

Retningslinje for behandling af alopecia areata

DDS nedsat udvalg bestående af følgende:

Stine Simonsen, København Universitets Hospital - Herlev og Gentofte Hospital, Hellerup

Kirsten Rønholt Stausholm, Aarhus Universitetshospital, Aarhus

Kirstine Pallesen, Hudklinikken i Haderslev, Haderslev

Farnam Barati Sedeh, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Lone Skov, København Universitets Hospital - Herlev og Gentofte, Hellerup, (formand)

Indhold

1. Kommissorium for udarbejdelse af retningslinje for behandling af alopecia areata (AA).	3
2. Introduktion:	4
3. Baggrund	5
4. Diagnose og differentialdiagnoser	6
5. Scoringsredskaber	7
6. Behandlinger og evidens	9
7. Behandlingsalgoritme	12
8. Appendix 1, Skemaer med oversigt over eksisterende evidens	14

1. Kommissorium for udarbejdelse af retningslinje for behandling af alopecia areata (AA)

Specifikke formål:

1. At udvalget udarbejder en retningslinje, herunder en behandlingsalgoritme, for behandling af AA med lokale og systemiske lægemidler.
2. At det fremgår af denne retningslinje hvilke krav, der skal stilles ang. sygdommens sværhedsgrad og kliniske præsentation, før behandling med immunmodulerende behandling kan iværksættes.
3. At det fremgår af denne retningslinje hvordan og hvornår effekten af behandlingen med immunmodulerende behandling vurderes, og hvad der kvalificerer til fortsat behandling, hhv. ophør af behandling.
4. At internationale guidelines er inddraget.
5. At relevante monitorerings- og registreringsværktøjer er specificeret.
6. At retningslinjen følger GRADE skabelonen, som fremgår af DDS hjemmeside.

/Bestyrelsen DDS, august 2022

2. Introduktion

Alopecia areata (AA) er en sygdom, hvor vi mangler meget viden, men der er aktuelt stor forskningsaktivitet indenfor forståelse af sygdommen og dennes behandling. Der har tidligere ikke været velafprøvede behandlinger, men der er nu begyndt at komme registrerede behandlinger tilgængelige. Desværre findes ingen opdaterede nationale eller internationale guidelines. Denne retningslinje er første udgave. Vi planlægger de første par år at revidere retningslinjen x 1 årlig, da vi forventer ny viden, nye scoringsredskaber og nye behandlinger indenfor de kommende år.

3. Baggrund

AA er en autoimmun sygdom som kategoriseres under de non-cikatricielle alopecier. Globalt varierer incidensen fra 0.57% til 3.8%, mens livstidsrisikoen for at udvikle AA varierer mellem 1.7% til 2.1% (1). AA ses lige hyppigt hos mænd og kvinder og ses både hos børn og voksne med typisk debut hos unge/tidlig voksen alder (2-4).

Omfanget af hårtab og det kliniske forløb er meget varierende. Den typiske præsentation er en lille, skaldet plet (patch), oftest lokaliseret til hårbunden, men sygdommen kan progrediere til alopecia totalis (AT, komplet tab af hår på skalpen) eller alopecia universalis (AU, komplet tab af hår på hele kroppen). Mere sjældne typer inkluderer diffus AA (hvor hårtabet er diffust og ikke patchy) og specifikke mønstre af hårtab; ophiasis (hårtab sv.t. occipitale og temporale skalp) og sisaiho (hårtab sv.t. frontale og temporale skalp). Hos patienter med patchy AAses der spontan remission i 30-50% af tilfældene indenfor de første 6-12 måneder. Den overordnede risiko er dog 85% for relaps og praktisk set vil alle patienter opleve relaps indenfor 20 år (5). Dårlige prognostiske markører er familiær disposition, tidlig debut, varighed > 1 år, atopisk dermatit, negleinvolvering, ophiasis mønster, AT og AU (6, 7).

Patogenesen omfatter opregulering af stress-inducerede aktiveringsligander, som aktiverer specifikke T-lymfocytter og en kaskade af IFN- γ og IL-15 signalering gennem JAK/STAT receptorer. Der sker et præmaturt skift fra anagen vækstfase til katagen- og telogenfase, hvorfor der opstår hårtab. Hårfolliklen destrueres ikke ved denne proces, hvorfor der er mulighed for genvækst af hår (8, 9).

