018).

Referenties

- Aghaei S, Saki N, Daneshmand E, Kardeh B. Prevalence of psychological disorders in patients with alopecia areata in comparison with normal subjects. ISRN Dermatol. 2014 Mar 9;2014:304370.
- Aldhouse NVJ, Kitchen H, Knight S, Macey J, Nunes FP, Dutronc Y, Mesinkovska N, Ko JM, King BA, Wyrwich KW. "You lose your hair, what's the big deal?" I was so embarrassed, I was so self-conscious, I was so depressed:" a qualitative interview study to understand the psychosocial burden of alopecia areata. J Patient Rep Outcomes. 2020 Sep 11;4(1):76.

- Al-Mutairi N, Eldin ON. Clinical profile and impact on quality of life: seven years experience with patients of alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Jul-Aug;77(4):489-93.
- Barahmani N, Schabath MB, Duvic M, National Alopecia Areata R (2009) History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 61(4):581–591.
- Bertolini, M., McElwee, K., Gilhar, A., Bulfone-Paus, S., & Paus, R. (2020). Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Experimental dermatology*, 29(8), 703–725. <https://doi.org/10.1111/exd.14155>
- Chen, W., Li, S., Cai, X., Wang, C., Wang, S., Huang, K., Chen, Y., & Li, X. (2023). Association between alopecia areata and atopic dermatitis: Current evidence. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV, 10.1111/jdv.19044. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jdv.19044>
- Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Finlay AY, Manolache L, Marron SE, Sampogna F et al. Quality of life measurement in alopecia areata. Position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Aug;35(8):1614-1621.
- Choi JW, Kim YH, Kwak H, Park J, Lee WS, Kang H et al. Impact of Pediatric Alopecia Areata on Quality of Life of Patients and Their Family Members: A Nationwide Multicenter Questionnaire Study. *Ann Dermatol.* 2022 Aug;34(4):237-244.
- Christensen T, Yang JS, Castelo-Soccio L. Bullying and Quality of Life in Pediatric Alopecia Areata. *Skin Appendage Disord.* 2017 Aug;3(3):115-118.
- de Hollanda TR, Sodré CT, BrasilMA, Ramos-E-Silva M. Quality of life in alopecia areata: a case-control study. *Int J Trichology.* 2014 Jan;6(1):8-12.
- Edson-Heredia E, Aranishi T, Isaka Y, Anderson P, Marwaha S, Piercy J. Patient and physician perspectives on alopecia areata: A real-world assessment of severity and burden in Japan. *J Dermatol.* 2022 Jun;49(6):575-583.
- Ferentinos P, Kalogeropoulou E, Pappa G, Antoniou A, Bozi E, Kyprianou M, Rigopoulos D, Katoulis AC. Assessing the role of stressful life events in the induction and recurrence of alopecia areata: A case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Mar 24:S0190-9622(22)00526-6.
- Hallaji, Z., Lajevardi, V., Nasimi, M., Karimi Khaledi, M., & Tohidinik, H. R. 2018. Quality of life in mild and severe alopecia areata patients. *International Journal of Women's Dermatology*, 4(2), 91–94.
- Ito T, Kamei K, Yuasa A, Matsumoto F, Hoshi Y, Okada M, Noto S. Health-related quality of life in patients with alopecia areata: Results of a Japanese survey with norm-based comparisons. *J Dermatol.* 2022 Jun;49(6):584-593.
- King BA, Senna MM, Ohyama M, Tosti A, Sinclair RD, Ball S, Ko JM, Glashofer M, Pirmez R, Shapiro J. Defining Severity in Alopecia Areata: Current Perspectives and a Multidimensional Framework. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022 Apr;12(4):825-834.
- Lee, H., Lee, C. H. & Lee, W. S. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(2), 466-477.e16. (2019, februari).
- Li SJ, Huang KP, Joyce C, Mostaghimi A. The Impact of Alopecia Areata on Sexual Quality of Life. *Int J Trichology.* 2018 Nov-Dec;10(6):271-274.
- Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata - Current understanding and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Jan;20(1):59-90.
- Liu LY, King BA, Craiglow B. Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Oct;75(4):806-812.e3.
- Liu LY, King BA, Craiglow BG. Alopecia areata is associated with impaired health-related quality of life: A survey of affected adults and children and their families. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Sep;79(3):556-558.e1.
- Meah, N., Wall, D. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study part II: Results of an international expert opinion on diagnosis and laboratory evaluation for alopecia areata. 2021 *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(6), 1594–1601.

- Mostaghimi A, Napatalung L, Sikirica V, Winnette R, Xenakis J, Zwillich SH, Gorsh B. Patient Perspectives of the Social, Emotional and Functional Impact of Alopecia Areata: A Systematic Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Jun;11(3):867-883.
- Mulinari-Brenner F. Psychosomatic aspects of alopecia areata. *Clin Dermatol*. 2018 Nov-Dec;36(6):709-713.
- Nasimi M, Ghandi N, Torabzade L, Shakoei S. Alopecia Areata-Quality of Life Index Questionnaire (Reliability and Validity of the Persian Version) in Comparison to Dermatology Life Quality Index. . *Int J Trichology*. 2020 Sep-Oct;12(5):227-233.
- Qi S, Xu F, Sheng Y, Yang Q. Assessing quality of life in Alopecia areata patients in China. *Psychol Health Med*. 2015;20(1):97-102. 2014 Mar 17.
- Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Wikonkál N, Baji P, Brodszky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):561-71.
- Renert-Yuval Y, Correa da Rosa J, Garcet S, Pavel AB, Bares J, Chima M, Hawkes JE, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Singer GK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Analysis of alopecia areata surveys suggests a threshold for improved patient-reported outcomes. *Br J Dermatol*. 2022 Oct;187(4):539-547.
- Savaş Erdoğan S, Falay Gür T, Doğan B. Anxiety and depression in pediatric patients with vitiligo and alopecia areata and their parents: A cross-sectional controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Jul;20(7):2232-2239.
- Shi Q, Duvic M, Osei JS, Hordinsky MK, Norris DA, Price VH, Amos CI, Christiano AM, Mendoza TR. Health-Related Quality of Life (HRQoL) in alopecia areata patients-a secondary analysis of the National Alopecia Areata Registry Data. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2013 Dec;16(1):S49-50
- Strazzulla, L. C., Wang, E. H. C. Alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(1), 1–12.
- Toussi A, Barton VR, Le ST, Agbai ON, Kiuru M. Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jul;85(1):162-175.
- Tzur Bitan D, Berzin D, Kridin K, Cohen A. The association between alopecia areata and anxiety, depression, schizophrenia, and bipolar disorder: a population-based study. *Arch Dermatol Res*. 2022 Jul;314(5):463-468.
- Vélez-Muñiz RDC, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F, Morales-Sánchez MA. Psychological Profile and Quality of Life of Patients with Alopecia Areata. *Skin Appendage Disord*. 2019 Aug;5(5):293-298.
- Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015 Jul 24;8:397-403.
- Willemse H, van der Doef M, van Middendorp H. Applying the Common Sense Model to predicting quality of life in alopecia areata: The role of illness perceptions and coping strategies. *J Health Psychol*. 2019 Sep;24(11):1461-1472.
- Wyrwich KW, Winnette R, Bender R, Gandhi K, Williams N, Harris N, Nelson L. Validation of the Alopecia Areata Patient Priority Outcomes (AAPPO) Questionnaire in Adults and Adolescents with Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022 Jan;12(1):149-166.
- Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Dec;61(3):403-423. doi: 10.1007/s12016-021-08883-0. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34403083.

Diagnostiek (2024)

Uitgangsvraag

- Hoe wordt de diagnose alopecia areata gesteld?
- Wat is de plaats van aanvullend onderzoek bij patiënten met alopecia areata?

Aanbevelingen

- Zie de algemene inleiding voor overwegingen omtrent samen beslissen.
- Stel de diagnose AA met de volgende work-up:
 - Anamnese
 - Inspectie van de totale lichaamsbehaarung.
 - Haartrektekst (met name bij de beharing aan de rand van de kale plek, om de ziekteactiviteit te bepalen).
 - Inspectie van de nagels (nagelafwijkingen passend bij AA zijn met name trachyonychia en putjes).
 - Trichoscopie (met name black dots en uitroepetekens haren).
- Afnemen van een biopsij voor het histologisch vaststellen van de diagnose AA wordt ontraden en is alleen geïndiceerd bij twijfel aan de diagnose (in dit laatste geval wordt geadviseerd om 2 keer een 4 mm biopsij af te nemen voor het vervaardigen van horizontale en verticale coupes).
- Bepaal bij zowel volwassenen als kinderen met AA alleen bij klinische verdenking op schildklierziekten en/of positieve familieanamnese laagdrempelig het TSH. Als het TSH afwijkend is, bepaal dan het FT4 en afhankelijk hiervan anti-TPO (bij hypothyreoïdie) dan wel anti-TSHr antistoffen (bij hyperthyreoïdie). Bij kinderen wordt het aanbevolen om het TSH, FT4 en anti-TPO gelijktijdig te prikken in verband met een kindvriendelijk beleid. Zie tekstblok 'symptomen die kunnen duiden op schildklierlijden'.
- Zie af van routinematige ANA-bepaling en screening op coeliakie. Zie de tekst onder het kopje 'Professioneel perspectief' voor een nadere toelichting.

Achtergrond

De diagnose alopecia areata (AA) wordt gesteld op basis van de typische klinische presentatie van pleksgewijs haarverlies met kale plekken op het behaarde hoofd of andere lichaamsbehaarung, zonder afwijkingen aan de huid zelf (niet verlittekenend). In dit hoofdstuk zal achtereenvolgens het lichamelijk onderzoek, de haartrektekst, trichoscopie, histologie en aanvullend onderzoek bij AA besproken worden.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Voor de uitgangsvragen is er geen systematische literatuursearch en GRADE analyse verricht. In de literatuur verschenen in de afgelopen decennia talrijke publicaties over comorbiditeiten en associaties met AA. In dit hoofdstuk is gebruik gemaakt van cohortstudies die associaties van andere ziektebeelden met AA beschrijven. In de literatuur zijn ook veel casestudies te vinden, maar deze zijn buiten beschouwing gelaten vanwege de lage bewijslast van case studies en het voorhanden zijn van meer betrouwbare cohortstudies.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

De aanbevolen diagnostiek heeft een lage belasting voor de patiënt tot gevolg (anamnese/lichamelijk onderzoek). Aanvullend onderzoek (bloedonderzoek) wordt alleen ingezet op indicatie.

Professioneel perspectief

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek is het van belang de gehele lichaamsbehaaring te beoordelen, ook als het gaat om een klein plekje dat de patiënt meldt. Een systematische aanpak verdient hierbij de voorkeur. Bijvoorbeeld door te starten met het gebied waar de patiënt zelf het haarverlies bemerkt en van boven naar beneden en van voor naar achter te werken. Daarbij let men ook op de behaaring in het genitaal gebied en de nagels van de handen en voeten.

Bij inspectie van het behaarde hoofd kijkt men het gehele hoofd na. Let daarbij ook op de haren boven en achter de oren en occipitaal (voor de beoordeling van het ophiasis-type haarverlies). Daarbij kijkt men naar de wenkbrauwen, de wimpers en bij mannen de snor- en baardregio. Gepigmenteerde haren vallen eerder uit, waardoor grijze of witte haren achter kunnen blijven. Teruggroeiende haren kunnen initieel ook gehypopigmenteerd zijn.

Ook dienen de nagels van de patiënt geïnspecteerd te worden. Nagelafwijkingen aan één of meer nagels kunnen passen bij AA. Denk hierbij aan nageldystrofie, putjes, trachyonychia (dunne nagels met ruw oppervlak), Beau's lijnen (groeven parallel aan de lunula), onychorrhexis (kwetsbare nagels (brittle nails)), verdikking of verdunning van de nagelplaat, onychomadesis/proximale onycholysis (proximale loslating van de nagel), koilonychia (concave dorsale nagelplaat), leukonychia punctata of transversale leukonychia en rode lunula.

Fotografische vastlegging

Bij fotografische vastlegging van de kale plekken en eventuele nagelafwijkingen is het raadzaam overzichtsfoto's te maken, en indien mogelijk, ook trichoscopische foto's (dit kan ook door een foto door de dermatoscoop te maken). De foto's helpen om de ziekteactiviteit, het beloop en de effectiviteit van een eventuele therapie te beoordelen.

Haartrektest

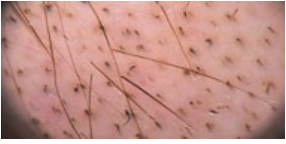
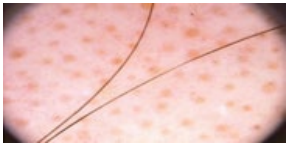
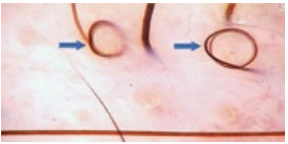
Bij de klassieke haartrektest wordt er op een aantal gebieden op het behaarde hoofd aan een plukje van circa 50 haren getrokken. Alle onderzoeken beschouwen deze test als positief als 10% (5 of meer haren) van de haren loskomt. (McDonald 2017, Sibbald 2023) De haartrektest kan ook als positief worden beschouwd wanneer er op meerdere plekken 2 of meer haren loslaten.

Bij pleksgewijze AA is het advies om de haartrektest bij de haren rondom de kale plek uit te voeren, om zo de activiteit van AA te beoordelen. Laten deze haren zeer makkelijk los, dan is er sprake van een actieve AA (zie ook tabel 'Overzicht stadia alopecia areata'). Bij (verdenking op) AA diffusa kan men de haartrektest op de gebruikelijke manier uitvoeren.

Trichoscopie

Met de dermatoscoop of trichoscoop kan men de haren en de hoofdhuid beoordelen van de gebieden waar het haarverlies is opgetreden. Verschillende stadia van ziekteactiviteit kunnen een verschillend trichoscopisch beeld opleveren. De verschillende stadia kunnen ook tegelijkertijd zichtbaar zijn, waarbij er bijvoorbeeld op de ene plek veel ziekteactiviteit waarneembaar is en op de andere plek hergroei van haar. Typische trichoscopische kenmerken van AA in een actief stadium zijn: uitroeptekenharen, blackdots en afgebroken haren. Bij inactieve AA worden veelal lege follikels (bij pre-puberele kinderen, Waśkiel-Burnat 2019), yellow dots en vellus haren waargenomen. Bij AA met haar hergroei kunnen recht opstaande teruggroeiende haren, vellus haren en pigtail haren worden gezien. Zie hieronder ook tabel 'Overzicht stadia alopecia areata'.

Tabel Overzicht stadia alopecia areata

Actieve AA	Inactieve AA	AA met haar hergroei	Mixed type
Black dots	Yellow dots	Rechtopstaande terug groeiende haren	Al het voorgaande is mogelijk
Uitroeptekenharen	Vellus haren	Vellus haren	
Afgebroken haren (Overige haarschachtafwijkingen o.a. monilethrix, trichorrhexis nodosa)	Lege haarfollikels	Pigtail hairs	
			

Gebaseerd op McDonald et al. 2017 en Rudnicka et al. 2012

Histologie

Als de diagnose AA te stellen is d.m.v. lichamelijk onderzoek en trichoscopie, dan is een biopt niet geïndiceerd. Bij twijfel aan de diagnose, kan histologisch onderzoek van meerwaarde zijn. Met de dermatoscoop kan men de biopsieplekken identificeren. Dit kan bijvoorbeeld een gebied zijn binnen een kaal gebied met trichoscopische afwijkingen zoals black dots. Omcirkel met een huidstift twee gebieden van 4 mm. De twee biopten neemt men in het verlengde van de haarrichting tot en met de subcutis. De biopten worden zo laag mogelijk afgeknipt of afgesneden. Men doet er goed aan met de afdeling Pathologie een haarprotocol af te spreken, waarbij men één biopt voor horizontaal en één biopt voor verticaal histopathologisch onderzoek instuurt. Het is mogelijk dat een patiënt met twee verschillende haarziekten kampt. Zo komt bij volwassenen met AA ook vaker alopecia androgenetica of female pattern hairloss voor. In dit geval heeft het de voorkeur om één van de biopten pariëtaal of occipitaal af te nemen (althans, als hier ook sprake is van haarverlies), i.p.v. frontaal of ter plaatse van de kruin. Een acute AA kenmerkt zich histologisch door een peribulbair lymfocytair infiltraat (het beeld van een zwerm bijen rondom de terminale anagene en catagene haarzakjes), gedilateerde folliculaire infundibula (Zwitserse kaaspatroon) en een toename van het percentage catagene en telogene haren bij een normale hoeveelheid haarfollikel-talgklier units. (Pinedo-Moraleda 2023)

Aanvullend onderzoek

In de literatuur zijn de afgelopen decennia talrijke publicaties verschenen over comorbiditeiten en associaties met AA.

Constitutioneel eczeem

Atopische ziekten, in het bijzonder constitutioneel eczeem (CE), worden frequent beschreven als associatie bij AA. CE gaat meestal vooraf aan AA en niet andersom (Egeberg 2021, Lu 2020, Conic 2020). CE geeft een verhoogd risico (odds ratio 9.72) op het ontwikkelen van AA (Lu 2020).

Auto-immuun ziekten

De associatie met schildklierziekten (zowel hypothyreoïdie secundair aan de ziekte van Hashimoto als hyperthyreoïdie secundair aan de ziekte van Graves) is frequent beschreven, zowel bij kinderen als volwassenen (Patel 2017, Conic 2020, Lee 2019-1, Lee 2019-2, Naik and Furrakh 2021). In de studies varieerde de odds ratio van 1.55 tot 19.61 (alle schildklierziekten respectievelijk subklinische hypothyreoïdie) (Conic 2020, Lee 2019-1, Lee 2019-2, Naik and Furrakh 2021).

Bovenstaande gegevens lopen tamelijk sterk uiteen. Kinoshita-Ise et al. publiceerden in 2019 een systematische review met meta-analyse naar de associatie tussen AA en schildklierlijden (Kinoshita-Ise 2019). Zij vonden wel een significante associatie tussen AA en TPO-antistoffen en

thyreoglobuline-antistoffen, maar geen significante associatie tussen AA en de klinische en biochemische diagnoses hypo- en/of hyperthyreoïdie. De auteurs concludeerden vervolgens dat er wel een significante associatie is tussen AA en het hebben van schildklierantistoffen maar geen significante associatie is met klinische schildklierafwijkingen dan wel met de schildklierfunctie in het lab. Derhalve lijkt routinematig screenen op schildklierlijden bij asymptomatische AA patiënten niet zinvol (Kinoshita-Ise 2019). Om een inschatting te maken van de verdenking van schildklierlijden kunnen de symptomen benoemd in figuur 'Symptomen die kunnen duiden op schildklierlijden' worden gebruikt om een gerichte anamnese af te nemen. Voor een volledig overzicht verwijzen we naar de NHG-Standaard Schildklieraandoeningen.

Figuur Symptomen die kunnen duiden op schildklierlijden

- Hypothyreoïdie:
 - Gewichtstoename
 - Kouwelijkheid
 - Traagheid
 - Obstipatie
 - Menstruatiestoornissen
 - Myxoedeem
 - Bradycardie
- Hyperthyreoïdie:
 - Diarree
 - Gewichtsverlies bij goede eetlust
 - Menstruatiestoornissen
 - Hartkloppingen
 - Nervositeit
 - Oftalmopathie

NHG-Standaard Schildklieraandoeningen, 2013

Een andere veel beschreven associatie bij zowel kinderen als volwassenen is non-segmentale vitiligo. De odds ratio loopt in de literatuur sterk uiteen, variërend van 1.72 tot 32.2 (Conic 2020, Lee 2019-1).

De auto-immuunziekte lupus erythematoses (vaak afgekort als LE of SLE) werd frequenter gediagnostiseerd bij patiënten met AA (Kridin 2020, Chu 2011). Ook andersom ontwikkelen patiënten met lupus erythematosus vaker AA (Werth 1992). De associatie tussen AA en SLE komt vaker voor bij vrouwen. Echter is het van belang om op te merken dat louter AA bij SLE extreem zeldzaam is. Om een inschatting te maken van de verdenking van SLE kunnen de symptomen benoemd in figuur 'Symptomen die kunnen duiden op SLE' worden gebruikt om een gerichte anamnese af te nemen. De werkgroep raadt het af om routinematig middels labonderzoek te screenen op SLE. Om overdiagnostiek te voorkomen is daarom het advies om alleen een ANA-bepaling in te zetten wanneer er bij een patiënt één of meerdere aanwijzingen zijn voor SLE (zie figuur Symptomen die kunnen duiden op SLE). Voor een volledig overzicht van de symptomen die kunnen duiden op SLE wordt verwezen naar de EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus 2019.

Figuur Symptomen die kunnen duiden op SLE

Koorts
Orale Ulcera
Huidafwijkingen passend bij SLE/CDLE/SCLE
Fotosensitiviteit
Gewrichtsklachten (o.a. pijn, roodheid, zwelling en evt. bewegingsbewerking)
Neuropsychiatrische verschijnselen (delirium, psychose, insult)
Pijn op de borst (i.v.m. mogelijke pericarditis/pleuritis)

Gebaseerd op de EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus 2019.

In de review van Kaplan en Castelo-Soccio 2018 includeerden de auteurs onder andere zes studies waarbij patiënten met AA zonder klinische symptomen van coeliakie werden gescreend op coeliakie. Van de 688 patiënten hadden 20 patiënten (2.9%) positieve coeliakie serologie of positieve serologie en een positief duodenumbipt. Eén studie gebruikte echter de anti-gliadine-antilichamen (AGA (IgG en IgA)) test, die weinig accuraat is (Hallaji 2011) en één studie includeerde patiënten die naast AA nog andere mogelijke risicofactoren hadden voor het ontwikkelen van coeliakie zoals vitiligo en Down syndroom (Ertekin 2014). Ondanks de overeenkomsten in pathogenese tussen AA en coeliakie is er geen overtuigend klinisch bewijs voor een relatie. Het routinematig screenen op coeliakie bij patiënten met AA wordt dan ook ontraden tenzij er bijkomende symptomen of risicofactoren zijn die wijzen op coeliakie (Kaplan en Castelo-Soccio 2018).

Ook de Nederlandse richtlijn voor Coeliakie adviseert alleen patiënten te screenen als er sprake is van klinische klachten die kunnen duiden op coeliakie (zie figuur 'Symptomen die kunnen duiden op coeliakie') (NHG-Standaard voedselovergevoeligheid en coeliakie).

Figuur Symptomen die kunnen duiden op coeliakie

- Gastro-intestinale klachten
 - Diarree
 - Gewichtsverlies
 - Groeiachterstand bij kinderen
 - Braken
 - Buikpijn/ opgezet buik,
 - Anorexie
 - Obstipatie
- Extra-intestinale klachten
 - Dermatitis herpetiformis
 - Bloedarmoede
 - Geringe lichaamslengte
 - Vermoeidheid
 - Depressiviteit
 - Verhoogde transaminasen
 - Regelmatig terugkerende stomatitis
 - Glazuurdefecten

NHG-Standaard voedselovergevoeligheid en coeliakie, 2023

Vitamine D-gebrek

Een mogelijke associatie met verlaagd vitamine 25(OH)-D is bij kinderen en volwassenen beschreven (Conic 2020, Yamei Gao 2021, Liu 2020, Zhao 2020). In een systematische review van 16 case-control en drie crosssectionele studies keek men naar de vitamine 25(OH)-D spiegel bij in totaal 1585 patiënten met AA en 1114 controle patiënten (Liu 2020). Men vond significant lagere vitamine 25(OH)-D spiegels bij patiënten met AA ten opzichte van gezonde controle patiënten (gewogen gemiddelde verschil -9.08, 95%BI -11.65 tot -6.50). Een vitamine 25(OH)-D deficiëntie kwam significant vaker voor bij patiënten met AA (gepoolde OR 4.14, 95% BI 2.34 tot 7.35) (Liu 2020). Een prospectief cohortonderzoek van 55929 gezonde vrouwen van wie 133 AA ontwikkelden, liet echter geen correlatie zien tussen serum Vitamine 25(OH)-D waarde en de incidentie van AA (leeftijd-gecorrigeerde HR tussen hoogste vs. laagste serum vitamine D kwartiel: 0.94, 95%BI 0.60 tot 1.48) (Thompson 2016).

Er werden geen studies gevonden met onderzoek naar het effect van het opheffen van een eventuele vitamine D deficiëntie op de ernst van AA. Eén RCT onderzocht het effect van topicale vitamine D bij alopecia patiënten, waarbij men een significant effect vond van een behandeling met topicale calcipotriol t.o.v. placebobehandeling voor zowel de serum Vitamine 25(OH)-D waarde als de SALT score (gemiddeld verschil serum vitamine 25(OH)-D 7.09 ng/ml, 95% BI 4.77 tot 9.41. Gemiddeld verschil SALT score 1.3, 95%BI 0.55 tot 2.05) (El Taieb 2019).

Andere beschreven comorbiditeiten:

- Pernicieuze anemie (Conic 2020, Lee 2019-1);
- Diabetes mellitus (Shahidi-Dadras 2019);
- Reumatoïde artritis (Shellow 1992);
- Psoriasis (Conic 2020, Chu 2011);
- Inflammatory bowel disease (IBD: colitis ulcerosa en ziekte van Crohn) (Egeberg 2020, Shellow 1992, Maghfour 2021);
- Obesitas (kinderen) (Conic 2020);
- Hyperlipidemie (Conic 2020, Senna 2021);
- Chronische spontane urticaria (Magen 2018);
- Retina aandoeningen (Ting 2021).

Naast somatische aandoeningen zijn er ook psychiatrische associaties beschreven, te weten depressie en angststoornissen (Conic 2020, Tzur Bitan 2022, Lee 2019-1). Geen significante associatie kon worden aangetoond voor schizofrenie en bipolaire stoornis (Lee 2019-1, Tzur Bitan 2022, Shakoe 2022).

Tenslotte is het belangrijk om te benoemen dat er bij verdenking op comorbiditeiten, waaronder auto-immuunaandoeningen, gericht een tractus-anamnese en diagnostiek dient te worden ingezet.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Het bemerken van haarverlies, speciaal bij een eerste presentatie van AA, kan tot veel onzekerheid en spanning bij patiënten leiden. Het is van belang hier aandacht aan te besteden (zie ook de module 'Conservatieve therapie'). Een duidelijke diagnose en uitleg over de prognose kan de patiënt helpen hier beter mee om te gaan en vervolgens goede behandelkeuzes te maken.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

De aanbevolen diagnostiek is niet afwijkend van wat er op dit moment in de praktijk gangbaar is. In het algemeen stelt men de diagnose AA overwegend op basis van het klinisch beeld. In de praktijk wordt dit daarnaast aangevuld met lichamelijk onderzoek (haartrektest en trichoscopie). Histopathologisch onderzoek wordt momenteel alleen bij uitzondering verricht.

De verwachting is dat het lichamelijk onderzoek zoals aanbevolen in deze richtlijn, vrijwel gelijk blijft met de huidige praktijkvoering. Het inzetten van aanvullende diagnostiek wordt naar aanleiding van deze richtlijn alleen geadviseerd als de anamnese hiertoe aanleiding geeft (uitvragen schildklierziekten en coeliakie). Het is aannemelijk dat het uitvragen van symptomen die kunnen duiden op coeliakie, nieuw is ten opzichte van de huidige praktijk. De uitbreiding van de anamnese zal ertoe leiden dat er minder vaak aanvullende laboratoriumbepalingen worden gedaan, als deze eerder standaard werden uitgevoerd.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van enkele losstaande ondersteunende artikelen.

