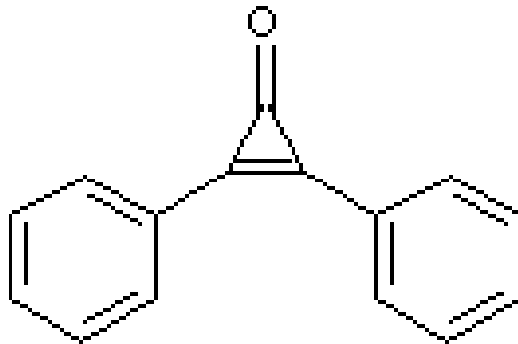


Mini richtlijn

Toepassing van Diphencyprone (DPCP) bij patiënten met alopecia areata (AA)



Aanleiding

Het bestuur van de NVDV heeft naar aanleiding van verzoeken van leden besloten een richtlijn uit te brengen over de effectiviteit en veiligheid (bijwerkingen) van off-label gebruik van diphencyprone (DPCP) bij alopecia areata (AA). Het betreft hier een richtlijn. Dit is een document waarin de NVDV zich uitspreekt over een kwestie met een zekere urgentie en waarvoor nog onvoldoende wetenschappelijke literatuur is om tot een richtlijn te komen.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor dermatologen.

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Samenstelling van de werkgroep

Naam	Vereniging
Mw. Prof. Dr. P.I. Spuls	NVDV
Mw. Drs. E. J. van Zuuren	NVDV
Mw. Dr. H.M.J. Van Baar	NVDV
Dhr. Drs L.J.G.M. Plusjé	NVDV
Dhr. Dr. B. Naafs	NVDV
Mw. M. Kremer	Voorzitter Alopecia vereniging
J. Limpens	Clinical librarian AMC
Mw. Drs. R. A. Kuin	Arts-onderzoeker richtlijnen NVDV

Werkwijze van de werkgroep

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is gebruik gemaakt van de GRADE methodiek. [BMJ 2004, Boluyt 2012]. Bij de GRADE-methode wordt wetenschappelijk bewijs beoordeeld aan de hand van uitkomstmaten. GRADE veronderstelt dat de werkgroep in het beginstadium van de richtlijnontwikkeling uitkomstmaten vaststelt. Een volledige uitleg over de GRADE-methode valt buiten het bestek van deze richtlijn, zie hiervoor het 'GRADE handbook'. [Schünemann 2013]. Met behulp van uitkomsten van een enquête gehouden onder Nederlandse dermatologen [Kuin 2015] en tijdens de invitational conference zijn patiënt-relevante uitkomstmaten bepaald en vervolgens ingedeeld in kritieke, belangrijke en minder belangrijke uitkomstmaten. De gekozen uitkomstmaten zijn als volgt:

	Uitkomstmaat	Gradering
1	Verschil in kwaliteit van leven ten opzichte van aanvang (na behandeling)	Kritiek
2	Verschil in patiënttevredenheid ten opzichte van aanvang (na behandeling)	Kritiek
3	% bijwerkingen dat leidt tot stoppen met de behandeling	Kritiek
4	Totaal aantal bijwerkingen	Belangrijk
5	Remissieduur van de behandeling	Belangrijk
6	Haar teruggroei >50%	Belangrijk
7	Volledige remissie (100%)	Minder belangrijk
8	Vellushaar teruggroei	Minder belangrijk

Mate van bewijs

Deze richtlijn werd voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van een systematische zoekactie (zie ook wetenschappelijke onderbouwing). Na selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde literatuur is ook samengevat in evidence tabellen, die zijn opgenomen in de bijlagen.

De gebruikte literatuur is daarnaast samengevat in de tekst van de hoofdstukken onder het kopje 'wetenschappelijke onderbouwing'. Elke wetenschappelijke onderbouwing is afgesloten met één of meerdere conclusies. Deze conclusies en de daarvoor gebruikte literatuur zijn gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de volgende GRADE indeling gebruikt (tabel 1 en 2):

Tabel 1

GRADE systeem	
Type bewijs	<ul style="list-style-type: none">- Gerandomiseerd onderzoek = hoog- Observationele studie = laag- Elk ander bewijs = zeer laag
Verlagen* als sprake is van	<ul style="list-style-type: none">- Belangrijke inconsistentie tussen studies- Enkele onzekerheden of belangrijke onzekerheid wat betreft de mate waarin de studie(s) de onderzoeksvraag beantwoord(en)- Onnauwkeurige of spaarzame data- Grote kans op 'reporting bias'- Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie
Verhogen* als sprake is van	<ul style="list-style-type: none">- Sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 2 ($< 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1)- Zeer sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 5 ($< 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2)- Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1)- Alle plausibele 'confounders' zouden het effect hebben verminderd (+1)

*Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met 1 stap of bij zeer ernstige beperkingen met 2 stappen. Verhogen kan alleen indien er geen beperkingen zijn t.a.v. de studiekwaliteit, imprecisie, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias

Tabel 2

Conclusie

- Hoog = nader onderzoek zal zeer onwaarschijnlijk het vertrouwen in de inschatting van een effect veranderen
- Middelmatig = nader onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en kan de inschatting van een effect veranderen
- Laag = nader onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en zal waarschijnlijk de inschatting van een effect veranderen
- Zeer laag = elke inschatting van een effect is zeer onzeker

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: beschikbaarheid van expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Ook bijwerkingen werden hierin meegenomen, voor zover die niet reeds uit wetenschappelijke literatuur waren gedestilleerd. Deze aspecten worden besproken na de conclusie(s). Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen en kan geformuleerd worden als een zwakke of sterke aanbeveling voor een behandeling of tegen een behandeling (zie hieronder).

Juridische betekenis van de richtlijn

Een richtlijn is geen wettelijke voorschrift, maar is wel een leidraad voor de praktijk. Als een richtlijn breed wordt gedragen door de eigen beroepsgroep, heeft het in principe dezelfde juridische status als een richtlijn. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Implementatie en evaluatie

De richtlijn wordt via het internet verspreid onder alle dermatologen. Daarnaast zal ook aandacht worden besteed aan de richtlijn via een nieuwsbrief aan de dermatologen en zo mogelijk een artikel in het NTvDV.

Autorisatie

De definitieve versie van deze richtlijn werd goedgekeurd door de NVDV op 24 april 2015

Inhoudsopgave

1. Toepassing van diphencyprone bij patiënten met alopecia areata	6
UITGANGSVRAAG	6
2. Wetenschappelijke onderbouwing	8
METHODE	8
RESULTATEN	8
3. Conclusies	11
4. Overige overwegingen	13
AANBEVELINGEN VOLGENS DE GRADE-METHODE	16
LITERATUURLIJST	17
5. Bijlagen	19
BIJLAGE 1 ZOEKSTRATEGIE EN FLOWCHART	19
FLOWCHART SEARCH RESULTATEN	22
BIJLAGE 2 RISICO OP BIAS VAN DE GEÏNCLUDEERDE STUDIES	23
SAMENVATTING RISICO OP BIAS.....	30
BIJLAGE 3 GRADE TABEL ‘SUMMARY OF FINDINGS’ VAN DE GEÏNCLUDEERDE STUDIES	31
BIJLAGE 4 STUDIEKARAKTERISTIEKEN VAN DE GEÏNCLUDEERDE STUDIES	34
BIJLAGE 5 RESULTATEN VAN DE GEÏNCLUDEERDE STUDIES	38

1. Toepassing van Diphencyprone bij patiënten met alopecia areata

1. Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van diphencyprone ter behandeling van volwassen patiënten met alopecia areata?

Inleiding

Alopecia areata (AA) is met een lifetime incidentie in de VS van 2% [Mirzoyev 2014] één van de meest voorkomende auto-immuunziekten [Gilhar 2012] en komt zowel voor bij kinderen als bij volwassenen. De exacte pathofysiologie van AA is tot op heden niet opgehelderd, echter in recente studies wordt gedacht aan een T-cel gemedieerde auto-immuunziekte. AA manifesteert zich als een of meerdere ronde, scherp begrensde plekken met haaruitval, met name op de hoofdhuid, maar kan zich ook uitbreiden over de gehele hoofdhuid (AA totalis) of over het gehele lichaam (AA universalis).

Het is moeilijk te voorspellen of en wanneer het haar terugkomt, of het daarna weer zal uitvallen en óf en wat het effect is van eventuele behandeling. Vaak ziet men spontaan herstel van de haargroei binnen enkele maanden tot jaren. In sommige gevallen keren de haren echter spaarzaam of in het geheel niet terug. Ook komt het voor dat de haargroei zich in de oorspronkelijke plekken herstelt, maar elders opnieuw kale plekken ontstaan. Soms is er uitbreiding tot een volledige kaalheid van het behaarde hoofd of van het gehele lichaam (alopecia totalis en universalis). Hoe uitgebreider het haarverlies, hoe slechter de prognose.

AA kan daarom een grote cosmetische en psychische last zijn, met een grote impact op kwaliteit van leven.[Harries 2010]. Dat blijkt ook uit een focusgroepsessie met een vertegenwoordiger van de Alopecia patiëntenvereniging. [focusgroepsessie 2014].