AA er associeret til andre autoimmune sygdomme, hvilket omfatter vitiligo, lupus erythematosus, psoriasis, atopisk dermatit, reumatoid arthritis, autoimmun thyroideasygdom og allergisk rhinitis (10).

AA har stor indflydelse på patienternes psykosociale liv og flere studier har vist en markant forekomst af angst og depression, hvilket er med til at understøtte indikationen for behandling (4, 11).

Referencer:

1. Uzuncakmak, T. K., B. Engin, S. Serdaroglu, and Y. Tuzun. 2021. Demographic and Clinical Features of 1,641 Patients with Alopecia Areata, Alopecia Totalis, and Alopecia Universalis: A Single-Center Retrospective Study. *Skin Appendage Disord* 7: 8-12.
2. Gilhar, A., A. Etzioni, and R. Paus. 2012. Alopecia areata. *N Engl J Med* 366: 1515-1525.
3. Strazzulla, L. C., E. H. C. Wang, L. Avila, K. Lo Sicco, N. Brinster, A. M. Christiano, and J. Shapiro. 2018. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 78: 1-12.
4. Villasante Fricke, A. C., and M. Miteva. 2015. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 8: 397-403.
5. Trueb, R. M., and M. Dias. 2018. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 54: 68-87.
6. De Waard-van der Spek, F. B., A. P. Oranje, D. M. De Raeymaecker, and J. D. Peereboom-Wynia. 1989. Juvenile versus maturity-onset alopecia areata--a comparative retrospective clinical study. *Clin Exp Dermatol* 14: 429-433.
7. Tosti, A., S. Bellavista, and M. Iorizzo. 2006. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 55: 438-441.
8. Petukhova, L., M. Duvic, M. Hordinsky, D. Norris, V. Price, Y. Shimomura, H. Kim, P. Singh, A. Lee, W. V. Chen, K. C. Meyer, R. Paus, C. A. Jahoda, C. I. Amos, P. K. Gregersen, and A. M. Christiano. 2010. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 466: 113-117.
9. Triyangkulsri, K., and P. Suchonwanit. 2018. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther* 12: 2323-2335.
10. Chu, S. Y., Y. J. Chen, W. C. Tseng, M. W. Lin, T. J. Chen, C. Y. Hwang, C. C. Chen, D. D. Lee, Y. T. Chang, W. J. Wang, and H. N. Liu. 2011. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 65: 949-956.
11. Ruiz-Doblado, S., A. Carrizosa, and M. J. Garcia-Hernandez. 2003. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness. *Int J Dermatol* 42: 434-437.

4. Diagnose og differentialdiagnoser

Diagnosen AA baseres i typiske tilfælde alene på anamnese og objektiv undersøgelse. Sidstnævnte bør inkludere trikoscopi og pull test. Biopsi er kun indiceret i særlige tilfælde. Differentialdiagnoser omfatter trichotillomani, androgen alopeci, kongenit triangular alopeci, traktionsalopeci, loose anagen hair syndrome, ektodermal dysplasi, kongenit hypotrikose, tinea capitis, tidlig cikatriciell alopeci, telogen effluvium, anagen effluvium, systemisk lupus erythematosus og sekundær syfilis (3-5).

AD trikoscopi:

Fund karakteristiske for AA er tilstedeværelse af black dots, udråbstegn-hår, knækkede hår, yellow dots og grupperede korte vellus hår (< 10 mm) i områder med hårtab. Ingen trikoskopiske fund er 100 % specifikke, ligesom at fravær af typiske trikoskopiske fund ikke udelukker AA.

Tilstedeværelse af yellow dots og korte vellushår har den højeste sensitivitet, mens black dots, udråbstegn-hår og knækkede hår har den højeste specificitet. Ved AA ses bevarede orificier i modsætning til ved cikatriciell alopeci (2-4, 6). *AD pull test:*

Pull test er en uspecifik test, der benyttes til monitorering af forskellige hårtabslidelser. For AA tyder en positiv pull test på pågående sygdomsaktivitet. Pull test udføres i kanten af en læsion og kan udføres uden forudgående restriktion af hårvask eller hårbørstning (2, 7-8).

AD biopsi:

Biopsi er indiceret i tvivlstilfælde specielt følgende:

- Enkeltstående behandlingsrefraktær læsion
- Ved tvivl om diffus AA
- I fald cikatriciell alopeci ikke kan ekskluderes klinisk

Biopsi bør tages fra læsionens kant samt i områder, der ikke normalt afficeres af androgen alopeci. Histologisk undersøgelse bør foretages på både horisontale og vertikale snit. Om der skal tages 1 eller 2 biopsier, aftales med den lokale patologifdeling (1).