Resultaten

Niet van toepassing

Conclusie

Niet van toepassing

Referenties

- Conic et al. Comorbidities in pediatric alopecia areata. *JEADV* 2020, 34, 2898–2901.
- Chu et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 949–56.
- Egeberg et al. Comorbidities of alopecia areata: a population-based cohort study. *A. Clinical and Experimental Dermatology* (2021) 46, pp651–656.
- El Taieb MA, Hegazy EM, Ibrahim HM, Osman AB, Abualhamd M. Topical calcipotriol vs narrowband ultraviolet B in treatment of alopecia areata: a randomized-controlled trial. *Arch Dermatol Res.* 2019 Oct;311(8):629-636.
- Ertekin et al. Screening of celiac disease in children with alopecia areata. *Indian J Dermatol.* 2014 May;59(3):317.
- Fessatou, Kostaki and Karpathios. Coeliac disease and alopecia areata in childhood. *J . Paediatr. Child Health* (2003)39, 152–154.
- Hallaji Z, Akhyani M, Ehsani AH, et al. Prevalence of anti-gliadin antibody in patients with alopecia areata: a case-control study. *Tehran Univ Med J.* 2011;68:738-742.
- Kaplan L, Castelo-Soccio L. When your patient's parent asks: "My child's alopecia areata is not getting better. Should he or she get tested for celiac disease?". *Pediatr Dermatol.* 2018 Jul;35(4):535-538.
- Kinoshita-Ise M, Martinez-Cabrales SA, Alhusayen R, Chronological association between alopecia areata and autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatology* 2019; 46: 702–709
- Kridin et al. Is there an association between alopecia areata and systemic lupus erythematosus? A population-based study. *Immunol Res* 2020 Feb;68(1):1-6.
- Lee et al. (1) Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):466-477.
- Lee et al. (2) Screening of thyroid function and autoantibodies in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019 May;80(5):1410-1413.
- Liu et al. Association of Alopecia Areata with Vitamin D and Calcium Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020 Oct;10(5):967-983.
- Lu et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021 Sep 25;17(1):96.
- Magen et al. Association of alopecia areata with atopic dermatitis and chronic spontaneous urticarial. *Allergy Asthma Proc* 2018 Mar 1;39(2):96-102.
- Maghfour et al. The Association between Alopecia and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2021;237(4):658-672.
- McDonald KA, Shelley AJ, Colantonio S, Beecker J. Hair pull test: Evidence-based update and revision of guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):472-477.
- Mokhtari et al. The Frequency Distribution of Celiac Autoantibodies in Alopecia Areata. *Int J Prev Med* 2016 Sep 14;7:109.
- Naik and Farrukh. Association between alopecia areata and thyroid dysfunction. *Postgraduate medicine.* 2021, vol. 133, no. 8, 895-898.
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen: richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis; 2008.
- NHG-Standaard: schildklierandoeningen; gepubliceerd juni 2013, geraadpleegd 08-07-2022.
- Patel D, Li P, Bauer AJ, Castelo-Soccio L. Screening Guidelines for Thyroid Function in Children With Alopecia Areata. *JAMA Dermatol.* 2017 Dec 1;153(12):1307-1310.
- Rudnicka L et al. (2012). *Atlas of Trichoscopy* (1e editie). Springer.
- Senna et al. Alopecia Areata Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Comorbidities in the US Population Using Insurance Claims. *Adv Ther* (2021) 38:4646–4658.
- Shahidi-Dadras et al. Patients with alopecia areata show signs of insulin resistance. *Archives of Dermatological Research* (2019) 311:529–533.
- Shakoe et al. Sleep disturbance in alopecia areata: A cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2022;5:e576.
- Shellow, Edwards and Koo. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol*, 31 (1992), pp. 186-189.

- Ting et al. Association between alopecia areata and retinal diseases: A nationwide population-based cohort study; J Am Acad Dermatol, 2021. Nov 1;S0190-9622(21)02735-3.
- Thompson JM, Li T, Park MK, Qureshi AA, Cho E. Estimated serum vitamin D status, vitamin D intake, and risk of incident alopecia areata among US women. Arch Dermatol Res. 2016 Nov;308(9):671-676.
- Tzur Bitan D, Berzin D, Kridin K, Cohen A. The association between alopecia areata and anxiety, depression, schizophrenia, and bipolar disorder: a population-based study. Arch Dermatol Res. 2022 Jul;314(5):463-468.
- Werth et al. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. Arch Dermatol, 128 (1992), pp. 368-371.
- Yamei Gao et al. Evaluation of several immune and inflammatory indicators and their association with alopecia areata. J Cosmet Dermatol. 2021;00:1–7.
- Zhao et al. Serum 25 hydroxyvitamin D levels in alopecia areata, female pattern hair loss, and male androgenetic alopecia in a Chinese population. J Cosmet Dermatol 2020 Nov;19(11):3115-3121.
- Pinedo-Moraleda, F., Tristán-Martín, B., & Dradi, G. G. (2023). Alopecias: Practical Tips for the Management of Biopsies and Main Diagnostic Clues for General Pathologists and Dermatopathologists. Journal of clinical medicine, 12(15), 5004. <https://doi.org/10.3390/jcm12155004>
- Sibbald C. (2023). Alopecia Areata: An Updated Review for 2023. Journal of cutaneous medicine and surgery, 27(3), 241–259. <https://doi.org/10.1177/12034754231168839>
- Waśkiel-Burnat, A., Rakowska, A., Sikora, M., Olszewska, M., & Rudnicka, L. (2019). Trichoscopy of alopecia areata in children. A retrospective comparative analysis of 50 children and 50 adults. Pediatric dermatology, 36(5), 640–645. <https://doi.org/10.1111/pde.13912>

Classificatie (2024)

Uitgangsvraag

Hoe wordt alopecia areata geclassificeerd?

Aanbevelingen

- Overweeg, om het beloop en het effect van de behandeling te evalueren, AA te classificeren middels de SALT-score tijdens eerste presentatie en follow-up.
- Beoordeel daarbij of er sprake is van een specifiek subtype, zoals het pleksgewijze type, het ophiasis type, het incognita type, alopecia totalis of universalis.

Achtergrond

Alopecia areata (AA) wordt gekenmerkt door een grote verscheidenheid in klinische presentatie tussen patiënten, variërend van één of enkele kale plekken tot volledige afwezigheid van hoofd- en lichaamsbehaarung. Spontane partiële of volledige hergroei van het verloren haar is een bekend fenomeen. Daarnaast lijkt de uitgebreidheid van het haarverlies bij recidiverende episodes toe te nemen (Tosti 2006).

Ondanks dat er verschillende factoren een rol spelen bij de prognose lijkt de mate van haarverlies de belangrijkste factor (Sterkens 2021). Om deze reden worden in de huidige literatuur verschillende methoden gebruikt om de mate van haarverlies te classificeren

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van enkele losse ondersteunende artikelen.

Resultaten

Niet van toepassing

Conclusie

Niet van toepassing

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Voor deze module is geen systematische literatuursearch gedaan en GRADE-analyse verricht.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Niet van toepassing

Professioneel perspectief

De meest klassieke indeling omvat verschillende herkenbare patronen (Pratt 2017):

1. Het pleksgewijze type: Eén of meerdere kale arealen die kunnen confluëren. Hierbij kunnen deze in de literatuur in aantal of geschat percentage benoemd worden.
2. Het ophiasis type: Hierbij treedt het haarverlies voornamelijk bandvormig op ter plaatse van de temporale en occipitale regio.
3. Alopecia areata incognita (ook wel alopecia areata diffusa genoemd): diffuus verlies van hoofdhaar met trichoscopisch de klassieke kenmerken van alopecia areata, maar zonder duidelijke kale plekken.
4. Alopecia totalis: Volledige afwezigheid van hoofdhaar, al dan niet met tevens verlies van gezichtsbehaarung.
5. Alopecia universalis: Volledige afwezigheid van hoofd-, gezichts- en lichaamsbehaarung.

Bij deze indeling kunnen varianten met een slechtere prognose, zoals het ophiasis type, alopecia totalis en universalis, duidelijk worden afgebakend. Het probleem van deze classificatie is echter het spectrum van haarverlies waarmee patiënten zich presenteren. Zo kunnen patiënten bijvoorbeeld moeilijk te classificeren zijn als zij een groot deel van het hoofdhaar kwijt zijn, maar zich nog niet als een alopecia totalis classificeren. Deze patiënten hebben echter wel degelijk een slechtere prognose dan patiënten die slechts enkele kale plekken hebben.

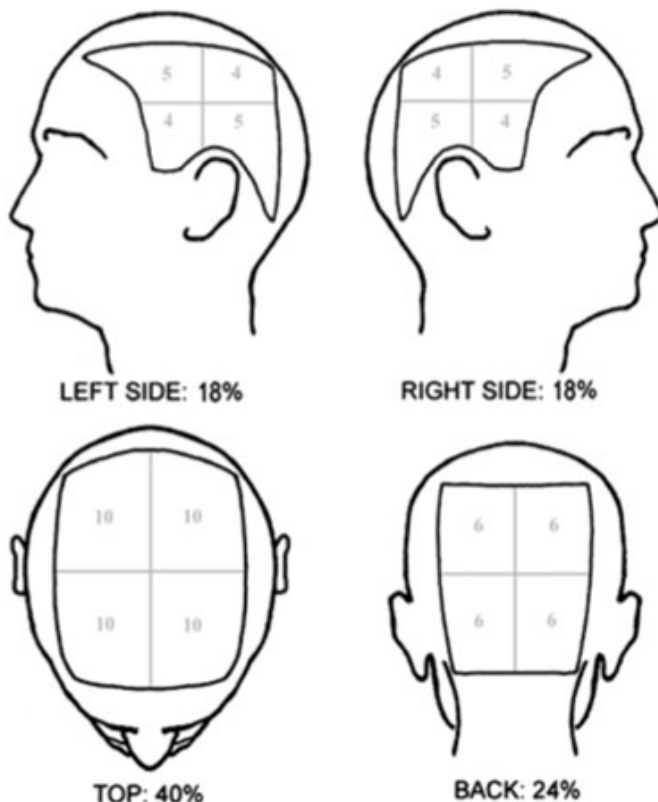
Naast bovengenoemde indeling worden in de literatuur ook arbitraire percentuele afkapwaarden gebruikt (bijv. >65% haarverlies op de schedel) of de ernst wordt uitgedrukt in de categorieën 'mild', 'matig' en 'ernstig'. Voor deze categorieën worden echter verschillende afkapwaarden gebruikt in de verschillende studies. Zo kan de term 'ernstig' verwijzen naar een percentage haarverlies variërend van >30% tot >75%. Dit zorgt voor veel heterogeniteit tussen de studies wat betreft de inclusiecriteria en het uitdrukken van de therapeutische respons (Fukumoto 2021).

De Severity of Alopecia Tool (SALT)

Sinds de introductie in 2004 is de SALT het meest gebruikte scoringssysteem om de mate van haarverlies aan te duiden bij alopecia areata (Olsen 2004).

Het merendeel van de recentere grote studies gebruikt deze score om zowel de uitgebreidheid van het haarverlies voorafgaand aan de behandeling, als het effect van de behandeling te beschrijven (King 2020, King 2022). Met de SALT score wordt de schedel in verschillende vlakken met een bepaald percentage onderverdeeld (figuur 'Severity of Alopecia Tool', Olsen 2004). Op basis van deze vlakken is een globale schatting te maken van het totale percentage haarverlies op de schedel.

Figuur Severity of Alopecia Tool



Olsen et al. 2004

De SALT-score wordt ingedeeld in de volgende categorieën:

- S0 geen haarverlies
- S1 <25% haarverlies
- S2 25-49% haarverlies
- S3 50-74% haarverlies
- S4 74%-99% haarverlies
 1. 75%-95%
 2. 96%-99%
- S5 100% haarverlies.

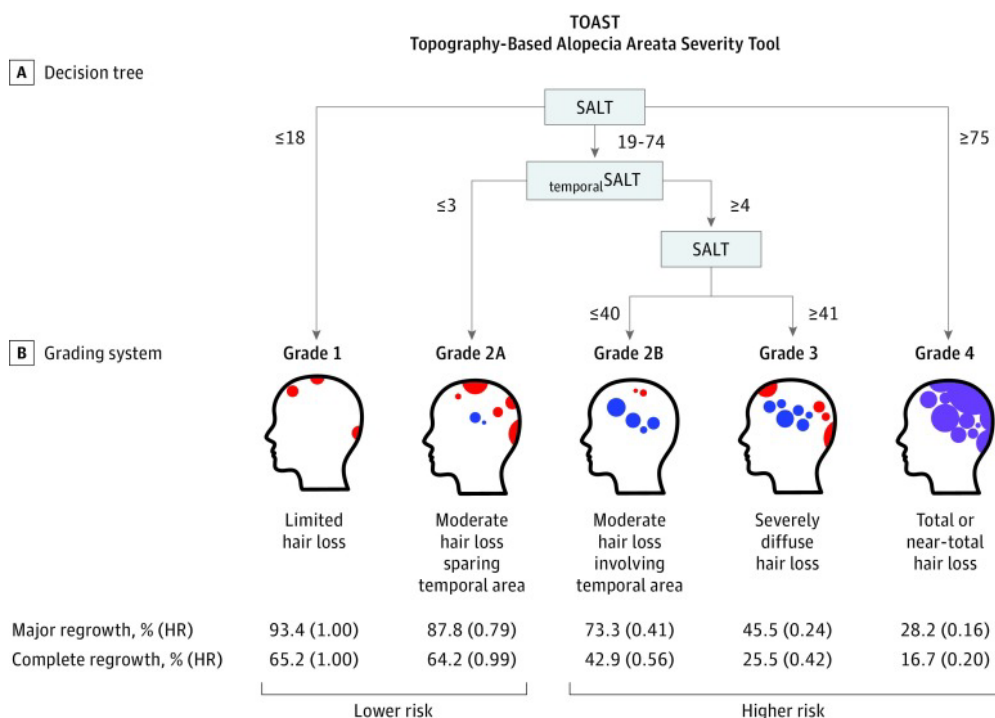
Bij deze score wordt dus alleen het percentage aangedane oppervlak van de scalp meegenomen waarbij de lokalisatie van het haarverlies buiten beschouwing wordt gelaten. Behoudens alopecia totalis en universalis worden dus geen andere subtypes onderscheiden.

Hierdoor wordt in de overige groep patiënten niet gedifferentieerd tussen subtypes en lokalisaties op de scalp die a priori een slechtere prognose en therapierespons kennen, zoals respectievelijk het ophiasis type en temporale betrokkenheid van de scalp (Joong Woon 2017). Dit zorgt ervoor dat de prognostisch voorspellende waarde van de SALT score niet nauwkeurig genoeg is (Lee 2019).

De Topography based alopecia areata severity tool (TOAST)

Een nieuwere uitkomstmaat met een mogelijk betere prognostisch voorspellende waarde is de TOAST. Hierbij wordt naast het oppervlak aan haarverlies ook de lokalisatie meegenomen in de classificatie (figuur 'Topography based alopecia areata severity tool', Lee 2019). Deze nieuwe score is, gezien de recente introductie nog niet vaak gebruikt.

Figuur Topography based alopecia areata severity tool



Lee 2019

Waarden en voorkeuren van patiënten

Niet van toepassing

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

In de huidige praktijk is er momenteel geen gangbare methode om AA te classificeren. De aanbevolen classificatie in deze richtlijn (SALT score) wordt in de dagelijkse praktijk dan ook nog

weinig ingezet. De verwachting is echter dat een correcte beoordeling middels de SALT score niet tot nauwelijks extra tijd zal kosten, indien men ervaring heeft met het afnemen van de score. Het classificeren van AA middels de SALT score is dan ook niet lastig en kan gemakkelijk uitgevoerd worden. Hierbij kan het helpen als er een afbeelding in de spreekkamer hangt met de verschillende percentages per oppervlakte van de scalp (zie figuur Topography based alopecia areata severity tool, Olsen 2004). Zowel de dermatoloog, physician assistant, de verpleegkundig specialist en de dermatologie verpleegkundige kunnen de score afnemen.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion. Voor de uitwerking is gebruik gemaakt van enkele losse ondersteunende artikelen.

Resultaten

Niet van toepassing

Conclusie

Niet van toepassing

Referenties

- Fukumoto T, Fukumoto R, Magno E, Oka M, Nishigori C, Horita N. Treatments for alopecia areata: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2021 May;34(3):e14916.
- Joong Woon C, Kyung H, Seung-Hee L, Bark-Lynn L, Woo-Young S. Histopathologic features of ophiasis-type alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017 June;76(6):AB156
- King B, Ohshima M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, Hordinsky M, Dutronc Y, Wu WS, McCollam J, Chiasserini C, Yu G, Stanley S, Holzwarth K, DeLozier AM, Sinclair R; BRAVE-AA Investigators. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1687-1699.
- King B, Ko J, Forman S, Ohshima M, Mesinkovska N, Yu G, McCollam J, Gamalo M, Janes J, Edson-Heredia E, Holzwarth K, Dutronc Y. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):847-853.
- Lee S, Kim BJ, Lee CH, Lee WS. Topographic Phenotypes of Alopecia Areata and Development of a Prognostic Prediction Model and Grading System: A Cluster Analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 May 1;155(5):564-571.
- Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield d, et al.; National alopecia areata Foundation. alopecia areata investiga- tional assessment guidelines— part II. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:440–7.
- Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17011. Published 2017 Mar 16. doi:10.1038/nrdp.2017.11
- Sterkens, A., Lambert, J. & Bervoets, A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med* 21, 215–230 (2021).
- Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):438-41.
- King B, Ohshima M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, Hordinsky M, Dutronc Y, Wu WS, McCollam J, Chiasserini C, Yu G, Stanley S, Holzwarth K, DeLozier AM, Sinclair R; BRAVE-AA Investigators. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1687-1699.
- King B, Ko J, Forman S, Ohshima M, Mesinkovska N, Yu G, McCollam J, Gamalo M, Janes J, Edson-Heredia E, Holzwarth K, Dutronc Y. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct;85(4):847-853.

Conservatief beleid (2024)

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten (volwassenen en kinderen) met alopecia areata worden conservatieve middelen aanbevolen in de behandeling?

Aanbevelingen

- Zie de algemene inleiding voor overwegingen omtrent samen beslissen.
- Bevraag de patiënt gericht op de psychosociale impact van de diagnose AA en verwijst de patiënt naar een praktijkondersteuner GGZ/psycholoog/psychiater bij een hoge ziektelast. Zie 'Professioneel perspectief' voor een handvat met voorbeeldvragen.
- Ondersteun de patiënt in de zoektocht naar passende hulpmiddelen, zoals een haarwerk of haarstuk en de mogelijkheden die een huidtherapeut kan bieden.
 - Wijs de patiënt met AA op de patiëntvereniging (www.alopecia-vereniging.nl).
 - Zie tekstblok 'Praktische tips voor de patiënt die een vorm van camouflage wenst'.

Achtergrond

De medicamenteuze behandelmodaliteiten en de effectiviteit ervan bij alopecia areata (AA) zijn hedendaags nog beperkt. Dit maakt dat een conservatief beleid (niet-medicamenteus) zeker een optie is in de behandeling van AA. Voorbeelden zijn dermatografie (medische tatoeage), camouflage, haarwerk/haarstuk en psychologische ondersteuning.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Er is geen GRADE-analyse verricht.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Aan de voor AA beschikbare hulpmiddelen (dermatografie (medische tatoeage) en camouflagetechnieken) kleven enkele nadelige aspecten voor de patiënt. Het is belangrijk dat de patiënt goed wordt geïnformeerd over de te verwachten resultaten. Dermatografie kan het beste semipermanent worden aangebracht. Het effect kan de blik afleiden van de ontbrekende haargroei. Het kan het uiterlijk en gevoel van echt haar niet evenaren en dus kan het effect tegenvallen. De semipermanente pigmenten vervagen in de loop der tijd. Bij toenemend verlies van hoofdhaar is dermatografie geen geschikte optie.

Met camouflageproducten kunnen kleurschakeringen aangebracht worden op de huid. Een nadeel hiervan is dat het iedere dag opnieuw moet worden aangebracht en afgehaald. Bovendien is het niet altijd waterbestendig (denk hierbij aan zwemmen/naar de sauna gaan). Haarwerken kunnen wel grotere gebieden haarverlies op het hoofd camoufleren. Hierbij is de verhouding tussen kosten versus levensduur ongunstig. Daarbij komt, net als bij dermatografie en camouflage, dat bij het dragen van een haarwerk het effect voor de patiënt kan tegenvallen.

Professioneel perspectief

Dermatografie en camouflage

Dermatografie, camouflage of een haarwerk/haarstuk kan een onderdeel zijn van de conservatieve therapie bij AA. Dermatografie is ook bekend onder de term medische tatoeage. Hierbij wordt met fijne naaldjes ((semi)permanent) kleurpigment in de huid gebracht. Door dermatografie, camouflage of een haarwerk/haarstuk wordt het verlies van het haar minder zichtbaar. Er zijn veel soorten haarwerken/haarstukken en ook in verschillende prijsklasse. Adviseer de patiënt zorgvuldig te onderzoeken welk haarwerk/haarstuk het beste past bij diens wensen, en hiervoor een gecertificeerde haarwerkspecialist te bezoeken. Dermatografie en camouflage zijn met name geïndiceerd bij haarverlies van de wenkbrauwen en wimpers of bij het verlies van kleine oppervlakten van het hoofdhaar. Beide technieken hebben voor- en nadelen. De huidtherapeut en de patiënt bepalen samen wat de best passende oplossing is bij de wensen,

behoeften en situatie van de patiënt. Huidtherapeuten met aandachtsgebied dermatografie zijn te vinden via de website van de Nederlandse Vereniging van Huidtherapeuten (www.huidtherapie.nl).

Praktische tips voor de patiënt die een vorm van camouflage wenst:

- Adviseer te kiezen voor een kwaliteitsgeregistreerde huidtherapeut. Huidtherapeuten met het aandachtsgebied dermatografie en camouflage zijn te vinden via www.huidtherapie.nl
- Adviseer een gecertificeerde (ANKO en/of SEMH) haarwerkspecialisten bij de wens voor een haarwerk/haarstuk.
- Schrijf een machtiging voor vergoeding van een haarwerk/haarstuk, indien patiënt deze wens heeft. Actuele informatie omtrent vergoedingen/voorwaarden kan door de patiënt worden opgezocht op www.zorgwijzer.nl.
- Vanuit de Wet Maatschappelijke Ondersteuning kan via de gemeente een bijdrage worden aangevraagd voor de aanschaf van een haarwerk/haarstuk wanneer de patiënt voldoet aan de gestelde voorwaarden. Meer informatie is beschikbaar via het WMO loket van de gemeente waarin de patiënt woonachtig is.
- Voor kinderen is het mogelijk om via Stichting haarwensen Nederland kosteloos een haarwerk/haarstuk te krijgen.
- Verwijs voor meer informatie over haarwerken naar www.alopeciavereniging.nl/haarwerken

Psychologische ondersteuning

Uit een meta-analyse bleek dat de health-related quality of life (HR-QOL) in de domeinen emoties, mentaal welzijn en vitaliteit in volwassen patiënten significant ($p < 0,001$) was verminderd. Het dragen van een haarwerk had een positief effect op de HR-QOL, terwijl hoofdhuidbetrokkenheid, angst en depressie een negatief effect hadden (Rencz, 2016). Een andere meta-analyse naar angst, depressie en Dermatology Life Quality Index (DLQI) toonde aan dat volwassen patiënten met AA significant meer angst en depressie symptomen ervaren in verhouding tot de gezonde populatie. Daarnaast werd er gezien dat AA een negatief effect had op de DLQI. In dezelfde studie werd er ook gepoogd om een uitspraak te doen over kinderen met AA, echter was het niet mogelijk om uit de uitkomsten een eenduidige conclusie te vormen (van Dalen, 2022).

Het is van groot belang dat psychosociale klachten gerelateerd aan alopecia areata in een vroeg stadium wordt gesignaleerd door de huisarts of dermatoloog, gezien de impact die AA kan hebben op het dagelijks leven van patiënten. Er kan zo vroegtijdig worden verwezen voor aanvullende psychologische zorg. Het structureel screenen of actief hiernaar vragen is essentieel (Spillekom-van Koulik en Evers, 2017). Hieronder staan een aantal vragen die richting kunnen geven in het gesprek met volwassen patiënten waarin inzicht wordt verkregen over mogelijke psychologische problematiek. De werkgroep beveelt aan om het gesprek te openen met een neutrale vraag zoals de NRS ziektelast. Benadruk in het gesprek, wanneer dit aan de orde komt, dat psychosociale problemen natuurlijke en veel voorkomende reacties zijn en bied ruimte om psychosociale problemen en/of psychische stoornissen bespreekbaar te maken.

Handvat: welke vragen kunt u als zorgverlener stellen aan de volwassen patiënt met AA?
De werkgroep beveelt aan om het gesprek te openen met een neutrale vraag, bijvoorbeeld: 'Op een schaal van 0-10 waarbij 0 helemaal geen last is en 10 maximale last, welk cijfer zou u het haarverlies geven?'

Wanneer de patiënt aangeeft veel last te hebben, kan je verder vragen naar problemen die de patiënt ondervindt. Onderstaande vragen kunnen daarin houvast bieden.

- Wat doet het haarverlies met u?
- Ervaart u door het haarverlies wel eens een somber of angstig gevoel?
- Ervaart u wel eens een ongemakkelijk of opgelaten gevoel vanwege uw haarverlies?
- Mensen die alopecia areata hebben, kunnen problemen in hun dagelijkse leven ondervinden. Herkent u dit? En zo ja, op welke manier uit dat zich (relaties/sport/hobby's/werk/school)? Hoe merkt u dat?
- Voelt u zich anders dan voor het haar uitviel?
- Praat u met de mensen om u heen over het haarverlies?
- Vermijdt u bewust bepaalde sociale activiteiten?

Patiënt-educatie door de dermatoloog of dermatologieverpleegkundige is een belangrijke factor in het leren omgaan met AA. Daarbij het is van belang dat de patiënt uitgebreide informatie krijgt over de pathofysiologie en dat er een realistisch beeld wordt geschetst over het beloop, de therapeutische opties en de prognose. Verder kan het aanbieden van lotgenotencontact ook bijdragen aan het omgaan met AA. Zo kan er bijvoorbeeld worden verwezen naar de Alopecia Vereniging (www.alopecia-vereniging.nl). Deze patiëntenvereniging verleent ondersteuning door het organiseren en faciliteren van lotgenotencontact, en verstrekt aanvullende informatie over cosmetische hulpmiddelen, zoals haarwerken. Daarnaast is algemene informatie beschikbaar over AA, worden ervaringen gedeeld onder meer via internet, een ledenmagazine en nieuwsflitsen, en zijn speciale kinderinformatie pakketten beschikbaar om bijvoorbeeld medescholieren en docenten te informeren: www.alopeciavereniging.nl.

Bij acceptatieproblematiek, angst- of stemmingsstoornissen, stigmatisatie of andere alopecia gerelateerde psychosociale comorbiditeit is er een indicatie voor verwijzing naar de praktijkondersteuner GGZ, medisch psycholoog of psychiater van de betreffende instelling. In enkele academische centra bestaat een apart spreekuur psychodermatologie. Een groot deel van de psychologische behandeling bestaat uit cognitieve gedragstherapie. Op de website van de Nederlandse Vereniging voor psychodermatologie staat een verwijzingsnetwerk voor GZ-psychologen die affiniteit hebben met psychodermatologie voor complexe problematiek (www.nvpd.nl).

Kinderen

Bij kinderen met alopecia areata staat hun welzijn voorop. Het streven is dat kinderen lekker in hun vel zitten, met of zonder haar. Het helpt daarbij als personen om het kind heen geen negatieve focus leggen op het haarverlies. Als het kind met AA veel vragen krijgt over het haarverlies van leeftijdsgenootjes helpt het als de ouders/verzorgers de leraar/lerares, klasgenoten en familie informeren over AA. Tips hiervoor zijn te vinden op www.alopecia-vereniging.nl. Daar zijn tevens camouflagetips en lotgenoten steun te vinden. Als het kind een haarwerk wenst kan deze kosteloos aangevraagd worden via Stichting haarwensen Nederland. Het is goed om de ouders en het kind van deze punten op de hoogte te stellen.

In de hierboven beschreven paragraaf 'psychologische ondersteuning' wordt het belang van vroegtijdige signalering van psychologische problematiek en doorverwijzing besproken. Ook bij kinderen is dit van belang. De ontwikkeling van kinderen is gebaseerd op een voortdurende interactie tussen het kind, de ouders en overige omgevingsfactoren. De ontwikkeling van kinderen wordt beschreven in verschillende domeinen (o.a. fysiek, motoriek, taal, cognitief). Psychosociale problemen hebben altijd een wisselwerking met de verschillende

ontwikkelingsdomeinen van het kind. Het doel van de signalering van psychosociale problematiek en ondersteuning hiervan is het voorkomen van een verstoorde ontwikkeling bij een kind met AA.

De JGZ-richtlijn Psychosociale problemen geeft aan dat de Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) een belangrijk meetinstrument kan zijn in het vroegtijdig signaleren van psychosociale problematiek. Er is een ouder- en leerkrachtversie voor kinderen van 2 tot en met 17 jaar en een kindversie voor 13- tot en met 17-jarigen. Deze lijsten kunnen in zijn geheel ingevuld worden of ondersteuning bieden bij het gesprek met de ouders en het kind. Benadruk dat psychosociale problemen veel voorkomen en bied ruimte om psychosociale problemen en/of psychische stoornissen bespreekbaar te maken. Stem het gesprek af op de psychosociale ontwikkelingstoestand van het kind.

Een aantal vragen die houvast bieden in het gesprek met ouders en kind staan hieronder beschreven. De werkgroep beveelt aan om het gesprek te openen met een neutrale vraag zoals de NRS ziektelast. De leeftijdsgrens van 6 jaar en ouder is een indicatie. Ook deze vragen dienen afgestemd te worden op het ontwikkelingsniveau van het betreffende kind.

