

# Alopecia areata. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: Treatment

## Łysienie plackowate. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2: Leczenie

Adriana Rakowska<sup>1</sup>, Lidia Rudnicka<sup>1</sup>, Małgorzata Olszewska<sup>1</sup>, Beata Bergler-Czop<sup>2</sup>, Joanna Czuwara<sup>1</sup>, Lidia Brzezińska-Wcisło<sup>2</sup>, Joanna Narbutt<sup>3</sup>, Waldemar Placek<sup>4</sup>, Barbara Zegarska<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

<sup>3</sup>Department of Dermatology, Pediatric and Oncological Dermatology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

<sup>5</sup>Department of Cosmetology and Aesthetic Dermatology, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

<sup>3</sup>Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, Polska

<sup>5</sup>Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2023, 110, 101–120  
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127811>

### ABSTRACT

CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med.

Lidia Rudnicka

Katedra i Klinika Dermatologiczna

Warszawski Uniwersytet

Medyczny

ul. Koszykowa 82 A

02-008 Warszawa

e-mail: [lidia.rudnicka@](mailto:lidia.rudnicka@dermatolodzy.com.pl)

[dermatolodzy.com.pl](mailto:dermatolodzy.com.pl)

The treatment goal in alopecia areata is induction of hair regrowth and halting the progression of the disease. Treatment decisions depend on the severity of the alopecia areata as assessed by the Severity of Alopecia Tool (SALT) or the Alopecia Areata Scale (AAS). In mild alopecia areata, very ultra-high potency topical glucocorticoids and intralesional triamcinolone acetonide are the mainstay of treatment. In moderate to severe alopecia areata, systemic treatment is usually required. Currently, the only drug dedicated for alopecia areata, approved in Europe and the United States is baricitinib. Ritlecitinib, a JAK3/TEC inhibitor is approved in the United States for individuals 12 years of age and older with severe alopecia areata and is expected to be approved in Europe soon. Other systemic medications used in alopecia areata include glucocorticoids, cyclosporine, and methotrexate. Contact immunotherapy may be considered. In alopecia areata, long-maintenance treatment is of substantial significance.

**Key words:** alopecia areata, baricitinib, biological treatment, contact immunotherapy, cyclosporine, deuruxolitinib, JAK inhibitors, methotrexate, glucocorticoids, ritlecitinib, treatment, triamcinolone acetonide.

### STRESZCZENIE

Leczenie łysienia plackowatego ma na celu spowodowanie odrostu włosów i zapobieganie progresji choroby. Terapia zależy od stopnia nasilenia łysienia plackowatego ocenianego w skali *Severity of Alopecia Tool* (SALT) lub w skali *Alopecia Areata Scale* (AAS). W przypadku łysienia plackowatego o nasileniu łagodnym w leczeniu stosuje się głównie bardzo silne glikokortykosteroidy miejscowo i acetonid triamcynolonu doogniskowo. W przypadku łysienia plackowatego o nasileniu umiarkowanym do

ciężkiego zalecane jest stosowanie terapii ogólnej. Jedynym lekiem zarejestrowanym obecnie do leczenia łysienia plackowatego o nasileniu ciężkim u osób dorosłych jest baricytynib. Ritlecytynib, inhibitor JAK3/TEC, jest zarejestrowany w USA do leczenia ciężkiego łysienia plackowatego u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej. Oczekiwana jest rejestracja europejska tego leku. Do innych leków stosowanych ogólnie w łysieniu plackowatym należą m.in.: glikokortykosteroidy, cyklosporyna i metotreksat. Można rozważyć stosowanie immunoterapii kontaktowej. W przypadku łysienia plackowatego istotne jest długie leczenie podtrzymujące.

**Słowa kluczowe:** łysienie plackowate, baricytynib, leczenie biologiczne, immunoterapia kontaktowa, cyklosporyna, deuruksolitynib, inhibitory JAK, metotreksat, glikokortykosteroidy, ritlecytynib, leczenie, acetonid triamcynolonu.

## INTRODUCTION

The treatment goal in alopecia areata (AA) is achieving hair regrowth and prevention of disease progression. However, there is no clear scientific evidence on the possible prevention of future recurrences [1, 2]. A several-year observation of a group of patients receiving systemic treatment for chronic AA showed a 17.6% reduction in the risk of developing alopecia universalis (AU) or alopecia totalis (AT) in treated patients compared to 45% in the untreated group [3]. It also should be underlined that in AA a process of gradual follicular dropout is observed. Therefore, from a biological point of view, the treatment is potentially more effective in the early phase of the disease calculated from the last full regrowth of terminal hair.