AD screeningsblodprøver:

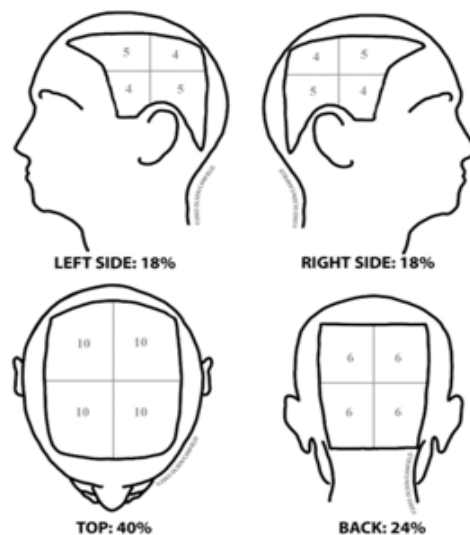
Rutinemæssig blodprøvescreening anbefales ikke. Screening for thyroidealidelser er kontroversielt, men bør overvejes (1-3, 9-12).

Referencer:

1. Meah N et al. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study part II: Results of an international expert opinion on diagnosis and laboratory evaluation for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jun;84(6):1594-1601.
2. Sahu VK et al. Role of Trichoscopy in Evaluation of Alopecia Areata: A Study in a Tertiary Care Referral Centre in the Eastern India. *Indian J Dermatol.* 2022 Mar-Apr;67(2):127-132.
3. Finner A et al. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases. *Dermatol Ther.* 2011 May-Jun;24(3):348-54.
4. Tosti A et al. The role of scalp dermoscopy in the diagnosis of alopecia areata incognita. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jul;59(1):64-7.
5. Fernández-Crehuet P et al. Clinical and trichoscopic characteristics of temporal triangular alopecia: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Sep;75(3):634-637.
6. Inui S et al. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol.* 2008 Jul;47(7):688-93.
7. Madani S et al. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Apr;42(4):549-66.
8. McDonald KA et al. *J Am Acad Dermatol.* Hair pull test: Evidence-based update and revision of guidelines. 2017 Mar;76(3):472-477.
9. Boffa MJ et al. Iron status of patients with alopecia areata. *Br J Dermatol* 1995; 132:662-4.
10. Esfandiarpour I et al. Evaluation of serum iron and ferritin levels in alopecia areata. *Dermatol Online J* 2008; 14:21.
11. Lee S et al. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):466-477.
12. Naik PP et al. Association between alopecia areata and thyroid dysfunction. *Postgrad Med.* 2021 Nov;133(8):895-898.

5. Scoringsredskaber

Der findes flere scoringsredskaber til at vurdere sværhedsgraden af hårtab. The Severity of Alopecia Tool (SALT) score er det hyppigst brugte redskab (1). SALT-score er benyttet i de nyeste kliniske afprøvningsstudier og vurderes at være det letteste scoringsredskab at anvende. SALT-score blev publiceret i sin første udgave i 2004, og i en opdateret udgave i 2016. Udvalget har vurderet at SALT-scoren i den simple udgave fra 2004 bør bruges ved systemisk behandling af AA. SALT-score beregnes ved at opdele hårbunden i 4 kvadranter. Procentdelen af hårtab i hver af de 4 kvadranter vurderes og ganges med det givne kvadrantoverfladeareal. Værdien for alle kvadranter adderes for at opnå en samlet værdi for SALT-score. Maximum SALT score på 100 betyder et fuldstændigt hårtab og minimum SALT score på 0 betyder intet hårtab (Fig.1).



Figur 1: Opdeling af SALT score. Reference: Olsen EA, Canfield D. SALT II: A new take on the Severity of Alopecia Tool (SALT) for determining percentage scalp hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Dec;75(6):1268-1270

Link til SALT score udregner <https://dermatopics.dk/salt-score/>

For hårtab svarende til øjenbryn og øjenvipper anbefales at bruge Clinician-Reported Outcome Measure (se nedenfor). Her anvendes en skala fra 0 til 3, hvor 0 betyder fuld øjenbryn/øjenvippehår på hvert øje/øjenlåg og 3 betyder intet øjenbryn/øjenvippehår (3). Hårtabs-specifikke livskvalitetsværktøjer er under udvikling, men endnu ikke generelt accepteret/anvendt. Ved scoring af livskvalitet anbefaler udvalget derfor aktuelt, at der bruges Dermatology Life Quality Index (DLQI) til patienter over 16 år (4).

ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™ Examine both eyebrows from two feet away and select the best response below:

- 0 The eyebrows have full coverage and no areas of hair loss
- 1 There are minimal gaps in eyebrow hair and distribution is even
- 2 There are significant gaps in eyebrow hair or distribution is not even
- 3 No notable eyebrow hair

ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™ Examine the upper and lower eyelashes of both eyes and select the best response option below:

- 0 The eyelashes form a continuous line along the eyelids on both eyes
- 1 There are minimal gaps and the eyelashes are evenly spaced along the eyelids on both eyes
- 2 There are significant gaps along the eyelids or the eyelashes are not evenly spaced along the eyelids
- 3 No notable eyelashes

Referencer:

- 1: Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--part ii. National alopecia areata foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:440-447
- 2: Olsen EA, Roberts J, Sperling L, Tosti A, Shapiro J, McMichael A, Bergfeld W, Callender V, Mirmirani P, Washenik K, Whiting D, Cotsarelis G, Hordinsky M. Objective outcome measures: Collecting meaningful data on alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Sep;79(3):470-478.e3
- 3: Kathleen W Wyrwich, Helen Kitchen, et al. Development of Clinician-Reported Outcome (ClinRO) and Patient-Reported Outcome (PRO) Measures for Eyebrow, Eyelash and Nail Assessment in Alopecia Areata. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(5):725-732.
- 4: Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210-6

6. Behandlinger og evidens

Lokal behandling				
Intervention	Kvalitet af evidens*	Effekt**	Fordele ved behandling	Ulemper ved behandling
Lokal kortikosteroid	B	+	Velkendt, nogen behandlingseffekt	Kræver potent steroid og risiko for atrofi
Intralæsionel kortikosteroid	B	++	God til lokaliserede læsioner	Risiko for atrofi
Calcineurin hæmmere	B	÷	Velkendt	Meget beskeden/ingen effekt
Kontakt immunterapi (DPCP/DNCB)	B	++	Ingen systemiske eller blivende bivirkninger	Besværlig. Kræver sensibilisering og mange besøg. Risiko for udbredt eksem
Minoxidil	B	+	Nogen effekt af langtidsbehandling ved små læsioner	Risiko for hovedpine, udslæt, kløe og hypotension
Latanoprost øjendråber	B	+	Velegnet til lokaliserede læsioner, eks skalp.	Risiko for kløe og brændende fornemmelse i huden
JAK hæmmere lokal	C	(+)	Effekt usikker	Usikkerhed om hvor meget som penetrer

*A: Høj kvalitet; flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie

B: Moderat kvalitet; mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper

C: Lav kvalitet; retrospektive studier uden kontroller, andre små studier

D: Meget lav kvalitet; kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området

**Vurdering af effekt

÷ Ingen effekt

(+) Muligvis effekt

+ Lille effekt

++ Moderat effekt

+++ God effekt

Systemisk behandling				
Intervention	Kvalitet af evidens*	Effekt**	Fordele ved behandling	Ulemper ved behandling
Systemisk steroid kontinuerligt	C	++	Effekt	Mange moderate og alvorlige bivirkninger. Høj relapsrate efter ophør af behandlingen.
Systemisk steroid som pulsterapi	B	++	Pulsterapi har få bivirkninger på kort sigt.	Ringe data på lang sigt og deraf ukendt risiko for alvorligere bivirkninger ved gentagne behandlinger.
Mycophenolatmofetil	C	-	Ingen	Ingen effekt
Azathioprin	B	+	Generelt veltolereret på lang sigt	Variierende responsrate
Methotrexat	B	+	Generelt veltolereret på lang sigt	Bedst effekt ved kombination med systemisk steroid. Risiko for leverpåvirkning.
JAK-hæmmer	A	++	Hurtig effekt, en selektiv behandling (sammenlignet med gamle lægemidler)	Manglende oplysning om sikkerhedsprofil over lang tid (specielt tromboemboliske bivirkninger). Manglende information om behandlingens længde.
Ciclosporin	B	+	Velkendt, nogen behandlingseffekt	Egner sig ikke til langtidsbehandling pga. bivirkningsprofilen

*A: Høj kvalitet; flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie

B: Moderat kvalitet; mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper

C: Lav kvalitet; retrospektive studier uden kontroller, andre små studier

D: Meget lav kvalitet; kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området