Als men het natuurlijk beloop niet wil afwachten is de eerste stap in de behandeling gewoonlijk het toedienen van corticosteroiden ofwel topicaal (klasse II-IV), dan wel intralesionaal intralesionaal (hydrocortison acetaat 10 mg/gen triamcinolon acetonide 1mg/g). Alleen triamcinolon intralesionaal lijkt in de praktijk effectief bij AA localis. [www.huidziekten.nl, Messenger 2012]. De effectiviteit van beide behandelingen is meestal gering. [Hordinsky 2014, Messenger 2012]. Overige behandelingen die worden toegepast in de behandeling van AA zijn: prednison, dithranol, minoxidil, lichttherapie, ciclosporine-A en immunotherapie. De effectiviteit van de therapieën waaronder de eventuele verbetering van kwaliteit van leven is echter niet duidelijk. [Messenger 2012]. Ook de volgorde waarin deze behandelingen toegepast zouden moeten worden is niet bekend. [Messenger 2012].

In deze richtlijn gaan we verder in op de behandeling met de immunotherapie diphencyprone.

Diphenylcyclopropenone of in de Nederlandse literatuur vaak geduid als diphencyprone (DPCP), wordt sinds 1983 als topicale immuuntherapie toegepast in de behandeling van patiënten met uitgebreide vormen van therapieresistente alopecia areata. [Happle 1983]. Het in Nederland en volgens de FDA niet officieel geregistreerde (unlicensed) DPCP, is een sterk potentieel contactallergeen, dat niet in de leefomgeving voorkomt. Door middel van het induceren van een contactallergie, wordt haargroei gestimuleerd. Geschat wordt dat 98-99% van de patiënten met alopecia areata gesensibiliseerd kan worden. [Buckley 2001]. De sensibilisatie vindt meestal plaats op de voorarm op een kale plek op de scalp, met DPCP 2% in aceton op een enkele cm grote plek. Indien na 2 weken geen eczeem reactie is opgetreden dient de kale plek opnieuw behandeld te worden met DPCP2% (opnieuw sensibiliseren na 1 week zou tot een te heftige eczeem reactie kunnen leiden). Indien er een sensibilisatie is opgetreden, kan gestart worden met wekelijkse behandeling met opeenvolgende sterktes van DPCP (de concentraties zijn: 0,0001%, 0,001%, 0,01%, 0,1%, 1% en 2%).

De juiste concentratie is die concentratie waarbij een merkbare reactie als roodheid, jeuk en schilfering is opgetreden, maar er geen blaren ontstaan. Andere contact allergenen zijn dinitrochlorobenzeen (DNCB) en squaric acid dibutyl ester (SADBE). DNCB liet echter in de Ames test mutagene effecten zien [Strobel 1980] en wordt daarom niet meer gebruikt. [www.huidziekten.nl]. DPCP is stabiel in het gebruikelijke oplosmiddel aceton en heeft daarom de voorkeur boven SADBE. [www.huidziekten.nl].

2. Wetenschappelijke onderbouwing

Methode

Er werd een systematische literatuursearch verricht in OVID MEDLINE, OVID EMBASE, the Cochrane Library, de non-MEDLINE subset van PubMed (primaire en secundaire evidence) en in TRIP en guidelines(databases) (alleen secundaire evidence). De laatste update was op 10 juli 2014. De search bestond uit gecontroleerde termen (bijv MESH) en termen in titel, abstract en auteur-keywords voor AA en DPCP. De search naar secundaire evidence was breder (immunotherapie naast AA); in MEDLINE en EMBASE werd hiervoor een methodologisch zoekfilter gebruikt. Er werden geen limieten toegepast. Handmatig werd gecheckt of referenties en citerende artikelen door de search gevonden werden. Uiteindelijk werd alle primaire en secundaire evidence apart geladen en ont dubbeld in reference manager. Zie bijlage 1 voor de searches en de flowchart voor primaire evidence.

De gevonden artikelen werden gecheckt op titel en abstract. Van alle artikelen die de effectiviteit dan wel de bijwerkingen van DPCP bij alopecia areata behandelden, werd de volledige tekst gelezen. Studies werden geïnccludeerd indien het een prospectief en vergelijkend onderzoek betrof met meer dan 15 patiënten met klinisch gediagnosticeerde alopecia areata, die behandeld werden met DPCP. Er was geen taalrestrictie. Een exclusie criterium was gelijktijdig gebruik van systemische immunosuppressiva (zie zoekstrategie en flowchart in bijlage 1).

Voor de geïnccludeerde studies werd het risico op bias ingeschat met behulp van de Cochrane Collaboration risk of bias tool (Hoofdstuk 8.5 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Higgins 2011] (zie bijlage 2) en de kwaliteit van bewijs werd volgens de GRADE methode bepaald (zie Summary of Findings (SoF) tabel bijlage 3). Verschil van mening werd per discussie opgelost.

Resultaten

De search naar secundaire evidence leverde één guideline op over alopecia areata van de British Association of Dermatologists uit 2012, [Messenger 2012] en één Cochrane review met AA als onderwerp [Delamere 2008]. De BAD guideline beschrijft wat betreft DPCP ter behandeling van AA geen search, includeert slechts artikelen tot en met 2001 en beschrijft de geïnccludeerde studies minimaal. De Cochrane review is volgens de Cochrane methodiek uitgevoerd, includeert alleen RCT's en heeft een search verricht tot februari 2006. Beide artikelen voldeden niet aan de inclusie criteria en werden niet geïnccludeerd.

De search naar primaire evidence gaf 438 hits, waarvan 47 studies betrekking hadden op onze uitgangsvraag. Na het lezen van de 47 volledige teksten zijn 11 studies geïnccludeerd.

Karakteristieken geïnccludeerde studies

In totaal werden 11 oorspronkelijke studies geïnccludeerd met in totaal 500 patiënten. Tien studies behandelden volwassenen of volwassenen en kinderen. Een studie includeerde alleen kinderen [Schuttelaar 1996].

Er zijn geen RCT's geïdentificeerd. Er is één vergelijkende studie waarbij in groep A één zijde van de hoofdhuid van de patiënt werd behandeld met DPCP en werd vergeleken met de onbehandelde andere zijde. In groep B werd één zijde van de hoofdhuid behandeld met tacrolimus 0.1% en vergeleken met een placebo behandeling aan de andere helft van de hoofdhuid. [Hunter 2011]. Daarnaast zijn 10 studies waar één zijde van de hoofdhuid van de patiënt behandeld werd met DPCP en vergeleken werd met de andere onbehandelde kant ('half hoofd' studies) [Aghaei 1995, Ashworth 1989, Avgerinou 2008, Berth-Jones 1991, Cotellessa 2001, Firooz 2005, Gordon 1996, Monk 1989, van der Steen 1991, Schuttelaar 1996].

Drie studies includeerden alleen uitgebreide alopecia areata [Aghaei 2005, Hunter 2011, van der Steen 1991], drie studies uitgebreide en langdurige alopecia areata [Avgerinou 2008 Cotelessa 2001, Firooz 2005], een studie alopecia totalis en universalis [Ashworth 1989], een studie alopecia totalis [Berth Jones 1991], een studie alopecia areata alle soorten [Gordon 1996] en een studie alopecia totalis en alopecia areata [Schuttelaar 1996]. Het behandel protocol was ongeveer gelijk voor alle studies. Er werd gesensibiliseerd met een concentratie vanaf 0.001% DPCP. Deze concentratie werd wekelijks opgehoogd (tot maximaal 2%) totdat er een milde contact allergische reactie ontstond, met erytheem en pruritus gedurende 24 uur. Daarna werd de DPCP applicatie een- of twee wekelijks voortgezet op de hoofdhuid (zie ook tabel studiekarakteristieken in bijlage 4).

Kwaliteit van bewijs

In half hoofd studies is de patiënt zijn eigen controle. Deze studies zijn niet geblindeerd, maar hebben door hun opzet wel een relatieve hoge bewijskracht. Toch was er bij alle studies sprake van een hoog risico op bias, door lage patiënt aantallen, een hoog percentage dat uitviel, het eindpunt van de studies veelal niet duidelijk benoemd of gedurende de studies vastgesteld was en zodra er effect was, de andere hoofdhelft ook behandeld werd zodat het effect van de onbehandelde kant (natuurlijk beloop) niet te beoordelen was. Ook de uitkomstmaat, namelijk de mate van het terugkeren van haargroei was veelal niet uniform. Daarbij was vaak niet duidelijk wie de mate van teruggroei beoordeelde en was er sprake van verschillende typen AA of waren de follow-up gegevens matig gedocumenteerd. Dit maakt dat de kwaliteit van de 11 geïnccludeerde studies als 'zeer laag' werd ingeschaald volgens de GRADE methodiek (SoF tabel, bijlage 3).

Resultaten uitkomstmaten (kritiek-belangrijk-minder belangrijk)

In de eerste werkgroepvergadering zijn de uitkomstmaten ingeschaald op kritiek, belangrijk en minder belangrijk, door zowel de experts als door de patiënten. Hierdoor zijn sommige uitkomstmaten anders ingeschaald dan van te voren verwacht werd. Bijvoorbeeld de uitkomstmaat 'haar teruggroei 100%' bleek minder van belang te zijn voor patiënten dan de uitkomst 'haar teruggroei >50%'.

Vanwege het lage aantal studies met dezelfde uitkomstmaat, was het niet mogelijk om de data van de geïnccludeerde studies te poolen. Om toch een uitspraak te kunnen doen met behulp van het bewijs dat voorhanden is, hebben we de studies met elkaar vergeleken ondanks de heterogene patiëntenpopulatie en daar rekening mee gehouden volgens GRADE bij het bepalen van een risk of bias (zie bijlage 2).

Meer details van de resultaten zijn weergegeven in bijlage 5: 'Samenvatting resultaten' en in bijlage 3: 'SoF tabel'. Hieronder zullen per uitkomstmaat de resultaten beschreven worden, op volgorde van importantie.