Currently, two drugs are approved for the treatment of alopecia areata: baricitinib in adults and ritlecitinib from the age of 12 y. [4]. Baricitinib is approved in USA and Europe. Ritlecitinib is approved in USA and approval in Europe is expected in 2023. Other therapeutic options are off-label. Comparing the efficacy of these drugs is difficult because of differently defined response to treatment in different studies. It was only in recent years that SALT 20 was defined as a therapeutic goal in patients with moderate and severe alopecia areata. Currently, the predominant point of view is that SALT 10 or a 90% improvement in SALT score should be the parameters reflecting successful treatment.

The choice of therapeutic options depends mainly on the severity of the disease, as assessed by the Severity of Alopecia Tool (SALT) or Alopecia Areata Scale (AAS). These methods of assessing the severity of changes are described in the first part of these recommendations.

In the case of short systemic treatment, the therapeutic effect is short-term, therefore a long phase

## WPROWADZENIE

Leczenie łysienia plackowatego (*alopecia areata* – AA) ma na celu spowodowanie odrostu włosów podczas epizodu choroby, nie ma jednak jednoznacznych dowodów naukowych dotyczących możliwej prewencji nawrotów [1, 2]. Kilkuletnia obserwacja grupy pacjentów leczonych ogólnie z powodu przewlekłego AA wykazała redukcję do 17,6% ryzyka rozwoju *alopecia universalis* (AU) lub *alopecia totalis* (AT) u pacjentów leczonych w porównaniu z 45% w grupie osób nieleczonych [3]. Należy również pamiętać, że w łysieniu plackowatym dochodzi do powolnego zanikania mieszków włosowych. W związku z tym, z biologicznego punktu widzenia, leczenie jest potencjalnie tym bardziej skuteczne, im jest wcześniej rozpoczęte po ostatnim pełnym odroście włosów terminalnych.

Obecnie istnieją na świecie dwa leki zarejestrowane do leczenia łysienia plackowatego: baricytynib (dla dorosłych) i ritlecytynib (od 12. roku życia) [4]. W Europie baricytynib został zarejestrowany w 2022 roku, oczekuje się, że rejestracja ritlecytynibu nastąpi w 2023 roku. Pozostałe opcje terapeutyczne są stosowane pozarejestacyjnie. Porównanie skuteczności tych leków jest trudne z uwagi na różnie zdefiniowaną odpowiedź na leczenie w różnych pracach. Dopiero w ostatnich latach określono SALT 20 jako cel terapeutyczny u pacjentów z łysieniem plackowatym umiarkowanym i ciężkim. Obecnie zaczyna dominować pogląd, że SALT 10 lub poprawa SALT o 90% powinny być parametrami odzwierciedlającymi skuteczną terapię.

Wybór opcji terapeutycznej zależy głównie od nasilenia choroby, ocenianego w skali *Severity of Alopecia Tool* (SALT) lub *Alopecia Areata Scale* (AAS). Te metody oceny nasilenia zmian opisano w pierwszej części tych rekomendacji.

W przypadku krótkiego leczenia ogólnego efekt terapeutyczny jest krótkotrwały, dlatego rekomendu-

of maintenance treatment is recommended. According to the 2021 International Consensus [5, 6] it should be not less than 6 months after full regrowth. However a discussion is ongoing about the need for much longer treatment, especially in the case of moderate to severe alopecia areata.

The increasingly prevailing opinion is that people with alopecia with SALT equal to or greater than 20 should be treated systemically. When using the Alopecia Areata Scale, moderate to severe alopecia areata may be considered an indication for systemic treatment.

There is a misconception about the high probability of spontaneous hair regrowth in alopecia areata. Some reflection of this probability may be the efficacy of placebo in clinical trials (which usually refers to partial, not complete hair regrowth) and accounts for 1–6% of patients with treatment response to placebo during a 1 year observation [7, 8].

## TOPICAL TREATMENT

The main indication for this form of treatment is low severity AA (SALT  $\leq$  20) and slow progression. Strong topical glucocorticosteroids (clobetasol propionate) are used preferentially, occasionally under occlusion. Some dermatologists use contact immunotherapy [9]. Bimatoprost may help regrow eyebrows in alopecia areata.