****Vurdering af effekt**

÷	Ingen effekt
(+)	Muligvis effekt
+	Lille effekt
++	Moderat effekt
+++	God effekt

7. Behandlingsalgoritme

Behandling af AA afhænger af sværhedsgraden af sygdommen, sygdommens påvirkning af patientens livskvalitet, mulige behandlinger og potentielle bivirkninger. For patienter med begrænset sygdom ses spontan hårvækst hos helt op til 80% af patienterne, mens ved udbredt langvarig sygdom er spontanprognosen dårlig. For alle behandlinger gælder, at der er ingen kurativ effekt og det er vigtigt at omtale muligheden for hel eller delvis paryk og muligheden for tilskud hertil.

Lokal behandling:

Ved begrænset sygdom med behov og ønske om behandling kan vælges lokal behandling. Hvis man vælger lokal behandling, anbefales anvendelse af kortikosteroid/intralæsionel steroid eller kontakt immunterapi. Begge typer behandling bør gives under nøje overvågning af bivirkninger over for effekt.

For intralæsionel steroid anbefales typisk 2,5-5,0 mg/ml triamcinolonacetonid til ansigt og øjenbryn og 5-10 mg/ml til skalp. Det injiceres i øvre subcutis ca. 0,1 ml med 1 cm afstand og max. 10-20 mg pr behandling.

Evidensen for lokal kortikosteroid er mindre god, men typisk anvendes potent kortikosteroid (gruppe 3-4) i ca. 8-12 uger x 1 dagligt. Ved effekt trappes ned og ved manglende effekt seponeres behandlingen.

For lidt mere udbredt AA kan anvendes topikal immunterapi. I Danmark anvendes ofte diphenylcyclopropenon (DPCP), som er et kraftigt sensibiliserende kontaktallergen. Man starter med sensibilisering med 2% opløsning på skalp og anvender efterfølgende stigende koncentration af DPCP (fra 0.01%-1%) til man finder balance mellem acceptable gener (eksem, kløe) og hårvækst. Der behandles x 1 ugentlig i 3 uger til 10 måneder. Effekt bør kunne ses efter mindst 6 måneder.

Systemisk behandling:

Ved udbredt langvarig sygdom kan efter grundig information og risikovurdering gives systemisk behandling.

Patienter, hvor der findes indikation for systemisk behandling bør opfylde samtlige af følgende kriterier:

1. Sikker AA diagnose
2. Sygdomsvarighed på > 6 måneder uden ny vækst, men < 8 år hvis der ikke mindst indenfor en 8 års periode har været observeret ny vækst.
3. Svær AA svarende til hårtab omfattende mere end 50% af hårbunden (målt med SALT score).
4. DLQI \geq 10.

.Behandling med prednisolon po er afprøvet i mindre ikke-kontrollerede studier med moderat-god effekt, men multiple bivirkninger. Et enkelt nyt kontrolleret studie (se nedenfor) har i kombination med methotrexat kun vist effekt hvis patienter fik systemisk prednisolon. Pulsterapi er forsøgt i meget varierende protokoller, men kun ét lille placebokontrolleret studie. Effekten ses at være moderat-god på kort sigt og bedst for patienter med en i forvejen god prognose. Bivirkninger på kort og langt sigt vil afhænge af dosisregimet. Langtidseffekten er ringe belyst. Nye studier viser effekt ved kombination af methotrexat og prednisolon po, men i mindre studier og det er uvist om

effekten holder efter seponering af prednisolon. Aktuelt er vist bedst effekt og størst evidens ved baricitinib behandling, men igen er der kun påvist signifikant effekt hos ca. 30-35% og kun under behandling og ingen kurativ effekt. Hvis behandling startes, anvendes 4 mg dagligt. Før opstart fortages de for produktet anbefalede forundersøgelser. Behandlingen er kun registeret til personer på ≥ 18 år og speciel forsigtighed ved patienter på 65 år eller derover, patienter med øget risiko for alvorlig kardiovaskulær sygdom (såsom blodprop i hjertet eller slagtilfælde), patienter med rygeanamnese og patienter med øget risiko for kræft. Desuden bør JAK-hæmmere anvendes med forsigtighed til patienter med risikofaktorer for venøs tromboemboli.