Verskil in kwaliteit van leven ten opzichte van aanvang (na behandeling)

Geen van de studies behandelde deze uitkomstmaat.

Verskil in patiënttevredenheid ten opzichte van aanvang (na behandeling)

Deze uitkomstmaat werd alleen indirect bekeken door één studie [van der Steen 1991]. Van de 139 deelnemers, hadden 28 patiënten volgens de arts een 'satisfactory' resultaat. Zij vroegen de patiënten wat zij zelf van het resultaat vonden. Twintig patiënten reageerden, gemiddeld gaven zij een 7.7 (op een tienpuntschaal).

Percentage bijwerkingen dat leidt tot stoppen met de behandeling

Tien studies bekeken deze uitkomstmaat [Aghaei 1995, Ashworth 1989, Avgerinou 2008, Berth-Jones 1991, Cotellessa 2001, Firooz 2005, Gordon 1996, Monk 1989, van der Steen 1991, Schuttelaar 1996], met in totaal 475 patiënten. Vijftien van de 475 patiënten stopten met de studie in verband met bijwerkingen: blaarvorming (n=4), hevige eczematieuze reactie (n=9), erythema multiforme (n=1), vitiligo (n=1). Er is mogelijk sprake van onderrapportage omdat niet altijd de redenen tot uitval genoemd werden.

Totaal aantal bijwerkingen

Negen studies [Aghaei 1995, Ashworth 1989, Avgerinou 2008, Berth-Jones 1991, Cotellessa 2001, Gordon 1996, Monk 1989, Schuttelaar 1996, van der Steen 1991] bekeken het totaal aantal gerapporteerde bijwerkingen. Naast het te verwachten contact eczeem welke niet meegerekend is als bijwerking, zijn er 213 bijwerkingen gemeld, onder 419 patiënten. Van der Steen 1991 rapporteerde de meeste bijwerkingen. De meest genoemde bijwerkingen waren: hevige eczematieuze reactie, hoofdpijn, blaarvorming, slaap problemen, milde griepachtige verschijnselen, oedeem op de oogleden en urticaria.

Remissieduur van de behandeling

Vier studies, samen 135 patiënten, maakten melding van follow-up [Cotellessa 2001, Gordon 1996, Schuttelaar 1996, van der Steen 1991], met een range van 6-30 maanden. Van de 135 patiënten met een 'satisfactory' regrowth, omschreven door de auteurs als haar teruggroei tussen 90-100%, bleven 55 patiënten (41%) gemiddeld 13.2 maanden in remissie.

Haar teruggroei >50%

Zes studies bekeken >50% haar teruggroei [Aghaei 1995, Avgerinou 2008, Firooz 2005, Monk 1989, Schuttelaar 1996, van der Steen 1991]. Van de in totaal 303 patiënten, hadden 147 patiënten (48.5%) haar teruggroei >50% of vergelijkbaar (range 30-50%).

Volledige remissie 100%

Ook keken zes studies naar 100 % haar teruggroei [Aghaei 1995, Avgerinou 2008, Cotellessa 2001, Hunter 2011, van der Steen 1991, Schuttelaar 1996]. Van de 338 patiënten, hadden 111 patiënten (32.8%) volledige haar teruggroei.

Vellushaar teruggroei

Vier studies [Avgerinou 2008, Berth-Jones 1991, Hunter 2011, Schuttelaar 1996] bekeken tevens het terug groeien van vellushaar. Dit was het geval bij 12/137 patiënten (8.8%).

3. Conclusies

-	<p><i>Uitkomstmaat: Verschil in kwaliteit van leven ten opzichte van aanvang (na behandeling) (kritiek)</i></p> <p>Geen van de geïncludeerde studies heeft deze uitkomstmaat bepaald.</p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: Verschil in patiënttevredenheid ten opzichte van aanvang (na behandeling) (kritiek)</i></p> <p>Er is zeer lage kwaliteit van bewijs op basis van 1 studie dat wanneer de arts tevreden is met het resultaat, de patiënt dat ook is.</p> <p><i>van der Steen 1991</i></p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: Percentage bijwerkingen dat leidt tot stoppen met de behandeling (kritiek).</i></p> <p>Er is zeer lage kwaliteit van bewijs dat 3% van de patiënten stopt met DPCP in verband met bijwerkingen. Bijwerkingen die reden tot stoppen waren: blaarvorming (n=4), hevige eczemateuze reactie (n=9), erythema multiforme (n=1), vitiligo (n=1). Waarschijnlijk is er sprake van onderrapportage.</p> <p><i>Aghaei 1995, Ashworth 1989, Avgerinou 2008, Berth-Jones 1991, Cotellessa 2001, Firooz 2005, Gordon 1996, Monk 1989, van der Steen 1991, Schuttelaar 1996</i></p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat totaal aantal bijwerkingen (belangrijk)</i></p> <p>Geen van de studies bekeek deze uitkomstmaat.</p> <p>Wel is er zeer lage kwaliteit van bewijs dat de meest voorkomende bijwerkingen bestaan uit hevige eczemateuze reactie, hoofdpijn, blaarvorming, slaap problemen, milde griepachtige verschijnselen, oedeem op de oogleden en urticaria.</p> <p><i>Aghaei 1995, Ashworth 1989, Avgerinou 2008, Berth-Jones 1991, Cotellessa 2001, Gordon 1996, Monk 1989, Schuttelaar 1996, van der Steen 1991</i></p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: Remissieduur van de behandeling (belangrijk)</i></p> <p>Er is zeer lage kwaliteit van bewijs dat 41% van de patiënten met een 'satisfactory' haar terug groei, gemiddeld 13.2 maanden in remissie bleven.</p> <p><i>Cotellessa 2001, Gordon 1996, Schuttelaar 1996, van der Steen 1991</i></p>

<p>Zeer laag</p>	<p><i>Uitkomstmaat: Haar teruggroei >50% (belangrijk)</i></p> <p>Er is zeer lage kwaliteit van bewijs dat bij 49% van de patiënten met AA behandeld met DPCP er haar teruggroei >50% of vergelijkbaar optreedt (range 30-50%).</p> <p><i>Aghaei 1995, Avgerinou 2008, Firooz 2005, Monk 1989, Schuttelaar 1996, van der Steen 1991</i></p>
<p>Zeer laag</p>	<p><i>Uitkomstmaat: Volledige remissie 100% (minder belangrijk)</i></p> <p>Er is zeer lage kwaliteit van bewijs dat bij 33% van de patiënten met AA behandeld met DPCP het haar volledig teruggroeit.</p> <p><i>Aghaei 1995, Avgerinou 2008, Cotellessa 2001, Hunter 2011, van der Steen 1991, Schuttelaar 1996</i></p>
<p>Zeer laag</p>	<p><i>Uitkomstmaat: Vellushaar teruggroei (minder belangrijk)</i></p> <p>Er is zeer lage kwaliteit van bewijs dat bij 9% van de patiënten met AA behandeld met DPCP er vellushaar teruggroeit.</p> <p><i>Avgerinou 2008, Berth-Jones 1991, Hunter 2011, Schuttelaar 1996</i></p>

4. Overige overwegingen

Over het algemeen wordt na sensibilisatie 3 tot 6 maanden proef behandeld met DPCP. Indien geen verbetering optreedt, wordt de behandeling gestopt. Indien verbetering optreedt, lopen de resultaten uiteen van alleen vellushaar, tot volledig herstel van haargroei. Bij de helft van de patiënten werkt het redelijk goed tot goed. Het behoud van resultaat is moeilijk te duiden, omdat na het voltooiën van de behandeling van AA er doorgaans geen lange follow-up plaatsvindt. Ook leert de ervaring dat DPCP een goede transitiefase kan zijn in de acceptatie van blijvende AA en acceptatie van de vervolgstap, namelijk het aanschaffen van een haarwerk (3-4x per jaar à 450 Euro). Patiëntencontact via een patiëntenvereniging kan hierin ook een rol spelen: www.alopecia-vereniging.nl of www.NAAF.org. Overigens, ook als de dermatoloog qua verminderen van ziekte activiteit niets voor de patiënt kan doen, wordt het door de patiënt als zeer prettig ervaren als er aandacht is voor de psych, als wordt erkend dat alopecia areata een vervelende aandoening is en er uitleg wordt gegeven over de aandoening en wordt verwezen naar de alopecia patiëntenvereniging.

De bijwerkingen die in de literatuur zijn beschreven en die door de werkgroepleden zijn gezien, betreffen eczemateuze reacties (zowel lokaal op de hoofdhuid als opvlammingen van al bestaand eczeem), lymfadenopathie en hyperpigmentatie lokaal op de behandelde hoofdhuid. Deze bijwerkingen worden door patiënt en behandelend dermatoloog meestal als redelijk mild geduid, mits de patiënt van tevoren goed ingelicht was over de bijwerkingen. Ook waren deze bijwerkingen tijdelijk. Vitiligo werd een enkele keer gezien in de praktijk. Langetermijn bijwerkingen zoals vitiligo, kruisallergiereacties of lymfomen werden tot nu toe niet gezien in de praktijk.