The International Expert Consensus published in 2021 recognizes topical glucocorticosteroids as the first-choice treatment (as monotherapy or in combination with other treatments) for the treatment of alopecia areata, especially in children. Ultra-high potency topical glucocorticoids (e.g., clobetasol propionate) should be used for at least 6–12 weeks and usually not longer than 3–6 months. In case of lack of efficacy, the treatment should be changed. Very-high potency glucocorticoids are not recommended for use in the eyebrow area [5].

In the opinion of experts, topical glucocorticosteroids should be used as the first-choice treatment in children under 12 years of age, regardless of the severity and activity of alopecia areata [5]. This treatment should be terminated after complete hair regrowth [5].

Calcineurin inhibitors should not be used as first-choice treatment [5].

Topical prostaglandin analogues (bimatoprost, latanoprost) may be used as first-line therapy in monotherapy or in combination therapy for alopecia areata of the eyelashes [5].

The efficacy of minoxidil as an adjuvant drug in the treatment of alopecia areata remains under investigation. Some data indicate that they can accelerate hair regrowth in hairless patches. Minoxidil mono-

je się długą fazę leczenia podtrzymującego. Zgodnie z ustaleniami Międzynarodowego Konsensusu z 2021 roku [5, 6] powinno to być nie mniej niż 6 miesięcy po uzyskaniu pełnego odrostu, ale dyskutuje się również o konieczności znacznie dłuższego leczenia (kilkuletniego), szczególnie w przypadku łysienia plackowatego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Dominuje pogląd, że osoby z łysieniem o SALT równym 20 lub wyższym powinny być leczone ogólnie. W przypadku stosowania *Alopecia Areata Scale* mówi się o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jako wskazaniu do leczenia ogólnego.

Istnieje błędne przekonanie o wysokim prawdopodobieństwie samoistnego odrostu włosów. Pewnym odzwierciedleniem tego prawdopodobieństwa może być skuteczność *placebo* (która zazwyczaj odnosi się do częściowego, nie do całkowitego odrostu włosów) i wynosi około 1–6% pacjentów w skali roku [7, 8].

## LECZENIE MIEJSCOWE

Głównym wskazaniem do tej formy terapii jest łysienie plackowate o małym nasileniu (SALT  $\leq$  20) i powolnej progresji. Stosowane są przede wszystkim bardzo silne glikokortykosteroidy miejscowo (propionian klobetazolu), niekiedy pod okluzję. W niektórych ośrodkach stosuje się immunoterapię kontaktową [9]. Bimatoprost może wspomagać odrost brwi w łysieniu plackowatym.

Międzynarodowy konsensus ekspertów opublikowany w 2021 roku uznaje miejscowo stosowane glikokortykosteroidy jako leczenie pierwszego wyboru (w monoterapii lub w terapii łączonej) w leczeniu łysienia plackowatego, w szczególności u dzieci. Bardzo silne glikokortykosteroidy miejscowo (np. propionian klobetazolu) powinny być stosowane przez co najmniej 6–12 tygodni i nie dłużej niż 3–6 miesięcy. W przypadku braku skuteczności należy zmienić leczenie. Silne i bardzo silne glikokortykosteroidy nie są rekomendowane do stosowania na okolicę brwi [5].

W konsensusie powyższych ekspertów glikokortykosteroidy stosowane miejscowo powinny być używane jako leczenie pierwszego wyboru u dzieci poniżej 12. roku życia, niezależnie od nasilenia i aktywności łysienia plackowatego [5]. W przypadku leczenia zewnętrznego glikokortykosteroidami terapia powinna być zakończona po uzyskaniu całkowitego odrostu włosów [5].

Inhibitory kalcyneuryny nie powinny być stosowane jako leczenie pierwszego wyboru [5].

Miejscowe analogi prostaglandyn (bimatoprost, latanoprost) mogą być używane jako terapia pierwszego wyboru w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w łysieniu plackowatym rzęs [5].

Skuteczność minoksydylu jako leku wspomagającego leczenie łysienia plackowatego jest przedmio-

therapy is not effective in the treatment of alopecia areata according to several data [5, 10–13].

A different form of treatment, based on immunological mechanisms causing migration of activated lymphocytes from perifollicular infiltrates to the superficial layers of the dermis and epidermis, is contact immunotherapy (anthralin, diphenylcyclopropenone, dinitrochlorobenzene, dibutyl ester and dinitrochlorobenzene) [14]. Treatment with contact immunotherapy should not be combined with immunosuppressive therapy because of opposing mechanisms of action.