Handvat: welke vragen kunt u als zorgverlener stellen aan een kind ≥ 6 jaar?

De werkgroep beveelt aan om het gesprek te openen met een neutrale vraag, bijvoorbeeld: Wat vind je van het haarverlies?

Wanneer de patiënt aangeeft veel last te hebben, kan je verder vragen naar problemen die de patiënt ondervindt. Onderstaande vragen kunnen daarin houvast bieden. Deze vragen dienen afgestemd te worden op het ontwikkelingsniveau van het betreffende kind.

- Heb je vriendjes/vriendinnetjes op school?
- Heb je het naar je zin op school?
- Wat vind je leuk om te doen? Sport/hobby's?
- Vragen leeftijdsgenootjes of familieleden wel eens waarom je haar verliest/geen haar hebt? Vind je dat vervelend?
- Zeggen kinderen wel eens gemene dingen over het verliezen van je haar/dat je geen haar hebt?
- Maakt het je verdrietig dat je je haar verliest/dat je geen haar hebt?

Vragen die u als zorgverlener kunt stellen aan een ouder:

- Op welke manier gaan jullie thuis met het haarverlies om?
- Welke impact heeft het haarverlies van uw kind op u?
- Heeft u het idee dat uw kind zich goed ontwikkelt?
- Heeft u, of een leerkracht, gedragsveranderingen bij uw kind opgemerkt?
- Is er sprake van schoolverzuim?
- Hoe gaat het op school met uw kind?
- Word uw kind gepest?
- Is uw kind wel eens somber?

Waarden en voorkeuren van patiënten

“Dé patiënt met AA” bestaat niet. Een van de kenmerken van AA is dat deze aandoening meerdere uitingen kent met een uiteenlopend beloop. Het klinisch beeld kan immers variëren van af en toe een kleine plek met haarverlies tot patiënten die van jongs af aan zichtbare kaalheid hebben. Een goed kapsel kan kleine plekken voor de omgeving verbergen. De grote variatie in het klinisch beeld zorgt er dan ook voor dat er geen eenduidige benadering is wat betreft de waarden en voorkeuren van patiënten. Zoals hiervoor beschreven kan AA een grote impact hebben op de kwaliteit van leven, waarbij er vaak sprake is van angst en depressie. Patiënten vragen zich vaak af wat de oorzaak van AA is, of wat maakt dat de ziekte verergert of juist verbetert. Daarnaast moeten patiënten hun weg vinden in de omgang met de ziekteverschijnselen en het effect op hun uiterlijk. Hierbij speelt de vraag of zij een haarwerk

willen dragen (zo ja, welk) en of dit voor de patiënt betaalbaar is. Tot slot is de reactie van personen in de omgeving van de patiënt belangrijk. AA is vaak zichtbaar en mensen in de omgeving van de patiënt weten niet altijd goed hoe hiermee om te gaan. Patiënten hebben regelmatig negatieve gedachten en zullen derhalve bepaalde activiteiten zoals zwemmen vermijden, omdat dan zichtbaar wordt dat ze lijden aan AA. Per individu zal een passende behandeling gezocht moeten worden rekening houdend met patiëntkenmerken als ziektebeloop, leeftijd en geslacht. Daarbij dient het denken in clichés te worden vermeden, waaronder de opvatting dat kaalheid voor mannen niet erg is.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Na het stellen van de diagnose AA en het eventuele besluit tot het willen dragen/gebruiken van een haarwerk of het aanbrengen van wimpers en wenkbrauwen begint de zoektocht naar een passend hulpmiddel. Standaard aangeboden oplossingen voldoen niet altijd en de vergoedingen voor het gebruik van deze middelen sluiten slecht aan bij de kosten. De gemiddelde levensduur van synthetische haarwerken is een half jaar, er is eenmaal per jaar een vergoeding mogelijk. Via de patiëntvereniging kan een eerste oriëntatie op de mogelijke oplossingen plaatsvinden. Het is goed patiënten op de betrouwbare partners in de eigen regio te wijzen. Zie ook tekstvlak 'Adviezen voor de patiënt bij de keuze van een haarwerk of ander hulpmiddel' en 'Adviezen voor de patiënt bij de keuze van dermatografie of camouflage' hierboven.

Onderbouwing

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is niet naar wetenschappelijke literatuur gezocht. Binnen de GRADE-methodiek is het systematisch literatuuronderzoek gebaseerd op vergelijkend onderzoek, veelal gerandomiseerd onderzoek. Het is niet aannemelijk dat onze uitgangsvraag met dit type onderzoek beantwoord kan worden, of dat dergelijk onderzoek in dit kader is verricht. Bij de uitwerking van deze uitgangsvraag werd gebruik gemaakt van verschillende artikelen die in de referentielijst worden vermeld.

Resultaten

Niet van toepassing

Conclusie

Niet van toepassing

Referenties

- Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Wikonkál N, Baji P, Brodszky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):561-71.
- van Dalen, M., Muller, K. S., Kasperkovitz-Oosterloo, J. M., Okkerse, J. M. E., & Pasmans, S. G. M. A. (2022). Anxiety, depression, and quality of life in children and adults with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine*, 9, 1054898. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1054898>
- S. Spillekom-van Koulil, A.W.M. Evers. Psychodermatologie: psychologische aspecten bij huidaandoeningen. NTVDV 2017. <https://nvdv.nl/storage/app/media/psychodermatologie-psychologische-aspecten-bij-huidaandoeningen-s-spillekom-van-koulil-ntvdv-2017-02.pdf>.

Medicamenteuze behandeling bij volwassenen (2024)

Uitgangsvraag

Hoe kan alopecia areata bij volwassenen worden behandeld?

- a. In het geval van milde alopecia areata (SALT score <50)
- b. In het geval van ernstige alopecia areata (SALT score ≥50)

Aanbevelingen

Algemeen

- Bespreek met de patiënt:
 - acceptatie van AA
 - de mogelijkheid om een expectatief beleid te voeren.
 - verschillende conservatieve behandelingen (Zie module 'Conservatief beleid').
 - verschillende behandelopties en het mogelijk onvoorspelbare beloop tijdens en na de medicamenteuze behandeling.
- Definieer behandeldoelen doormiddel van 'samen beslissen'. Zie de algemene inleiding voor overwegingen omtrent samen beslissen.
- Monitor bij iedere behandeling de ziekteactiviteit (module 'Classificatie'), ziektelast (module 'Conservatief beleid'), bijwerkingen en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.
- Zie voor een overzicht van de verschillende behandelopties het flowdiagram 'Overzicht medicamenteuze behandelingsmodaliteiten bij volwassenen met AA'.

Disclaimer: voor de effectiviteit van de behandelopties die hieronder beschreven worden, geldt, met uitzondering van de JAK-remmers, een lage tot zeer lage bewijskracht. De behandelaar dient samen met de patiënt de afweging te maken of het onvoorspelbare resultaat van de behandeling die overwogen wordt, opweegt tegen de bijwerkingen en eventueel benodigde monitoring.

Definitie classificatie: Milde AA = SALT <50, ernstige AA = SALT ≥50 (zie ook de module 'Classificatie').

Lokale therapie

- Start laagdrempelig lokale klasse III-corticosteroïden bij volwassenen met milde of ernstige AA. Dit kan ook aanvullend worden toegepast als aanvulling op systemische therapie bij ernstige AA. Overweeg een intermitterend schema bij langdurig gebruik om bijwerkingen zoals atrofie te voorkomen.
- Overweeg lokale klasse III-corticosteroïden als combinatiepreparaat met calcipotriol toe te passen.
- Overweeg topicale minoxidil te starten als aanvulling op andere lokale en systemische therapieën.
- Overweeg DPCP te starten bij patiënten met milde AA. Tijdens deze behandeling dient behandeling middels topicale corticosteroïden gestaakt te worden.

Intralesionale therapie

- Overweeg intralesionale triamcinolonacetonide bij volwassenen met milde AA. Intralesionale therapie is niet geschikt bij ernstige AA. Zie het 'Professioneel perspectief' voor een toelichting op de dosering en behandelduur.

Conventionele systemische therapie

- Overweeg conventionele systemische therapie toe te passen bij volwassenen met milde of ernstige AA, zeker wanneer er sprake is van een hoge ziektelast. Zie het 'Professioneel perspectief' voor een toelichting op de dosering en behandelduur.
- Overweeg bij snel progressieve ziekte, waarbij AA totalis of universalis dreigt, een systemisch corticosteroïd of ciclosporine, boven methotrexaat.

Conventionele systemische therapie (niet in volgorde van voorkeur):

- Ciclosporine oraal
- Methotrexaat als monotherapie of als onderhoud ter aanvulling op inductietherapie middels prednisolon pulse oraal, triamcinolonacetonide i.m. of intralesionale therapie
- Triamcinolonacetonide intramusculair als inductietherapie of onderhoudstherapie
- Prednisolon pulse oraal

JAK-remmers

- Bespreek met de patiënt met ernstige AA de mogelijkheid tot behandeling middels baricitinib of ritlecitinib, mits aan de voorwaarden in het 'Professioneel perspectief' is voldaan. Voor beide geneesmiddelen is tot op heden (maart 2024) geen vergoedingsstatus.
- Neem voor het starten met een JAK-remmer de overwegingen zoals beschreven in het 'Professioneel perspectief' in acht. Daarin wordt een nadere toelichting op de voorwaarden, dosering, screening, monitoring, speciale overwegingen en overwegingen voor/tijdens/na de behandeling beschreven.

Achtergrond

Alopecia areata (AA) is een auto-immuunaandoening die gekarakteriseerd wordt door snel haarverlies van de schedel, wenkbrauwen en wimpers waarbij behandeling gelimiteerd is (King, 2022). Naast deze voorkeursplekken kan alle lichaamsbeharing aangedaan zijn. Het treft ongeveer 2% van de algehele bevolking op een bepaald moment in hun leven (Prat, 2017). De medicamenteuze behandeling van AA is moeilijk. Er zijn uiteenlopende behandelingen beschikbaar met lokale, intralesionale en/of systemische middelen waarmee gepoogd wordt het haarverlies tegen te gaan en de hergroei van haar te stimuleren. Echter zijn deze, op baricitinib na, niet geregistreerd voor de indicatie AA. Over de effectiviteit van verschillende middelen is weinig bekend doordat er weinig goede gerandomiseerde studies zijn uitgevoerd; bovendien speelt de factor spontane remissie ook altijd een rol. Tenslotte is follow-up data beperkt beschikbaar waardoor het onduidelijk is of, en in welke mate relapse optreedt na staken van de behandeling. In de dagelijkse praktijk is er wel off-label ervaring met verschillende, met name immunosuppressieve, middelen. Behandeling is symptomatisch waarbij het herstel van haarverlies door therapie veelal tijdelijk is; na staken van de behandeling kan haaruitval opnieuw optreden. Nieuwe therapieën met JAK-remmers, zoals baricitinib en ritlecitinib, laten hoopvolle eerste resultaten zien. Mogelijk bieden deze geneesmiddelen een uitkomst voor patiënten met ernstige alopecia die een behandelwens hebben.

Deze module heeft als doel om meer inzicht te krijgen in de beschikbare behandelingen en hun effectiviteit bij volwassenen met AA, en hierbij een handreiking te geven voor de therapeutische opties.

Overwegingen

Kwaliteit van het bewijs

Over het algemeen was de bewijskracht van de studies omtrent de effectiviteit op de hergroei van haar laag. Mede doordat er per uitkomstmaat veelal naar een beperkte studiepopulatie werd gekeken (een enkele studie of meerdere studies met beperkte omvang). De studies naar de JAK-remmers vormen hierop een uitzondering (King 2022, King 2021, Winnette 2022, King 2023). Andere punten waarvoor veelvuldig, maar onderbouwd, is afgewaardeerd tijdens de GRADE analyse zijn heterogeniteit binnen de studiepopulatie (op basis van ernst AA), geen

placebogroep, het niet benoemen van betrouwbaarheidsintervallen of de beschrijvende (deels overlappende) brede betrouwbaarheidsintervallen en als er geen studieprotocol beschikbaar was. Er is voor gekozen om niet af te waarden wanneer er niet (dubbel) geblindeerd werd, omdat we niet verwachten dat dit een groot effect heeft op de uitkomstmaat.

De resultaten van de systematic review met netwerk meta-analyse van Gupta et al. (2019-2) zijn gebruikt als basis voor de literatuur omtrent lokale therapieën. Deze resultaten moeten met gepaste voorzichtigheid geïnterpreteerd worden gezien de limitaties van deze studie. Het is echter tot op heden de enige studie die zoveel therapieën beschouwd. Dit soort studies zijn zeer gewenst gezien de afweging tussen de verschillende therapieën complex kan zijn in de dagelijkse praktijk.

De aanbevelingen in deze module zijn, door eerder genoemde limitaties van de literatuur, mede gebaseerd op expert opinion. Door het ontbreken van goed uitgevoerde vergelijkende studies, is het voor de werkgroep niet altijd mogelijk om een duidelijke uitspraak te doen over de voorkeursbehandeling.

Balans van gewenste en ongewenste effecten

Alopecia areata is moeilijk te behandelen en er zijn weinig RCT's met voldoende deelnemers verricht voor de medicamenteuze behandeling. Gezien spontane remissie vaak optreedt bij patiënten met milde AA van korte duur (<1 jaar), is deze patiëntengroep in het bijzonder met enkel geruststelling mogelijk afdoende gebaat. Indien gekozen wordt geen behandeling te starten, is het belangrijk te benoemen dat hergroei van haar niet te verwachten is binnen 3 maanden na het ontstaan van iedere individuele alopetische areaal.

Het is belangrijk om zowel de positieve als negatieve aspecten van een actieve behandeling af te wegen. Sommige patiënten reageren goed op behandeling, echter kan behandeling oncomfortabel zijn, tijdrovend en ongewenste bijwerkingen geven. Ook is er geen bewijs voorhanden dat medische interventies het ziektebeloop zouden beïnvloeden. Deze overwegingen geven het belang aan van goede counseling bij het al dan niet besluiten tot overgaan tot behandeling, zodat de patiënt realistische verwachtingen heeft en beter kan omgaan met tegenvallende behandelresultaten of terugval na initieel succesvolle therapie.

Professioneel perspectief

De behandelaar dient met de patiënt de verschillende behandelopties, het behandeldoel, het onvoorspelbare natuurlijke beloop en de onvoorspelbare therapeutische respons tijdens en na de medicamenteuze behandeling te bespreken.

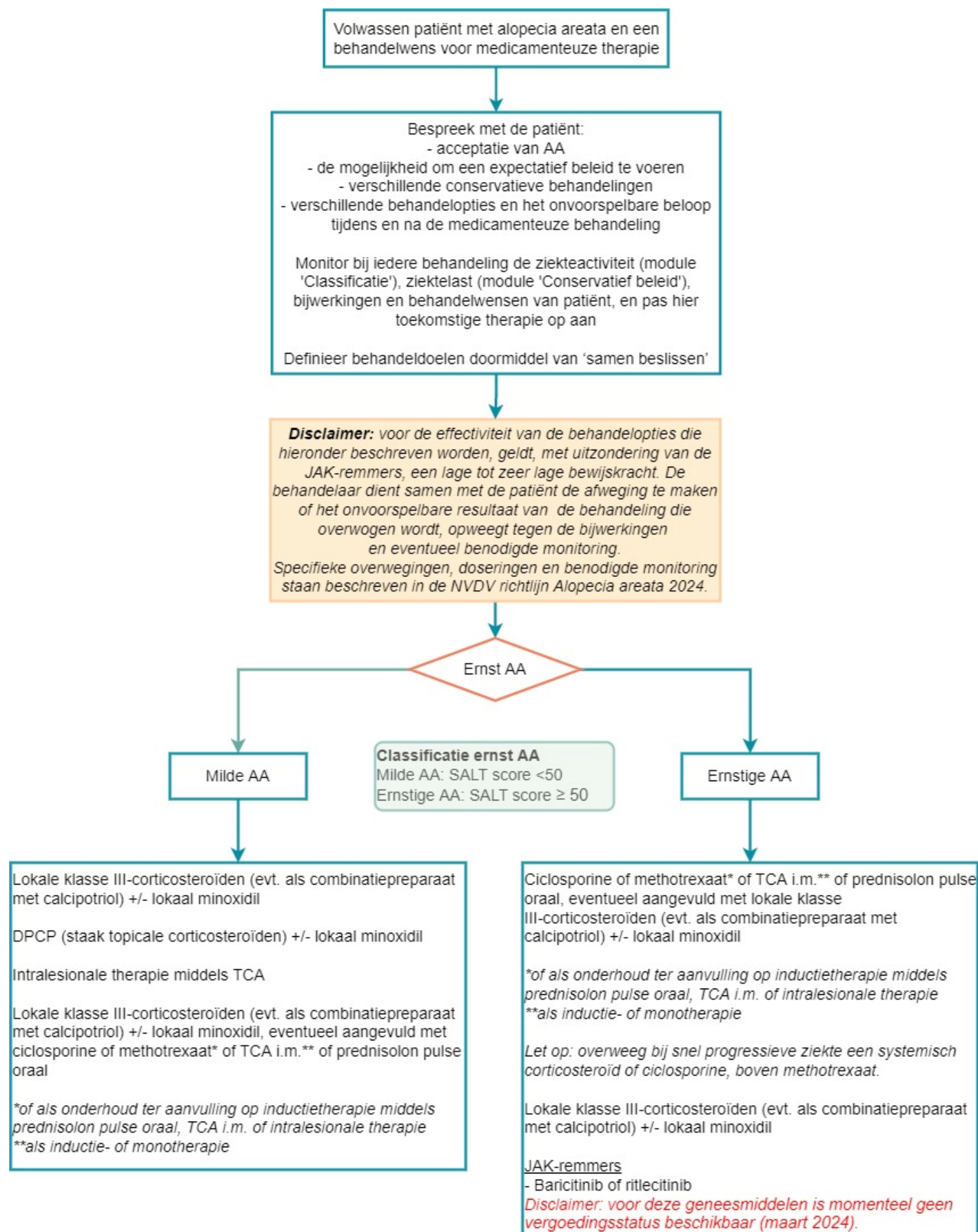
Alvorens medicamenteuze behandeling wordt gestart, dient de behandelaar met elke patiënt een expectatief beleid en de conservatieve behandelingsmogelijkheden te bespreken.

Wanneer wordt overgegaan tot behandeling is het van belang om de ziekteactiviteit, bijwerkingen en behandelwensen te monitoren. De therapie kan hierop worden aangepast.

In onderstaand flowdiagram worden de verschillende medicamenteuze behandelingen weergegeven naar ernst van AA. De werkgroep definieerde een SALT score van <50 als milde alopecia en ≥50 als ernstige alopecia. Onder het flowdiagram worden de verschillende behandelingen nader toegelicht voor volwassenen.

Voor een overzicht van de conservatieve therapie opties verwijzen we naar de module 'Conservatief beleid'.

Flowdiagram Overzicht medicamenteuze behandelingsmodaliteiten bij volwassenen met AA



Lokale therapieën

Lokale therapie middels potente corticosteroïden klasse III, topicale minoxidil en DPCP wordt binnen de Nederlandse praktijk reeds toegepast. Het verwachte resultaat van deze therapieën neemt af naarmate de ernst van de ziekte toeneemt.

Behandeling middels corticosteroïden klasse III kan laagdrempelig gestart worden bij patiënten met milde of ernstige AA. Overweeg een intermitterend schema bij langdurig gebruik om bijwerkingen zoals atrofie te voorkomen. Intermitterend smeren houdt in dat de patiënt geïnstrueerd wordt om 4 of 5 dagen te smeren en 2 tot 3 dagen niet. Het hangt af van het type topicale corticosteroïd of de patiënt aansluitend smeert of bijvoorbeeld tussendoor een dag niet. Bij een lange halfwaardetijd, wordt het aanbevolen om aansluitend te smeren en bij een korte halfwaardetijd, is het ook mogelijk om tussendoor een dag niet te smeren.

Additionele behandeling middels topicale minoxidil kan altijd gestart worden naast lokale of een systemische behandeling. Indien topicale minoxidil goed verdragen wordt, kan dit als onderhoudsbehandeling gecontinueerd worden.

Lokale klasse III-corticosteroïden kunnen als combinatiepreparaat met calcipotriol, zoals calcipotriol/betamethason gel of schuim, worden toegepast.

Een studie naar het werkingsmechanisme van topicale toepassing van minoxidil keek naar het effect op de IL-1 α gen expressie op menselijke keratinocyten. In dit onderzoek werd een statistisch significante reductie in deze gen expressie gezien in vergelijking tot cellen die geen behandeling kregen. (Pekmesçi, 2018)

Diphencyprone (DPCP)

Diphencyprone is een zeer potent contactallergeen, sterk verdund met aceton die aangebracht dient te worden met een wattenstaaf. Bij de behandeling van DPCP treedt een reactie op dat geassocieerd is met hergroei van haar. Het is tot op heden niet duidelijk waarom deze respons optreedt. Gedacht wordt dat een immunomodulerend effect op inflammatie rondom haarfollikels een rol speelt.

Tijdens de behandeling kunnen verschillende bijwerkingen optreden, waaronder ernstige lokale dermatitis met lymfadenopathie, jeuk, urticaria, koorts, gegeneraliseerd eczeem, pigmentstoornissen en psychologische afhankelijkheid.

Let op!: Wanneer gestart wordt met DPCP dient behandeling middels corticosteroïden gestaakt te worden.

Behandeling middels DPCP kent drie fases: de sensibiliteitsfase, opbouwfase en responsfase. Hieronder worden deze verschillende fase nader toegelicht in een behandelingschema. De opbouwfase die volgt na de sensibilisatiefase kan na adequate instructie ook bijvoorbeeld worden uitgevoerd door de partner of een familielid van de patiënt. Het is van belang dat deze persoon handschoenen draagt en de DPCP aanbrengt met een wattenstaaf.

Fase 1 (sensibilisatiefase)

- DPCP 2% wordt aangebracht op een veldje van 4x4 cm op de hoofdhuid
- De beoogde reactie bestaat uit laaggradig erytheem, milde pruritus op het behandelde gebied voor 24 tot 36 uur
- Als er geen merkbare reactie in het behandelde gebied is opgetreden wordt fase 1 tot maximaal 4 bezoeken herhaald.

Fase 2 (opbouwfase → kan ook thuis worden uitgevoerd na adequate instructie)

- De eerste helft van de scalp wordt behandeld met DPCP in een start concentratie van 0.001%
- Wanneer geen reactie is opgetreden moet per week de DPCP concentratie verhoogd worden (0.01%, 1%, 2%)
- De juiste concentratie DPCP wordt wekelijks aangebracht op de eerste helft van de scalp

- Vanaf het moment dat er haargroei geobserveerd wordt op de eerste helft van de scalp, mag de tweede helft van de scalp behandeld worden

Fase 3 (responsfase)

- Respons (hergroei van haar) treedt vaak op na 3 maanden
- Indien na 6 maanden geen respons optreedt, dient de behandeling te worden gestopt
- Bij een beginnende respons kan de applicatiefrequentie verlaagd worden
- Bij een totale respons (volledige hergroei van haar), dient de behandeling te worden gestopt

Maatregelen wanneer er een ernstige eczematuze of bulleuze reactie optreedt:

- Was de DPCP van de huid
- Start applicatie van een lokaal corticosteroïd
- Overweeg de applicatie een week over te slaan
- Overweeg de DPCP concentratie te verlagen

De volgende adviezen geeft de behandelaar mee aan de patiënt:

- Patiënten dienen tot 24 uur na applicatie van de DPCP een hoed of haarwerk te dragen
- Na 48 uur mag de behandelde plek met shampoo gewassen worden

Conclusie werkgroep t.a.v. lokale therapieën

De werkgroep adviseert om:

- Laagdrempelig te starten met lokale klasse III corticosteroïden 1dd bij volwassenen met milde of ernstige AA. Dit kan ook aanvullend worden toegepast als aanvulling op systemische therapie bij matig ernstige AA. Overweeg een intermitterend schema bij langdurig gebruik om bijwerkingen zoals atrofie te voorkomen.
- Calcipotriol of topicale minoxidil te overwegen als aanvulling op andere lokale en systemische therapieën.
- DPCP te overwegen bij patiënten met milde AA. Tijdens deze behandeling dient behandeling middels topicale corticosteroïden gestaakt te worden.

Intralesionale therapieën

Intralesionale behandeling met triamcinolonacetonide (TCA) is een veel toegepaste behandeling bij AA. De mogelijkheid tot behandelen kan in de praktijk echter worden beperkt door pijnklachten bij de patiënt of door nadelige bijwerkingen zoals huidatrofie. Toch kan TCA een zeer geschikte en effectieve behandeling zijn bij beperkte vormen of specifieke lokalisaties van AA zoals in het gelaat, mits op de juiste manier en in de juiste dosering toegepast. Omdat het ontstekingsinfiltraat bij AA hoog in de subcutis rondom de bulbus van de haarfollikel gelokaliseerd is dient TCA ook hoog in de subcutis (langzaam) geïnjecteerd te worden. Hogere doseringen van TCA geven een grotere kans op atrofie terwijl lagere doseringen vaak al effectief zijn (Ustuner 2017, Rajan 2021). Om deze reden wordt er aanbevolen door de werkgroep om te starten met een dosering van 2,5-3,3mg/ml 0.1ml per cm² welke bij onvoldoende effect en uitblijven van bijwerkingen kan worden opgehoogd tot maximaal 10 mg/ml (maximaal 5 mg/ml in het gelaat). Deze doseringen kunnen gemakkelijk worden verkregen door de standaardbereidingen van 40 mg/ml of 10 mg/ml te verdunnen met NaCl of lidocaïne (voorbeeld: voor een dosering van 2,5 mg/ml dient de een standaardbereiding van 10 mg/ml 1:3 verdund te worden). Een voordeel van deze lage doseringen is dat ook gebieden behandeld kunnen worden waarbij atrofie eerder cosmetisch onacceptabel is, zoals ter plaatse van de wenkbrauwen. De frequentie van behandeling is elke 4-6 weken waarbij na 2-3 behandelingen het effect beoordeeld kan worden. Tevens dient er ook gecontroleerd te worden op eventueel ontstane bijwerkingen. Bijwerkingen die bij deze behandeling kunnen optreden zijn o.a. atrofie, hypopigmentatie, teleangiëctasieën, pijn en infecties.

Conclusie werkgroep t.a.v. intralesionale therapieën

De werkgroep adviseert intralesionale triamcinolonacetonide te overwegen bij milde AA in een startdosering van 2,5-3,33 mg/mL (0.1ml per cm²) elke 4-6 weken. Evalueer het effect na 2-3 behandelingen en verhoog zo nodig de dosering naar maximaal 10 mg/mL (**Let op: in het gelaat maximaal 5 mg/mL**). Intralesionale therapie is niet geschikt bij matig ernstige AA.

Systemische therapieën

Immunosuppressieve therapieën kunnen toegepast worden om progressie van AA te staken en hergroei van haar te stimuleren. Alleen baricitinib en ritlecitinib, twee JAK-remmers, zijn geregistreerd voor de indicatie ernstige AA bij volwassenen, alle overige therapieën worden off-label toegepast. Overwegingen met betrekking tot de behandeling met JAK-remmers staan verder toegelicht onder het kopje 'JAK-remmers'. Tot op heden (maart 2024) is er voor baricitinib en ritlecitinib geen vergoedingsstatus.

In de huidige klinische praktijk wordt systemische therapie hoogdrempelig voorgeschreven en bestaat uit onder andere systemische corticosteroïden, ciclosporine en methotrexaat. In de literatuur zijn daarnaast nog diverse andere (weinig succesvolle) therapeutische opties beschreven zoals dimethylfumaraat en apremilast.

Bij zowel milde als ernstige AA is systemische therapie te overwegen. Het moment van inzetten van systemische therapie is niet eenduidig. Het is belangrijk om de door patiënt ervaren ziektelast, patiëntvoorkeuren en comorbiditeiten mee te laten wegen in de uiteindelijke behandelkeuze.

'The Alopecia Areata Consensus of Experts study' (Delphi studie) concludeerde een voorkeur te hebben voor behandeling middels JAK-remmers, maar beschreef geen voorkeur met betrekking tot andere therapievormen (Meah, 2020). Wel werd consensus bereikt over het feit dat ciclosporine een effectieve monotherapie kan zijn met een dosering van 3-5mg/kg/dag met een maximale behandelduur van 6-12 maanden. Methotrexaat kan soms toegepast worden als monotherapie met een dosering van 15-20mg/week. Systemische corticosteroïden kunnen gecombineerd worden met ciclosporine, methotrexaat of een JAK-remmer. (Meah, 2020)

De Italiaanse richtlijn AA doet geen uitspraak over een voorkeursbehandeling. (Rossi et al., 2019)

De werkgroep is van mening dat bij snel progressieve AA, waarbij AA totalis of universalis dreigt, een relatief snel werkend systemische therapie (bijvoorbeeld systemische corticosteroïden of ciclosporine) de voorkeur heeft boven een relatief traag werkende therapie (zoals methotrexaat).