De behandeling is arbeidsintensief, voor dermatoloog, patiënt en apotheker. Het aanbrengen van de DPCP moet zorgvuldig plaatsvinden in verband met de aard van de behandeling, ter bescherming van dermatoloog, patiënt en bereider om onnodige sensibilisatie en eczemateuze reacties te voorkomen. Als gevolg hiervan moet de patiënt wekelijks bij de dermatoloog (of vaak een dermatologisch verpleegkundige of doktersassistente) op het spreekuur komen. De behandelrelatie tussen patiënt en arts moet derhalve goed zijn. Wanneer men tot de slotsom komt dat bereiden meerwaarde heeft zal men tot verwerven van de grondstof overgaan. Omdat het een chemische grondstof betreft zal er daarnaast extra aandacht moeten worden besteed aan onzuiverheden e.d. van de grondstof om te beoordelen of het veilig kan worden toegepast bij mensen. De bereidende apotheek zal dit moeten aantonen. Ofwel door eigen analyse van de grondstof, ofwel aan de hand van een meegeleverd analysecertificaat, ofwel door de analyse uit te besteden. Diphencyprone is niet verkrijgbaar in Nederland en zal dus moeten worden ingevoerd, bijvoorbeeld uit China of de Verenigde Staten. Er moet een importvergunning worden aangevraagd.

De kosten van de grondstof zelf zijn laag, maar vanwege de arbeidsintensieve bereiding stijgen de kosten per flesje DPCP: €110,58 per flesje (100 of 120 ml); €111,20 per 2 flesjes en €113,00 per 5 flesjes. Voor het opstarten van een behandeling zijn er 6 flesjes met verschillende concentraties nodig. Echter deze flesjes kunnen voor meerdere patiënten worden gebruikt. De geschatte kosten voor DPCP vloeistof zijn €200,- per patiënt per jaar [UMCG 2015]. Daarbij valt de behandeling DPCP valt onder het zorgproduct: 120701026, haren/nagels ambulante middel (met regelmatig contact met een arts); declaratiecode 15C631, UMCG passantenprijs Euro 231,87. Het eerste zorgproduct sluit na 90 dagen, daarna na 120 dagen. Dat komt neer op 3 zorgproducten per 13 maanden a € 695,61 per 13 maanden.

De BAD guideline concludeert dat contact immunotherapie met DPCP en squaric acid dibutyl ester (SADBE) de best gedocumenteerde behandeling is bij uitgebreide AA en de enige behandeling die effectief kan zijn bij AA universalis of totalis. Als nadeel wordt genoemd dat de response rate laag is. Kinderen zouden op dezelfde manier als volwassenen kunnen worden behandeld, hoewel er vaak weerstand is deze therapie bij kinderen toe te passen. Er wordt geen melding gemaakt vanaf welke leeftijd. [Messenger 2012].

In een Cochrane review wordt beschreven dat er wat betreft DPCP ter behandeling van AA geen RCT's zijn verricht en concludeert daarom dat er onvoldoende bewijs is om de effectiviteit van de behandeling met DPCP wetenschappelijk te ondersteunen. Toch stippen ze ook aan dat DPCP in de praktijk vaak wordt voorgeschreven bij AA, met goede resultaten en bevelen daarom DPCP aan als een goede behandeloptie bij AA universalis en AA totalis. Er wordt daarbij geen onderscheid gemaakt tussen volwassenen en kinderen. [Delamere 2008].

De werkgroep kan zich vinden in de BAD guideline, hoewel de gepresenteerde GRADE resultaten in deze richtlijn waarschijnlijk een overschatting zijn van de effectiviteit en de remissieduur door een onderrapportage van een negatieve respons. Dit wordt versterkt door het type studie design en daarmee het risico op vertekening. Ook zullen er in werkelijkheid meer bijwerkingen optreden. Daarnaast is vaak matig tot niet weergegeven wat de respons was aan de controle zijde van het hoofd, omdat zodra er resultaat was aan de zijde van de DPCP behandeling, de andere hoofdhelft direct mee behandeld werd.

Overigens zijn er geen data bekend over gebruik van contact immunotherapie tijdens de zwangerschap en wordt gebruik daarom afgeraden bij zwangeren of vrouwen met een zwangerschapswens. [Messenger 2012].

Ondanks al deze overwegingen geven zowel dermatologen als patiënten aan deze behandeling graag in het arsenaal te houden. [Focusgroepsessie 2014, Kuin 2015].

Conclusie over de kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit en veiligheid volgens GRADE

Algehele kwaliteit van bewijs = *Zeer laag

**kritieke uitkomstmaat met laagste kwaliteit van bewijs*

Overige overwegingen / van bewijs naar aanbevelingen

Belangrijke aspecten die bij de overwegingen een rol spelen	Overwegingen
Kwaliteit van bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	Nee De algehele kwaliteit van bewijs in deze studies gebaseerd op de kritieke uitkomstmaten was zeer laag.
Balans tussen gewenste en ongewenste effecten Overtreffen de gunstige effecten de ongunstige effecten aanzienlijk, en is de werkgroep hier zeker van?	Ja <i>Gewenste effecten</i> Patiënten waarbij het aanslaat, hebben overwegend een goed resultaat, bijwerkingen vallen mee (behalve verwachte bijwerkingen) weinig uitval als gevolg bijwerkingen, reversibele bijwerkingen). Gewaardeerd voelen, aandacht voor psych.
Patiëntenperspectief Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de aan te bieden interventie?	Ja Bij uitgebreide AA, lange duur al verschillende behandelingen geprobeerd, gemotiveerde patiënt.
Professioneel perspectief Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid van de aan te bieden interventie?	Ja Leeft onder dermatologen in NL, substantieel aantal houdt dit graag in het arsenaal. Mogelijk wenselijk in aantal centra met gemotiveerd en getraind personeel.
Middelenbeslag / Kosten Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waarde?	De kosten van behandeling met DPCP liggen rond de €895 per 13 maanden (uitgaande van `zorgproduct 120701026, haren/nagels ambulante middel; declaratiecode 15C631, UMCG passantenprijs €231,87 maal 3 perioden+ kosten DPCP vloeistof €200 per jaar). Via UMCG, kosten 2015.
Organisatie van zorg Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen?	Niet in elk ziekenhuis. Een aantal centra die DPCP toepassen zou wenselijk zijn. (Arbeidsintensief voor verpleegkundige, apotheker en patiënt).
Maatschappelijk perspectief Zijn voldoende condities van maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	Ja, behandeling met DPCP kan worden toegepast op een polikliniek.
Andere overwegingen	-

Grootte van behandelingseffect volgens de GRADE-methode

Onzekere inschatting van matig effect in het gunstigste geval bij responders.

Aanbevelingen volgens de GRADE-methode

zwak voor	<p>Er is een zwakke aanbeveling voor het gebruik van DPCP bij patiënten met langdurige en uitgebreide alopecia areata, die niet voldoende reageert op andere behandelingen. De voorkeur van de werkgroep gaat ernaar uit in die gevallen DPCP aan te bieden in een aantal centra met gemotiveerd en getraind personeel en alleen bij gemotiveerde patiënten.</p> <p>De werkgroep adviseert deze centra de behandeling met DPCP bij AA vast te leggen, bv in onderzoeksverband, zodat met de verzamelde gegevens in de toekomst sterkere aanbevelingen gedaan kunnen worden.</p>
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Literatuurlijst

- Aghaei S. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone (DPCP): experience in an Iranian population. *BMC Dermatol* 2005;26;5-6.
- Ashworth J, Tuyp E, Mackie RM. Allergic and irritant contact dermatitis compared in the treatment of alopecia totalis and universalis. A comparison of the value of topical diphencyprone and tretinoin gel. *Br J Dermatol* 1989;120:397-401.
- Avgerinou G, Gregoriou S, Rigopoulos D, Stratigos A, Kalogeromitros D, Katsambas A. Alopecia areata: topical immunotherapy treatment with diphencyprone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:320-3. Epub 2007 Nov 12.
- Berth-Jones J, Hutchinson PE. Treatment of alopecia totalis with a combination of inosine pranobex and diphencyprone compared to each treatment alone. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16:172-5.
- Boluyt N, Rottier BL, Langendam MW. Guidelines are made more transparent with the GRADE method: considerations for recommendations are explicit in the new method. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4379.
- Buckley D.A., Du Vivier A.W.P. The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J of Dermatol* 2001;145: 385-405.
- Cotellessa C, Peris K, Caracciolo E, Mordenti C, Chimenti S. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1):73-6.
- Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. [Review] [61 refs]. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD004413.
- Firooz A, Bouzari N, Mojtahed F, Pazoki-Toroudi H, Nassiri-Kashani M, Davoudi M, Dowlati Y. Topical immunotherapy with diphencyprone in the treatment of extensive and/or long-lasting alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:393-4.
- Focusgroepsessie met voorzitter van de Alopecia patiëntenvereniging 22-09-2014. (www.alopecia-vereniging.nl)
- Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012 Apr 19;366(16):1515-25.
- Gordon PM, Aldridge RD, McVittie E, Hunter JAA. Topical diphencyprone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 30 months follow-up. *Br J Dermatol* 1996; 134:869-71.
- Grade working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- Happle R, Hausen B, Wiesner-Menzel L. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983;63:49-52.
- Harries MJ, Sun J, Paus R, King LE, Jr. Management of alopecia areata. *BMJ* 2010;341:c3671.
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versie 5.1.0* Laatste update maart 2011. The Cochrane Collaboration, 2011. Beschikbaar via www.cochrane-handbook.org.
- Hordinsky M, Donati A. Alopecia areata: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014 Jul;15(3):231-46.
- Hunter N, Shaker O, Marei N. Diphencyprone and topical tacrolimus as two topical immunotherapeutic modalities. Are they effective in the treatment of alopecia areata among Egyptian patients? A study using CD4, CD8 and MHC II as markers. *J Dermatolog Treat* 2011 Feb;22:2-10. doi: 10.3109/09546630903410182. Epub 2010 Jun 5.
- Kuin RA, Zuuren van E.J., Spuls P.I. Resultaten enquête DPCP bij alopecia areata. *NTvDV* 2015 (article in press).
- Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012 May;166(5):916-26.
- Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MD, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol* 2014 pr;134(4):1141-2.