Behandlingseffekt af systemisk behandling skal løbende vurderes klinisk og ved fotodokumentation (før behandlingsopstart samt efter 3, 6, 9 og 12 måneder). Behandlingen bør seponeres, hvis ikke begge følgende effektmål opnås ved 36 ugers behandling:

1. SALT score mindre end 20%
2. DLQI < 5

Der afventes data på langtidseffekt og bivirkning.

8. Appendix 1, Skemaer med oversigt over eksisterende evidens

Intervention	Lokal kortokosteroid
<p><i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<p><i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Virginia R et al. Treatment of pediatric alopecia areata: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2022;86(6):1318-1334. 2. Messenger AG et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. Br J Dermatol. 2012;166:916-26. 3. Gupta, AK et al. Monotherapy for Alopecia Areata: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Skin appendage disorders. 2019;5:331-337 4. Lenane, P et al. Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: a randomized clinical trial. JAMA dermatology. 2014;150:47-50
<p><i>Væsentligste konklusioner:</i></p>	<p>Overordnet findes der kun få randomiserede kliniske studier, der undersøger effekt af lokal steroid til behandling af patienter med AA. Der er mange mindre studier og generelt vurderet at være nogen effekt af potente steroider til behandling af AA. I de fleste guidelines indgår lokal steroid derfor som førstevalgsbehandling til specielt lokal sygdom hos både voksne og børn (1-4).</p>

Intervention	Intralæsionel steroid
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Faheema Afsar Khan et al. Comparative Study Between Intralesional Injection Of Platelet Rich Plasma And Intra Lesional Triamcinolone For The Treatment Of Alopecia Areata. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2022 Oct-Dec;34(4):762-765. 2. Kassim, J M et al. How effective is intralesional injection of triamcinolone acetonide compared with topical treatments in inducing and maintaining hair growth in patients with alopecia areata? A Critically Appraised Topic. British journal of dermatology. , 2014, Vol.170(4), p.766-771
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	<p>Intralæsionel steroid angives i de få guidelines som findes som førstevalgs behandling til begrænset sygdom og specielt i øjenbryn. Der er dog få kontrollerede studier, som er relativ små.</p> <p>Samlet må konkluderes, at der er nogen effekt til begrænset sygdom. Der kan dog være bivirkninger i form af smerte ved injektion og hudatrofi som betyder, at man ikke kan forsætte behandling og gør, at behandlingen ikke er egnet til udbredt sygdom.</p>

Intervention	Calcineurin hæmmere
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	<p>1. Nassar A, Elradi M, Radwan M, Albalat W. Comparative evaluation of the efficacy of topical tacrolimus 0.03% and topical calcipotriol 0.005% mixed with betamethasone dipropionate versus topical clobetasol 0.05% in treatment of alopecia areata: A clinical and trichoscopic study. <i>J Cosmet Dermatol.</i> 2022 Dec 27. doi: 10.1111/jocd.15558. Epub ahead of print. PMID: 36575890.</p> <p>2. Kuldeep C, Singhal H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. <i>Int J Trichology.</i> 2011;3(1):20-4.</p>
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	Studier med dyremodeller har vist effekt af tacrolimus behandling, men kliniske studier har ikke kunne genfinde den effekt. Studier af en vis størrelse (ikke cases) efter de engelske guideline fra 2012 kan heller ikke vise effekt.

Intervention	Minoxidil
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	<ol style="list-style-type: none"> 1. El-Ashmawy AA, El-Maadawy IH, El-Maghraby GM. Efficacy of topical latanoprost versus minoxidil and betamethasone valerate on the treatment of alopecia areata. J Dermatolog Treat. 2018;29:55-64.
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	Et lille randomiseret kontrolleret studie har vist at langtidsbehandling med topikal minoxidil er effektiv til mindre områder med AA.

Intervention	Latanoprost øjendråber
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	<ol style="list-style-type: none"> 1. El-Ashmawy AA, El-Maadawy IH, El-Maghraby GM. Efficacy of topical latanoprost versus minoxidil and betamethasone valerate on the treatment of alopecia areata. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2018 Feb;29(1):55-64. doi10.1080/09546634.2017.1330527. Epub 2017 Jun 15. 2. Ghassemi M, Yazdanian N, Behrangi E, Jafari M, Goodarzi A. Comparison of efficacy, safety and satisfaction of latanoprost versus minoxidil, betamethasone and in combination in patients with alopecia areata: A blinded multiple group randomized controlled trial. <i>Dermatol Ther.</i> 2022 Dec;35(12):e15943.
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	To små randomiserede kontrollerede studier viser, at topikal latanoprost øjendråber hos nogle er en effektiv behandling og i kombinationen med topikal betamethasone øges effekten.