Monotherapie met methotrexaat is een therapie die in de praktijk wordt voorgeschreven. In de studie van Asilian et al. (2020) gaf monotherapie met methotrexaat een significant lagere verbetering van de SALT score vergeleken met methotrexaat gecombineerd met betamethason pulse-therapie.

Een vergelijkbare studie werd herhaald door Joly et al. (2023); deze studie is gezien de recente publicatiedatum niet in onze search opgenomen, maar werd door de werkgroep aangedragen als onmisbare literatuur. In deze dubbelblinde gerandomiseerde studie werden 89 patiënten met alopecia totalis (n=1) of alopecia universalis (n=88) behandeld middels methotrexaat 25 mg/week of placebo voor 6 maanden. Indien patiënten na 6 maanden meer dan 25% hergroei van haar hadden, werd dezelfde behandeling voortgezet tot en met 12 maanden. Patiënten die minder dan 25% hergroei van haar hadden, werden opnieuw gerandomiseerd in de methotrexaat in combinatie met prednison groep (20 mg/dag voor 3 maanden en vervolgens 15 mg/dag voor 3 maanden) of methotrexaat in combinatie met placebo tot en met 12 maanden.

De gemiddelde (SD) ziekteduur in jaren was als volgt verdeeld onder de verschillende groepen; interventie groep met alopecia areata: 8 (10,8), placebogroep met alopecia areata: 11,9 (11,9), interventie groep met alopecia universalis: 1,8 (2,2) en placebogroep met alopecia universalis: 2,4 (2,2).

In de gecombineerde groep lijkt het effect op hergroei van haar groter te zijn, maar er is geen sprake van statische significantie. Over het geheel genomen werd na 12 maanden gezien dat bij 7 van de 35 patiënten (20,0%; 95% BI, 8,4%-37,0%) die na 6 maanden opnieuw werden gerandomiseerd naar methotrexaat in combinatie met placebo (i.p.v. prednison), partiële hergroei van haar werd gezien. Ditzelfde werd gezien in de groep patiënten die de initiële monotherapie met methotrexaat hadden voortgezet na 6 maanden. Er was in totaal 1 patiënt met volledige

hergroei van haar (gedefinieerd als SALT-score <10) en 1 patiënt met volledige hergroei van haar na 9 maanden die niet geëvalueerd kon worden na 12 maanden vanwege lost to follow up. Van de 35 patiënten die methotrexaat (gedurende 6 of 12 maanden) en prednison (gedurende 6 maanden) kregen, hadden 21 patiënten (60,0%; 95% BI, 42,1%-76,1%) partiële hergroei van haar en 7 patiënten (20,0%; 95% BI, 8,4%-37,0%) volledige hergroei van haar. Ten slotte, bij het beschouwen van de 16 patiënten die gedurende 12 maanden methotrexaat kregen (patiënten aanvankelijk gerandomiseerd naar de methotrexaatgroep) en die oraal prednison kregen van maand 6 tot maand 12 (naast methotrexaat), werd volledige hergroei van haar waargenomen bij 5 van de 16 patiënten (31,2%; 95% BI, 11,0%-58,7%). (Joly, 2023)

De Italiaanse richtlijn onderschrijft dat gecombineerde therapie effectiever lijkt te zijn dan monotherapie met methotrexaat (Rossi, 2019). Desalniettemin deelt de werkgroep van de NVDV richtlijn AA de mening dat monotherapie met methotrexaat wel degelijk een systemische therapeutische optie kan zijn met minder risico op bijwerkingen in vergelijking tot de gecombineerde systemische corticosteroïden therapie.

De opgenomen studies in deze richtlijn verschillen deels van de dagelijkse praktijk. Een deel van de studies includeert patiënten met een langere ziekteduur van AA (meerdere jaren) zodat kans op spontane remissie kan worden geminimaliseerd. Kortere ziekteduur kan een beter effect opleveren van een therapie. In de dagelijkse praktijk is het ook goed om te realiseren dat hergroei van haar pluksgewijs kan optreden en niet altijd diffuus. Het doorbehandelen bij pluksgewijs haargroei kan worden overwogen in afwachting van uiteindelijk diffuse hergroei van haar. Anderzijds kan de mate van activiteit van AA fluctueren; tijdelijke relapse kan optreden wanneer herstelgroei is ingezet. Overweeg daarom bij een relapse om de ingezette systemische therapie te continueren wanneer er initieel wel haargroei optrad; de richtlijnwerkgroep kan geen uitspraak doen over hoeveel tijd een relapse mag duren alvorens de systemische therapie te staken.

Constitutioneel eczeem

Bij patiënten met matig tot ernstig constitutioneel eczeem met een indicatie voor systemische therapie dient dit mee te worden gewogen in de keuze voor systemische therapie. Zie ook de richtlijn 'Constitutioneel eczeem'.

Conclusie werkgroep t.a.v. conventionele systemische therapieën

De werkgroep adviseert systemische therapie te overwegen bij milde tot ernstige AA, zeker wanneer er sprake is van een hoge ziektelast.

De werkgroep adviseert bij snel progressieve ziekte een systemisch corticosteroïd of ciclosporine, boven methotrexaat.

Conventionele systemische therapie (niet in volgorde van voorkeur):

- Ciclosporine oraal beginndosis 5 mg/kg per dag, verdeeld over 2 giften, waarna op geleide van het klinisch beeld zo snel mogelijk, veelal na 3-6 weken, afgebouwd wordt naar een onderhoudsdosering (2.5-3mg/kg/dag). Afhankelijk van verschillende patiëntfactoren kan eventueel van deze dosering worden afgeweken.
- Methotrexaat (15-20 mg/week) als monotherapie of als onderhoud ter aanvulling op inductietherapie middels prenisolon oraal, triamcinolonacetonide intramusculair of intralesionaal.
- Triamcinolonacetonide intramusculair 0,5-1mg/kg elke 4-6 weken als inductie- of onderhoudstherapie tot maximaal 1 jaar.
- Prednisolon pulse oraal 0,5-1mg/kg 1dd voor 3 opeenvolgende dagen elke 4 weken gedurende 3 maanden.

Hieronder volgen overwegingen en voorzorgen voor het gebruik van conventionele systemische geneesmiddelen voor de behandeling van AA.

Ciclosporine

Voor relatieve en absolute contra-indicaties, interacties, aanvullende voorzorgen en de bijwerkingen verwijzen we naar de actuele SMPC tekst van het geneesmiddel: <https://www.cbg-meb.nl/>

Voorafgaand aan de behandeling adviseert de werkgroep het volgende:

- Anamnese en lichamelijk onderzoek: gericht op: hart- en vaatziekten, ernstige infecties, maligniteiten (waaronder huidmaligniteiten), nier- of leveraandoeningen, overige medicatie i.v.m. mogelijke geneesmiddelinteracties, actinisch beschadigde huid/verhoogd UV-blootstelling/hoge cumulatieve doses PUVA ($> 1000 \text{ J/cm}^2$)), borstvoeding.
- Aanvullend onderzoek:
 - Controleer de bloeddruk
 - Verricht laboratoriumonderzoek (zie tabel Aanbevolen laboratoriumcontroles (ciclosporine))
- Besteed verder aandacht aan de volgende punten:
 - Adviseer betrouwbare anticonceptie (let op verminderde betrouwbaarheid van progesteronhoudende anticonceptiva).
 - Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte.
 - Geef advies over verhoogde vatbaarheid voor infecties (alertheid op infecties, zo nodig medische hulp inroepen), mogelijke geneesmiddelinteracties, het vermijden van overmatige zonblootstelling en gebruik van zonnebrandcrèmes.
 - Informeer de patiënt over een risico op chronische nefrotoxiciteit
 - Informeer huisartsen en andere behandelaren over start CsA.
 - Overweeg te attenderen op de importantie van cervixscreening

Tijdens de behandeling adviseert de werkgroep het volgende:

- Lichamelijk onderzoek: besteed bij lichamelijk onderzoek aandacht aan mogelijke bijwerkingen gerelateerd aan CsA: hypertrichose, gingivahyperplasie, tekenen van infectie, gastro-intestinale of neurologische symptomen (tremor, dysesthesie), spierkrampen/spierpijn/gewrichtspijn
- Controleer:
 - of adviezen omtrent adequate zonbescherming en anticonceptie worden opgevolgd.
 - op overige medicatie i.v.m. mogelijke geneesmiddelinteracties
 - bloeddruk
- Verricht laboratoriumonderzoek (zie tabel Aanbevolen laboratoriumcontroles (ciclosporine)
- Overweeg CsA niet te gebruiken bij pre-existente of optredende nierfunctiestoornis
- Overweeg te attenderen op de importantie van cervixscreening
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling
- Monitoring van de bloedspiegels van ciclosporine wordt niet geadviseerd. Het bepalen van bloedspiegels ciclosporine is wel van toegevoegde waarde als men twijfelt aan de therapietrouw van de patiënt. Eventuele dosisaanpassing vindt plaats op geleide van klinisch effect of bijwerkingenprofiel.

Na de behandeling adviseert de werkgroep het volgende:

Na het staken van CsA dient er bij de follow-up aandacht te zijn voor de inspectie op huidkanker, vooral in het geval van uitgebreide eerdere therapeutische of natuurlijke UV-blootstelling en als de duur van de behandeling >1 jaar was. Bespreek dit met de patiënt.

Laboratoriumcontroles:

Tabel Aanbevolen laboratoriumcontroles (ciclosporine)

Parameter	Voor behandeling	Na 4 weken	Na 8 weken	Na 12 weken	Daarna elke 3-6 maanden
Volledig bloedbeeld*	x	x	x	x	x
ALAT, γGT, bilirubine	x	x	x	x	x
Natrium, kalium	x	x	x	x	x
Serumkreatinine/eGFR	x	x	x	x	x
Albumine/kreatinine ratio urine	x	x			x
Urinezuur	x	x	x	x	x
Zwangerschapstest (urine of bloed)	x				
Cholesterol, triglyceriden	x**		x		x
Magnesium***	x		x		x
HBV	x				
HCV	x				
HIV	x				
Bloeddruk controle	x	x	x	x	x
Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling. * Hb, leukocyten, trombocyten ** Nuchter *** Alleen op indicatie (spierkrampen)					

Methotrexaat

Voor relatieve en absolute contra-indicaties, interacties, aanvullende voorzorgen en de bijwerkingen verwijzen we naar de actuele SMPC tekst van het geneesmiddel: <https://www.cbg-meb.nl/>

Voorafgaand aan de behandeling adviseert de werkgroep het volgende:

- Neem een anamnese af en verricht lichamelijk onderzoek o.a. gericht op: actuele maligniteit of maligniteit in de voorgeschiedenis, infecties (zie o.a. module virale hepatitis), zwangerschap(swens) en alcoholafhankelijkheid.
- Aanvullend onderzoek:
 - Verricht laboratoriumonderzoek (zie tabel Aanbevolen laboratoriumcontroles (ciclosporine))
 - X-thorax
- Als er afwijkingen in de leverfuncties worden gevonden, verwijs de patiënt dan naar een MDL-arts voor verdere evaluatie.
- Controleer de noodzaak van vaccinaties en inventariseer (toekomstige) vaccinatie behoefte
- Adviseer betrouwbare anticonceptie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (beginnend na de menstruatie) en bij mannen (zie ook module kindwens en zwangerschap).

Tijdens de behandeling adviseert de werkgroep het volgende:

- Controleer gelijktijdig gebruik van andere medicatie i.v.m. mogelijke interacties.
- Verricht lichamelijk onderzoek.
- Aanvullend onderzoek:
 - Verricht laboratoriumonderzoek (zie tabel Aanbevolen laboratoriumcontroles (ciclosporine))
- Adviseer betrouwbare anticonceptie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, maar ook bij mannen.
- Schrijf bij gebruik van methotrexaat altijd foliumzuur voor in een dosering van 5 of 10 mg eenmaal per week 24 uur na inname van methotrexaat. Overweeg een dosering van 10mg per week bij gastro-intestinale bijwerkingen.
- Adviseer alcoholonthouding.
- Informeer naar de tevredenheid van de behandeling in de dagelijkse praktijk, bijwerkingen en inpasbaarheid van de behandeling.
- Let bij het gebruik van MTX op eventuele geneesmiddeleninteracties

Na de behandeling adviseert de werkgroep het volgende:

Zowel mannen als vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptieve maatregelen te nemen. Voor vrouwen geldt een periode van ten minste 3 maanden na het staken van de behandeling en voor mannen ten minste ook 3 maanden (EMA beveelt 6 maanden uit voorzorg aan, de praktijk van de richtlijnwerkgroep wijkt hiervan af).

Laboratoriumcontroles:

Tabel Aanbevolen laboratoriumcontroles (methotrexaat)

Parameter*	Voor behandeling	< 4 weken	Na 8 weken	Elke 3 maanden
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten)*	X	X	X	X
Leverenzymen**	X	X	X	X
Serumkreatinine	X	X	X	X
Albumine/kreatinine ratio urine	X			
Zwangerschapstest (urine of bloed)***	X			
HBV/HCV	X			
HIV	X			
Serumalbumine**	X	X	X	X
Niet alle testen zijn nodig bij alle patiënten. De voorgeschiedenis, het blootstellingsrisico en de patiëntkenmerken moeten worden meegewogen. Aanvullende testen kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van de klinische verschijnselen, risico's en mate van blootstelling. * Indien aantal leukocyten < 3.0, neutrofielen < 1.0, trombocyten < 100, verlaag de dosis of stop de medicatie; indien de leverenzymen > 2-3x verhoogd zijn, start aanvullende diagnostiek (inclusief herhaling van testen), schakel MDL-arts in, en overweeg de dosis te verlagen of de medicatie te stoppen. ** Op indicatie Transaminases (ALAT), γGT, bilirubine (d.w.z. bij hypoalbuminemie of bij patiënten die medicijnen gebruiken met een hoge bindingsaffiniteit aan serum albumine). *** Indien klinisch noodzakelijk, zwangerschapstest herhalen.				

Prednisolon

Voor relatieve en absolute contra-indicaties, aanvullende voorzorgen en de bijwerkingen verwijzen we naar de actuele SMPC tekst van het geneesmiddel: <https://www.cbg-meb.nl/>

Monitoring

Bij een kortdurende behandeling met orale glucocorticoïden is uitgebreide monitoring niet zinvol. Monitoring van (bestaande) diabetes mellitus is wel zinvol middels het bepalen van een bloedglucosewaarde. Bij patiënten die langdurig systemische corticosteroïden gebruik moet osteoporoseprofylaxe gegeven worden en kunnen controle van bloeddruk, oogonderzoek, hypothalamus-hypofyse-bijnier as suppressietesten, botdichtheid metingen en groeimetingen (kinderen) nodig zijn. (Sidbury 2014)

Waarschuwingen/voorzorgen

- Bij stress-situaties dient de dosering prednisolon te worden verhoogd (stress schema).
- Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan het gevolg zijn van te snel staken van de corticosteroïden. Dit risico kan door geleidelijke dosisverlaging tot een minimum worden teruggebracht.
- Bij gebruik van corticosteroïden bestaat een verhoogde gevoeligheid voor infectie met maskering van de klinische verschijnselen hiervan; tevens kunnen tuberculose en parasitaire infecties worden gereactiveerd.
- Voor adviezen met betrekking tot fractuurpreventie bij glucocorticoïden verwijzen we naar de module 'Medicatie voor fractuurpreventie bij glucocorticoïden' in de richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie' van de Nederlandse Internisten Vereniging.

JAK-remmers (baricitinib en ritlecitinib)

Baricitinib en ritlecitinib zijn twee JAK-remmers die geregistreerd zijn voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige AA (SALT-score ≥ 50). Tot op heden (maart 2024) is er geen vergoedingsstatus voor baricitinib en ritlecitinib voor de indicatie ernstige AA. De werkzaamheid van deze JAK-remmers bij volwassen patiënten met AA is onderzocht in ruim opgezette gerandomiseerde studies waarbij de JAK-remmers effectiever bleek dan placebobehandeling. Dit werd ook waargenomen voor adolescenten van 12 jaar en ouder met ernstige AA die behandeld werden middels ritlecitinib.

Het is essentieel om de psychosociale impact van AA te monitoren tijdens behandeling. Tot op heden is er echter geen gevalideerd meetinstrument beschikbaar in Nederland. In de module 'Conservatief beleid' staan voorbeeldvragen beschreven die richting kunnen geven in het gesprek met volwassen patiënten waarin inzicht wordt verkregen over mogelijk psychosociale problematiek.

Baricitinib is al enkele jaren geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis en sinds 2020 ook geregistreerd voor de behandeling van constitutioneel eczeem. Systemische immunosuppressiva in het algemeen kunnen op lange termijn (huid) maligniteiten veroorzaken. De follow-up van de beschreven studies is te kort om dat theoretische risico te kunnen detecteren. Dit risico dient meegenomen te worden in de afwegingen bij de keuze voor een JAK-remmers. Er zijn geen data beschikbaar met betrekking tot vergelijkende studies met de bestaande systemische behandelopties voor AA. Aangezien er geen systemisch medicijn geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met AA, vormen baricitinib en ritlecitinib een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal voor deze specifieke patiëntengroep.

Op basis van bovengenoemde overwegingen kunnen baricitinib of ritlecitinib in bepaalde omstandigheden worden ingezet. Nauwkeurige monitoring van het therapeutisch effect als ook mogelijke bijwerkingen is noodzakelijk. Tot op heden (maart 2024) is er geen vergoedingsstatus voor deze geneesmiddelen.

Indicatie/voorwaarden voor voorschrijven

1. Een dermatoloog is hoofdbehandelaar.
2. De patiënt heeft ernstige AA (SALT $\geq 50\%$).
3. De huidige episode van AA is korter dan 10 jaar.
4. De hergroei van haar is onvoldoende ondanks de inzet van lokale middelen en ten minste één systemisch immunosuppressivum (methotrexaat, ciclosporine, prednison oraal of i.m.) in een adequate dosis voor een passende behandelduur, tenzij er contra-indicaties zijn voor of bijwerkingen zijn van deze middelen.
5. Na 6 maanden wordt geëvalueerd door de behandelaar of de behandeling wordt voortgezet.
6. De ernst van de ziekte wordt bij voorkeur gemonitord middels de SALT score en/of fotografische vastlegging in het patiëntendossier.

Registratie in landelijk register

De NVDV adviseert om de AA patiënten die starten met baricitinib of ritlecitinib op te nemen in een landelijk register. Zie ook: <https://sta2r.nl/> (nog in ontwikkeling).

Dosering

De aanbevolen dosering baricitinib bij patiënten van 18 jaar en ouder met een ernstige vorm van AA is 4 mg 1dd.

De aanbevolen dosering van ritlecitinib bij patiënten van 12 jaar en ouder met een ernstige vorm van AA is 50 mg 1dd.

Er is tot op heden onvoldoende literatuur naar de behandelduur van deze geneesmiddelen.

Contra-indicaties baricitinib en ritlecitinib (Let op: neem begeleidende dikgedrukte tekst in acht)

Absolute contra-indicaties

- Ernstige actieve infecties, zoals actieve tuberculose (TBC)
- Onbehandelde latente TBC
- Actieve maligniteit
- Ernstige levercirrose (Child Pugh C)
- Ernstige nierfunctiestoornis: bij eGFR < 30 ml/min
- Actieve zwangerschap
- Het geven van borstvoeding
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen

Relatieve contra-indicaties

- Leeftijd ≥65 jaar*
- Verhoogd risico op of voorgeschiedenis van ernstige cardiovasculaire problemen (zoals myocardinfarct of herseninfarct)*
- Rokers of patiënten die in het verleden gedurende een langere tijd hebben gerookt*
- Patiënten met een verhoogd risico op maligniteiten*
- Maligniteit in de voorgeschiedenis, met uitzondering van non-melanoma skin cancer (NMSC)*
- Diep veneuze trombose of longembolie (in de voorgeschiedenis) of hoog risico hierop* (leeftijd, obesitas, grote chirurgische ingreep, immobilisatie)
- Recente of geplande vaccinatie met levend vaccin (zie paragraaf: speciale overwegingen)
- Diverticulitis
- Gastro-intestinale perforatie
- Diabetes, hypertensie en hypercholesterolemie (NB: indien lifestyleaanpassing en/of medicatie, met goed effect: géén contra-indicatie voor start JAK-remmer)
- Patiënten blootgesteld aan tuberculose (TBC) of woonachtig geweest of gereisd in gebieden met endemische TBC of endemische mycoses
- Behandelde hiv, hepatitis B en/of C (in de voorgeschiedenis); overleg met internist infectioloog danwel MDL-arts
- Chronische of recidiverende infecties
- Onderliggende conditie met verhoogde kans op infecties
- Voorgeschiedenis van een ernstige of opportunistische infectie

***Het CHMP van het EMA heeft een dringend aanvullend advies uitgebracht om de risico's op maligniteit, ernstige cardiovasculaire events, ernstige infecties, veneuze trombo-embolie en mortaliteit tot een minimum te beperken bij gebruik van de JAK-remmers abrocitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib en tofacitinib. De aanbeveling, zoals hieronder beschreven, geldt voor verschillende chronische inflammatoire aandoeningen, waaronder alopecia areata. (EMA/142279/2023)**

Het EMA heeft geen advies afgegeven voor het gebruik van ritlecitinib. De NVDV adviseert om voorlopig de aanvullende relatieve contra-indicaties zoals hierboven aangeduid met een * mee te nemen in de afweging van de therapeutische opties bij patiënten met ernstige AA, aangezien ritlecitinib ook behoort tot de JAK remmers en theoretisch dus dezelfde bijwerkingen zou kunnen hebben.

Voorafgaand aan de behandeling adviseert de werkgroep als volgt:

- Anamnese: neem een anamnese af gericht op klachten passend bij of een voorgeschiedenis van: maligniteit (inclusief de huid), cardiovasculaire voorgeschiedenis en risicofactoren (m.n.: roken (of in het verleden), myocardinfarct, herseninfarct, DVT/longembolie), nier- en leverfunctiestoornissen, actieve infecties, herpesinfecties in de voorgeschiedenis. Vraag tevens naar: zwangerschap, lactatie, (actieve) kindervens, vaccinatiestatus en toekomstige reisplannen.
- Lichamelijk onderzoek:
 - Beoordeel de ernst van AA middels SALT
 - Wees bij het lichamelijk onderzoek alert op huidmaligniteiten inclusief cutaan T cellymfoom (in het bijzonder in het geval van erythrodermie, late onset eczeem zonder

atopische constitutie, forse aanhoudende exacerbatie, en/of therapieresistentie), aanwezigheid van secundaire infecties, herpes simplex/zoster infectie, en acne.

- Aanvullend onderzoek: Laboratoriumonderzoek conform tabel 'Aanbevolen laboratoriumcontroles (baricitinib en ritlecitinib)'.

- Adviseer, idealiter vóór start, het recombinante herpes zoster vaccin (Shingrix®) aan patiënten die voor een beoogde duur van ≥ 3 maanden behandeld worden met een JAK-remmer.

Let op: in Nederland wordt dit herpes zoster vaccin tot op heden (maart 2024) niet vergoed voor deze indicatie.

- Inventariseer eventuele geplande/benodigde vaccinaties met een (verzwakt) levend vaccin in de toekomst en adviseer pneumokokkenvaccinatie en jaarlijkse influenzavaccinatie conform LCI-richtlijn: Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen.

- Adviseer bij verbetering van het eczeem de topicale steroïden geleidelijk af te bouwen en niet abrupt te staken.

- Geef algemene adviezen over zonbescherming vanwege verhoogde kans op huidmaligniteiten bij immuunsuppressie.

- Adviseer vrouwen die zwanger kunnen worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot tenminste 1 week na de laatste dosis. Een zwangerschap moet vóór start en bij alle controlemomenten anamnestic worden uitgesloten, bij twijfel wordt een zwangerschapstest aanbevolen.

Tijdens de behandeling adviseert de werkgroep als volgt:

- Anamnese: neem een anamnese af gericht op klachten passend bij of een voorgeschiedenis van maligniteit (inclusief de huid), recente cardiovasculaire events, actieve infecties, herpesinfecties, spierklachten, acne en (actieve) kinderwens.

- Lichamelijk onderzoek:

- Beoordeel de ernst van AA middels SALT

- Wees bij het lichamelijk onderzoek alert op huidmaligniteiten inclusief cutaan T cellymfoom (in het bijzonder in het geval van erythrodermie, late onset eczeem zonder atopische constitutie, forse aanhoudende exacerbatie, en/of therapieresistentie), en aanwezigheid van secundaire infecties, herpes simplex/zoster infectie, en acne.

- Aanvullend onderzoek: Laboratoriumonderzoek conform tabel Aanbevolen laboratoriumcontroles (baricitinib en ritlecitinib).

- Een zwangerschap moet vóór start en bij alle controlemomenten anamnestic worden uitgesloten, bij twijfel wordt een zwangerschapstest aanbevolen.

- Overweeg laagdrempelig om de dosis te verlagen of de behandeling te onderbreken bij het optreden van bijwerkingen (bijv. (ernstige) infecties, laboratorium afwijkingen) of comorbiditeiten (bijv. maligniteiten, cardiovasculaire events).

Na de behandeling adviseert de werkgroep als volgt:

- Monitor de ziekteactiviteit, bijwerkingen en behandelwensen van patiënt, en pas hier toekomstige therapie op aan.

- Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot tenminste 1 week na de laatste dosis.

Screening baricitinib en ritlecitinib

In de praktijk wordt door de richtlijnwerkgroep voor alle JAK-remmers dezelfde screening en onderzoeken ter monitoring van de behandeling aanbevolen. Screening voorafgaand aan een behandeling betreft een volledig bloedbeeld, leukocyten differentiatie, nierfunctie, leverfunctie, en lipidspectrum. Bepalen van de creatinekinase(CK)-waarde is op indicatie. Infectiescreening op HIV, hepatitis B en C en tuberculose is aan te raden voordat de therapie wordt gestart, al dan niet kan besloten worden tot laboratoriumonderzoek (voor tuberculosescreening bestaat een vast algoritme, zie tabel 5 voor meer informatie). Een zwangerschap moet bij alle controle momenten anamnestic worden uitgesloten, bij twijfel wordt een zwangerschapstest aanbevolen.

De behandeling mag niet gestart worden bij patiënten met een absolute lymfocytentelling van minder dan $0,5 \times 10^9/L$, een absolute neutrofielentelling van minder dan $1 \times 10^9/L$, of met een

hemoglobine waarde van minder dan 5 mmol/L. De behandeling kan worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn.

Laboratoriumcontroles bij baricitinib en ritlecitinib

Zie tabel 'Aanbevolen laboratoriumcontroles' voor adviezen en afkapwaarden.

Tabel Aanbevolen laboratoriumcontroles (baricitinib en ritlecitinib)

Parameter	Bij intake	Bij 4 weken	Bij 12-16 weken	Tijdens onderhoudsdosering (elke 3-6 maanden)
Bloedonderzoek				
• Hb, leukocyten met differentiatie, trombocyten	x	x	x	x
• ALAT	x	x	x	x
• Serum kreatinine (eGFR)	x	x	x	x
• CK	(x)	(x)	(x)	(x)
• Cholesterol (HDL, LDL en totaal) en triglyceriden	x		x	Jaarlijks
Hiv*	x			
HBV/HCV*	x			
Zwangerschap**	x	x	x	x
TBC screening***	x			

Grenswaarden:

Hemoglobine <5 mmol/L → de behandeling moet worden onderbroken en mag worden hervat als het boven deze waarde is teruggekeerd.

Absoluut lymfocyten aantal <0,5 x 10⁹/L → de behandeling moet worden onderbroken en mag worden hervat als het boven deze waarde is teruggekeerd.

Absoluut neutrofielen aantal <1 x 10⁹/L de behandeling moet worden onderbroken en mag worden hervat als het boven deze waarde is teruggekeerd.

Leukocyten <3,0 x 10⁹/L. → de behandeling moet worden onderbroken en mag worden hervat als het boven deze waarde is teruggekeerd.

Trombocyten <50 x 10⁹/L. → de behandeling moet worden onderbroken en mag worden hervat als het boven deze waarde is teruggekeerd, streef naar >100 x 10⁹/L. Bij 2x trombocyten tussen de 50-100 x 10⁹/L: overweeg ook te onderbreken.

ALAT ≥3 x de bovengrens van normaalwaarde → overleg/verwijzen MDL-arts.

Cholesterol en triglyceriden → indien van toepassing verwijs naar de huisarts bij afwijkingen.

Serum kreatinine >130% boven de uitgangswaarde van de patiënt → intensivering frequentie van controles en evt. aanpassing van de dosering.