- Monk B. Induction of hair growth in alopecia totalis with diphencyprone sensitization. Clin Exp Dermatol 1989; 14:154-7.
- Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 751-61.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, and Oxman A. 2013. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from www.guidelinedevelopment.org/handbook.
- Schuttelaar M-La, Hamstra JJ, Plinck EPB et al. Alopecia areata in children: treatment with diphencyprone. Br J Dermatol 1996;135: 581-5.
- Strobel R, Rohrborn G. Mutagenic and cell transforming activities of 1-chlor-2,4-dinitrobenzene (DNCB) and squaric-acid-dibutylester (SADBE). Arch Toxicol 1980 Oct;45(4):307-14.
- Van der Steen P., v. Baar H. C. Perret, R. Happle. Treatment of AA with DPCP. J AM ACAD DERMATOL 1991;24:253-7.
- Van der Steen P., Boezeman J., R. Happle. Topical immunotherapy for alopecia areata: Re-evaluation of 139 cases after an additional follow-up of 19 months. Dermatology 1992; 184:198-201.
- www.alopecia-vereniging.nl.
- www.huidziekten.nl.
- www.NAAF.org.

5. Bijlagen

Bijlage 1 Zoekstrategie en flowchart

Zoekstrategie

- MEDLINE

Database(s): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Search Strategy: 2014-07-10

#	Searches	Results
1	alopecia areata/	2392
2	(alop?e#i* area* or alop?e#i* circumscript* or alop?e#i* total* or alop?e#i* univers* or alop?e#i* cels* or alop?e#i* ophia*).kw.	296
3	(alop?e#i* and (areat* or circumscript* or totalis or celsi*)).tw,ot.	2615
4	(alop?e#i* adj5 universal*).tw,ot.	423
5	ophia*.tw,ot,kw.	65
6	((non scarr* or nonscar*) adj5 (hair loss* or hairloss* or alop?e#i* or areat*)).tw,ot.	216
7	(patchy adj5 (AA or alop?e#i* or (hair adj3 loss*))).tw,ot.	233
8	(non scarr* hair* or nonscar* hair* or non scarr* alop?e#i* or nonscar* alop?e#i*).kw.	6
9	or/1-8 [AA]	3570
10	(animals/ not humans/) or (cat or cats).ti.	3885468
11	9 not 10 [AA + humans]	3444
12	exp Cyclopropanes/	5211
13	(diphencypron* or diphenylcyclopropenon* or diphenyl cyclo propenon* or DPCP* or DCP*).tw,ot,kw.	4855
14	12 or 13 [DPCP]	9887
15	11 and 14 [AA + DPCP; primary evidence]	141
16	Immunotherapy/	29704
17	Haptens/	7139
18	((local or topical or epicutan* or contact) adj5 (immunother* or immune ther* or immunomodulat* or immunisat* or immunizat* or adjuvant* or immunoadjuvan* or sensiti#at* or sensiti#er* or therap* or treatm*)).tw,ot.	54185
19	((sensiti#ation or immunostimula*) adj (therap* or treatment*)).tw,ot.	220
20	alop?e#i*.ti,ot.	5174
21	or/16-20	95245
22	14 or 21	104930
23	(meta-analysis.pt. or exp technology assessment, biomedical/ or exp Evidence-Based Practice/ or exp Databases, Bibliographic/ or exp guideline/ or Practice Guidelines as Topic/ or guideline*.ti,ot. or (((hta or health technology) adj6 assessment*) or meta analy* or metaanaly* or meta?analy* or ((review* or search* or research) adj10 evidence) or ((review* or search* or research or evidence) adj10 (literature* or medical database* or systemat* or exhaustive)) or medline or pubmed or embase or cochrane or cinahl or psychinfo or psychlit or healthstar or biosis or current conten*).tw,ot,kw. or (cochrane or evidence or EBM or duodecim).jw.) not (comment or editorial or historical-article).pt.	580396
24	11 and 22 and 23 [AA + DPCP/immunotherapy; secondary evidence]	65

- EMBASE
Database(s): Embase Classic+Embase 1947 to 2014 July 08

#	Searches	Results
1	alopecia areata/	4633
2	(alop?e#i* and (areat* or circumscript* or totalis or celsi*)).tw,ot,kw.	3954
3	(alop?e#i* adj5 universal*).tw,ot,kw.	575
4	ophia*.tw,ot,kw.	87
5	((non scarr* or nonscar*) adj5 (hair loss* or hairloss* or alop?e#i* or areat*)).tw,ot,kw.	333
6	(patchy adj5 (AA or alop?e#i* or (hair adj3 loss*))).tw,ot,kw.	339
7	or/1-6 [AA]	5710
8	(animal/ or animal experiment/ or animal model/ or nonhuman/ or (cat or cats).ti.) not humans/	4988593
9	7 not 8 [AA + humans]	5545
10	diphencyprone/	573
11	(diphencypron* or diphenylcyclopropenon* or diphenyl cyclo propenon* or DPCP* or DCP*).tw,ot,kw.	6041
12	10 or 11	6300
13	9 and 12 [AA + DPCP ; primary evidence]	338
14	immunotherapy/ or immunomodulating agent/ or immunologic agent/ or immunostimulating agent/	68136
15	contact sensitization/ or contact sensitivity/ or hapten/	10643
16	((sensiti#ation or immunostimula*) adj (therap* or treatment*)).tw,ot,kw	303
17	((local or topical or epicutan* or contact) adj5 (immunother* or immune ther* or immunomodulat* or immunisat* or immunizat* or adjuvant* or immunoadjuvan* or sensiti#at* or sensiti#er* or therap* or treatm*)).tw,ot,kw.	80409
18	alop?e#i*.ti,ot.	7165
19	or/14-18	163143
20	12 or 19 [DPCP / immunotherapy]	168995
21	(meta analysis/ or "systematic review"/ or evidence based medicine/ or evidence based practice/ or biomedical technology assessment/ or exp bibliographic database/ or practice guideline/ or guideline.tw,ot,kw. or (((hta or health technology) adj6 assessment*) or meta analy* or metaanaly* or meta?analy* or ((review* or search* or research) adj10 evidence) or ((review* or search* or research or evidence) adj10 (literature* or medical database* or systemat* or exhaustive)) or medline or pubmed or embase or cochrane or cinahl or psychinfo or psychlit or healthstar or biosis or current conten*).tw,ot,kw. or (cochrane or evidence or EBM or duodecim).jw.) not ((letter or editorial).pt. or letter/ or editorial/)	848602
22	9 and 20 and 21 [AA + DPCP / immunotherapy; secondary evidence]	109

- PUBMED

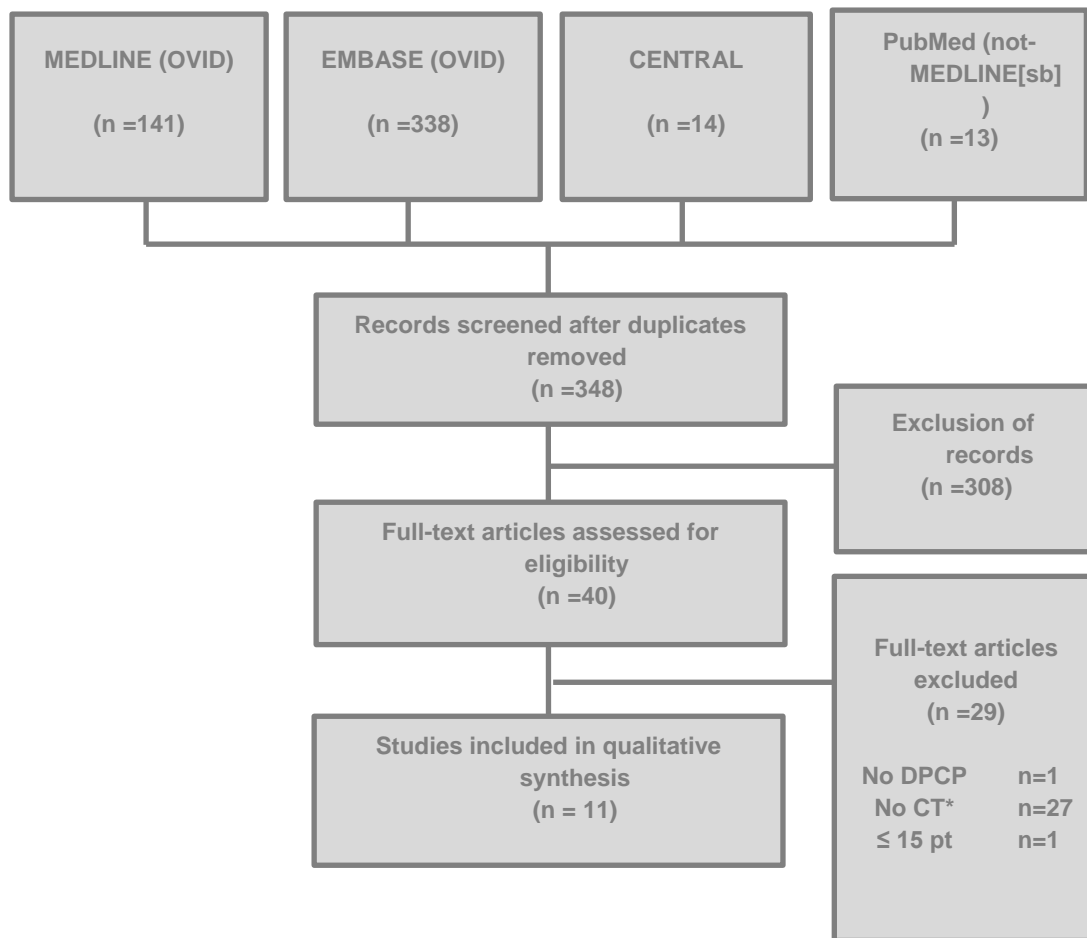
#	Searches	Hits
1.	((("Alopecia"[Mesh] OR alopecia*[all fields] OR alopecia*[all fields] OR (nonscarr*[tiab] AND hair loss*[tiab])) AND ("Cyclopropanes"[Mesh] OR Cyclopropan*[all fields] OR diphencypron*[all fields] OR diphenylcyclopropenon*[all fields] OR diphenyl cyclo propenon*[All Fields] OR DPCP*[all fields])) NOT MEDLINE[sb])	13

