

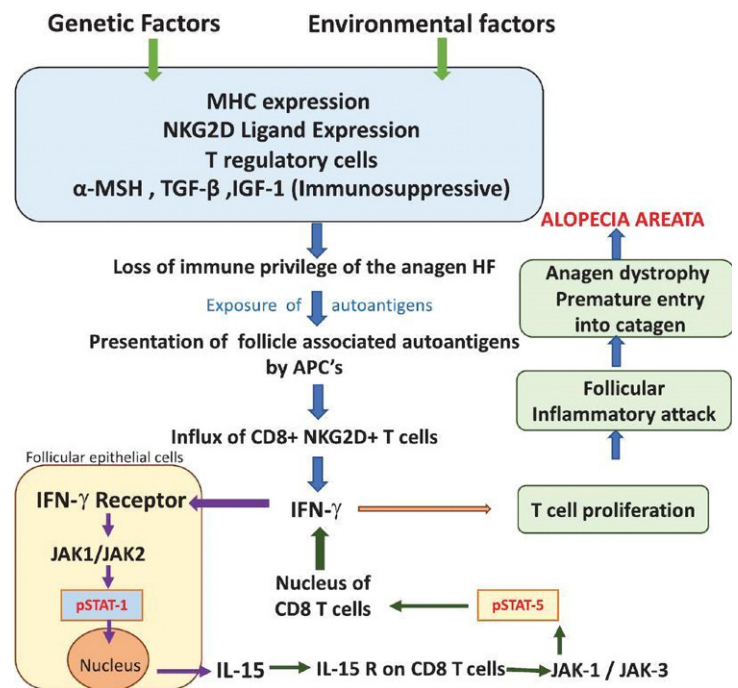


Alopecia areata: het huidige behandelarsenaal bij de volwassen patiënt

T.H. van Dongen

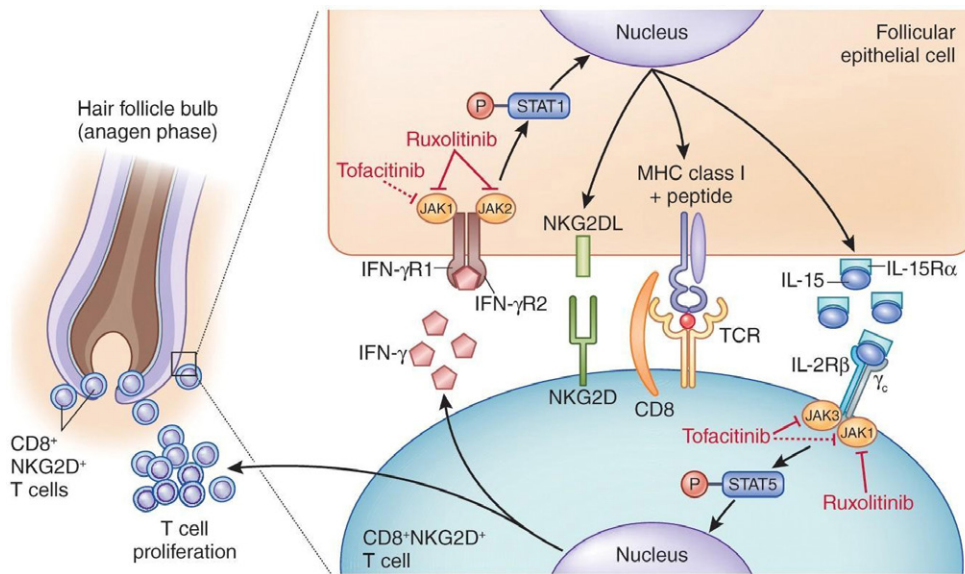
Alopecia areata is een niet-verlittekenende auto-immuun haarziekte. Een belangrijk fenomeen bij het ontstaan van alopecia areata is het verlies van het immuunprivilege van de haarfollikels met een immunologische aanval op het haar en haarverlies tot gevolg. Omdat de haarziekte een grote impact kan hebben op de kwaliteit van leven dient hier in de spreekkamer aandacht aan te worden besteed. Adviezen ten aanzien camouflage kunnen de kwaliteit van leven al verbeteren. Daarnaast kunnen verschillende behandelingen worden toegepast, variërend van lokale tot systemische immunosuppressiva, eventueel met aanvullende behandelingen zoals minoxidil en calcipotriol. Het therapeutische effect is echter altijd onvoorspelbaar en patiënten met uitgebreide ziekte kunnen met het huidige behandelarsenaal niet altijd voldoende geholpen worden. Met de registratie van twee JAK-remmers voor alopecia areata zou er een toekomstige therapeutische verschuiving kunnen gaan optreden. Een vergoeding laat echter op zich wachten.