CK >5 x bovengrens van normaalwaarde → (sport)anamnese uitvragen, opnieuw controle binnen een week, indien persisterend overleg met reumatoloog. Waarden met een klinische consequenties zijn een veelvoud hiervan, waarbij >10.000 vaak pas sprake kan zijn van rhabdomyolyse of myositis. Een verhoogd CK behoeft maar zelden tot staken van de medicatie te leiden.

(X) = op indicatie (spierzwakte, spierstijfheid, verminderde inspanningstolerantie, snel optredende spierpijn met spierkrampen na inspanning, roodbruine urine, verwardheid).

*Screenen middels serologie; bij recente test (<6 maanden) dient de indicatie ingeschat te worden door het uitvragen van het risico op deze infecties.

**Anamnestic uitsluiten en bij twijfel testen middels zwangerschapstest.

***Zie FMS-richtlijn Tuberculosescreening voorafgaande aan immunosuppressieve medicatie.

Speciale overwegingen baricitinib en ritlecitinib

Voor starten van de behandeling

- **Infecties:** de behandeling mag niet worden gestart wanneer een patiënt een ernstige actieve infectie heeft.
- **Latente tuberculose:** patiënten moeten vóór instelling van therapie op tuberculose (TBC) worden gescreend. De behandeling mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve TBC. Bij patiënten met niet eerder behandelde, latente TBC moet anti-TBC-therapie vóór de start van de behandeling worden gegeven. Hierin wijkt de werkgroep af van de SmPC (Litfulo en Olumiant EPAR – Product information, 2023), welke dit ter overweging laat.
- **Vaccinaties:**
Vóór start behandeling wordt geadviseerd toekomstige reisplannen waarvoor vaccinaties nodig zijn in kaart te brengen en te zorgen voor een goede vaccinatiestatus.

Geïnactiveerde/dode/niet-levende vaccins

Deze vaccins kunnen in het algemeen zonder problemen worden gegeven; de respons op vaccinaties kan echter verminderd zijn.

- Het wordt aanbevolen om geïnactiveerde vaccins bij voorkeur 2 weken voorafgaand aan de start van systemische therapie te geven. Als patiënten reeds systemische immunosuppressieve therapie krijgen zou een geïnactiveerd vaccin moeten worden gegeven zonder onderbreking van de behandeling. [Wagner et al., 2019]
- Het wordt aanbevolen om het recombinante herpes zoster vaccin (Shingrix®) voor te schrijven aan patiënten die voor een beoogde duur van ≥ 3 maanden behandeld worden, vóór de start met een JAK-remmer (idealerweise 2 vaccinaties voor start behandeling, waarbij tussen de laatste vaccinatie en start 2 weken zit). In de praktijk zal de 2^{de} vaccinatie vaak tijdens de behandeling plaatsvinden, om onnodig uitstellen van de behandeling te voorkomen. [NVDV-standpunt recombinant zoster vaccin] Let op: in Nederland wordt dit herpes zoster vaccin (nog) niet vergoed voor deze indicatie.
- Adviseer pneumokokkenvaccinatie (eerst PCV13 gevolgd door PPV23 na ≥ 2 maanden, meestal tijdens behandeling met JAK-remmer; PPV23-booster herhalen elke 5 jaar) en jaarlijkse influenzavaccinatie conform LCI-richtlijn: [Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen](#).

Levende en levende verzwakte vaccins

Deze vaccins worden niet aanbevolen tijdens of vlak voor start van baricitinib of ritlecitinib. Er zijn geen data beschikbaar over de veiligheid en respons op deze vaccins bij baricitinib of ritlecitinib gebruik. Verwijs hiervoor bij voorkeur naar een gespecialiseerd vaccinatiecentrum met ervaring m.b.t. vaccinatie bij patiënten die immuun-modulerende middelen gebruiken.

- Het is aanbevolen om patiënten te vaccineren met levende en levende verzwakte immunisaties in overeenstemming met de huidige vaccinatierichtlijnen minstens 4 weken voorafgaand aan de start van de behandeling. [ACR, 2022]
- In het geval van noodzakelijke indicatie tijdens behandeling, wordt aangeraden baricitinib of ritlecitinib minstens 1 week te onderbreken alvorens het toedienen van (verzwakt) levende vaccins. Na vaccinatie met een levend (verzwakt) vaccin moet minstens 4 weken gewacht worden met (her)start baricitinib of ritlecitinib. [ACR, 2022]

Tijdens de behandeling

- **Infecties:** bij patiënten met chronische of recidiverende infecties dient dosisaanpassing of staken overwogen te worden. De behandeling mag worden hervat wanneer de behandeling onder controle is.
- **Herpes-zosterinfectie:** de incidentie van herpes-zostervirus reactivatie bij patiënten op een JAK-remmer is verhoogd. Het is daarom belangrijk patiënten te instrueren over symptomen die passen bij een reactivatie, zodat de patiënt vroegtijdig contact op kan nemen met de behandelaar. Wij adviseren tijdelijke onderbreking van de behandeling, tot er duidelijk herstel optreedt en er geen uitbreiding van huidlaesies meer is. Vaccinatie tegen herpes zoster voorafgaand aan de start met een JAK-remmer wordt aanbevolen. Let op: in Nederland wordt dit herpes-zostervaccin momenteel niet vergoed.
- **Herpes-simplexinfectie:** bij het gebruik van JAK-remmers bestaat er een verhoogde incidentie van reactivering van het herpes-simplexvirus. Omdat een herpes-simplexinfectie ernstiger kan verlopen tijdens het gebruik van een JAK-remmer is het te overwegen, afhankelijk van de ernst, om tijdelijk te stoppen met de JAK-remmer. De richtlijnwerkgroep adviseert zo nodig gedurende een aantal dagen te stoppen, tot er duidelijk herstel optreedt en er geen uitbreiding van huidlaesies meer is (vaak is dat 1 week). (NTvDV. 2023 januari) Bij patiënten met frequent recidiverende herpes-simplexinfecties kan een onderhoudsbehandeling met valaciclovir overwogen worden.

Maligniteit

Er zijn onvoldoende gegevens in de AA-populatie om specifieke uitspraken te doen over het risico op maligniteiten als gevolg van behandeling met een JAK-remmer. Hoewel gegevens uit fase 3 klinische onderzoeken naar systemische behandelingen voor AA geen signalen laten zien van verhoogde incidentie hebben deze studies onvoldoende follow-up tijd en zijn ze niet geschikt om veranderingen in de incidentie van kanker op te sporen. (Adam, 2023) Het risico op maligniteiten, waaronder lymfoom, is bij patiënten met reumatoïde artritis, die met een JAK-remmer werden behandeld, verhoogd.

- Start géén JAK-remmer bij patiënten met een actieve maligniteit.
- De risico's en voordelen van baricitinib/ritlecitinib behandeling dienen overwogen te worden voor het starten van de behandeling bij patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis (anders dan non-melanoma skin cancer (NMSC)). (Olumiant en Litfulo: EPAR – Product information, 2023) JAK-remmers dienen in deze situatie alleen te worden gebruikt als er géén geschikte behandelalternatieven beschikbaar zijn. Overleg bij patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis waarvoor nog follow-up, met de desbetreffende behandelaar voorafgaande aan start met een JAK-remmer. Bij het ontwikkelen van een maligniteit tijdens de behandeling adviseert de richtlijnwerkgroep, op basis van expert opinion, de behandeling te onderbreken en te overleggen met een aangewezen specialist.
- Wees bij het lichamelijk onderzoek (voor en tijdens de behandeling) alert op huidmaligniteiten inclusief cutaan T-cellymfoom (in het bijzonder in het geval van erythrodermie, late onset eczeem zonder atopische constitutie, forse aanhoudende exacerbatie en/of therapieresistentie).

Zwangerschap, lactatie en kinderwens baricitinib (Olumiant: EPAR – Product information, 2023)

- **Zwangerschap:** de JAK/STAT-route blijkt een rol te spelen bij celadhesie en celpolariteit wat van invloed kan zijn op de vroegembryonale ontwikkeling. Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van baricitinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Bij ratten en konijnen was baricitinib teratogeen. De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat baricitinib in hogere doseringen een ongunstig effect kan hebben op de botontwikkeling in utero. Baricitinib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens 1 week (de richtlijnwerkgroep wijkt hiervan af en adviseert 4 weken (Adam 2023; gelijk met de andere JAK-remmers)) na de laatste dosis. Als een patiënt tijdens het gebruik van baricitinib zwanger wordt, moeten de ouders worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.
- **Lactatie:** het is niet bekend of baricitinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat baricitinib in melk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en baricitinib dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.
- **Kinderwens:** onderzoeken bij dieren duiden erop dat behandeling met baricitinib het potentieel heeft om de vruchtbaarheid van vrouwen tijdens de behandeling te verlagen, maar er was bij mannelijke dieren was er geen effect op de spermatogenese. Niet onderzocht bij mensen.

Zwangerschap, lactatie en kinderwens ritlecitinib (Litfulo: EPAR – Product information, 2023)

- **Zwangerschap:** de JAK/STAT-route blijkt een rol te spelen bij celadhesie en celpolariteit wat van invloed kan zijn op de vroegembryonale ontwikkeling. Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van ritlecitinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Bij ratten en konijnen was ritlecitinib teratogeen in hoge doses. Ritlecitinib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens 1 maand na de laatste dosis. Als een patiënt tijdens het gebruik van ritlecitinib zwanger wordt, moeten de ouders worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.
- **Lactatie:** het is niet bekend of ritlecitinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat ritlecitinib in melk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en ritlecitinib dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.
- **Kinderwens:** het effect van ritlecitinib op de vruchtbaarheid van de mens is niet geëvalueerd. Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid van ratten bij klinisch relevante blootstellingen.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Patiënten hebben mogelijk baat bij medicamenteuze behandeling van AA in verband met de vaak hoge ziektelast. Deze ziektelast omvat onder andere de mogelijke onzekerheid die de ziekte met zich meebrengt en de verdere psychologische gevolgen die door patiënten kan worden ervaren. Een effectieve behandeling van de haarziekte waarbij de hergroei van haar (grotendeels) hersteld wordt kan deze ziektelast doen afnemen. Bij het toepassen van medicamenteuze behandeling dient de patiënt te worden ingelicht over de mogelijke bijwerkingen van de verschillende geneesmiddelen. Daarnaast is het ook van belang om de patiënt juist voor te lichten over het mogelijk onvoorspelbare beloop tijdens en na de behandeling. Ook bij een goed effect van de ingestelde behandeling kunnen er later in het ziektebeloop redenen zijn om de behandeling te staken, zoals bijwerkingen of een zwangerschapswens. Dan is de kans groot dat de alopecia terugkeert. Ten slotte dienen patiënten met een reeds lange stabiele ziekte duur te worden geïnformeerd dat dit een slechtere prognose geeft, ondanks eventuele behandeling. Een passend behandelplan dient in samenspraak met de patiënt te worden opgesteld en aan te sluiten bij het behandel doel van de patiënt. Daarbij is het belangrijk om te realiseren dat naarmate de tijd verstrijkt, het behandel doel kan veranderen.

Onderbouwing

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd. Voor de onderzoeksvraag is de volgende PICO opgesteld:

- P Volwassenen met alopecia areata
- I Lokale therapieën, intralesionale therapieën, systemische therapieën (zie onderstaand)
- C Andere behandeling, geen behandeling, placebo
- O Zie uitkomstmaten

Lokale therapieën: corticosteroïden, tacrolimus, topische minoxidil, vitamine D-preparaten, diphencyprone, ditranol, prostaglandine analogen, topische JAK-remmers, UV-kam.

Intralesionale therapieën: triamcinolonacetonide injecties, platelet rich plasma (PRP).

Systemische therapieën: triamcinolonacetonide i.m., prednisolon, dimethylfumaraat, methotrexaat, ciclosporine, mycophenolaatmofetil/mycophenolzuur, azathioprine, ezetimib/simvastatine, baricitinib, ritlecitinib, dupilumab, dexamethason minipulse.

Uitkomstmaten

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt in volgorde van prioriteit:

Cruciaal

- Hergroei van haar (SALT score, foto's, beoordeling door arts)

Belangrijk

- Veiligheid (o.a. serious adverse events (ziekenhuis opname, mortaliteit), andere bijwerkingen)
- Kwaliteit van leven (QOL)
- Patiënttevredenheid
- Relapse na staken
- Patient global assessment
- Investigator global assessment
- Drug survival

Er werd een systematische zoekstrategie uitgevoerd in de elektronische database Medline. De zoekstrategie is toegevoegd in bijlage X.

Zoeken en selecteren

Studies werden geïncludeerd wanneer deze overeenkwamen met de elementen van de PICO en aan de volgende in- en exclusiecriteria voldeden:

Inclusiecriteria

- Vergelijkend onderzoek (n>30)
- Uitkomstmaten worden gemeten na tenminste 3 maanden, maar bij voorkeur na 6 maanden of 1 jaar
- Controlegroep: placebo, andere behandeling of geen behandeling (kanttekening: natuurlijk beloop)
- Een patiënt mag diens eigen controle zijn (ook wel beschreven als 'half head')
- Niet vergelijkend onderzoek wordt op hoofdlijnen beschreven als er geen RCT's zijn, geen analyse middels GRADE.

Exclusiecriteria

- Interventies die niet in Nederland beschikbaar zijn of weinig toegepast worden: tofacitinib, brepocitinib en CTP-543
- Studies waarin verschillende dosis of behandel frequenties zijn onderzocht (zonder controle groep)
- Studies waarbij behandeling van alopecia areata in aanwezigheid van een comorbiditeit onderzocht werd.

Resultaten

Er werden in totaal 112 studies geïncludeerd op basis van beoordeling van titel en abstract. Uiteindelijk zijn er na full text screening 94 studies geëxcludeerd. Specifieke redenen voor exclusie zijn benoemd in de tabel in bijlage X.

Beschrijving van de studies

De zoekactie identificeerde 2 systematic reviews (44 studies), 15 RCT's en 1 observationele studie.

Gupta et al. (2019-2) voerden een systematic review met netwerk meta-analyse uit naar verschillende lokale en intralesionale (mono)therapieën. In totaal werden er 38 studies geïncludeerd waarvan 11 over patiënten met milde AA (<3 aangedane plekken) en 27 over patiënten met ernstige AA (>50% haarverlies). Een minimum van 2 studies werd gehanteerd om een vergelijking te kunnen analyseren. Case reports, single-arm studies en studies naar combinatietherapieën werden geëxcludeerd. Voor de netwerk meta-analyse werd gebruik gemaakt van directe en indirecte vergelijkingen. Daarbij werd gekeken naar de risk of bias en er werd een inconsistentie analyse en een GRADE analyse gedaan.

Alam et al. (2019) voerden een RCT zonder blinding uit onder 100 patiënten tussen de 12 en 65 jaar die zich presenteerden met alopecia areata met <50% haarverlies van de scalp (exclusie van patiënten die ook op andere plekken haarverlies hadden). De patiënten werden gerandomiseerd in de combinatietherapie van mometason 0.1% crème + calcipotriol 0.005% zalf groep (N=50) of de mometason monotherapie groep.

Ghandi et al. (2021) voerden een RCT zonder blinding uit onder 50 volwassen patiënten met alopecia areata met ≥25% haarverlies van de scalp en ≥3 maanden niet waren behandeld met een ander medicijn. De patiënten werden gerandomiseerd in de diphencyprone (DPCP) groep (wekelijks een toenemende dosis totdat een milde dermatitis optrad, vervolgens werd deze concentratie voor 6 maanden gecontinueerd) of de DPCP + ditranol groep (concentratie 0.5% 48 uur na DPCP applicatie en vervolgens de 4 dagen daaropvolgend, de duur en concentratie werd langzaam opgehoogd tot respectievelijk 1 uur en 1%).

Molinelli et al. (2020) voerden een observationele studie uit onder 35 volwassen patiënten met AA met 10-75% haarverlies. De patiënten kregen rechts en links behandeling met aan de ene zijde calcipotriol 0,005% en aan de andere zijde clobetasol 0,05% beide 2 maal daags voor 12 weken. Van week 13 tot 24 was het mogelijk om naar wens van de patiënt de therapie te continueren.

Bhat et al. (2021) voerden een RCT zonder blinding uit onder 50 patiënten met AA met <40% haarverlies. De patiënten werden behandeld middels latanoprost of betamethason beide 2dd gedurende 16 weken.

Ustuner et al. (2017) voerden een RCT zonder blinding uit onder 89 patiënten tussen de 16 en 51 jaar die zich presenteerden met alopecia areata <3 jaar met <50% haarverlies (1-6 plekken met haarverlies van max. 3cm in diameter, of AA subtotalis <50% haarverlies van de scalp of baardregio). De plekken met haarverlies (n=231) van de patiënten (n=83) werden gerandomiseerd in een van de triamcinolonacetonide intralesionaal (TCA) groepen of de saline (placebo) groep. TCA 40mg/ml werd verdund als volgt: TCA1 (1/4), TCA2 (1/8), TCA3 (1/12).

Kuldeep et al (2011) voerden een RCT zonder blinding uit onder 105 (analyse van 78) patiënten tussen de 10 en 50 jaar die zich presenteerden met alopecia areata. De patiënten werden gerandomiseerd in de betamethason foam 0,1% 2dd groep, de tacrolimus zalf 0,1% 2dd groep of de triamcinolonacetonide intralesionaal 10 mg/ml elke 3 weken groep, allen voor 12 weken.

Rajan et al. (2021) voerden een RCT zonder blinding uit onder 105 patiënten vanaf 12 jaar die zich presenteerden met alopecia areata met <50% haarverlies van de scalp. De plekken met haarverlies (n=168) van de patiënten (n=105) werden gerandomiseerd in een van de triamcinolonacetonide intralesionaal (TCA) groepen (10mg/ml, 5mg/ml of 2.5mg/ml) of de saline (placebo) groep.

Meznerics et al. (2022) voerden een systematic review en meta-analyse uit naar behandeling van AA middels plaatjesrijkplasma (PRP). Deze behandeling werd vergeleken met TCA en placebo. In totaal werden er 6 studies geïnccludeerd. Hiervan werden 4 studies geïnccludeerd in de meta-analyse.

King et al. (2022) voerden 2 randomized placebo-controlled trials uit onder 1200 volwassen patiënten die zich presenteerden met alopecia areata (huidige episode >6 maanden en ≤8jaar) in één adaptieve fase II/III studie (BRAVE-AA1, n=654) en één fase III-studie (BRAVE-AA2, N=546). De resultaten werden gezamenlijk gepubliceerd in één publicatie. De patiënten werden gerandomiseerd in een baricitinib (2mg 1dd of 4mg 1dd voor 36 weken) of de placebogroep.

Winnette et al. (2022) en King et al. (2021) voerden een randomized placebo-controlled phase 2a studie uit onder 95 volwassen patiënten die zich presenteerden met alopecia areata (huidige episode ≤7 jaar) met ≥50% haarverlies van de scalp. De patiënten werden gerandomiseerd in de ritlicitinib (200mg 1dd voor 4 weken gevolgd door 50mg 1dd voor 20 weken) of de placebogroep.

Asilian et al. (2020) voerden een randomized placebo-controlled studie uit onder 36 patiënten (16-60 jaar) met alopecia areata met ≥50% haarverlies van de scalp en ≥6 maanden niet reagerend op lokale en systemische therapie. De patiënten werden gerandomiseerd in betamethason pulse groep (oraal, 0.5mg in doseringen van 1mg 1x/week voor 6 maanden), methotrexaat groep (2.5mg 2 tabletten 3dd 1x/week voor 6 maanden) of de combinatie van bethamethason en methotrexaat (respectievelijk, pulse-therapie 0.5mg in doseringen van 1mg 1x/week voor 6 maanden en 2.5mg 2 tabletten 3dd 1x/week voor 6 maanden).

Guttman-Yassky et al. (2021) voerden een fase 2a randomized clinical trial uit onder 60 volwassen patiënten die zich presenteerden met haarverlies van de scalp. Een van de inclusie criteria voor deze studie was dat 1/3 van de studiestudiepopulatie constitutioneel eczeem (CE) of een voorgeschiedenis van constitutioneel eczeem moest hebben. De patiënten werden gerandomiseerd in de dupilumab (sc 300mg 1x/week voor 6 maanden) of de placebo groep (voor 6 maanden). Na deze periode werden beide groepen behandeld met dupilumab voor 6 maanden. Wai Yun Lai et al. (2019, 2021) voerden een single center randomized placebo-controlled trial uit onder 36 volwassen patiënten die zich presenteerde met ≥20% haarverlies van de scalp. De patiënten werden gerandomiseerd in de cyclosporine (4mg/kg/dag voor 3 maanden) of de placebo groep (3 maanden). De uitkomstmaten van deze studies werden gepresenteerd in 2 losse artikelen.

Gupta et al. (2019-1) voerden een RCT uit onder 50 volwassen patiënten die zich presenteerden met >10% haarverlies van de scalp. De patiënten werden gerandomiseerd in wekelijks azathioprine pulse groep (oraal, 300mg 1x/week voor 4 maanden of totdat het haar compleet was terug gegroeid) of betamethason pulse groep (oraal, 5mg 1dd voor 2 opvolgende dagen per week voor 4 maanden of totdat het haar compleet was terug gegroeid).

Kurosawa et al. (2006) voerden een RCT zonder blinding uit onder 89 patiënten (16-63 jaar) met alopecia waaronder 51 patiënten ≥1 kale plekken hadden en 38 patiënten AA totalis/universalis hadden. De patiënten werden gerandomiseerd in de orale dexamethason groep

(0.5mg/dag voor 6 maanden), de intramusculaire triamcinolonacetonide groep (imTA, 40mg 1x/maand voor 6 maanden, daarna 40mg 1/1,5maand voor 12 maanden) of de prednison pulsetherapie groep (80mg voor 3 opvolgende dagen eens per 3 maanden voor 6 maanden).

Risk of bias

Alle studies zijn onderzocht op het risico op bias. Hieronder zijn bondig de resultaten beschreven. De volledige beoordeling is beschreven in bijlage X.

De systematic review met netwerk meta-analyse van Gupta et al. (2019-2) is van lage kwaliteit. In de analyse werd niet gekeken naar terugkeer van de ziekte, terwijl dit bij AA juist een belangrijke parameter is. Daarnaast was er sprake van een hoge heterogeniteit binnen de studies, waardoor het onzeker is of de studies per vergelijking, maar zeker binnen een netwerk meta-analyse met elkaar vergeleken mogen worden. De resultaten werden opgesplitst in milde en matig-ernstige ziekte, maar sommige studies includeerden beide. De resultaten dienen daarom met gepaste voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Verder is de studie zeer volledig in het beschrijven van de geïnccludeerde studies en de daar bijhorende risk of bias en GRADE analyses.

De RCT van Alam et al. (2019) is van matige kwaliteit. Er is geen placebogroep opgenomen in de studie. Er is geen blinding toegepast op patiënten, personeel en onderzoekers. Echter verwachten we niet dat dit effect heeft op de uitkomstmaten. Daarnaast is er geen studieprotocol beschikbaar en is het aantal patiënten dat geanalyseerd is niet duidelijk op te maken uit het artikel.

De RCT van Ghandi et al. (2021) is van matige kwaliteit. Er is geen placebogroep opgenomen in de studie. Er is geen blinding toegepast op patiënten, personeel en onderzoekers. Echter verwachten we niet dat dit effect heeft op de uitkomstmaten. Daarnaast is er geen studieprotocol beschikbaar.

De observationale studie van Molinell et al. (2020) is van lage kwaliteit. Er is geen placebogroep opgenomen en het betreft een intrasubject design, wat betekent dat er op dezelfde scalp meerdere therapieën zijn toegepast.

De RCT van Bhat et al. (2021) is van matige kwaliteit. Er is geen placebogroep opgenomen in de studie. De geïnccludeerde patiënten zijn onduidelijk beschreven.

De RCT van Ustuner et al. (2017) is van redelijke kwaliteit. Er is een placebogroep opgenomen in de studie. De randomisatie is juist uitgevoerd. De patiënten die uitvielen tijdens de studie zijn niet duidelijk beschreven en er is geen studieprotocol beschikbaar.

De RCT van Kuldeep et al (2011) is van lage tot matige kwaliteit. Er is geen placebogroep opgenomen in de studie. Er was sprake van een hoge uitval in de studie van 28,35%, maar deze uitval wordt niet nader toegelicht. Daarbij wordt de ernst van de alopecia areata van de groep gepresenteerd als geheel, maar is het niet zeker of deze verdeling ook van toepassing is op de geanalyseerde groep patiënten.

De RCT van Rajan et al. (2021) is van redelijke kwaliteit. Er is een placebogroep opgenomen in de studie. De randomisatie is juist uitgevoerd. Er was sprake van een hoge uitval in de studie van 28,58%. Er is geen studieprotocol beschikbaar.

De systematic review met meta-analyse van Meznerics et al. (2022) is van matig tot redelijke kwaliteit. Er is gekozen om alleen RCT's te includeren wat de studieresultaten sterker maakt. Er was wel sprake van een hoge heterogeniteit binnen de studies, waardoor het onzeker is of de studies binnen een meta-analyse met elkaar vergeleken mogen worden.

De RCT van King et al. (2022) is van zeer goede kwaliteit. Er is een placebogroep opgenomen in de studie. De randomisatie is goed uitgevoerd. Zowel de patiënten als de onderzoekers werden geblindeerd. De sample is representatief voor de populatie.

De RCT beschreven door Winnette et al. (2022) en King et al. (2020) is van goede kwaliteit. Er is een placebogroep opgenomen in de studie. Zowel de patiënten als het personeel werden geblindeerd. Het is niet duidelijk of ook de onderzoekers geblindeerd waren.

De RCT van Asilian et al. (2020) is van matig tot redelijke kwaliteit. Er is geen placebogroep opgenomen in de studie. De randomisatie is goed uitgevoerd en de patiënten werden geblindeerd. Echter is er onvoldoende informatie over de blinding van personeel en de onderzoekers beschikbaar. Daarnaast is het studieprotocol ook niet beschikbaar.

De RCT van Guttman-Yassky et al. (2021) is van redelijke kwaliteit. Er is een placebogroep opgenomen in de studie. De patiënten, het personeel en de onderzoekers waren geblindeerd. Het is echter onduidelijk of de sample, waarin werd gestreefd dat 1/3 van de steekproef CE of

een voorgeschiedenis met CE had, representatief is.

De RCT van Wai Yun Lai et al. (2019, 2021) is van goede kwaliteit. Er is een placebogroep opgenomen in de studie. Zowel de patiënten als de onderzoekers waren geblindeerd en het studieprotocol komt overeen met de gerapporteerde resultaten.

De RCT van Gupta et al. (2019-1) is van matig tot redelijke kwaliteit. Er is geen placebogroep opgenomen in de studie. De randomisatie is goed uitgevoerd, echter waren de patiënten, het personeel en de onderzoekers niet geblindeerd. We verwachten echter niet dat dit een groot effect heeft op de uitkomstmaten. Er was een dropout rate van 18% wat mogelijk leidt tot attrition bias.

De RCT van Kurosawa et al. (2006) is van matige kwaliteit. Er is geen placebogroep opgenomen in de studie. Er vond geen blinding plaats, maar we verwachten niet dat dit effect heeft op de uitkomsten. Er is geen studieprotocol beschikbaar. In de verschillende groepen was de verhouding tussen patiënten met ≥ 2 AA plekken en AA universalis/totalis verschillend, waardoor de resultaten moeilijker de interpreteren zijn.

Beschrijving van de resultaten

Gezien de uiteenlopende inclusie van studies naar verschillende therapieën, is in de tabel hieronder 'Overzicht samenvatting resultaten' een beknopte uiteenzetting van de geïnccludeerde studies en diens resultaten beschreven. Voor de interpretatie van deze resultaten is ook de GRADE bewijskracht in de tabel opgenomen. Onder de tabel worden alle resultaten uitgebreid beschreven.

De werkgroep heeft haarverlies van $<50\%$ gedefinieerd als milde alopecia areata en $\geq 50\%$ als ernstige alopecia areata.