- COCHRANE LIBRARY

Date Run: 2014-07-10

#	Searches	Hits
1	MeSH descriptor: [Alopecia Areata] explode all trees	76
2	alopeci* and (areat* or circumscript* or totalis or celsi*)	171
3	alopeci* near/5 universal*	22
4	ophia*	3
5	(non scarr* or nonscar*) near/5 (hair loss* or hairloss* or alopeci* or areat*)	6
6	patchy near/5 (AA or alopeci* or (hair near/3 loss*))	15
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	181
8	MeSH descriptor: [Cyclopropanes] explode all trees	331
9	(diphencypron* or diphenylcyclopropenon* or diphenyl cyclo propenon* or DPCP* or DCP*):ti,ab,kw	109
10	#8 or #9	425
11	#7 and #10	17
12	#7 and #10 in Trials [CENTRAL]	14
13	#7 and #10 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Methods Studies, Technology Assessments, Economic Evaluations and Cochrane Groups	3
14	(immunotherap* or immune ther* or immunomodulat* or immunologic agent* or immunostimulating agent* or adjuvant* or immunoadjuvan* or haptent*):ti,ab,kw	24736
15	(local or topical or epicutan* or contact) near/5 (immunisat* or immunizat* or sensiti* or therap* or treatm*)	14877
16	(sensitisation or sensitization immunostimula*) adj (therap* or treatment*)	44
17	alopeci*:ti	320
18	#14 or #15 or #16 or #17	38607
19	#18 and #7 in Other Reviews, Methods Studies, Technology Assessments and Economic Evaluations	3
20	#13 or #19 in Other Reviews, Methods Studies, Technology Assessments and Economic Evaluations [secondary evidence]	4

Flowchart search resultaten



AA alopecia areata; DPCP= diphenacyprone; pt= patient

*Geen 'controlled trials', studie met een controle groep of half-hoofd studie

Bijlage 2 Risico op bias van de geïnccludeerde studies

Risk of bias tabellen

Risk of bias tabel, Aghaei 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Low risk	Patiënte met uitgebreide AA, voldoende beschreven. Commentaar: Patiënten populatie voldoende beschreven, laag risico op bias
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	1 drop-out. Per-protocol analyse Commentaar: Slechts 1 drop-out, laag risico op bias ondanks per-protocol analyse
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Alle voorgenomen uitkomstmaten zoals beschreven in de Methode sectie zijn ook in Resultaten besproken. Commentaar: Lage kans op bias
Other bias	High risk	Co medicatie was toegestaan, maar niet gerapporteerd, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft. Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Risk of bias tabel, Ashworth 1998

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Low risk	Patiënten met alopecia totalis and alopecia universalis, 8 met totalis en 9 met universalis, vrij gedetailleerd beschreven Commentaar: Patiënten populatie voldoende beschreven, laag risico op bias
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	1/18 drop-out, 5 non responders. Per-protocol analyse Commentaar: 1/3 niet meegenomen in analyse, hoog risico op bias
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Uitkomst maten zijn niet gedefinieerd. Commentaar: Hoog risico op bias, dan worden wenselijke resultaten beschreven.
Other bias	High risk	Onduidelijk of co-medicatie was toegestaan, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft. Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Risk of bias tabel, Avgerinou 2007

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Low risk	Patiënten met uitgebreide en langdurige AA, vrij gedetailleerd beschreven Commentaar: Patiënten populatie voldoende beschreven, laag risico op bias
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	10/64 drop-outs, redenen vermeld. Per-protocol analyse Commentaar: 16% viel uit, gecombineerd met per-protocol analyse, hoog risico op bias
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Alle voorgenomen uitkomstmaten zoals beschreven in de Methode sectie zijn ook in Resultaten besproken. Commentaar: Lage kans op bias
Other bias	High risk	Onduidelijk of co-medicatie was toegestaan, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Risk of bias tabel, Berth-Jones 1991

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Low risk	Patiënten met alopecia totalis > 12 maanden Commentaar: Patiënten populatie voldoende beschreven, laag risico op bias
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Onduidelijk, rapportage überhaupt matig Commentaar: Onduidelijke risico op bias
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Alle voorgenomen uitkomstmaten zoals beschreven in de Methode sectie zijn ook in Resultaten besproken. Commentaar: Lage kans op bias
Other bias	High risk	Co-medicatie niet toegestaan, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Risk of bias tabel, Cotelessa 2001

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Low risk	Patiënten met chronische en uitgebreide AA Commentaar: Patiënten populatie voldoende beschreven, laag risico op bias
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	4/56 drop-outs. Per-protocol analyse Commentaar: 4 drop-outs, laag risico op bias ondanks per-protocol analyse
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Alle voorgenomen uitkomstmaten zoals beschreven in de Methode sectie zijn ook in Resultaten besproken. Commentaar: Lage kans op bias
Other bias	High risk	Co-medicatie niet toegestaan, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft. Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Risk of bias tabel, Firooz 2005

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Low risk	Patiënten met chronische en uitgebreide AA Commentaar: Patiënten populatie voldoende beschreven, laag risico op bias
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	9/56 drop-outs. Per-protocol analyse Commentaar: 9 drop-outs (16%) gecombineerd met per-protocol analyse, hoog risico op bias
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Alle voorgenomen uitkomstmaten zoals beschreven in de Methode sectie zijn ook in Resultaten besproken. Commentaar: Lage kans op bias
Other bias	High risk	Onduidelijk of co-medicatie was toegestaan, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Risk of bias tabel, Gordon 1996

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Unclear risk	Patiënten groep niet heel duidelijk beschreven, alleen als AA Commentaar: onduidelijk risico op bias.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	1 drop-out. Per-protocol analyse Commentaar: Slechts 1 drop-out, laag risico op bias ondanks per-protocol analyse
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Alle voorgenomen uitkomstmaten zoals beschreven in de Methode sectie zijn ook in Resultaten besproken. Commentaar: Lage kans op bias
Other bias	High risk	Onduidelijk of co-medicatie was toegestaan, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Risk of bias tabel, Hunter 2011

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Low risk	Patiënten met ernstige AA Commentaar: Patiënten populatie voldoende beschreven, laag risico op bias
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Geen drop-outs, Intention-to treat analysis Commentaar: Laag risico op bias
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	De uitslagen van serum onderzoek worden niet besproken in de resultaten Commentaar: Onduidelijk risico op bias
Other bias	High risk	Onduidelijk of co-medicatie was toegestaan, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Risk of bias tabel, Monk 1988

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Low risk	Patiënten met chronische en uitgebreide alopecia totalis of universalis Commentaar: Patiënten populatie voldoende beschreven, laag risico op bias
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	5/18 niet in analyse mee genomen. Per-protocol analyse Commentaar: 5 drop-outs (28%) gecombineerd met per-protocol analyse, hoog risico op bias
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Alle voorgenomen uitkomstmaten zoals beschreven in de Methode sectie zijn ook in Resultaten besproken. Commentaar: Lage kans op bias
Other bias	High risk	Onduidelijk of co-medicatie was toegestaan, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Risk of bias tabel, Schuttelaar 1996

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Low risk	Patiënten met alopecia totalis of AA Commentaar: Patiënten populatie voldoende beschreven, laag risico op bias
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	1/26 niet in analyse mee genomen. Per-protocol analyse Commentaar: Slechts 1 drop-out, laag risico op bias ondanks per-protocol analyse
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Alle voorgenomen uitkomstmaten zoals beschreven in de Methode sectie zijn ook in Resultaten besproken. Commentaar: Lage kans op bias
Other bias	High risk	Onduidelijk of co-medicatie was toegestaan, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Risk of bias tabel, van der Steen 1991

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selection bias	Unclear risk	Patiënten met ernstige AA, niet erg duidelijk beschreven Commentaar: Patiënten populatie matig beschreven, onduidelijke risico op bias
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	Open-label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Open label Commentaar: Hoge kans op bias door het niet geblindeerd zijn
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Alle patiënten zijn in resultaten beschreven Commentaar: Laag risico op bias
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Alle voorgenomen uitkomstmaten zoals beschreven in de Methode sectie zijn ook in Resultaten besproken. Commentaar: Lage kans op bias
Other bias	High risk	Onduidelijk of co-medicatie was toegestaan, andere helft van het hoofd werd mee behandeld bij aanvang succes van de met DPCP behandelde helft Commentaar: Hoge kans op bias, je weet niet wat natuurlijk beloop zou zijn geweest

Samenvatting risico op bias

	Selection bias	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aghaei 2005	+	-	-	+	+	-
Ashworth 1998	+	-	-	-	-	-
Avgerinou 2007	+	-	-	-	+	-
Berth-Jones 1991	+	-	-	?	+	-
Cotelessa 2001	+	-	-	+	+	-
Firooz 2005	+	-	-	-	+	-
Gordon 1996	?	-	-	+	+	-
Hunter 2011	+	-	-	+	?	-
Monk 1988	+	-	-	-	+	-
Schuttelaar 1996	+	-	-	+	+	-
van der Steen 1991	?	-	-	+	+	-

Bijlage 3 Grade tabel 'Summary of findings' van de geïncludeerde studies

Question: Is topical diphencyprone effective and safe for patients with extensive alopecia areata?