The most commonly used substances are diphenylcyclopropenone (DPCP), in concentrations ranging from 0.0001% to 2%, and dibutyl ester of squaric acid (SADBE), in concentrations from 0.00001% to 1% [15]. Side effects of these methods are primarily contact eczema, urticaria and lymphadenopathy [16, 17]. Allergic symptoms may also occur in a healthcare professional applying the preparation to the patient's scalp.

Based on the available literature, it can be assumed that in individuals who do not develop contact eczema during therapy, the addition of 5% imiquimod topically may have a positive effect on the final therapeutic effect [18].

Some recommend an attempt of treatment with contact immunotherapy in children over 10 years of age with alopecia totalis and alopecia universalis or chronic focal (patchy) alopecia [5, 19]. In Poland, the above-mentioned substances are not approved, but they can be imported from other EU countries.

Anthralin is a drug with a similar mechanism of action, but its low effectiveness limits its use in clinical practice. Anthralin preparations are most often used in concentrations of 0.5–1% with a frequency of twice a week to once a day and with an application time of 5 to 30 minutes. Efficacy of the therapy (partial hair regrowth) based on the available literature data can be estimated at 32–33.3%, with the maximum effect after 9–15 months of treatment. The relapse rate after treatment is high, up to 64% [20–22].

Side effects limiting the use of this method are skin irritation and lymphadenopathy [21, 22].

Topical treatment with Janus kinase inhibitors (Janus kinases – JAK) is also being attempted [23]. Published results indicate topical JAK inhibitors are less effective compared to topical glucocorticoids [24–27].

## INTRALESIONAL TREATMENT

One of the recommended therapeutic options in focal alopecia areata are subcutaneous or intradermal injections with long-acting glucocorticosteroids, e.g., triamcinolone. The treatment is usually repeated approximately every 4 weeks. More frequent dosing,

tem badań. Część danych wskazuje, że mogą przyspieszać odrost włosów w obrębie ogniska łysienia u pacjentów leczonych inną metodą. Minoksydyl nie jest skuteczny w terapii łysienia plackowatego w monoterapii [5, 10–13].

Odrębną formą leczenia, opartą na mechanizmach immunologicznych powodujących migrację pobudzonych limfocytów z nacieków okołomieszkowych do powierzchownych warstw skóry właściwej i naskórka, jest immunoterapia kontaktowa (cygnolina, difenylcyklopropenon, dinitrochlorobenzen, ester dibutyli i dinitrochlorobenzen) [14]. Leczenie immunoterapią kontaktową nie powinno być łączone z leczeniem immunosupresyjnym z uwagi na przeciwnie działające mechanizmy działania.

Najczęściej stosowanymi substancjami są difenylcyklopropenon (DPCP), w stężeniach od 0,0001% do 2% i ester dibutyliowy kwasu skwarowego (SADBE), używany w stężeniach od 0,00001% do 1% [15]. Działania niepożądane tych metod to przede wszystkim wyprysk kontaktowy, pokrzywka i limfadenopatia [16, 17]. Objawy alergizacji mogą również wystąpić u pracownika ochrony zdrowia nakładającego preparat na skórę głowy pacjentów.

Na podstawie dostępnej literatury można przypuszczać, że u osób, u których wyprysk kontaktowy nie pojawi się podczas terapii, dołączenie miejscowo 5% imikwimodu może korzystnie wpłynąć na ostateczny efekt terapeutyczny [18].

Niektóre rekomendacje zalecają próbę leczenia immunoterapią kontaktową u dzieci powyżej 10. roku życia z łysieniem całkowitym i uogólnionym lub z przewlekłą postacią łysienia ogniskowego [5, 19]. W Polsce wyżej wymienione substancje nie są dopuszczone do obrotu, ale mogą być sprowadzane z innych krajów Unii Europejskiej.

Lekiem o podobnym mechanizmie działania jest cygnolina, jednak jej niska skuteczność ogranicza możliwość stosowania w praktyce klinicznej. Preparaty cygnoliny są stosowane najczęściej w stężeniach 0,5–1% z częstością od 2 razy w tygodniu do 1 razu dziennie i z czasem aplikacji od 5 minut do 30 minut. Efektywność terapii (częściowy odrost włosów) na podstawie dostępnych danych literaturowych można oszacować na 32–33,3%, z maksymalnym efektem po 9–15 miesiącach leczenia. Odsetek nawrotów po zakończeniu terapii jest duży i wynosi do 64% [20–22].