1 *Tabel Overzicht samenvatting resultaten*

Vergelijking	Ernst AA in studiepopulatie	N	Uitkomsten	GRADE bewijskracht
DPCP vs. placebo <i>Gupta, 2019-2</i>	Mild – ernstig	79 885	Bij milde AA: OR (95%BI), 2,35 (0,76-7,21), p=0,14 Bij ernstige AA: OR (95%BI), 48,36 (20,93-111,76), p<0,001	Laag
Topicale corticosteroïden vs. placebo <i>Gupta, 2019-2</i>	Mild – ernstig	134 232	Bij milde AA: OR (95%BI), 6,17 (1,19-32,10), p=0,03 Bij ernstige AA: OR (95%BI), 8,13 (1,62-40,83), p=0,01	Laag
Topicale minoxidil vs. placebo <i>Gupta 2019-2</i>	Mild – ernstig	80 195	Bij milde AA: OR (95%BI), 6,40 (0,09-468,65), p=0,40 Bij ernstige AA: OR (95%BI), 14,69 (2,21-97,78), p<0,001	Laag
Topicale minoxidil vs. latanoprost <i>Gupta 2019-2</i>	Mild	40	OR (95%BI), 0,29 (0,08-1,06), p=0,06)	Zeer laag
Bimatoprost vs. topicale corticosteroïden <i>Gupta 2019-2</i>	Mild	60	OR (95%BI), 3,82 (1,15-12,71), p=0,03	Laag
Latanoprost vs. placebo <i>Gupta 2019-2</i>	Mild	40	OR (95%BI), 18,38 (0,96-352,57), p=0,05	Laag
Latanoprost vs. betamethason (topicaal) <i>Bhat 2021</i>	Mild	50	De mate van hergroei van haar na 16 weken was lager in de latanoprost groep dan in de betamethason groep (median 11,1, IQR 0-99,1 en 100, IQR 13,6-100, p=0,02). Significant minder patiënten in de latanoprost groep hadden een complete respons ten opzichte van de betamethason groep (6 (24%) vs. 14 (56%), p=0,02).	Zeer laag
DPCP (D) vs. DPCP + ditranol (D/A) <i>Ghandi 2021</i>	Mild – ernstig	50	Complete hergroei van haar werd gezien bij 3 patiënten van elke groep (18,75% in de D groep, 15,79% in de D/A groep). In 25% en 31% van groep D en 21% en 47% in groep D/A hadden respectievelijk >75% en >50% hergroei van haar (p=0,696).	Laag
Calcipotriol 0,005% vs. clobetasol 0,05% <i>Molinelli 2020</i>	Mild	35	Na 24 weken werd er complete hergroei van haar geobserveerd bij 69% van de patiënten in de calcipotriol groep en 63% in de clobetasol groep.	Zeer laag
Combinatietherapie met mometason 0.01% crème + calcipotriol 0.005% zalf vs mometason 0.01% crème monotherapie <i>Alam 2019</i>	Mild	100	Aan het einde van de 24 weken was de gemiddelde SALT score respectievelijk 4,24 en 3,39 percentagepunten gedaald (p<0,001).	Laag
Plaatsjesrijik plasma intralesionaal (single- en double-spin) vs. triamcinolonacetonide intralesionaal 5-10 mg/ml (3-5 sessies met een interval van 2-4 weken) <i>Meznerics 2020</i>	Mild	102	Voor de meta-analyse werd gebruik gemaakt van de data over de effectiviteit na 12 weken. De gepoolde mean differences laten geen significant verschil zien in de SALT score gerapporteerd in de TCA en PRP groepen (MD= -2,04, 95%BI -4,72-0,65, I2=80%, p=0,14).	Redelijk
Triamcinolonacetonide intralesionaal 3.33 mg/ml of 5 mg/ml of 10 mg/ml 0.1ml per cm ² , maximaal 3ml (elke 4 weken, max 6 maanden) vs placebo <i>Ustuner 2017</i>	Mild	83	Algemeen gezien was het percentage AA plekken waar hergroei van haar werd gezien op 6 maanden significant lager in de placebo groep (0%) dan in de TCA 10mg/ml (97.1%) en TCA 5mg/ml (87.9%) groepen (p<0.01). En niet in de TCA 3.33mg/ml groep (56.3%)	Redelijk

Triamcinolonacetonide intralesionaal 2.5 mg/ml of 5 mg/ml of 10 mg/ml 0.1ml per cm ² (elke 4 weken, voor 3 maanden) vs. placebo <i>Rajan 2021</i>	Mild	105	Op week 12 vertoonden meer dan 50% van de scalp kwadranten een RGS score van 3 of 4 in de 10 mg/ml (66,9%), 5 mg/ml (57,9%) en 2,5 mg/ml (53,7%) groep behalve in de placebo groep (38,8%). De interventiegroepen lieten een positief significant effect zien op de duur van de behandeling ten opzichte van placebo ($p<0.001$) waarbij de interventiegroep voor een kortere duur behandeld hoefde te worden. De interventiegroepen zijn hier onderling niet op vergeleken.	Redelijk
Triamcinolonacetonide intralesionaal 10mg/ml (elke 3 weken voor 12 weken) vs. betamethason (lokaal, 2dd voor 12 weken) vs. tacrolimus 0,1% (2dd voor 12 weken) <i>Kuldeep 2011</i>	Onduidelijk	105	78 patiënten werden uiteindelijk meegenomen in de analyse. Een eerste therapeutische respons werd gezien in de TCA groep op 3 weken (HRG I, $p<0,005$). >75% hergroei van haar werd na 12 weken gezien in de betamethason en de TCA groep, respectievelijk in 12 (42,9%) en 16 (60%) patiënten. In de tacrolimus groep werd na 12 weken geen hergroei van >75% waargenomen ($p<0,0000079$).	Zeer laag
Combinatietherapie van methotrexaat + betamethason pulse-therapie vs. methotrexaat vs. betamethason pulse-therapie <i>Asilian 2020</i>	Ernstig	36	Op 9 maanden was de verbetering van de betamethason pulse-therapie groep 26% (SALT), 3 punten op de VAS score en 1 punt op het fotografische score systeem. In de betamethason en combinatie therapie groepen werd een significante grotere verbetering van de SALT score gezien ten opzichte van de methotrexaat groep. (respectievelijk $p=0.006$, $p<0.001$).	Laag
Dupilumab vs. placebo <i>Guttman-Yassky 2021</i>	Mild – ernstig	60	Op week 24 was het least-squares mean verschil in SALT score -6.3 (95% BI, -14.6 - 1.8) in de placebo groep en in de dupilumab groep was dit 2.3 (95% BI, -3.5 - 8.2) ($p<0.05$). Op 24 weken werd dus een betere uitkomst gezien in de dupilumab groep. Echter werd dit verschil vooral veroorzaakt door de verslechtering die gezien werd in de placebo groep en werd er in de dupilumab groep stabilisatie gezien van het ziektebeeld.	Laag
Wekelijkse azathioprine pulse (WAP) therapie (300mg 1dd voor 2 opvolgende dagen per week voor 5 maanden) vs. betamethason orale pulse-therapie (5mg 1dd voor 2 opvolgende dagen per week voor 5 maanden) <i>Gupta 2019-1</i>	Mild – ernstig	50	Na 4 maanden was het mediane percentage van scalp hergroei van haar en het mediane verschil in SALT score 44.52 en 9.5 (IQR 0-13.5, $p=0.009$) in de WAP groep en 71.43 en 14 (IQR 4-19, $p=0.001$) in de betamethason groep. De toename in de hergroei van haar toonde geen significant verschil tussen beide groepen.	Laag
Ciclosporine (4mg/kg/dag voor 3 maanden) vs. placebo <i>Wai Yun Lai 2019 en 2021</i>	Mild – ernstig	36	In de ciclosporine groep trad bij 31.3% van de patiënten ten minste 50% vermindering in de SALT score op ten opzichte van 6.3% in de placebo groep ($p=0,07$).	Laag
Triamcinolonacetonide intramusculair vs. prednisolon pulse-therapie vs. dexamethason <i>Kurosawa 2006</i>	Mild – ernstig	89	Respons (patiënten met >40% hergroei van haar) op 12 maanden werd gezien in 32/43 patiënten in de TCA i.m. groep (74%), 19/29 patiënten in de prednisolon groep (66%) en 7/19 in de dexamethason groep (37%). De totale respons was statistisch significant hoger in de TCA i.m. groep dan de dexamethason groep ($p<0.02$). Echter in de TCA i.m. groep zaten in verhouding ook meer patiënten met AA multiplex. Relapse (nieuwe of uitbreidende kale plekken) binnen 6 maanden na het staken van de therapie werd gezien in 33% in de prednisolon groep, 46% in de TCA i.m. groep en in 75% in de dexamethason groep. Alleen tussen de prednisolon en de dexamethason groep was dit verschil statistisch significant ($p<0.02$).	Laag

Baricitinib 2 mg of 4 mg vs. placebo <i>King 2022</i>	Ernstig	1200	Het percentage patiënten dat na 36 weken een SALT-score had van $\leq 20\%$ waren in de BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2 respectievelijk 38,8% en 35,9% in de 4 mg baricitinib groep, 22,8% en 19,4% in de 2 mg baricitinib groep en 6,2% en 3,3% in de placebo groep. Het verschil in aantal percentage punten tussen de 4 mg baricitinib groep en de placebogroep was 32,6 in de BRAVE-AA1 studie (95% BI 25,6 – 39,5; $p < 0,001$) en tussen 2 mg baricitinib en placebo 16,6 (95% BI 9,5 – 23,8; $p < 0,001$). In de BRAVE-AA2 studie was dit respectievelijk 32,6 percentage punten (95% BI 25,6-39,6; $p < 0,001$) en 16,1 (95% BI 9,1-23,2; $p < 0,001$).	Hoog
Ritlecitinib vs. placebo <i>King 2023, Winette 2022, King 2021</i>	Ernstig	718 in de fase 2b-3 trial beschreven door <i>King 2023</i>	Na 24 weken werd een SALT-score van ≤ 20 gerapporteerd bij 38 (31%) van de 124 patiënten in de ritlecitinib 200 mg + 50 mg groep, 27 (22%) van de 121 patiënten in de 200 mg + 30 mg groep, 29 (23%) van de 124 patiënten in de 50 mg groep, 17 (14%) van de 119 patiënten in de 30 mg groep, en twee (2%) van de 130 patiënten in de placebogroep. Het verschil in responspercentage op basis van een SALT-score ≤ 20 tussen de placebo en de ritlecitinib 200 mg + 50 mg groep was 29,1% (95% BI 21,2–37,9; $p < 0,0001$), 20,8% (13,7–29,2; $p < 0,0001$) voor de 200 mg + 30 mg groep, 21,9% (14,7–30,2; $p < 0,0001$) voor de 50 mg groep, en 12,8% (6,7–20,4; $p = 0,0002$) voor de 30 mg groep. Het SALT-responspercentage ≤ 20 nam verder toe tot 43% na 48 weken bij patiënten in de ritlecitinib 50 mg groep. 13,4% van de patiënten bereikte een SALT-respons ≤ 10 met 50 mg ritlecitinib vergeleken met 1,5% bij placebo na 24 weken. Het SALT-responspercentage ≤ 10 voor 50 mg ritlecitinib nam verder toe tot 31% na 48 weken.	Hoog

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

Een uitgebreide systematische review (Gupta 2019-2) met netwerk meta-analyse werd gebruikt als basis voor de beschikbare data over lokale therapieën. Enkele losse artikelen die hierin niet geïnccludeerd werden, maar wel uit de zoekresultaten kwamen, zijn hieronder ook opgenomen.

De systematic review met meta-analyse van Gupta et al. (2019-2) onderzocht de effectiviteit van meerdere lokale en intralesionale monotherapieën. De geïnccludeerde literatuur naar intralesionale therapieën is beperkt, daarom is er voor gekozen om deze literatuur inclusief een update van de beschikbare literatuur buiten deze review te bespreken. Noemenswaardig is echter de overkoepelende uitkomst uit de netwerk meta-analyse (met betrekking tot onze PICO); voor milde ziekte bleek therapie middels intralesionale corticosteroïden de hoogste respons te kunnen geven op basis van de SUCRA (78,9%), gevolgd door topicale steroïden (67,9%), prostaglandine analogen (67,1%), en DPCP (63,4%). Voor matig tot ernstige ziekte bleek therapie middels DPCP de hoogste respons te kunnen geven (87,9%), gevolgd door topicale minoxidil (55,5%) en topicale corticosteroïden (50,1%). Hieronder is de tabel weergegeven voor deze resultaten. Gezien er veel indirecte vergelijkingen zijn gebruikt voor de netwerk meta-analyse en er maar een beperkt aantal studies (met tevens een beperkte omvang) zijn geïnccludeerd, moeten deze resultaten zeer voorzichtig geïnterpreteerd worden. 28 (mild: 11, matig-ernstig: 17) van de geïnccludeerde studies komen overeen met de door de werkgroep opgestelde PICO met betrekking tot lokale therapie. Voldoende effectiviteit werd beschouwd als >75% hergroei van haar. Onderstaand is een overzicht weergegeven van alle vergelijkingen inclusief uitkomsten van de meta-analyse.

Tabel Lokale therapie bij matige tot ernstige AA uitkomsten meta-analyse van Gupta et al. (2019-2)

Vergelijking	Odds ratio (95%BI), p-waarde	Aantal patiënten
Topicale minoxidil vs. placebo	14,69 (2,21-97,78), p<0,001	195
Topicale corticosteroïden vs. placebo	8,13 (1,62-40,83), p=0,01	232
DPCP vs. placebo	48,36 (20,93-111,76), p<0,001	885

Tabel Lokale therapie bij milde AA uitkomsten meta-analyse van Gupta et al. (2019-2)

Vergelijking	Odds ratio (95%BI), p-waarde	Aantal patiënten
Topicale minoxidil vs placebo	6,40 (0,09-468,65), p=0,40	80
Topicale corticosteroïden vs. placebo	6,17 (1,19-32,10), p=0,03	134
DPCP vs. placebo	2,35 (0,76-7,21), p=0,14	79
Bimatoprost vs. topicale corticosteroïden	3,82 (1,15-12,71), p=0,03	60
Latanoprost vs. placebo	18,38 (0,96-352,57), p=0,05	40
Latanoprost vs. topicale minoxidil	0,29 (0,08-1,06), p=0,06	40

De onderzoekers hebben ook een analyse gemaakt om de verschillende therapieën te rangschikken. Hieronder zijn de resultaten weergegeven. Van belang om hierbij op te merken is dat niet alle studies geschikt waren voor de analyse en alleen de therapieën die zijn weergegeven, zijn ook daadwerkelijk geanalyseerd. De SUCRA (surface under the curve) is een analyse die de interpretatie van een meta-analyse beter inzichtelijk maakt. Met het cijfer wordt de positie in de rangschikking bepaald. Hoe hoger het cijfer, des te waarschijnlijker dat de behandeling in de top van de rangorde hoort. De PrRank (probability of a treatment to ranking first) toont de waarschijnlijkheid. Gezien er in deze meta-analyse sprake is van veel indirecte vergelijkingen, moeten dit soort resultaten altijd met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Het is echter wel de eerste studie die op deze manier de clinicus meer handvatten probeert aan te reiken.

Tabel Rangschikking van verschillende lokale therapieën voor AA uit Gupta et al. (2019-2)

Treatment	SUCRA ¹	PrRank1 ²	Mean Rank
<i>Matige tot ernstige AA</i>			
DPCP	87.9	50.4	1.8
Laser	77.9	26.9	2.6
Topicale minoxidil	55.5	4.8	4.1
Topicale corticosteroïden	50.1	11.0	3.4
SADBE	49.7	1.9	4.5
Topicale tofacitinib	47.6	5.0	4.7
Placebo	16.2	0.00	6.9
<i>Milde AA</i>			
Intralesionale corticosteroïden	78.9	36.2	2.5
Topicale corticosteroïden	67.9	24.6	3.8
Prostaglandine analogen	67.1	21.9	3.3
DPCP	63.4	22.0	3.6
Topicale minoxidil	61.2	11.1	3.7
SADBE	35.0	3.9	5.5
Calcineurineremmers	12.3	0.6	7.1
Placebo	21.7	0.00	6.5

1. SUCRA: surface under the curve

2. PrRank1: probability of a treatment to ranking first

DPCP monotherapie vs. DPCP en ditranol (bij mild tot matig-ernstige AA)

DPCP als monotherapie (D groep) en in combinatie met ditranol (D/A groep) werd onderzocht in de studie van Ghandi et al. (2021) in 50 patiënten met een SALT ≥ 25 . In de studie zaten zowel kinderen als volwassenen (<10 jaar: 6, 11-30 jaar: 24, >31 jaar: 13). Na zes maanden werd de effectiviteit van de therapie en de bijwerkingen beoordeeld. Complete hergroei van haar werd gezien bij 3 patiënten van elke groep (18,75% in de D groep, 15,79% in de D/A groep). In 25% en 31% van groep D en 21% en 47% in groep D/A hadden respectievelijk >75% en >50% hergroei van haar ($p=0,696$).

Calcipotriol 0,005% vs. clobetasol 0,05% (milde tot matige AA)

Behandeling middels calcipotriol 0,005% 2dd voor 12 weken en clobetasol 0,05% 2dd voor 12 weken werd onderzocht in de studie van Molinelli et al. (2020) in 35 volwassen patiënten met mild tot matige AA (10-75% haarverlies volgens AGS schaal). Beide therapieën werden voor 12 weken toegepast bij de patiënten middels een intrasubject half head design op de kale plekken. Na 12 weken werd er middels de AGS schaal (2=11-25% ($n=12$), 3=26-50% ($n=12$) en 4=51-75% ($n=11$)) de effectiviteit beoordeeld. Van week 13 tot week 24 hadden patiënten de keuze om de huidige behandeling door te zetten, alle patiënten kozen hiervoor. Kale plekken reageerden beter en sneller op behandeling middels calcipotriol, maar er werd geen statistisch significant verschil aangetoond. Na 24 weken werd er complete hergroei van haar geobserveerd bij 69% van de patiënten in de calcipotriol groep en 63% in de clobetasol groep. Teleangiectasieën en jeuk werden gemeld bij de behandeling met clobetasol bij 3 patiënten en bij 2 patiënten in de calcipotriol groep was er sprake van erytheem en jeuk. Na 12 maanden follow-up werd er bij 3 plekken die middel calcipotriol en bij 7 plekken die met clobetasol behandeld werden relaps gezien van de ziekte.

Latanoprost vs. betamethason (milde AA)

Behandeling middels latanoprost 2dd voor 16 weken en betamethason 2dd voor 16 weken werd onderzocht in de studie van Bhat et al. (2019) in 50 patiënten met AA waarbij er sprake was van <40% haarverlies. Elke 4 weken tot het eind van de studie werd de effectiviteit beoordeeld middels de RSG schaal. De mate van hergroei van haar na 16 weken was lager in de latanoprost groep dan in de betamethason groep (median 11,1, IQR 0-99,1 en 100, IQR 13,6-100, $p=0,02$). Significant minder patiënten in de latanoprost groep hadden een complete respons ten opzichte van de betamethason groep (6 (24%) vs. 14 (56%), $p=0,02$).

Mometason 0.1% + calcipotriol 0.005% vs. mometason 0,1% monotherapie (bij milde AA)

Behandeling middels mometason 0,1% crème met calcipotriol 0,005% zalf (1dd voor 24 weken) en mometason monotherapie (1dd voor 24 weken) werd onderzocht in de studie van Alam et al. (2019) in 100 patiënten met $\leq 40\%$ haarverlies van de scalp. De gemiddelde SALT scores voor het starten van de therapie waren 7,22% in de combinatietherapiegroep en 6,05 in de monotherapiegroep ($p=0,145$). Aan het einde van de 24 weken was de gemiddelde SALT score respectievelijk 4,24 en 3,39 percentagepunten gedaald ($p<0,001$).

Triamcinolonacetonide intralesionaal (bij milde AA)

Triamcinolonacetonide werd in verschillende doseringen en vergelijkingen beschreven in 4 artikelen, Ustuner et al. (2017), Rajan et al. (2021), Kuldeep et al. (2011) en Gupta et al. (2019-2).

Triamcinolonacetonide intralesionaal (40mg/ml verdund in 1/4, 1/8 of 1/12, respectievelijk 10mg/ml, 5mg/ml of 3.33mg/ml, in 0.1ml per cm^2 met een maximum van 3ml, elke 4 weken voor 6 maanden of tot voldoende mate van haargroei was bereikt) in vergelijking tot placebo (saline) werd onderzocht in de studie van Ustuner et al. (2017) in 83 patiënten >16 jaar met milde alopecia areata. De effectiviteit werd gemeten middels een 5-punts score systeem (RGS). De punten werden als volgt toegekend: 0 als de hergroei van haar $<10\%$ was, 1 bij 11-25%, 2 bij 26-50%, 3 bij 51-75% en 4 bij $>75\%$. Een succesvolle behandeling werd gedefinieerd als 4 punten ($>75\%$ hergroei van haar). De kale plekken van de patiënten werden allemaal los meegenomen in de analyse (231). Na 2 sessies werd er bij 26 plekken geen respons gezien en werd de therapie gestaakt. De resterende 205 plekken waren ≥ 3 sessies behandeld: 24 plekken voor 3 sessies, 40 plekken voor 4 sessies, 29 plekken voor 5 sessies en 112 plekken voor 6 sessies. In de placebo groep was 6 het gemiddelde aantal sessies (SD: 0) en in de TCA 10mg/ml, 5mg/ml en 3.33mg/ml respectievelijk 3,74 (SD: 0.99), 4,91 (SD: 1.10) en 5.66 (SD 0.04). Deze uitkomsten waren statistisch significant verschillend ($p<0.01$). Het percentage AA plekken in de placebo groep dat een RGS score van 4 behaalde op 6 maanden (0%) was statistisch significant lager dan in de TCA 10mg/ml (85.7%) en TCA 5mg/ml (69.2%) groepen ($p<0.01$). Er werd geen statistisch significant verschil gezien in de TCA 3.33mg/ml groep (17.6%). Algemeen gezien was het percentage AA plekken waar hergroei van haar werd gezien op 6 maanden significant lager in de placebo groep (0%) dan in de TCA 10mg/ml (97.1%) en TCA 5mg/ml (87.9%) groepen ($p<0.01$) en niet in de TCA 3.33mg/ml groep (56.3%). Atrofie van de huid werd gezien in 6 plekken van de TCA 10mg/ml groep na 3 en 6 maanden, teleangiëctasieën werden gezien in 6 plekken van de TCA 10mg/ml groep na 3 en 6 maanden.

Triamcinolonacetonide intralesionaal (10mg/ml, 5mg/ml of 2.5mg/ml, in 0.1ml per cm^2 , elke 4 weken voor 3 maanden) in vergelijking tot placebo (saline) werd onderzocht in de studie van Rajan et al. (2021) in 105 patiënten >12 jaar met milde alopecia areata. De effectiviteit werd gemeten middels een 5-punts score systeem (RGS). De punten werden als volgt toegekend: 0 als de hergroei van haar $<10\%$ was, 1 bij 11-25%, 2 bij 26-50%, 3 bij 51-75% en 4 bij $>75\%$. Van de 105 patiënten werden in totaal 168 AA plekken behandeld. 75 patiënten en in totaal 121 AA plekken werden geanalyseerd aan het einde van de follow up op week 12. Op week 12 vertoonden meer dan 50% van de scalp kwadranten een RGS score van 3 of 4 in de 10 mg/ml (66,9%), 5 mg/ml (57,9%) en 2,5 mg/ml (53,7%) groep behalve in de placebo groep (38,8%). De interventiegroepen lieten een positief significant effect zien op de duur van de behandeling ten opzichte van placebo ($p<0.001$) waarbij de interventiegroep voor een kortere duur behandeld hoefde te worden. De interventiegroepen zijn hier onderling niet op vergeleken. Op week 12 werd in 33.1% van de kwadranten in de 10mg/ml, 23.4% in de 5mg/ml en 17.7% in de 2.5mg/ml groep atrofie gezien in vergelijking met 1.6% in de placebo groep. Op week 12 werd in 4.8% van de kwadranten in de 10mg/ml, 2.4% in de 5mg/ml en 1.6% in de 2.5mg/ml groep teleangiëctasieën gezien in vergelijking met 2.4% in de placebo groep.

Triamcinolonacetonide intralesionaal (TCA) (10mg/ml elke 3 weken voor 12 weken) in vergelijking tot tacrolimus zalf (0,1% 2dd voor 12 weken) of betamethason valeraat foam (0,1% 2dd voor 12 weken) werd onderzocht in de studie van Kuldeep et al. (2011) in 105 patiënten van 10-50 jaar met elke vorm alopecia areata. De effectiviteit werd gemeten middels de HRG schaal (Hair Re-growth Grade). De schaal wordt als volgt opgedeeld: I (0-25%), II (26-50%), III (51-75%)

en IV (76-100%). 78 patiënten werden uiteindelijk meegenomen in de analyse. Een eerste therapeutische respons werd gezien in de TCA groep op 3 weken (HRG I, $p < 0,005$). >75% hergroei van haar werd na 12 weken gezien in de betamethason en de TCA groep, respectievelijk in 12 (42,9%) en 16 (60%) patiënten. In de tacrolimus groep werd na 12 weken geen hergroei van >75% waargenomen ($p < 0,0000079$). In de TCA groep werd lokale pijn en atrofie gemeld bij 6 patiënten, jeuk bij 2 en branderigheid bij 3 patiënten. In de betamethason en tacrolimus groep werd in beide gevallen bij 3 patiënten lokale jeuk gemeld. In geen van de gevallen zijn serious adverse events gerapporteerd.

Devi et al. (2015) is niet geïnccludeerd in onze literatuuranalyse, omdat er geen full tekst beschikbaar was. Gupta et al. (2019-2) heeft echter een meta-analyse gemaakt van deze studie en de studie van Kuldeep et al. (2011) naar de vergelijking van TCA en betamethason met een OR van 3.07 (95% BI 1,86-5,06).

Plaatjesrijkplasma vs. triamcinolonacetonide intralesionaal vs. placebo

Plaatjesrijkplasma (PRP) werd vergeleken met triamcinolonacetonide en placebo in de systematic review met meta-analyse door Meznerics et al. (2022). In deze studie werden 6 RCT's geïnccludeerd waarvan er 4 werden gebruikt voor de meta-analyse. 2 studies werden daarvan geëxcludeerd, omdat er niet voldoende data beschikbaar was. In de studies werden alleen volwassen patiënten met AA geïnccludeerd, waarvan de ernst van de AA niet verder wordt beschreven. De effectiviteit van de behandelingen werd gemeten middels de SALT score. Hieronder zijn twee tabellen opgenomen waarin de karakteristieken van de studies en de patiëntpopulaties worden samengevat.

Tabel Karakteristieken van de geïnccludeerde studies door Meznerics et al. (2022)

First Author, Year of Publication	Country	Study Design	Number of Patients	Intervention	Control	Administration	Timepoints of Evaluation (weeks) _a
Studies included in meta-analysis							
Albalat, 2019 [15]	Egypt	RCT	80	PRP injection (double-spin method)	TrA injection (5 mg/mL)	3–5 sessions, 2-week intervals	12
Fawzy, 2020 [17]	Egypt	RCT	31	PRP injection (single-spin method)	TrA injection (5 mg/mL)	3 sessions, 4-week intervals	12
Hegde, 2020 [18]	India	RCT	50	PRP injection (double-spin method)	TrA injection (10 mg/mL), placebo	3 sessions, 4-week intervals	16
Kapoor, 2020 [19]	India	RCT	40	PRP injection (single-spin method)	TrA injection (10 mg/mL)	4 sessions, 3-week intervals	3, 6, 9, 12 _b , 24
Studies included only in systematic review							
Balakrishnan, 2020 [16]	India	RCT	32	PRP injection (double-spin method)	TrA injection (10 mg/mL)	3 sessions, 4-week intervals	0, 4, 8, 12
Trink, 2013 [20]	Italy	RCT	30	PRP injection (single-spin method)	TrA injection (2,5 mg/mL), placebo	3 sessions, 4-week intervals	8, 24, 48

Tabel Patiënt karakteristieken van de geïnccludeerde studies in de meta-analyse door Meznerics et al. (2022)

Intervention (PRP) Group						Control (TrA) Group				
First Author, Year of Publication	Number of Patients	Age, Mean (SD)	Sex (Female % of Total)	Baseline SALT Score, Mean (SD)	Post-Treatment SALT Score, Mean (SD)	Number of Patients	Age, Mean (SD)	Sex (Female % of Total)	Baseline SALT Score, Mean (SD)	Post-Treatment SALT Score, Mean (SD)
Albalat, 2019 [15]	40	30.8 (7.5)	15.0	1.7 (0.9)	0.4 (0.7)	40	36.3 (11.3)	15.0	1.7 (0.8)	0.5 (0.8)
Fawzy, 2020 [17]	17	31.4 (10.6)	23.5	5.6 (8.4)	3.8 (8.4)	14	34.2 (12.3)	28.6	4.2 (4.4)	1.4 (1.8)
Hegde, 2020 [18]	25	N/A	N/A	7.2 (3.8)	4.0 (5.3)	25	N/A	N/A	8.8 (5.8)	3.1 (5.1)
Kapoor, 2020 [19]	20	25.4 (4.9)	45.0	4.4 (2.5)	3.2 (2.0)	20	28.8 (8.6)	65.0	9.0 (1.4)	3.1 (0.8)

Voor de meta-analyse werd gebruik gemaakt van de data over de effectiviteit na 12 weken. De gepoolde mean differences laten geen significant verschil zien in de SALT score gerapporteerd in de TCA en PRP groepen (MD= -2,04, 95%BI -4,72-0,65, I²=80%, p=0,14).