Quality assessment							Summary of Findings					
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects		Comments
							With Control	With DPCP		Risk with Control	Risk difference with DPCP (95% CI)	
Change in QoL (CRITICAL OUTCOME: not measured)												
-	-	-	-	-	-	See comments	-	-	-	-	-	No study addressed this outcome
Participant assessed satisfaction at end of treatment (CRITICAL OUTCOME; measured with: Scores 0-10 (0 = failure and 10 excellent; range of scores: 0-10; Better indicated by higher values)												
28 (1 study) 3 19 months	serious1	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious2	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW1,2 due to risk of bias, imprecision	-	28	-	The mean participant assessed satisfaction at end of treatment in the intervention groups was 7.7	-	Data on the 28 participants, that had a satisfactory result according to physicians, of which only 20 patients gave their response and these gave a score of 7.7
Proportion of participants in whom adverse events was a reason to stop (CRITICAL OUTCOME)												
475 (10 studies) 5	serious4	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW4 due to risk of bias	-	15/475 (3.2%)	-	-	-	15/475 participants dropped out due to adverse events. Might be an underestimation as reasons for drop-outs were not always provided and per protocol analysis was used.

Total number of reported adverse events (IMPORTANT OUTCOME)											
419 (9 studies7)	serious6	no serious inconsistency	no serious indirectness	Serious6	undetected	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW4,6 due to risk of bias, imprecision	-	213/419 (50.8%)	-	-	213/419 adverse events were reported (other than expected contact eczema). Van der Steen 1991 reported far more adverse events than the other studies. Most common adverse events were: severe eczema, headache, blistering, sleep disturbances, minor flu like symptoms, edema eyelids, urticaria. Vitiligo in two patients.
Duration of remission (IMPORTANT OUTCOME; Better indicated by higher values)											
135 (4 studies8) 6-30 months	serious6	no serious inconsistency	no serious indirectness	Serious6	undetected	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW4,6 due to risk of bias, imprecision	-	135	-	The mean duration of remission was 13.2 months	Of the 135 who had satisfactory regrowth 55 (41%) stayed in remission for 13.2 months (mean). The effect shown might be an overestimation as in four studies the drop-out rate was high, combined with a per-protocol analysis. Additionally the follow-up was inadequately reported in most studies and we need to take into account that AA may improve and resolve spontaneously
Hair regrowth (> 50 %) (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: MacDonald Hull and Norris (scale 1-4, with higher indicating better) or 3 point Likert scale)											
303 (6 studies9)	serious6	no serious inconsistency	no serious indirectness	Serious6	undetected	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW4,6 due to risk of bias, imprecision	-	147/303 (48.5%)	-	-	147/303 (48.5%) had partial hair regrowth, percentages ranged from 30-50%
Complete remission (LESS IMPORTANT OUTCOME; assessed with: MacDonald Hull and Norris (scale 1-4, with higher indicating better) or just in percentages)											
338 (6 studies10)	serious6	no serious inconsistency	no serious indirectness	Serious6			-	111/338 (32.8%)	-	-	111/338 (32.8%) had a 100% hair regrowth

Regrowth of vellus hair (LESS IMPORTANT OUTCOME; assessed with: MacDonald Hull and Norris (scale 1-4, with higher indicating better))											
137 (4 studies11)	serious6	no serious inconsis- tency	no serious indirectness	Serious6	undetected	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW4,6 due to risk of bias, imprecisi on	-	12/137 (8.8%)	-	-	12/137 had vellus hair regrowth (8.8%)

GRADE Working Group grades of evidence. High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1. No clear description of the group of participants and no blinding of physicians, participants and outcome assessors, per protocol-analysis
2. Low sample size
3. van der Steen 1991
4. No blinding of physicians, participants and outcome assessors, attrition bias, other half of the head was treated as well, so unclear what natural course would have been
5. Aghaei 1995, Ashworth 1989, Avgerinou 2008, Berth-Jones 1991, Cotellessa 2001, Firooz 2005, Gordon 1996, Monk 1989, van der Steen 1991, Schuttelaar 1996
6. Low sample size of all studies
7. Aghaei 1995, Ashworth 1989, Avgerinou 2008, Berth-Jones 1991, Cotellessa 2001, Gordon 1996, Monk 1989, Schuttelaar 1996, van der Steen 1991
8. Cotellessa 2001, Gordon 1996, Schuttelaar 1996, van der Steen 1991
9. Aghaei 1995, Avgerinou 2008, Firooz 2005, Monk 1989, Schuttelaar 1996, van der Steen 1991
10. Aghaei 1995, Avgerinou 2008, Cotellessa 2001, Hunter 2011, van der Steen 1991, Schuttelaar 1996
11. Avgerinou 2008, Berth-Jones 1991, Hunter 2011, Schuttelaar 1996

Bijlage 4 Studiekarakteristieken van de geïncludeerde studies

studie	methode	patiënten	in/exclusion criteria	interventies	uitkomsten
Aghaei 2005	Observationele studie, HH, open-label Iran	N = 28 (16 vrouwen/ 12 mannen) Gemiddelde leeftijd: 25 jaar Uitgebreide AA	>40% verlies hoofdhaar ≥10 jaar Vrouwen in vruchtbare leeftijd op betrouwbare anticonceptie Geen cardiovasculaire aandoening, ernstige ziekte of zwangerschap	6-12 maanden 1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld Follow-up 6-12 maanden na bereiken klinisch significante haargroei	Klinische evaluatie (onduidelijk hoe gemeten werd) Er werd tevens gekeken in hoeverre, geslacht, leeftijd dat het begon, atopie, ziekte duur, type AA, aanwezigheid nagelafwijkingen en aanwezigheid andere auto-immuunziekten van invloed waren
Ashworth 1989	Observationele studie, HH, open-label UK	N = 18 (geslacht onbekend) Leeftijd: 5-72 jaar Alopecia totalis en universalis	Patiënten met alopecia totalis of alopecia universalis	30 weken Eerste 20 weken 1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: tretinoïne 0.25% gel 1-2 d.d. NB: Na 20 weken gehele hoofdhuid met DPCP	Klinische evaluatie (onduidelijk hoe gemeten werd)
Avgerinou 2008	Observationele studie, HH, open-label Griekenland	N = 64 (15 vrouwen/12 mannen, rest onbekend) Gemiddelde leeftijd: 27 jaar Uitgebreide en langdurige AA	Uitgebreide en langdurige AA >25% hoofdhaar verlies of geen haar teruggroei gedurende 12 maanden >6 maanden geen therapie voor AA Geen zwangere of lacterende vrouwen, geen orale corticosteroiden, geen cardiovasculaire aandoening	2 jaar 1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling Indien geen respons in 6 maanden= nonresponder NB: Indien <3-6 maanden respons, werd ook onbehandelde kant behandeld	Klinische evaluatie met MacDonald, Hull and Norris gradering (graad 1 is teruggroei vellushaar, graad 4 is teruggroei gehele scalp met terminaal haar) Er werd tevens gekeken in hoeverre, geslacht, atopie, ziekte duur, aanwezigheid nagelafwijkingen en aanwezigheid TPO antilichamen van invloed waren

studie	methode	patiënten	in/exclusion criteria	interventies	uitkomsten
Berth-Jones 1991	Observationele studie, open-label Alleen groep 2 met DPCP HH UK	N= 33 (geslacht en leeftijd niet vermeld) Alopecia totalis	Alopecia totalis > 12 maanden	6 maanden 1: inosine pranobex (50mg/kg/day in 3 doses 2: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 1%) wekelijks op 1 hoofdhelft 3: combinatie van 1 en 2 NB: Indien respons in groep 2, werd ook onbehandelde kant behandeld	Klinische evaluatie middels 3 punt Likert schaal: none, poor (<20% haar teruggroei), good (>20-100% haar teruggroei)
Cotellessa 2001	Observationele studie, HH, open-label Italië	N = 56 (26 vrouwen/ 30 mannen) Gemiddelde leeftijd: 23 Chronische en uitgebreide AA	>30% verlies hoofdhaar meer dan een jaar Behandeling met systemische of lokale therapie > 6 maanden Vrouwen in vruchtbare leeftijd op betrouwbare anticonceptie Geen cardiovasculaire aandoening, ernsti ge ziekte	6-12 maanden 1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling Indien geen respons in 6 maanden= nonresponder NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld Follow-up 6-18 maanden	Klinische evaluatie met MacDonald, Hull and Norris gradering (graad 1 is teruggroei vellushaar, graad 4 is teruggroei gehele scalp met terminaal haar) Anageen/telogeën ratio
Firooz 2005	Observationele studie, HH, open-label Iran	N = 56 (33 vrouwen/ 14 mannen) Gemiddelde leeftijd: 23 Chronische en uitgebreide AA	>25% hoofdhaar verlies en/of geen haarteruggroei > 1 jaar	4-48 maanden 1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld	Klinische evaluatie met MacDonald, Hull and Norris gradering (graad 1 is teruggroei vellushaar, graad 4 is teruggroei gehele scalp met terminaal haar) Er werd tevens gekeken in hoeverre, geslacht, leeftijd dat het begon, atopie, ziekte duur, type AA, aanwezigheid nagelafwijkingen en aanwezigheid andere auto-immuunziekten van invloed waren