Intervention	Kontakt immunterapi
<p><i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<p><i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Solam L et al. Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients With Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Dermatol.</i> 2018;154:1145-1151. 2. Ghandi, N et al. A randomized trial of diphenylcyclopropenone (DPCP) combined with anthralin versus DPCP alone for treating moderate to severe alopecia areata. <i>International immunopharmacology.</i> 2021;99:107971 3. Rahul M et al. Randomized controlled trial to compare the effectiveness and safety of low dose dexamethasone oral mini-pulse versus diphenylcyclopropenone contact sensitisation in severe pediatric alopecia areata. <i>Dermatol Ther.</i> 2022;35:e15810.
<p><i>Væsentligste konklusioner:</i></p>	<p>Overordnet findes der få studier, der undersøger effekten af kontakt immunterapi. Tidligere blev DNCB brugt, men dette blev stoppet på mistanke om at det var cancerfremkaldende. I en meta-analyse fra 2018 fandt man 45 undersøgelser omfattende 2227 patienter. Den samlede frekvens af enhver hårgenvækst var 65,5 % blandt patienter med AA(74,6 % i pletvis alopeci og 54,5 % i AT/AU undergrupper). Den fuldstændige genvækstrate var dog 32,3 %. Sygdomsgrad på >50 %, atopisk anamnese og neglepåvirkning var forbundet med dårligere klinisk respons. Recidivraten var 38,3 % blandt patienter, der fik vedligeholdelsesbehandling og 49,0 % blandt dem, der ikke modtog vedligeholdelsesbehandling.</p>

Intervention	JAK hæmmere lokal
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	<p>1: Barati Sedeh F, Michaelsdóttir TE, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors Used in Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2023 Jan 25;103</p> <p>2: Liu LY, Craiglow BG, King BA. Tofacitinib 2% ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata: a pilot study of 10 patients. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2018; 78: 403–404</p> <p>3: Putterman E, Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2018; 78: 1207–1209.</p> <p>4: Deeb M, Beach RA. A case of topical ruxolitinib treatment failure in alopecia areata. <i>J Cutan Med Surg</i> 2017; 21: 562–563</p> <p>5: Mikhaylov D, Glickman JW, Del Duca E, Nia J, Hashim P, Singer GK, et al. A phase 2a randomized vehicle-controlled multi-center study of the safety and efficacy of delgocitinib in subjects with moderate-to-severe alopecia areata. <i>Arch Dermatol Res</i> 2022; Mar 1. [Online ahead of print</p>
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	Lokal JAK hæmmer behandling er overvejende undersøgt i små caseserie studier samt et enkelt kontrollere med delgocitinib uden effekt.

Intervention	Kontinuerlig systemisk steroid
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	<p>Kern et al. Alopecia Areata – Immunologic Studies and Treatment With Prednisone. Arch Dermatol. 1973;107:407-411</p> <p>Corticosteroids in the Treatment of Alopecia Totalis - Systemic Effects. Walter et al. . Arch Dermatol. 1978;114:1486-1490</p> <p>Prednisone Therapy for Alopecia Areata - A Follow-Up Report. Winter et al. Arch Dermatol. 1976;112:1549-1552</p> <p>Joly, P. et al. 2023. Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol.</p>
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	<p>Der ses moderat-god effekt af kontinuerlig steroidbehandling, men høj relapse rate. Multiple bivirkninger i form af acne, adipositas, mild hypertension, katarakt, påvirkning af binyrebarkhormon-aksen, psykoser samt dødsfald sås under behandlingen. Der er udført få og små studier uden kontrolgrupper samt dårlig afrapportering. Et enkelt kontrolleret studie med MTX i kombination med prednisolon po viste kun effekt i den arm som fik prednisolon.</p>

Intervention	Puls steroid
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	<p>Kurosawa et al. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. <i>Dermatology</i>. 2006;212:361-5.</p> <p>Kar et al. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. <i>J Am Acad Dermatol</i>. 2005;52:287-90.</p> <p>Nakajima et al. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: study of 139 patients. <i>Dermatology</i>. 2007;215:320-4.</p>
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	Der ses moderat effekt af puls-steroidbehandling og relativt høj relapse rate. Behov for senere fornyet behandling er sandsynligt. Der er kun ét placebo kontrolleret studie udført på få patienter. Der er ingen placebo-kontrollerede studier på langtidseffekten.