Alle geïnccludeerde studies lieten een significante vermindering in de SALT score zien in de PRP en de TCA groepen.

Balakrishnan et al. (2020), Hegde et al. (2020), and Trink et al. (2013) rapporteerden dat er geen bijwerkingen werden gezien tijdens de behandeling. Albalat et al. (2019) rapporteerden dat er in beide behandelgroepen erytheem en branderigheid werd gemeld. Kapoor et al. (2020) rapporteerden dat 5 patiënten in de TCA groep lokale atrofie hadden. Pijn gerelateerd aan de toediening van PRP werd in 3 studies gemeld (Balakrishnan, 2020, Hegde, 2020, Kapoor, 2020)

1 studie rapporteerde na 12 maanden een relaps percentage van 71% in de TCA groep en 31% in de PRP groep (Trink, 2013). Een andere studie rapporteerde na 6 maanden een relaps percentage van 25% in de TCA groep en 5% in de PRP groep (Albalat, 2019).

Er is geen meta-analyse gedaan van de vergelijking tussen TCA en placebo. Trink et al. (2013) en Hedge et al. (2020) toonden aan dat PRP een significante verbetering in de SALT score geeft ten opzichte van placebo (respectievelijk p<0,001, p=0,0108)

Baricitinib (bij ernstige AA)

Baricitinib 2 mg, 4mg en placebo werden onderzocht in de studie van King et al. (2022) in 1200 patiënten met ernstige AA in de leeftijdscategorie 18-70 jaar voor vrouwen en 18-60 jaar voor mannen. 53.2% van de gehele populatie had zeer ernstige AA met een SALT score van 95-100%. De hergroei van haar werd gemeten volgens de SALT score op 36 weken en 52 weken. Het percentage patiënten dat na 36 weken een SALT-score had van ≤20% waren in de BRAVE-AA1 en BRAVE-AA2 respectievelijk 38,8% en 35,9% in de 4 mg baricitinib groep, 22,8% en 19,4% in de 2 mg baricitinib groep en 6,2% en 3,3% in de placebo groep. Het verschil in aantal percentage punten tussen de 4 mg baricitinib groep en de placebogroep was 32,6 in de BRAVE-AA1 studie (95% BI 25,6 - 39,5; p<0,001) en tussen 2 mg baricitinib en placebo 16,6 (95% BI 9,5 - 23,8; p<0,001). In de BRAVE-AA2 studie was dit respectievelijk 32,6 percentage punten (95% BI 25,6-39,6; p<0,001) en 16,1 (95% BI 9,1-23,2; p<0,001).

Het voortzetten van de behandeling na 36 weken tot en met 52 weken werd beschreven in de studie van Kwon et al. (2023). De voortzetting van de behandeling resulteerde in een verdere toename van het aantal patiënten die hergroei van haar kregen op schedel, wimpers en wenkbrauwen. Het percentage met baricitinib behandelde patiënten dat een SALT score ≤20 bereikte, bleef doorstijgen tot 39,0% in de 4 mg groep en tot 22,6% in de 2 mg groep. In de baricitinib 4 mg en 2 mg groepen steeg het aantal patiënten dat een SALT score van ≤10% bereikte, respectievelijk 29.9% en 14.1% in BRAVE-AA1 en 27.8% en 16.7% in BRAVE-AA2. Het percentage met baricitinib behandelde patiënten die een ClinRO Measure for Eyebrow and Eyelash Hair Loss-score van 0 of 1 bereikte nam toe in zowel de 4 mg als de 2 mg groep.

Het bijwerkingsprofiel was over het algemeen mild-matig. Acne en een verhoogde creatinekinase en cholesterol werden vaker gezien in de baricitinib groep in vergelijking met de placebo groep.

Ritlecitinib (bij ernstige AA)

Onderstaande studies naar de effectiviteit van ritlecitinib zijn geïnccludeerd naar aanleiding van de plaatsbepaling door de NVDV voor de beoordeling van het vergoedingsdossier door het Zorginstituut Nederland. De NVDV Commissie Dure Geneesmiddelen heeft verzocht dit geneesmiddel mee te nemen in de huidige herziening van de richtlijn AA. Gezien de systematische zoekactie voor dit geneesmiddel bij AA, is er ook een GRADE analyse verricht.

Fase 2a trial (King 2021, Winnette 2022)

De effectiviteit van ritlecitinib (200mg 1dd voor 4 weken gevolgd door 50mg 1dd voor 20 weken) in vergelijking tot placebo werd onderzocht in de studie van King et al. (2021) en Winnette et al. (2022) bij 95 volwassen patiënten met ernstige AA. De mate van hergroei van haar werd gescoord middels SALT (Severity of Alopecia Tool) en IGA (Investigator Global Assessment), de patiënttevredenheid met AASIS (Alopecia Areata Symptom Impact Scale) en er werd gekeken naar de veiligheid. De mate van hergroei van haar werd gemeten na 24 weken. Na 24 weken was het least-squares mean verschil in de SALT-score vanaf het begin van de therapie ten opzichte van placebo (least-squares means placebo: 1,4) 31,1 (95% BI, 18,8-4,5) voor ritlecitinib. Na 24 weken werden een verbetering van 30% in de SALT score gezien in 50% van de patiënten in de ritlecitinib groep (90% BI, 38%-62%) en in 2% van de patiënten die in de placebo groep zaten (90% BI, 0%-9%). 90% verbetering in de SALT-score op 24 weken werd gezien in 25% van de patiënten in de ritlecitinib groep (90% CI, 15%-37%) en in 0% van de patiënten in de placebo groep (90% BI, 0%-6%). Voor de start van de therapie was er bij elke patiënt sprake van een IGA-score van 0 (geen verschil of geen toename haarverlies). Na 24 weken was de verhouding van patiënten met een IGA score van 0, 13/44 (30%) in de ritlecitinib groep en 27/35 (77%) in de placebo groep. Ongewenste effecten werden gerapporteerd in 35/47 (74%) in de ritlecitinib groep en in 36/47 (77%) in de placebo groep. Bij drie patiënten (6%) in de ritlecitinib groep en bij vier patiënten (9%) in de placebo groep leidde dit tot het vroegtijdig staken van de therapie. In de ritlecitinib groep werden statistisch significante verbeteringen gezien in de mean AASIS-scores voor de items in de haaruitval subonderdelen, 'jeukende of pijnlijke huid', 'geïrriteerde huid' en het item 'seksuele relaties'. Ook op alle andere items liet de ritlecitinib groep verbetering zien, maar deze verschillen waren niet statistisch significant. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen waren bovenste luchtweginfecties, nasopharyngitis, hoofdpijn, acne en misselijkheid. Er werden geen opportunistische infecties gerapporteerd. In beide groepen waren geen klinisch relevante verschillen vanaf de start van de therapie in hematologische laboratorium waarden, ECG's of vitale parameters.

Fase 2b-3 trial (King 2023)

In de dubbel geblindeerde placebogecontroleerde RCT (AA-1) door King et al. (2023) werd de effectiviteit, dosisrespons en veiligheid van ritlecitinib onderzocht bij patiënten met alopecia areata van 12 jaar en ouder met $\geq 50\%$ haaruitval van de scalp, waaronder alopecia totalis en alopecia universalis. Bij de geïncludeerde patiënten was er geen sprake van hergroei van terminaal haar in de voorgaande 6 maanden, het aantal jaar sinds de diagnose was ≤ 10 jaar en er was geen andere oorzaak van het haaruitval bekend.

Het onderzoek bestond uit een placebogecontroleerde, 24 weken durende periode en een 24 weken durende vervolgperiode. In totaal werden 718 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingsschema's gedurende 48 weken:

1. 1dd 200 mg gedurende 4 weken, gevolgd door 1dd 50 mg gedurende 44 weken
2. 1dd 200 mg gedurende 4 weken, gevolgd door 1dd 30 mg gedurende 44 weken
3. 1dd 50 mg gedurende 48 weken
4. 1dd 30 mg gedurende 48 weken
5. 1dd 10 mg gedurende 48 weken
6. placebo gedurende 24 weken, gevolgd door 1dd 200 mg gedurende 4 weken en 1dd 50 mg gedurende 20 weken
7. placebo gedurende 24 weken, gevolgd door 1dd 50 mg gedurende 24 weken.

In dit onderzoek werd als primaire uitkomstmaat gekeken naar het aantal proefpersonen dat een SALT-score van ≤ 10 (90% of meer bedekking met haar op de hoofdhuid) bereikte na 24 weken. Daarnaast werd in dit onderzoek als belangrijke secundaire uitkomst de Patient's Global Impression of Change (PGI-C)-respons na 24 weken beoordeeld en werden als secundaire uitkomsten een SALT-score van ≤ 20 (80% of meer bedekking met haar op de hoofdhuid) na 24 weken en verbeteringen in hergroei van wenkbrauwhaar (EBA respons) en/of wimpers (ELA respons) na 24 weken beoordeeld.

In totaal werden er 105 (14,6%) patiënten van 12 tot 18 jaar, 593 (82,6%) patiënten van 18 tot 65 jaar en 20 (2,8%) patiënten van 65 jaar en ouder geïncludeerd. De gemiddelde (SD) SALT-score

bij baseline varieerde in de behandelingsgroepen van 88,3 (16,87) tot 93,0 (11,50); onder de patiënten zonder alopecia totalis/alopecia universalis bij baseline varieerde de gemiddelde SALT score van 78,3 tot 87,0. In de behandelingsgroepen hadden respectievelijk 83,0% en 74,7% van de patiënten (deels) uitval van de wenkbrauwen of de wimpers. De gemiddelde duur sinds de diagnose van AA was 6,9 jaar en de gemiddelde duur van de huidige episode van AA was 2,5 jaar.

Na 24 weken werd een SALT-score van ≤ 20 gerapporteerd bij 38 (31%) van de 124 patiënten in de ritlecitinib 200 mg + 50 mg groep, 27 (22%) van de 121 patiënten in de 200 mg + 30 mg groep, 29 (23%) van de 124 patiënten in de 50 mg groep, 17 (14%) van de 119 patiënten in de 30 mg groep, en twee (2%) van de 130 patiënten in de placebogroep.

Het verschil in responspercentage op basis van een SALT-score ≤ 20 tussen de placebo en de ritlecitinib 200 mg + 50 mg groep was 29,1% (95% BI 21,2–37,9; $p < 0,0001$), 20,8% (13,7–29,2; $p < 0,0001$) voor de 200 mg + 30 mg groep, 21,9% (14,7–30,2; $p < 0,0001$) voor de 50 mg groep, en 12,8% (6,7–20,4; $p = 0,0002$) voor de 30 mg groep.

Het SALT-responspercentage ≤ 20 nam verder toe tot 43% na 48 weken bij patiënten in de ritlecitinib 50 mg groep.

13,4% van de patiënten bereikte een SALT-respons ≤ 10 met 50 mg ritlecitinib vergeleken met 1,5% bij placebo na 24 weken. Het SALT-responspercentage ≤ 10 voor 50 mg ritlecitinib nam verder toe tot 31% na 48 weken.

49,2% van de patiënten bereikte een PGI-C respons met 50 mg ritlecitinib vergeleken met 9,2% bij placebo na 24 weken.

Bij respectievelijk 29,0% en 28,9% van de patiënten werd verbetering gezien in de hergroei van wenkbrauwen en/of wimpers werden na 24 weken met 50 mg ritlecitinib groep ten opzichte van 4,7% en 5,2% in de placebogroep. De verbeteringen namen verder toe tot 29% na 48 weken voor beide uitkomstmaten in de ritlecitinib 50 mg groep.

Tot aan week 48 en inclusief de follow-up periode waren bijwerkingen gemeld bij 108 (82%) van de 131 patiënten in de ritlecitinib 200 mg + 50 mg groep, 105 (81%) van de 129 patiënten in de 200 mg + 30 mg groep, 110 (85%) van de 130 patiënten in de 50 mg groep, 106 (80%) van 132 patiënten in de 30 mg groep, 47 (76%) van 62 patiënten in de 10 mg groep, 54 (83%) van 65 patiënten in de placebo gevolgd door ritlecitinib 200 mg + 50 mg groep in de verlengingsperiode, en 57 (86%) van de 66 patiënten in de placebo gevolgd door ritlecitinib 50 mg groep.

Bijwerkingen die bij $\geq 10\%$ van de patiënten werden gemeld waren bovenste luchtweginfecties, nasopharyngitis, misselijkheid, acne en hoofdpijn. De incidentie van de bijwerkingen die gezien werden waren vergelijkbaar tussen de groepen, behalve voor influenza, bovenste luchtweginfectie en urineweginfectie die vaker werden gezien in de ritlecitinib 200 mg + 50 mg groep.

16 serious adverse events werden gerapporteerd bij 14 patiënten (4 in de ritlecitinib 200 mg + 50mg, 2 in de 200 + 300 mg, 2 in de 50 mg, 1 in de 30 mg, 2 in de 10 mg groep en 3 in de placebogroep), waarvan 8 herpes zoster infecties (5 in de 50 mg groep, 0 in de twee placebo plus verlengde therapie groepen).

Dupilumab (bij mild tot ernstige AA (SALT $\geq 30\%$))

Dupilumab (sc 300mg 1x/week voor 6 maanden) in vergelijking tot placebo werd onderzocht in de studie van Guttman-Yassky et al. (2021) in 60 volwassen patiënten met een SALT score van $\geq 30\%$). In de studie werd gestreefd dat 1/3 van de geïnccludeerde patiënten constitutioneel eczeem heeft of met een voorgeschiedenis daarvan. Dit werd gedaan met de hypothese dat deze patiënten mogelijk beter zouden reageren op therapie met dupilumab. Op week 24 was het least-squares mean verschil in SALT score -6.3 (95% BI, -14.6 - 1.8) in de placebo groep en in de dupilumab groep was dit 2.3 (95% BI, -3.5 - 8.2) ($p < 0.05$). Op 24 weken werd dus een betere uitkomst gezien in de dupilumab groep. Echter werd dit verschil vooral veroorzaakt door de verslechtering die gezien werd in de placebo groep en werd er in de dupilumab groep stabilisatie gezien van het ziektebeeld. Vervolgens werd in beide groepen de therapie met dupilumab voor nog eens 24 weken voortgezet. Gezien er dan geen directe vergelijking meer gemaakt kan

worden tussen de groepen, zijn deze uitkomsten niet meegenomen in de GRADE analyse.

Wekelijkse azathioprine pulse (WAP) therapie vs. betamethason pulse-therapie (oraal) (bij mild tot ernstige AA (SALT >10%))

Wekelijkse azathioprine pulse (WAP) therapie (oraal, 300mg 1x/week voor 4 maanden of tot volledig teruggroei van haren was bereikt) of betamethason pulse-therapie (oraal, 5mg 1dd voor 2 opvolgende dagen per week voor 4 maanden of tot volledige hergroei van haren was bereikt) werden onderzocht in de studie van Gupta et al. (2019-1) in 50 volwassen patiënten met mild tot ernstige AA die langer dan 3 maanden bestond. 41 patiënten zijn geanalyseerd. In de WAP groep (n=20) hadden patiënten voor de start van de therapie een gemiddelde SALT score van 24 (IQR 14-58) en in de betamethason groep (n=21) een gemiddelde SALT score van 19 (IQR 14-55). Na 4 maanden was het mediane percentage van scalp hergroei van haar en het mediane verschil in SALT score 44.52 en 9.5 (IQR 0-13.5, p=0.009) in de WAP groep en 71.43 en 14 (IQR 4-19, p=0.001) in de betamethason groep. De toename in de hergroei van haar toonde geen significant verschil tussen beide groepen. Na 9 maanden hadden 10 patiënten (50%) in de WAP groep en 13 (62%) in de betamethason groep complete hergroei van haar. 7 (35%) patiënten in de WAP groep en 5 (23,8%) in de betamethason groep ondervonden geen haar teruggroei of hadden een verdere afname van de dekking van het hoofdhaar aan het einde van de 4 maanden behandeling.

In de betamethason groep werden meer bijwerkingen gemeld; 16 (76.2%) patiënten in de betamethason groep (n=21) ontwikkelden zwelling in het gelaat, 7 gewichtstoename, 5 reflux gastritis en acne, 2 striae en 1 een schimmelinfectie. In de WAP groep werd bij 9 (35%) van de patiënten bij de eerste 1-2 doses misselijkheid die maximaal 1 dag aanhield vastgesteld.

Ciclosporine (mild tot ernstige AA (SALT ≥20%))

Ciclosporine (4mg/kg/dag voor 3 maanden) in vergelijking tot placebo werd onderzocht in de studie van Wai Yun Lai et al. (2019, 2021) in 36 (analyse van 32) volwassen patiënten met milde tot ernstige AA. De gemiddelde duur van de ziekte bedroeg 6,5 jaar en het gemiddelde haarverlies lag op 79.4%. De hergroei van haar werd gemeten middels de SALT score na 1, 2 en 3 maanden. In de ciclosporine groep trad bij 31.3% van de patiënten ten minste 50% vermindering in de SALT score op ten opzichte van 6.3% in de placebo groep (p=0,07).

Wimpers en wenkbrauwen: bij 18.8% in de ciclosporine groep en 0% in de placebo groep trad een verbetering van 1 graad op in de terug groei van wimpers (p=0.07). Bij 31.3 in de ciclosporine groep en 0% in de placebo groep trad een verbetering van 1 graad op in de terug groei van wenkbrauwen (p=0.02)

De impact op de kwaliteit van leven van de patiënten met AA (HRQoL) werd gemeten middels de vragenlijsten AASIS en AQL-8D die door de patiënten zelf werden ingevuld na 1, 2 en 3 maanden. Voor zowel de placebo als de ciclosporine groep verbeterde de HRQoL gemeten middels AQL-8D op 3 maanden. De ciclosporine groep liet een grotere verbetering zien, maar deze was niet statistisch significant (0.064 versus 0.050, p=0.763). De HRQoL gemeten middels AASIS liet een verbetering zien in de ciclosporine groep en een enige verslechtering in de placebo groep in de Global Symptom Impact score op 3 maanden. In de Global Interference Score werd er in beide groepen een verbetering gezien op 3 maanden.

Combinatietherapie van methotrexaat + betamethason pulse-therapie vs. methotrexaat vs. betamethason pulse-therapie (bij ernstige AA)

Combinatietherapie van methotrexaat (15mg 1x/week voor 6 maanden) en betamethason pulse-therapie (0.5mg in doseringen van 3mg/week voor 6 maanden) in vergelijking tot de 2 monotherapieën (methotrexaat en betamethason pulse) werd onderzocht in de studie van Asilian et al. (2020) in 36 patiënten met ernstige AA in de leeftijdscategorie 16-60 jaar. De hergroei van haar werd gemeten op 3, 6 en 9 maanden middels de SALT, een fotografisch score systeem en de VAS. Alle groepen lieten verbetering zien in de 3 meetinstrumenten op 3, 6 en 9 maanden. Op 9 maanden was de verbetering van de combinatietherapie groep 46% (SALT), 6 punten op de VAS score en 2 punten op het fotografische score systeem. Op 9 maanden was de verbetering van de methotrexaat groep 23% (SALT), 4 punten op de VAS score en 1 punt op het

fotografische score systeem. Op 9 maanden was de verbetering van de betamethason pulse-therapie groep 26% (SALT), 3 punten op de VAS score en 1 punt op het fotografische score systeem. In de betamethason en combinatie therapie groepen werd een significante grotere verbetering van de SALT score gezien ten opzichte van de methotrexaat groep. (respectievelijk $p=0.006$, $p<0.001$).

Met betrekking tot de VAS score en het fotografisch score systeem liet de combinatiegroep significant betere resultaten zien dan de betamethason (respectievelijk $p=0.015$ en $p=0.019$) en de methotrexaat groep (respectievelijk $p<0.001$ en $p<0.001$). Er werden geen serieuze bijwerkingen gezien. 1 patiënt in de methotrexaat groep en 1 patiënt in de combinatie therapie groep hadden last van gastro-intestinale bijwerkingen die verholpen konden worden door dagelijkse foliumzuur suppletie tijdens de betreffende behandeling.

Triamcinolonacetonide intramusculair vs. prednisolon pulse-therapie vs. dexamethason (milde tot ernstige AA, 10-100%)

TCA i.m. (40mg 1x/maand voor 6 maanden gevolgd door 40mg 1x/1,5maand voor 1 jaar), dexamethason (0,5mg/dag voor 6 maanden) en prednisolon pulse-therapie (80mg 1dd voor 3 opvolgende dagen elke 3 maanden (duur van de behandeling is niet omschreven) werden onderzocht in de studie van Kurosawa et al. (2006) in 89 patiënten met milde tot ernstige AA (10-100%) in de leeftijdscategorie 16-63 jaar. De hergroei van haar werd gemeten op 3, 6 en 12 maanden middels een fotografisch score systeem. Daarmee werd het teruggroei percentage bijgehouden. Patiënten die goed reageerden werden gedefinieerd als patiënten met $>40\%$ hergroei van haar. Een terugval werd gedefinieerd als nieuwe of uitbreidende kale plekken. In de dexamethason groep zaten 10 patiënten met ≥ 2 AA plekken 9 patiënten met AA universalis, in de TCA i.m. groep 31 patiënten met ≥ 2 AA plekken en 12 patiënten met AA universalis, en in de prednisolon groep 12 patiënten met AA multiplex en 17 patiënten met AA universalis. Respons (patiënten met $>40\%$ hergroei van haar) op 12 maanden werd gezien in 32/43 patiënten in de TCA i.m. groep (74%), 19/29 patiënten in de prednisolon groep (66%) en 7/19 in de dexamethason groep (37%). De totale respons was statistisch significant hoger in de TCA i.m. groep dan de dexamethason groep ($p<0.02$). Echter in de TCA i.m. groep zaten in verhouding ook meer patiënten met AA multiplex. Relapse (nieuwe of uitbreidende kale plekken) binnen 6 maanden na het staken van de therapie werd gezien in 33% in de prednisolon groep, 46% in de TCA i.m. groep en in 75% in de dexamethason groep. Alleen tussen de prednisolon en de dexamethason groep was dit verschil statistisch significant ($p<0.02$).

Bijwerkingen werden gezien in 3/29 patiënten in de prednisolon groep (10%), 23/56 patiënten in de TCA i.m. groep (41%) en 6/20 patiënten in de dexamethason groep (30%). 2 van deze 3 patiënten uit de prednisolon groep ontwikkelden dysmenorroe, 1 rapporteerde buikpijn. In de TCA i.m. groep hadden 3 patiënten met buikklachten, 1 patiënt met verergering van acne en 16 patiënten met dysmenorroe. In de dexamethason groep waren er 3 met gewichtstoename, 2 met buikklachten, 1 met algehele zwakte en 1 met zwelling in het gelaat. Geen van de patiënten ontwikkelden hypertensie, maagzweren, verhoogde nuchtere bloedsuikerspiegel, abnormale chemische serumprofielen of lenticulaire opaciteit na het starten van de behandeling.

Overige literatuur

Onderstaand artikel is aangedragen door de werkgroep gezien deze literatuur kan bijdragen aan de onderbouwing van de aanbevelingen. Van dit artikel is geen risk of bias of GRADE analyse uitgevoerd.

Italiaanse richtlijn over de diagnose en behandeling van AA (Rossi, 2019)

Volgens de auteurs van de Italiaanse richtlijn zou de benadering van de behandeling van patiënten met AA moeten verschillen op basis van de leeftijd, de ernst van de ziekte en de activiteit van de ziekte. Onderstaande stellingen worden beschreven door de Rossi et al. (2019).

Bij patiënten jonger dan 10 jaar, ongeacht de klinische presentatie, hebben lokale krachtige corticosteroïden de voorkeursbehandeling. Eventueel kan topische minoxidil 5% worden toegevoegd. Ditrinol kan worden overwogen bij zeer jonge kinderen (1-3 jaar).

Wanneer kinderen ouder dan 10 jaar zijn moet voldoende rekening worden gehouden met de activiteit en de ernst van de ziekte. Intralesionale en/of topicale corticosteroïden behoren tot de eerstekeusbehandeling wanneer trichoscopische tekenen van activiteit aanwezig zijn op de plek van het haarverlies, zoals black dots, afgebroken haren, vellushaar en zogenaamd 'hair powder'. In specifieke gevallen kunnen korte kuren met systemische corticosteroïden worden toegevoegd om de progressie van de ziekte tijdelijk te stoppen.

De auteurs raden systemische corticosteroïden alleen aan als tijdelijke maatregel om snel voortschrijdende actieve ziekte te beheersen, na het bereiken van dit doel kunnen deze patiënten worden overgeschakeld op alternatieve therapieën. Veel voorkomende behandelingen zijn 50 mg prednisolon per dag bij volwassenen of 1 mg/kg per dag bij kinderen, afbouwend over vier tot zes weken, of 40 mg triamcinolonacetonide intramusculaire injectie elke 15 dagen, afbouwend over 6-12 weken.

In het artikel wordt gesteld dat methotrexaat (10-25mg/week) van toegevoegde waarde kan zijn in de behandeling, met name als toevoeging aan bestaande therapie met systemische corticosteroïden. Voor een goede respons moet de therapie ten minste 3-12 maanden worden voortgezet. Daarbij moet het risico op bijwerkingen en relaps van ziekte worden meegewogen in de keuze.

Azathioprine zou mogelijk de hergroei van haar kunnen stimuleren in patiënten met matig tot ernstige AA. Studies naar dit geneesmiddel voor de behandeling van AA zijn echter alleen in zeer kleine single-arm onderzoekspopulaties uitgevoerd. Waarbij in één studie vier patiënten (28%) de therapie niet voortzette in verband met (ernstige) bijwerkingen (diarree, verhoogde leverenzymwaarden, pancreatitis en beenmergsuppressie).

Rossi et al. beschrijft dat desoximetason, betamethasonvaleraat en clobetasolpropionaat de enige krachtige lokale corticosteroïden zijn die in de onderzoeken zijn geëvalueerd en daarom worden aanbevolen. Op basis van expert opinion van de Italiaanse werkgroep kan echter zelfs behandeling met vier verschillende krachtige lokale corticosteroïden in verschillende formuleringen worden overwogen. In dit therapeutische schema wordt de patiënt geïnstrueerd om lokale corticosteroïden in paren toe te passen (om de avond). Zo'n soort protocol zou volgens de auteurs nuttig kunnen zijn om een plotselinge afname van de respons te voorkomen.

Topicale corticosteroïden met een hoge potentie moeten gedurende 3 tot 6 maanden worden gebruikt voordat de effectiviteit ervan kan worden beoordeeld. Behandeling kan verlengd worden als onderhoudsbehandeling.