studie	methode	patiënten	in/exclusion criteria	interventies	uitkomsten
Gordon 1996	Observationele studie, HH, open-label Schotland	N = 48 (25 vrouwen/23 mannen) Gemiddelde leeftijd: 26 AA	≥18 jaar Niet zwanger en niet in planning	12-30 maanden 1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld Follow-up 18-36 maanden	Klinische evaluatie met MacDonald, Hull and Norris gradering (graad 1 is teruggroei vellushaar, graad 4 is teruggroei gehele scalp met terminaal haar) Er werd tevens gekeken in hoeverre, geslacht, leeftijd dat het begon, atopie, atopie in familie, ziekte duur, type AA, ernst van AA en aanwezigheid nagelafwijkingen van invloed waren
Hunter 2011	A: Observationele studie, HH, open-label (DPCP vs geen therapie) B: Observationele studie, HH, open-label (tacrolimus vs placebo Egypte	N = 2 x 25 (groep A 10 vrouwen/ 15 mannen; groep B 8 vrouwen/ 17 mannen) Gemiddelde leeftijd: 21 in groep A, 24 in groep B Ernstige AA	Ernstige AA Geen systemische behandeling > 6 maanden	18 maanden Groep A: 1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling 12 maanden Groep B 1: tacrolimus 0.1% 2: placebo	Klinische evaluatie middels 4 punt Likert schaal: 0 = geen effect, 3 = 90-100% haarteruggroei Biopsie met immunohistochemie
Monk 1989	Observationele studie, HH, open-label UK	N = 18 (10 vrouwen/ 8 mannen) Gemiddelde leeftijd: 27 Alopecia totalis or severe forms of AA	AA totalis/universalis of uitgebreide en langdurige AA Niet zwanger en niet in planning Geen actief eczeem	Behandelduur onduidelijk 1: opbouwende concentratie DPCP (0.01% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld Follow-up tot 12 maanden	Klinische evaluatie onduidelijk hoe gemeten

studie	methode	patiënten	in/exclusion criteria	interventies	uitkomsten
Schuttelaar 1996	Observationele studie, HH, open-label NL	N = 26 (14 meisjes / 12 jongens) Gemiddelde leeftijd: 11 Alopecia totalis en AA	Kinderen	3-12 maanden 1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld Follow-up 6 maanden	Klinische evaluatie middels 3 punt Likert schaal: 0 = geen effect, 3 = 90-100% En score van 0-100%
van der Steen 1991	Observationele studie, HH, open-label NL	N = 139 (geslacht en leeftijd onbekend) Ernstige AA	Ernstige AA	>7 maanden 1: opbouwende concentratie DPCP (0.000001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld Follow-up 19 maanden	Klinische evaluatie 4 punt Likert schaal (no regrowth, unsatisfactory regrowth, satisfactory regrowth, total regrowth) Patiënte satisfactie score 0-10 (0 = failure, 10 = uitstekend) Satisfactie bij de artsen idem

Bijlage 5 Resultaten van de geïncludeerde studies

Studie	Interventie	Samenvatting resultaten	Commentaar
Aghaei 2005	1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld	1 drop-out, 5/27 non responders 6/27 90-100% haar teruggroei 16/27 10-90% partiële haar teruggroei Van de 22 responders, kregen 13 een terugval Bijwerkingen in 19/27 patiënten: lymfadenopathie (11), ernstige blaren/eczem (6), hyperpigmentatie (5) Alleen negatieve correlatie met nagelwrijvingen	Bij 5 geen enkel effect, bij de rest is dus allemaal het gehele hoofd uiteindelijk behandeld toen therapie succesvol bleek Bij de helft kwam ook wenkbrauwen en overig lichaamsbehaaring weer terug spontaan
Ashworth 1989	Eerste 20 weken: 1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: tretinoïne 0.25% gel 1-2 dd NB: Na 20 weken gehele hoofdhuid met DPCP	Bij 1/18 lukte sensibiliseren niet, 5/17 drop-outs: ernstige dermatitis (1), te tijdsintensief (2), verlies van sensitisatie (2) 12/18 maakte 30 weken af: 3/12 een respons (?), 9/12 non responders Tretinoïne zijde na 20 weken geen enkele haar teruggroei	Respons onduidelijk beschreven, maar 1/3 responders had ook teruggroei van wenkbrauwen.
Avgerinou 2008	1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Indien <3-6 maanden respons, werd ook onbehandelde kant behandeld	10 drop-outs: niet effectief (5), bijwerkingen (4), andere reden (1) 45/54 responders: Grade 4 (20), Grade 3 (15), Grade 2 (9), Grade 1 (1) 31/45 hadden een relapse tijdens follow-up 9/54 meldde bijwerkingen (contact eczeem in nek en gezicht) Geen correlatie met duur van AA, geslacht, atopie, nagelafwijkingen of TPO antilichamen	Onduidelijk of patiënten 2 jaar lang behandeld werden, of na behaald succes tot 2 jaar vervolgd werden
Berth-Jones 1991	1: inosine pranobex (50mg/kg/day in 3 doses 2: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 1%) wekelijks op 1 hoofdheft 3: combinatie van 1 en 2 NB: Indien respons in groep 2, werd ook onbehandelde kant behandeld	Group 1: poor or good result 0 Group 2: poor 1, good 1 (alleen aan de met DPCP behandelde kant) Group 3: poor 2, good 1 Geen bijwerkingen van behandeling met inosine pranobex, een onbekend aantal had fors eczeem op DPCP en 1 ontwikkelde vitiligo	De algehele respons was laag
Cotellessa 2001	1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld	4 drop-outs: ide reactie, 16 non responders 36/52 responders: Grade 4 (25), Grade 2 and Grade 3 (11) Anagen/telogen ratio: 40:60 10/25 met Grade 4 kregen relapse Bijwerkingen: contact eczeem gelaat en nek (2), oedeem oogleden (3), milde eczematuze reactie (52)	Bijna 30% non responders, rest allemaal gehele hoofd behandeld.

Studie	Interventie	Samenvatting resultaten	Commentaar
Firooz 2005	1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld	9/56 drop-outs: niet effectief (4), bijwerkingen (1), verhuizen (3), complete verbetering (1) 24/47 responders: Grade 3-4 5/24 kregen relapse Geen correlatie met duur van AA, geslacht, atopie, nagelafwijkingen, auto-immuun ziekten	23/47 hadden dus Grade 1-2. Bij 47/56 dus hele hoofd behandeld
Gordon 1996	1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld	1 drop-out, 16/48 non responders 32 responders: Grade 1-4 Bijwerkingen: gegeneraliseerde eczeem reactie (2), blaren (1), EEM (1), vitiligo (1), mild eczeem t.p.v. sensitisatie plek (46), lymfadenopathie (41), slecht slapen door pruritis scalp (16)	Onduidelijk hoeveel mensen dus cosmetisch bevredigend resultaat hadden, onduidelijk wat relapse rate was.
Hunter 2011	Groep A: 1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling Groep B 1: tacrolimus 0.1% 2: placebo	Groep A: 10/25 responders met volledige teruggroei haar, 3/25 responders met 10-90% teruggroei, 4/25 vellus haar, 8 non responders Dalende CD4 expressie, stijgende CD8 expressie Groep B: 1 responder met volledige teruggroei op gehele hoofd, 4 vellus haar, 20 non responders Dalende CD4 expressie, geen verandering in CD8 expressie	Geen klinische verbetering in de controle helft bij geen van de groepen
Monk 1989	1: opbouwende concentratie DPCP (0.01% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld	2 drop-outs: geen sensitisatie, 2 non responders Lost to follow-up: wilde niet meer (3) 6/11 uitgebreide haar teruggroei met terminale haren en cosmetisch acceptabel resultaat (na 8-20 weken) Bijwerkingen: uitgebreid eczeem (1), transiente urticaria (2), milde koortsachtige symptomen (2)	Nauwelijks vellus groei op onbehandelde helft, maar werden daarna ook behandeld

Studie	Interventie	Samenvatting resultaten	Commentaar
Schuttelaar 1996	1: opbouwende concentratie DPCP (0.001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld	1 drop-out: geen sensitisatie 8/25 complete haar teruggroei (90-100%), 4/25 redelijke haar teruggroei, 13/25 <10% of geen haar teruggroei Bijwerkingen: Mild contact eczeem, vesiculeuze reactie blaren (1) Eczeem op andere plekken dan applicatie plekken (4), hoofdpijn (4), lymfklier zwelling 6/8 met complete haar teruggroei behielden dat in de 6 maanden follow-up	Er is duidelijk onderscheid gemaakt tussen alopecia totalis en AA, maar wij hebben data samen genomen
Van der Steen 1991	1: opbouwende concentratie DPCP (0.0000001% tot 2%) wekelijks 2: geen behandeling NB: Zodra respons, werd ook onbehandelde kant behandeld	107/139 unilaterale respons, 32 non responders 42/139 volledige haar teruggroei, 28/139 partiële haar teruggroei, 37/139 unsatisfactory regrowth) 30/107 met unilaterale haar teruggroei had relapse Bijwerkingen: Slaap stoornissen (48), contact eczeem (11) Urticaria (7), swelling scalp, ooglid (6), EEM (2), regelmatig hoofdpijn (3), wat ernstiger eczeem met blaren (81)	Gemiddeld 14 applicaties voor unilaterale respons Follow-up van 19 maanden 25/53 (kennelijk waren er inmiddels meer met total hair regrowth was in remissie