De complexe etiologie van alopecia areata (AA) is tot op heden nog niet volledig opgehelderd maar het inzicht in de pathofysiologische puzzel is de afgelopen jaren met grote sprongen vooruitgegaan. Naast de genetische en epigenetische factoren spelen ook omgevings- en immunologische factoren een rol. Al deze factoren dragen uiteindelijk bij aan een collaps van het immuunprivilege van de haarfollikel in de anagene fase. [1] Het immuunprivilege is een fenomeen waarbij organen en weefsels worden beschermd tegen normale afweerreacties van het immuunsysteem. Een belangrijk aspect hierbij is de sterk verminderde intrafolliculaire antigeenpresentatie via MHC klasse I- en II-moleculen. Zodra er een collaps van het immuunprivilege in de haarfollikel ontstaat herkennen CD8+ T-lymfocyten de haarfollikel als lichaamsvreemd. Door een samenspel van IFN- γ uit deze T-lymfocyten, de intracellulaire JAK-STAT signaleringsroute en de productie van o.a. interleukine 15 door de follikelepitheelcellen ontstaat door een positieve feedback loop een grotere activatie en influx van T-lymfocyten rondom de haarbulbus (figuur 1 en 2). Dit inflammatoire proces heeft een onderbreking van de haargroeycyclus met verlies van het aangevallen haar tot gevolg. Klinisch kenmerkt AA zich door een vaak vrij typische niet-verlittekenende vorm van alopecia. Doordat de stamcellen van de haarfollikel bij deze immunologische aanval niet ten gronde gaan blijft er bij AA een kans op regeneratie van de haarfollikel. Spontane afname van inflammatie en daarmee teruggroei van het haar is dan ook een bekend fenomeen. Daarnaast kan door middel van medicamenteuze



Figuur 1. Schematische weergave van oorzaak en gevolg van het verlies van het immuunprivilege van de haarfollikel. Bansal A, Relhan V, Garg VK et al. A cross-sectional study of the histopathology and immunology of alopecia areata: Unearthing the role of the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019 Sep-Oct;85(5):455-461.

Dermatoloog, Spaarne Gasthuis



Figuur 2. Positieve feedback loop met wisselwerking tussen interferon gamma, de JAK/STAT signaleringsroute en interleukine 15 waardoor een toename van influx en proliferatie van T-lymfocyten rondom de haarbulbus ontstaat. Divito SJ, Kupper TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. *Nat Med.* 2014 Sep;20(9):989-90.

Tabel 1

Ongunstige prognostische factoren
SALT $\geq 25\%$
Kinderleeftijd
Ziekte duur ≥ 1 jaar
Familiäre belasting (eerstegraads)
Ophiasis type
Trachyonychia
Constitutioneel eczeem in de voorgeschiedenis

Tabel 2

Nagelafwijkingen bij alopecia areata
Putjes
Nageldystrofie
Onychorrhexis (kwetsbare nagels)
Trachyonychia (dunne ruwe nagels)
Koilonychia (komvormige nagels)
Leukonychia punctata (witte puntjes)
Onychomadesis (proximale loslating)

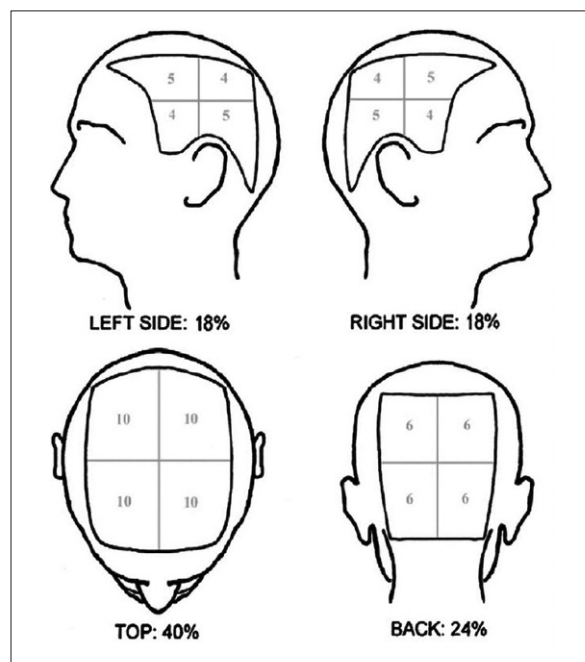
beïnvloeding van het immuunsysteem eenzelfde effect worden bereikt. De onvoorspelbare therapeutische effecten van de conventionele immunosuppressieve behandelingen en het beperkte wetenschappelijke bewijs hiervoor bij de behandeling van AA belemmeren echter tot op heden nog altijd een protocollaire behandelstrategie.