Conclusies - GRADE

De GRADE analyse van onderstaande vergelijkingen is terug te vinden in bijlage X

DPCP vs. placebo (bij milde en matig-ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Het zou kunnen dat DPCP de mate van hergroei van haar verhoogt. <i>Gupta et al. (2019-2)</i>
-------------	--

Topicale corticosteroïden vs. placebo (bij milde en matig-ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Het zou kunnen dat topicale corticosteroïden de mate van hergroei van haar verhoogt. <i>Gupta et al. (2019-2)</i>
-------------	---

Topicale minoxidil vs. placebo (matig-ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Het zou kunnen dat topicale minoxidil de mate van hergroei van haar verhoogt. <i>Gupta et al. (2019-2)</i>
-------------	--

Topicale minoxidil vs. placebo (milde AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Het zou kunnen dat topicale minoxidil de mate van hergroei van haar matig verhoogt. <i>Gupta et al. (2019-2)</i>
-------------	--

Topicale minoxidil vs. latanoprost (milde AA)

Zeer laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) We zijn onzeker over het effect van topicale minoxidil en latanoprost op het effect van hergroei van haar. <i>Gupta et al. (2019-2)</i>
------------------	---

Bimatoprost vs. topicale corticosteroïden (milde AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Het zou kunnen dat bimatoprost de mate van hergroei van haar verhoogt ten opzichte van topicale corticosteroïden. <i>Gupta et al. (2019-2)</i>
-------------	--

Latanoprost vs. placebo (milde AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Het zou kunnen dat latanoprost de mate van hergroei van haar verhoogt. <i>Gupta et al. (2019-2)</i>
-------------	---

Latanoprost vs. betamethason (topicaal) (milde AA)

Zeer laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) We zijn onzeker over het effect van latanoprost en betamethason op de hergroei van haar. <i>Bhat et al. (2019)</i>
------------------	--

DPCP vs. DPCP + dithranol (milde tot matig-ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Het zou kunnen dat DPCP en DPCP + dithranol een evenredig effect hebben op de mate van hergroei van haar. <i>Ghandi et al. (2021)</i>
-------------	---

Zeer laag	Uitkomstmaat: AASIS We zijn onzeker over het effect van DPCP en DPCP + ditanol op de AASIS score. <i>Ghandi et al. (2021)</i>
------------------	--

Laag	Uitkomstmaat: Veiligheid Het zou kunnen dat DPCP en DPCP + ditanol veilig zijn <i>Ghandi et al. (2021)</i>
-------------	---

Calcipotriol 0,005% vs. clobetasol 0,05% (milde AA)

Zeer laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) en relaps (na 12 maanden) We zijn onzeker over het effect van calcipotriol 0,005% of clobetasol 0,05% op de hergroei van haar en de mate van relaps. <i>Molinelli et al. (2020)</i>
------------------	---

Combinatietherapie met mometason 0.01% crème + calcipotriol 0.005% zalf vs mometason 0.01% crème monotherapie (milde AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Het zou kunnen dat combinatietherapie met mometason en calcipotriol en monotherapie met mometason de mate van hergroei van haar evenredig verhogen. <i>Alam et al. (2019)</i>
-------------	---

Plaatsjesrijk plasma intralesionaal (single- en double-spin) vs. triamcinolonacetonide intralesionaal 5-10 mg/ml (3-5 sessies met een interval van 2-4 weken) (milde AA)

Redelijk	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) TCA en PRP geven waarschijnlijk een matige verhoging van de mate van hergroei van haar. <i>Meznerics et al. (2022)</i>
-----------------	--

Laag	Uitkomstmaat: Veiligheid Het zou kunnen de TCA en PRP veilig zijn. <i>Meznerics et al. (2022)</i>
-------------	--

Triamcinolonacetonide intralesionaal 3.33mg/ml 0.1ml per cm², maximaal 3ml (elke 4 weken, max 6 maanden) vs. placebo (milde AA)

Redelijk	Uitkomstmaat: hergroei van haar (RGS) TCA 3.33mg/ml geeft waarschijnlijk een matige verhoging van de mate van hergroei van haar ten opzichte van placebo. <i>Ustuner et al. (2017)</i>
-----------------	---

Triamcinolonacetonide intralesionaal 5mg/ml of 10mg/ml 0.1ml per cm², maximaal 3ml (elke 4 weken, max 6 maanden) vs. placebo (bij milde AA)

Redelijk	Uitkomstmaat: hergroei van haar (RGS) TCA 5mg/ml en 10mg/ml verhogen waarschijnlijk de mate van hergroei van haar ten opzichte van placebo. <i>Ustuner et al. (2017)</i>
-----------------	---

Triamcinolonacetonide intralesionaal 2.5mg/ml 0.1ml per cm² (elke 4 weken, voor 3 maanden) vs placebo (milde AA)

Redelijk	Uitkomstmaat: hergroei van haar (RGS) TCA 2.5mg/ml geeft waarschijnlijk een matige verhoging van de mate van hergroei van haar ten opzichte van placebo. <i>Rajan et al. (2021)</i>
-----------------	--

Triamcinolonacetonide intralesionaal 5mg/ml of 10mg/ml 0.1ml per cm² (elke 4 weken, voor 3 maanden) vs placebo (milde AA)

Redelijk	Uitkomstmaat: hergroei van haar (RGS) TCA 5mg/ml en 10mg/ml verhogen waarschijnlijk de mate van hergroei van haar ten opzichte van placebo. <i>Rajan et al. (2021)</i>
-----------------	---

Triamcinolonacetonide intralesionaal 10mg/ml (elke 3 weken voor 12 weken) vs. betamethason (lokaal, 2dd voor 12 weken) vs. tacrolimus 0,1% (2dd voor 12 weken) (onduidelijk bij welke ernst AA)

Zeer laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (HRG) We zijn onzeker over het effect van TCA 10mg/ml, betamethason (lokaal) en tacrolimus op de hergroei van haar. <i>Kuldeep et al. (2011)</i>
------------------	---

Methotrexaat vs. betamethason pulse-therapie (bij ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT, fotografisch score systeem en VAS (m.b.t. laesies)) Het zou kunnen dat betamethason pulse-therapie de hergroei van haar verhoogt ten opzichte van methotrexaat. <i>Asilian et al. (2020)</i>
-------------	--

Combinatietherapie met methotrexaat en betamethason pulse-therapie vs. methotrexaat (bij ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT, fotografisch score systeem en VAS (m.b.t. laesies)) Het zou kunnen dat combinatietherapie met methotrexaat en betamethason pulse-therapie de hergroei van haar verhoogt ten opzichte van methotrexaat (monotherapie). <i>Asilian et al. (2020)</i>
-------------	--

Combinatietherapie met methotrexaat en betamethason pulse-therapie vs betamethason pulse-therapie (bij ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT, fotografisch score systeem en VAS (m.b.t. laesies)) Het zou kunnen dat combinatietherapie met methotrexaat en betamethason pulse-therapie de hergroei van haar verhoogt ten opzichte van betamethason pulse-therapie (monotherapie). <i>Asilian et al. (2020)</i>
-------------	---

Dupilumab vs. placebo (bij milde tot ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Het zou kunnen dat dupilumab de mate van haaruitval stabiliseert. <i>Guttman-Yassky et al. (2021)</i>
-------------	---

Wekelijkse azathioprine pulse (WAP) therapie (300mg 1dd voor 2 opvolgende dagen per week voor 5 maanden) vs. betamethason orale pulse-therapie (5mg 1dd voor 2 opvolgende dagen per week voor 5 maanden) (bij mild tot ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT en IGA) Het zou kunnen dat wekelijkse azathioprine pulse-therapie en betamethason orale pulse-therapie een vergelijkbaar matig effect hebben op de mate van hergroei van haar. <i>Gupta et al. (2019-1)</i>
-------------	--

Ciclosporine (4mg/kg/dag voor 3 maanden) vs. placebo (bij milde tot ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Het zou kunnen dat ciclosporine een vergelijkbaar laag effect heeft op de mate van hergroei van haar als placebo. <i>Wai Yun Lai et al (2019, 2021)</i>
-------------	---

Laag	Uitkomstmaat: veiligheid Het zou kunnen dat ciclosporine veilig is. <i>Wai Yun Lai et al (2019, 2021)</i>
-------------	--

Laag	Uitkomstmaat: impact op kwaliteit van leven (AQoL-8D en AASIS) Het zou kunnen dat ciclosporine en placebo een evenredig effect hebben op de kwaliteit van leven. <i>Wai Yun Lai et al (2019, 2021)</i>
-------------	---

TCA i.m. vs. dexamethason (bij milde tot ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (fotografisch score systeem met %) Het zou kunnen dat TCA i.m. de mate van hergroei van haar verhoogt ten opzichte van dexamethason. <i>Kurosawa et al. (2006)</i>
-------------	---

Laag	Uitkomstmaat: relaps 6 maanden na staken (nieuwe kale plekken of toename in haaruitval) Het zou kunnen dat TCA i.m. en dexamethason een evenredig grote kans geven op relapse. <i>Kurosawa et al. (2006)</i>
-------------	---

TCA i.m. vs. prednisolon (bij milde tot ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (fotografisch score systeem met %) Het zou kunnen dat TCA i.m. en prednisolon de mate van hergroei van haar evenredig verhogen. <i>Kurosawa et al. (2006)</i>
-------------	--

Laag	Uitkomstmaat: relaps 6 maanden na staken (nieuwe kale plekken of toename in haaruitval) Het zou kunnen dat TCA i.m. en prednisolon een evenredig grote kans geven op relapse. <i>Kurosawa et al. (2006)</i>
-------------	--

Prednisolon vs. dexamethason (milde tot ernstige AA)

Laag	Uitkomstmaat: hergroei van haar (fotografisch score systeem met %) Het zou kunnen dat prednisolon en dexamethason de mate van hergroei van haar evenredig verhogen. <i>Kurosawa et al. (2006)</i>
-------------	--

Laag	Uitkomstmaat: relaps 6 maanden na staken (nieuwe kale plekken of toename in haaruitval) Het zou kunnen dat prednisolon een lagere kans geeft op relapse dan dexamethason. <i>Kurosawa et al. (2006)</i>
-------------	--

Baricitinib 2 mg of 4 mg vs. placebo (bij ernstige AA)

Hoog	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT) Baricitinib in 2 mg en 4 mg verhogen de mate van hergroei van haar. <i>King et al. (2022)</i>
-------------	---

Laag	Uitkomstmaat: veiligheid (t/m week 52) - Zie ook 'contra-indicaties' in professioneel perspectief Het zou kunnen dat baricitinib in 2 mg en 4 mg veilig zijn. <i>King et al. (2022)</i>
-------------	--

Redelijk	Uitkomstmaat: hergroei van haar (PRO) Baricitinib in 2 mg en 4 mg verhogen waarschijnlijk de mate van hergroei van haar ten opzichte van placebo. <i>King et al. (2022)</i>
-----------------	--

Ritlecitinib vs. placebo (ernstige AA)

Hoog	Uitkomstmaat: hergroei van haar (SALT score, EBA-respons, ELA-respons) Ritlecitinib verhoogt de mate van hergroei van haar ten opzichte van placebo. <i>King et al. (2023), Winnette et al. (2022), King et al. (2021)</i>
-------------	---

Redelijk	Uitkomstmaat: hergroei van haar (IGA) Ritlecitinib verhoogt waarschijnlijk de mate van hergroei van haar ten opzichte van placebo. <i>Winnette et al. (2022), King et al. (2021)</i>
-----------------	---

Redelijk	Uitkomstmaat: hergroei van haar (PGI-C) Ritlecitinib verhoogt waarschijnlijk de mate van hergroei van haar ten opzichte van placebo. <i>King et al. (2023)</i>
-----------------	---

Laag	Uitkomstmaat: veiligheid (t/m week 48) - Zie ook 'contra-indicaties' in professioneel perspectief Het zou kunnen dat ritlecitinib veilig is. <i>King et al. (2023), Winnette et al. (2022), King et al. (2021)</i>
-------------	---

Laag	Uitkomstmaat: impact op kwaliteit van leven (AASIS) Het zou kunnen dat ritlecitinib de kwaliteit van leven verbeterd. <i>Winnette et al. (2022), King et al. (2021)</i>
-------------	--

Referenties

- Alam, M., Amin, S. S., Adil, M., Arif, T., Zahra, F. T., & Varshney, I. (2019). Comparative Study of Efficacy of Topical Mometasone with Calcipotriol versus Mometasone Alone in the Treatment of Alopecia Areata. *International journal of trichology*, 11(3), 123–127. https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_18_19
- Asilian, A., Fatemi, F., Ganjei, Z., Siadat, A. H., Mohaghegh, F., & Siavash, M. (2021). Oral Pulse Betamethasone, Methotrexate, and Combination Therapy to Treat Severe Alopecia Areata: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 20(1), 267–273. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.113868.14536>
- Bass, A. R., Chakravarty, E., Akl, E. A., Bingham, C. O., Calabrese, L., Cappelli, L. C., Johnson, S. R., Imundo, L. F., Winthrop, K. L., Arasaratnam, R. J., Baden, L. R., Berard, R., Bridges, S. L., Jr, Cheah, J. T. L., Curtis, J. R., Ferguson, P. J., Hakkarinen, I., Onel, K. B., Schultz, G., Sivaraman, V., ... Reston, J. (2023). 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 75(3), 333–348. <https://doi.org/10.1002/art.42386>
- Bhat, S., Handa, S., & De, D. (2021). A randomized comparative study of the efficacy of topical latanoprost versus topical betamethasone dipropionate lotion in the treatment of localized alopecia areata. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 87(1), 42–48. https://doi.org/10.25259/IJDVL_787_19
- Buckley, D. A., & Du Vivier, A. W. (2001). The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *The British journal of dermatology*, 145(3), 385–405. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04399.x>
- Ghandi, N., Daneshmand, R., Hatami, P., Abedini, R., Nasimi, M., Aryanian, Z., & Vance, T. M. (2021). A randomized trial of diphenylcyclopropenone (DPCP) combined with anthralin versus DPCP alone for treating moderate to severe alopecia areata. *International immunopharmacology*, 99, 107971. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107971>
- Gupta, A. K., Carviel, J. L., Foley, K. A., Shear, N. H., Piraccini, B. M., Piguet, V., & Tosti, A. (2019-2). Monotherapy for Alopecia Areata: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Skin appendage disorders*, 5(6), 331–337. <https://doi.org/10.1159/000501940>
- Gupta, P., Verma, K. K., Khandpur, S., & Bhari, N. (2019). Weekly Azathioprine Pulse versus Betamethasone Oral Mini-Pulse in the Treatment of Moderate-to-Severe Alopecia Areata. *Indian journal of dermatology*, 64(4), 292–298. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_481_16
- Guttman-Yassky, E., Renert-Yuval, Y., Bares, J., Chima, M., Hawkes, J. E., Gilleaudeau, P., Sullivan-Whalen, M., Singer, G. K., Garcet, S., Pavel, A. B., Lebwohl, M. G., & Krueger, J. G. (2022). Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients. *Allergy*, 77(3), 897–906. <https://doi.org/10.1111/all.15071>
- Happle, R., Hausen, B. M., & Wiesner-Menzel, L. (1983). Diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata. *Acta dermato-venereologica*, 63(1), 49–52.
- King B, et al. wo Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *Br J Dermatol*. 2022 May; 386:1687-.
- King, B., Ko, J., Forman, S., Ohyama, M., Mesinkovska, N., Yu, G., McCollam, J., Gamalo, M., Janes, J., Edson-Heredia, E., Holzwarth, K., & Dutronc, Y. (2021). Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(4), 847–853. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.05.050>
- King, B., Zhang, X., Harcha, W. G., Szepletowski, J. C., Shapiro, J., Lynde, C., Mesinkovska, N. A., Zwillich, S. H., Napatalung, L., Wajsbrot, D., Fayyad, R., Freyman,

A., Mitra, D., Purohit, V., Sinclair, R., & Wolk, R. (2023). Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet* (London, England), 401(10387), 1518–1529.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00222-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00222-2)

- Kuldeep, C., Singhal, H., Khare, A. K., Mittal, A., Gupta, L. K., & Garg, A. (2011). Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. *International journal of trichology*, 3(1), 20–24.
- Kurosawa, M., Nakagawa, S., Mizuashi, M., Sasaki, Y., Kawamura, M., Saito, M., & Aiba, S. (2006). A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 212(4), 361–365. <https://doi.org/10.1159/000092287>
- Kwon, O., Senna, M. M., Sinclair, R., Ito, T., Dutronc, Y., Lin, C. Y., Yu, G., Chiasserini, C., McCollam, J., Wu, W. S., & King, B. (2023). Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *American journal of clinical dermatology*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00764-w>
- Lai, V. W. Y., Chen, G., & Sinclair, R. (2021). Impact of cyclosporin treatment on health-related quality of life of patients with alopecia areata. *The Journal of dermatological treatment*, 32(2), 250–257. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1654068>
- Lai, V. W. Y., Chen, G., Gin, D., & Sinclair, R. (2019). Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(3), 694–701. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.053>
- Litfulo EPAR product information, 2023 – geraadpleegd op 12-12-2023. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/litfulo-epar-product-information_nl.pdf
- Meznerics, F. A., Illés, K., Dembrowszky, F., Fehérvári, P., Kemény, L. V., Kovács, K. D., Wikonkál, N. M., Csupor, D., Hegyi, P., & Bánvölgyi, A. (2022). Platelet-Rich Plasma in Alopecia Areata-A Steroid-Free Treatment Modality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomedicines*, 10(8), 1829. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081829>
- Molinelli, E., Campanati, A., Brisigotti, V., Sapigni, C., Paolinelli, M., & Offidani, A. (2020). Efficacy and Safety of Topical Calcipotriol 0.005% Versus Topical Clobetasol 0.05% in the Management of Alopecia Areata: An Intrasubject Pilot Study. *Dermatology and therapy*, 10(3), 515–521. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00379-7>
- Olumiant EPAR product information, 2023 – geraadpleegd op 12-12-2023. Beschikbaar via: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_nl.pdf
- Pelin Ustuner, Ali Balevi & Mustafa Özdemir (2017) Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults, *Journal of Dermatological Treatment*, 28:8, 753-761, DOI: 10.1080/09546634.2017.1329497
- Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 16;3:17011. S
- Rajan M B, Bhardwaj A, Singh S, et al. Identification of novel step-up regimen of intralesional triamcinolone acetonide in scalp alopecia areata based on a double-blind randomized controlled trial. *Dermatologic Therapy*. 2021;34:e14555. <https://doi.org/10.1111/dth.14555>
- Rossi, A., Muscianese, M., Piraccini, B. M., Starace, M., Carlesimo, M., Mandel, V. D., Alessandrini, A., Calvieri, S., Caro, G., D'arino, A., Federico, A., Magri, F., Pigliacelli, F., Amendolagine, G., Annunziata, M. C., Arisi, M. C., Astorino, S., Babino, G., Bardazzi, F., Barruscotti, S., ... Fortuna, M. C. (2019). Italian Guidelines in diagnosis and treatment of

alopecia areata. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 154(6), 609–623.

<https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06458-7>

- Ustuner, P., Balevi, A., & Özdemir, M. (2017). Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. *The Journal of dermatological treatment*, 28(8), 753–761.
<https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1329497>
- Wagner N, Assmus F, Arendt G et al. Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronischentzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2019; 62: 494-515
- Winnette, R., Banerjee, A., Sikirica, V., Peeva, E., & Wyrwich, K. (2022). Characterizing the relationships between patient-reported outcomes and clinician assessments of alopecia areata in a phase 2a randomized trial of ritlecitinib and brepocitinib. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 36(4), 602–609.
<https://doi.org/10.1111/jdv.17909>

Organisatie van zorg (2024)

Uitgangsvragen

- Welke disciplines zijn betrokken bij de zorg van patiënten met AA?
- Wat zijn de taken van de disciplines betrokken in de zorg van patiënten met AA?
- Hoe kan de zorg voor patiënten met alopecia areata het best worden georganiseerd?

Aanbevelingen

- Organiseer de zorg rondom patiënten met alopecia areata zoals weergegeven in flowdiagram 'Overzicht organisatie van zorg bij alopecia areata'.
- Informeer de patiënt over de verschillende deskundigen die betrokken kunnen worden bij de zorg rondom alopecia areata.

Achtergrond

Zoals uit deze richtlijn blijkt, heeft alopecia areata (AA) een grote impact op het psychosociaal welzijn en de maatschappelijke participatie van patiënten. De hoeveelheid haarverlies en het emotioneel welbevinden bepalen de objectieve en subjectieve ernst van AA. Er zijn een aantal disciplines betrokken bij de zorg voor volwassenen en kinderen met AA. Enerzijds de specialisten (dermatologen, internisten of kinderartsen in geval van comorbiditeiten), anderzijds de huisarts en overige disciplines (zoals de psychiater, psycholoog, physician assistant, verpleegkundig specialist, huidtherapeut of gespecialiseerde haarwerkspecialist). Betrokken disciplines kunnen gezondheidsproblemen behandelen, verminderen en/of helpen met coping en camouflage. Huisartsen en specialisten hebben daarnaast een belangrijke rol in de voorlichting.

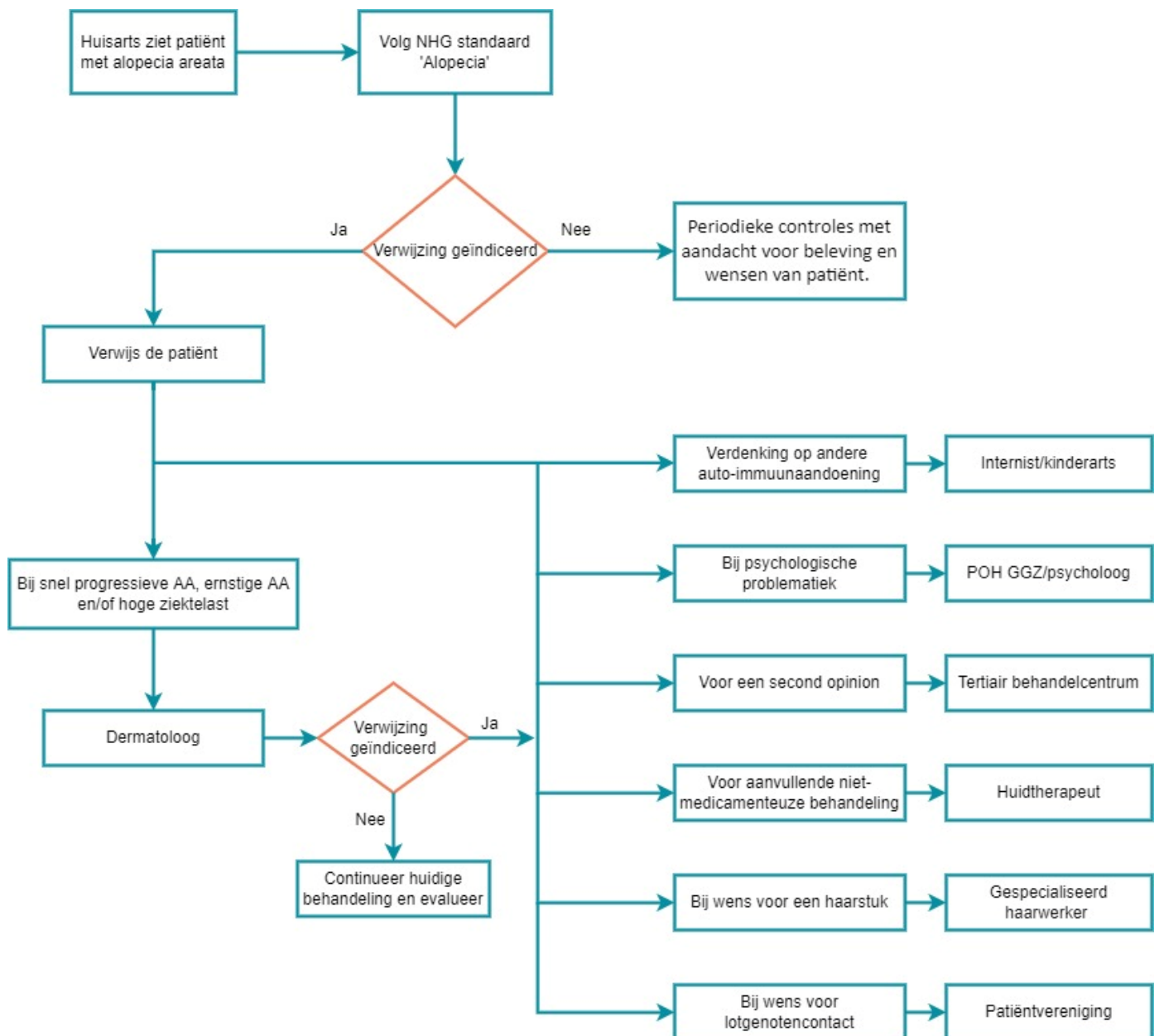
Overwegingen

In de organisatie van zorg voor patiënten met AA is het van belang dat doorverwijzing naar een specialist (in de eerste plaats naar een dermatoloog, in geval van comorbiditeiten eventueel naar een internist of kinderarts), een praktijkondersteuner GGZ/psycholoog/psychiater, of overig discipline, adequaat gebeurt. Daarbij is het belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de verschillende behandelingen die geboden kunnen worden door zorgverleners/deskundigen.

Omdat patiënten dikwijls veel vragen hebben en houden, is goede coördinatie rondom deze zorg belangrijk.

Een overzicht van de organisatie van zorg rondom patiënten met AA is weergegeven in flowdiagram 'Overzicht organisatie van zorg bij alopecia areata'.

Flowdiagram Overzicht organisatie van zorg bij alopecia areata



Medisch specialisten

De dermatoloog heeft een belangrijke rol in de voorlichting en de eventuele medicamenteuze behandeling van AA. Kennis van AA is noodzakelijk voor het stellen van de juiste diagnose en een daaraan gekoppeld adequaat behandelplan. De dermatoloog moet minimaal over de kennis en kunde beschikken om:

- De diagnose AA te stellen en de SALT score te bepalen
- Klachten of een voorgeschiedenis van mogelijke comorbiditeiten uit te vragen en indien nodig adequaat aanvullend onderzoek in te zetten
- Samen met de patiënt (en eventueel ouders in het geval van een minderjarige patiënt) een afweging te maken tussen de beschikbare lokale, intralesionale en systemische therapieën of een afwachtend beleid in te stellen
- Adequaet te verwijzen naar een tertiair behandelcentrum, psycholoog, psychiater, internist of andere discipline

Huisartsen/eerste lijn

De huisarts heeft met name een belangrijke rol in de herkenning en dus diagnosticeren van AA. Daarnaast kan de huisarts voorlichting geven over het beloop en de prognose van AA. De huisarts bespreekt met de patiënt de mogelijkheid om bij snel progressieve AA, ernstige AA en/of een hoge ziektelast te verwijzen naar een dermatoloog.

Indien er aanwijzingen zijn voor het bestaan van een auto-immuunaandoening adviseert de NHG-Behandelrichtlijn te verwijzen naar een reumatoloog/internist voor aanvullende diagnostiek. Indien gewenst kan er psychologische begeleiding worden geboden door de praktijkondersteuner of doorverwezen worden naar een psycholoog of psychiater. Zij kunnen hulp bieden bij het leren omgaan met de kaalheid. De mogelijkheid tot het dragen van een haarstuk behoort ook tot de adviezen die een huisarts kan geven. (NHG-Behandelrichtlijn Alopecia)

Physician assistant

De physician assistant neemt diverse taken over van de medisch specialist. Zo kunnen zij de anamnese afnemen, lichamelijk onderzoek uitvoeren en medicijnen voorschrijven. Daarbij is kennis van AA, alsmede van de impact op het psychosociaal welbevinden van de patiënt essentieel in het stellen van de juiste diagnose en een daaraan gekoppeld adequaat behandelplan en begeleiding.

Psychologische begeleiding

Gezien de impact die AA kan hebben op patiënten, is het van groot belang dat psychosociale problematiek in een vroeg stadium wordt gesignaleerd door de huisarts en/of medisch specialist. Indien gewenst kan er verwezen worden voor aanvullende psychologische begeleiding door de praktijkondersteuner GGZ, psycholoog of psychiater. In enkele academische centra bestaat een apart spreekuur psychodermatologie. Op de website van de Nederlandse Vereniging voor psychodermatologie staat een verwijksnetwerk voor GZ-psychologen die affiniteit hebben met psychodermatologie voor complexe problematiek (www.nvpd.nl).

Huidtherapeuten

De huidtherapeut kan ondersteuning bieden bij de behandeling van AA. De behandeling door een huidtherapeut bij haarverlies bestaat uit niet-medicamenteuze interventies. De huidtherapeut biedt enerzijds begeleiding en educatie ten behoeve van zelfmanagement. Anderzijds biedt de huidtherapeut behandelingen die erop gericht zijn om de zichtbaarheid van het haarverlies te verminderen. Voorbeelden hiervan zijn dermatografie (medische tatoeage), permanente make-up en scalp micropigmentation. Ook kunnen huidtherapeuten ondersteunend zijn in het leren omgaan met het haarverlies. De patiënt kan zowel met als zonder verwijzing bij de huidtherapeut terecht.

Gecertificeerde haarwerkspecialist

De gecertificeerde haarwerkspecialisten kunnen indien gewenst haarwerken/haarstukken op maat aanbieden aan de patiënt. Op deze manier worden de kale plekken gecamoufléerd. De patiënt kan daarvoor terecht bij een gecertificeerde (ANKO en/of SEMH) haarwerkspecialist. Voor kinderen is het mogelijk om via Stichting haarwensen Nederland een haarwerk/haarstuk te krijgen. Meer informatie over haarwerken en haarstukken staat in de module 'Conservatief beleid'.

Onderbouwing

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Overwegingen en aanbevelingen zijn gebaseerd op basis van expert opinion.

Resultaten

Niet van toepassing

Conclusie

Niet van toepassing

Referenties

- NHG-Behandelrichtlijn Alopecia – 2017, beschikbaar via:
<https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/alopecia#volledige-tekst>

Bijlagedocument

De bijlagen bij deze richtlijn zijn in een apart document opgenomen en in te zien via de website www.nvdv.nl.

BIJLAGE 1: VERANTWOORDING

BIJLAGE 2: OVERZICHT WERKGROEPEN EN BETROKKEN PARTIJEN

BIJLAGE 3: BELANGENVERKLARINGEN (2021-2022)

BIJLAGE 4: ZOEKSTRATEGIEËN

BIJLAGE 5: OVERZICHT VAN GEËXCLUDEERDE STUDIES

BIJLAGE 6: RISICO OP BIAS ANALYSE

BIJLAGE 7: GRADE TABELLEN

BIJLAGE 8: IMPLEMENTATIEPLAN

BIJLAGE 9: KENNISLACUNES

**BIJLAGE 10: WKKGZ & KWALITATIEVE RAMING VAN MOGELIJKE SUBSTANTIËLE
FINANCIËLE GEVOLGEN**

BIJLAGE 11: OVERIGE TABELLEN