Intervention	Mycophenolatmofetil
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ○ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ✓ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	Köse et al. Mycophenolate mofetil in extensive Alopecia areata: no effect in seven patients. <i>Dermatology</i> . 2004;209(1):69-70.
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	Ingen effekt vist.

Intervention	Azathioprin
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	<p>Mahgoob, R. A. S. et al. 2022. Comparative study between the efficacies of azathioprine and mesalazine in the treatment of severe alopecia areata. <i>J Cosmet Dermatol</i> 21: 3444-3450.</p> <p>Vano-Galvan, S. et al. 2016. Treatment of recalcitrant adult alopecia areata universalis with oral azathioprine. <i>J Am Acad Dermatol</i> 74: 1007-1008.</p> <p>Farshi, S., P. Mansouri, F. Safar, and S. R. Khiabanloo. 2010. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. <i>Int J Dermatol</i> 49: 1188-1193.</p>
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	Overordnet er der få og små studier, der undersøger effekten af azathioprin på AA. Samlet set er der varierende procent, der får god effekt.

Intervention	Methotrexat
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	<p>Joly, P. et al. 2023. Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Dermatol.</i></p> <p>Asilian, A. et al. 2021. Oral Pulse Betamethasone, Methotrexate, and Combination Therapy to Treat Severe Alopecia Areata: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial. <i>Iran J Pharm Res</i> 20: 267-273.</p> <p>Phan, K. et al. 2019. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. <i>J Am Acad Dermatol</i> 80: 120-127 e122.</p>
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	<p>Samlet set peger studierne i retningen af, at der er bedre effekt af kombinationsbehandling MTX+prednisolon fremfor MTX som monoterapi. Samtidig tyder små studier på, at tillæg af MTX ikke øger effekten af prednisolon som monoterapi.</p> <p>Et nyt randomiseret studie fra 2023, bekræfter, at der kun er lille effekt af MTX alene, mens kombinationsbehandling med prednisolon giver et godt behandlingsrespons (SALT < 10) hos mellem 20-30%, afhængig af varigheden af MTX-behandling.</p>

Intervention	JAK hæmmere systemisk
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ○ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	<p>1: Barati Sedeh F, Michaelsdóttir TE, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors Used in Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2023 Jan 25;103</p> <p>2: Guttman-Yassky E, Pavel AB, Diaz A, Zhang N, Del Duca E, Estrada Y, et al. Ritlecitinib and brepocitinib demonstrate significant improvement in scalp alopecia areata biomarkers. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2022; 149: 1318–1328</p> <p>3: King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Sinclair R, Pavel AB, et al. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2021; 85: 379–387</p> <p>4: King B, Ko J, Forman S, Ohyama M, Mesinkovska N, Yu G, et al. 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. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2021; 85: 847–853</p> <p>5: King B, Mesinkovska N, Mirmirani P, Bruce S, Kempers S, Guttman-Yassky E, et al. Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective Janus Kinase inhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2022; 87: 306–313.</p>
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	Behandling med baricitinib 4 mg én gang dagligt viste den højeste effekt blandt patienter med AA, hvor sværhedsgraden af sygdommen var defineret som $\geq 50\%$ hårtab ..

Hos patienter hvor sværhedsgraden var defineret som SALT score $\geq 50\%$, viste behandling med oral deuruxolitinib 12 mg to gange dagligt den højeste effekt. Både deuroxolitinib og baricitinib ser ud til at være lovende lægemidler til behandling af AA, men responsen afhænger af dosis af lægemidlet.

Intervention	Ciclosporin
<i>Kvalitet evidens</i> (sæt 1 kryds)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A: Høj kvalitet; ex: flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie. ✓ B: Moderat kvalitet; ex: mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper. ○ C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier. ○ D: Meget lav kvalitet; ex: kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.
<i>Væsentligste referencer</i> (max. 5)	Nowaczyk J, Makowska K, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. Cyclosporine With and Without Systemic Corticosteroids in Treatment of Alopecia Areata: A Systematic Review. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2020 Jun;10(3):387-399. doi: 10.1007/s13555-020-00370-2. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32270396; PMCID: PMC7211785.
<i>Væsentligste konklusioner:</i>	<p><i>Væsentligste konklusioner</i></p> <p>Samlet set peger studierne i retningen af, at der er en signifikant bedre effekt af kombinationsbehandling med ciclosporin og prednisolon fremfor ciclosporin som monoterapi og dermed nok ikke meget effekt af ciclosporin alene.</p>