PROGNOSE EN CLASSIFICATIE

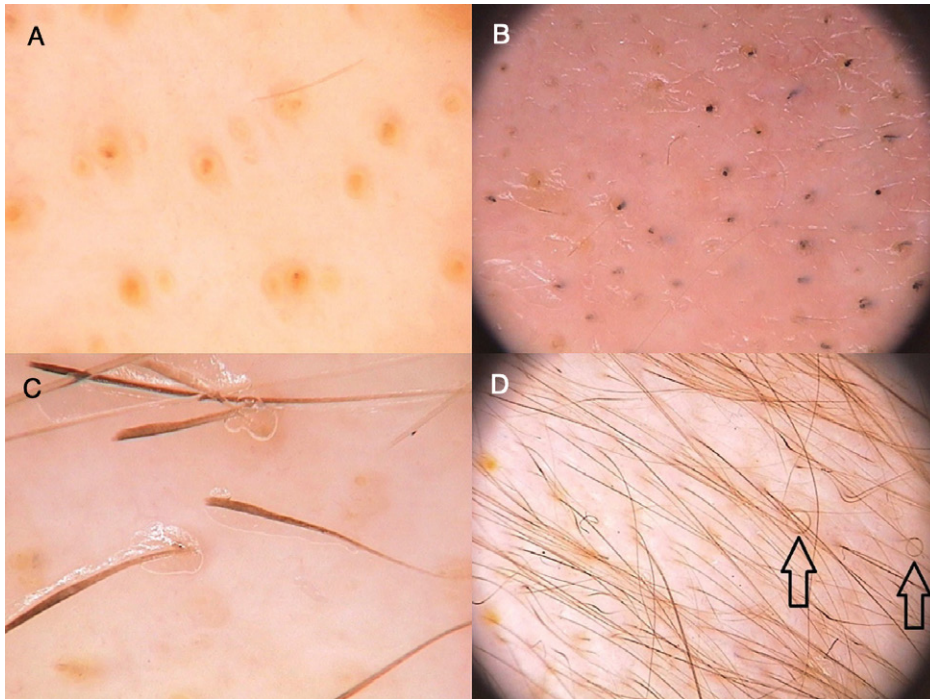
Voor een inschatting van de prognose zijn een aantal klinische factoren van belang (tabel 1). Hierbij zijn de distributie (bijv. het ophiasis type) en uitgebreidheid van het haarverlies belangrijke prognostische factoren. De SALT-score, waarbij het hoofd in meerdere vlakken met een bekend percentage wordt ingedeeld om een nauwkeurigere schatting van het haarverlies te kunnen maken, is in onderzoeksetting de meest gangbare classificatie (figuur 3). In de dagelijkse praktijk zal het voor het bepalen van de prognose vermoedelijk echter neerkomen op een globale schatting van de mate van haarverlies door de behandelaar.

DIAGNOSTIEK

Alopecia areata is een klinische diagnose waarbij een anamnestisch acuut begin en klinisch typisch patroon van het haarverlies vaak al in de juiste richting wijzen. Trichoscopische clues waaronder black en yellow dots, uitroepteken- en soms pigtailharen (figuur 4) en de afwezigheid van verlittekening



Figuur 3. Percentuele onderverdeling van de scalp voor bepaling van de SALT score. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH et al. *National Alopecia Areata Foundation. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. J Am Acad Dermatol.* 2004 Sep;51(3):440-7.



Figuur 4. Trichoscopische clues bij alopecia areata. A) yellow dots. B) black dots. C) uitroeptekenharen. D) pigtailharen (pijlen). Waśkiel A, Rakowska A, Sikora M et al. Trichoscopy of alopecia areata: An update. *J Dermatol.* 2018 Jun;45(6):692-700

(verlies van ostia) bevestigen de diagnose. Black dots en uitroeptekenharen net als een positieve trektest aan de rand van een kaal gebied duiden op actieve progressie van het haarverlies. Bij inspectie van de nagels kunnen verschillende nagelafwijkingen worden gezien (tabel 2). Histologisch onderzoek kent in principe geen plek in de diagnostiek van AA, met uitzondering van reeds zeer lang bestaand haarverlies volgens een aspecifiek patroon waarbij trichoscopische clues soms afwezig kunnen zijn. Alleen indien er anamnestic aanwijzingen zijn voor schildklierlijden dient laagdrempelig serologisch onderzoek verricht te worden.

BEHANDELING

Omdat bij een beperkte mate van haarverlies (een tot enkele nummulaire, kale arealen) de kans op spontaan herstel 50%-80% bedraagt is het zinvol om in deze gevallen ook de optie van 'afwachten' met de patiënt te bespreken. [2] Verder is het van belang dat de patiënt begrijpt dat de therapeutische respons van geen enkele behandeling goed voorspeld kan worden en dat eventuele teruggroei van haar zowel tijdens als na de behandeling ook weer (deels) verloren kan gaan. Daarnaast kan, in het geval van slechts een partiële teruggroei van het haar door een behandeling, het cosmetische resultaat voor de patiënt nog altijd onvoldoende zijn. Indien dit bijvoorbeeld bij een patiënt met alopecia totalis of universalis gebeurt kan dit echter wel tot gevolg hebben dat een haarprothese niet meer prettig zit of dat de patiënt zich weer moet gaan scheren. Dit kan de ziektelast in zo'n geval ongunstig beïnvloeden. Als bij deze patiënten ook de gezichtsbehaarung (en daarmee een deel van de mimiek) verloren is gegaan, kan het terugkrijgen van alleen de wenkbrauwbehaarung met lokale behandeling soms voldoende zijn om aan de behandelwens te voldoen. Hiermee wordt de patiënt een systemische immunosuppressieve behandeling bespaard. Bij het opstellen van een individueel

behandelplan is adequate counseling van de patiënt dan ook essentieel.

Niet-medicamenteuze behandeling

Rond de 80% van de volwassen patiënten gaat in enige mate psychosociaal gebukt onder de haarziekte waarbij 66% tekenen van depressie of angst rapporteren. [3] Hierdoor is het bespreekbaar maken van psychologische ondersteuning en eventuele doorverwijzing naar een POH-GGZ/psycholoog van belang. Daarnaast kunnen adviezen ten aanzien van camouflage van de haarziekte door middel van bijvoorbeeld scalp poeder, topicale haarvezels of een haarprothese ook een positieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. [4] De alopecia vereniging kan de zorgverlener ondersteunen bij adviezen hierover (www.alopecia-vereniging.nl).

Medicamenteuze behandeling

Het gebrek aan goede gerandomiseerde studies naar de verschillende topicale, intralesionale en off-label klassieke systemische immunosuppressieve behandelingen beperkt de mogelijkheid om op basis van wetenschappelijk bewijs de patiënt geprotocolleerd te sturen in een keuze voor behandeling. In de praktijk zal het om die reden voor de behandelaar neerkomen op een afweging waarbij leeftijd, comorbiditeiten en medicatie van de patiënt een belangrijke rol spelen. Voor de patiënt zullen de kans op verschillende bijwerkingen, de frequentie/manier van toediening van het medicijn en logistieke aspecten zoals serologische- en ziekenhuiscontroles de boventoon voeren in de keuze voor een behandeling.

Lokale therapie

Bij beperkte ziekte kan topicale behandeling voldoende zijn. [5] Vanuit het oogpunt van verschillende werkingsmechanismen kan het zinvol zijn verschillende topicale behandelingen



Figuur 5. Intralesionale behandeling met triamcinolonacetonide (TCA). A-B: Occipitaal links voor en na behandeling met TCA 3,3mg/ml (A10 1:2 verdund met NaCl) intralesionaal (1 behandeling). C-D: Wenkbrauwen voor en na behandeling met TCA 3,3mg/ml (A10 1:2 verdund met NaCl) intralesionaal (2 behandelingen).

zoals een klasse 3 corticosteroid met calcipotriol en minoxidil lotion te combineren. Deze behandelingen worden om die reden idealiter ook gecontinueerd of toegevoegd in geval van behandeling met systemische middelen.

Topicale immunotherapie met diphenycprone (DPCP) kan zowel bij milde als uitgebreide AA ingezet worden. [5] Twee gepostuleerde werkingsmechanismen van de contactallergische reactie die hiermee opgewekt wordt zijn: 1) afleiding van de T-lymfocyten weg van de haarbulbus; 2) downregulatie van de immuunrespons door het lichaam in een poging de contactallergische reactie te verminderen. [6] Eventuele topicale behandeling met corticosteroiden dient tijdens behandeling met DPCP gestaakt te worden omdat dit het werkingsmechanisme van DPCP tegengaat.

Triamcinolonacetonide (TCA) intralesionaal is voor beperkte ziekte van de scalp of bij verlies van wenkbrauw of baardbehaaring een effectieve en voor de patiënt relatief eenvoudige behandeling. Hierbij is een dosering van 3,3mg/ml (TCA A10 1:2 verdund) vaak afdoende (figuur 5). [7] Voor behandeling van het gelaat wordt het afgeraden om een hogere dosering te gebruiken met het oog op mogelijke huidatrofie. Voor de scalp kan de dosering eventueel worden opgehoogd naar 5-10mg/ml (TCA A10 1:1 verdund of onverdund). Verdunning gebeurt idealiter met NaCl in plaats van lidocaïne omdat lidocaïne zuur is, hetgeen de behandeling pijnlijker kan maken. Het juiste niveau van injecteren is hoog in de subcutis aangezien de bulbus van de haarfollikel met het ontstekingsinfiltraat zich hier bevindt. De behandeling moet elke 4-6 weken worden herhaald.

Systemische therapie

Conventionele immunosuppressiva zoals ciclosporine, TCA intramusculair, prednison orale pulse therapie of methotrexaat kunnen bij uitgebreidere ziekte off-label worden

Tabel 3

Doseringen systemische immunosuppressiva	
Ciclosporine	3-5mg/kg/dag
Triamcinolonacetonide intramusculair	0,5 - 1,0 mg/kg elke 4-6 weken
Methotrexaat	15 - 20mg/week
Prednison orale pulse therapie	0,5 - 1mg/kg 1dd voor 3 opeenvolgende dagen elke 4 weken gedurende 3 maanden
Baricitinib	4mg 1dd
Ritlecitinib	50mg 1dd

toegepast (tabel 3). [8,9,10] De JAK-remmers baricitinib (JAK 1/2 remmer) en ritlecitinib (JAK 3/TEC remmer) zijn de enige geregistreerde middelen voor volwassenen met ernstige AA (SALT-score ≥ 50) en zouden een belangrijke aanvulling op het therapeutisch arsenaal voor deze specifieke patiëntengroep kunnen betekenen. Ook voor de patiëntengroep met een slechte prognose (bijv. alopecia totalis/universalis of lange ziekteduur) lijkt hiermee een veelbelovende behandeling binnen handbereik. [11,12] Echter, ondanks dat het nut van deze middelen voor de behandeling van AA inmiddels in verschillende randomized controlled trials wordt onderschreven, worden de JAK-remmers tot op heden nog niet vergoed voor deze indicatie. Een vergoeding zou een toekomstige doorstroom naar andere middelen, zoals theoretisch bijvoorbeeld interleukine 15 (receptor) remmers, kunnen betekenen. [13,14]

TREFWOORDEN

Alopecia areata – volwassenen – ziektelast – behandeling – janus kinase

LITERATUUR

1. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, et al. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020 Aug;29(8):703-725.
2. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician*. 2015 Sep;61(9):751-5.
3. Vélez-Muñiz RDC, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F et al. Psychological profile and quality of life of patients with alopecia areata. *Skin Appendage Disord*. 2019 Aug;5(5):293-298.
4. Donovan JC, Shapiro RL, Shapiro P, et al. A review of scalp camouflaging agents and prostheses for individuals with hair loss. *Dermatol Online J*. 2012 Aug 15;18(8):1.
5. Gupta AK, Carviel JL, Foley KA, et al. Monotherapy for alopecia areata: A systematic review and network meta-analysis. *Skin Appendage Disord*. 2019 Nov;5(6):331-337.
6. Bullock KG, Cardia JP, Pavco PA, et al. Diphencyprone treatment of alopecia areata: Postulated mechanism of action and prospects for therapeutic synergy with RNA interference. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2015 Nov;17(2):16-8.
7. Ustuner P, Balevi A, Özdemir M. Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. *J Dermatolog Treat*. 2017 Dec;28(8):753-761.
8. Lai VWY, Chen G, Gin D, et al. Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Sep;81(3):694-701.
9. Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, et al. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology*. 2006;212(4):361-5.
10. Asilian A, Fatemi F, Ganjei Z, et al. Oral pulse betamethasone, methotrexate, and combination therapy to treat severe alopecia areata: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Iran J Pharm Res*. 2021 Winter;20(1):267-273.
11. King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1687-1699.
12. King B, Zhang X, Harcha WG, et al. Efficacy and safety of ritlicitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*. 2023 May 6;401(10387):1518-1529.
13. Ebrahim AA, Salem RM, El Fallah AA, et al. Serum interleukin-15 is a marker of alopecia areata severity. *Int J Trichology*. 2019 Jan-Feb;11(1):26-30.
14. Ciccocioppo R, Caprnda M, Kruzliak P. Blocking interleukin 15: a light at the end of the tunnel? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;4(12):896-898.

CORRESPONDENTIEADRES

Tristan van Dongen

E-mail: tvandongen@spaanegasthuis.nl