Działania niepożądane ograniczające stosowanie tej metody to podrażnienie skóry i limfadenopatia [21, 22].

Podjęmuje się również próby leczenia miejscowego inhibitorami kinaz janusowych (*Janus kinases* – JAK) [23]. Opublikowane wyniki dotyczące stosowania tych leków miejscowo wskazują, że skuteczność miejscowej terapii inhibitorami JAK jest prawdopodobnie mniejsza niż miejscowej glikokortykosteroidoterapii [24–27].

e.g., in the initial phase of treatment, or less frequent dosing, e.g., in maintenance therapy, may be considered. Potential side effects include pain, skin atrophy at injection sites, and the possible systemic effects of the glucocorticosteroid [28]. Skin atrophy is usually reversible if treatment is discontinued early.

According to the international expert consensus on the treatment of alopecia areata published in 2020 in the "Journal of the American Academy of Dermatology", the treatment can be used in patients over 13 years of age and with alopecia severity up to SALT 30 [5]. Currently, there is an increasing preference to set the upper limit for the use of intralesional treatment at SALT 20.

In a single patch of alopecia areata, triamcinolone acetonide is usually administered at a concentration of 2.5 to 10 mg/ml. The total dose of triamcinolone acetonide typically used in one session for an adult is 10–20 mg [5], and the maximum dose should not exceed 40 mg per session [29]. The entire patch of alopecia areata should be injected, including a one-centimeter margin of healthy skin. First of all, it is necessary to inject the places where the disease is active (which is assessed trichoscopically on the basis of the presence of exclamation mark hairs and black dots) [5].

Significant skin atrophy is a contraindication to continuation of the treatment. Atrophic changes usually resolve few months after discontinuation of the therapy [5].

## SYSTEMIC TREATMENT

The indication for the use of systemic treatment as first-line treatment is in most cases SALT 20 or more. Patients who do not meet the SALT 20 criterion may be considered as candidates for first-line systemic therapy, when moderate to severe alopecia areata is identified on the basis of Alopecia Areata Scale.

### Oral glucocorticoids

More than 80% of patients treated with oral glucocorticoids respond to hair regrowth treatment, but the rate of relapse is high. Approx. 11% of people are resistant to even high doses of glucocorticoids. A 2005 study found that half of the patients who responded well to treatment with oral glucocorticoids had a relapse during treatment when dose reduction was attempted or shortly after treatment discontinuation [30]. There is no expert consensus on the preferred glucocorticoid and recommended doses. Australian authors recommend starting treatment with a dose equivalent to 0.5 mg/kg of prednisolone, and then reducing the dose after 6–12 weeks [31]. Some dermatologists prefer pulse therapy with low doses of glucocorticoids, e.g., dexamethasone administered in a dose of 1–2 mg for 2 consecutive days a week for several months. With

## LECZENIE DOOGNISKOWE

Jedną z rekomendowanych opcji terapeutycznych w przypadku ogniskowej postaci łysienia plackowatego jest leczenie doogniskowe (podskórne lub śródskórne iniekcje) długodziałającymi glikokortykosteroidami, np. triamcynolonem. Zabieg powinien być powtarzany średnio co około 4 tygodnie. Można rozważyć częstsze stosowanie leku, np. w początkowej fazie leczenia, lub rzadsze, np. w leczeniu podtrzymującym. Potencjalne działania niepożądane to ból, atrofia skóry w miejscach wstrzyknięć i możliwość działania ogólnego leku [28]. Atrofia skóry jest odwracalna, jeśli przerwie się wystarczywczo wcześnie stosowanie leczenia.

Zgodnie z międzynarodowym konsensusem ekspertów na temat leczenia łysienia plackowatego opublikowanym w 2020 roku w *Journal of the American Academy of Dermatology* leczenie doogniskowe acetonidem triamcynolonu może być stosowane u pacjentów powyżej 13. roku życia i z nasileniem łysienia na poziomie do SALT 30 [5]. Obecnie zaczyna dominować pogląd, że górną granicą dla stosowania leczenia doogniskowego powinna być wartość SALT około 20 i indywidualnie dostosowana granica wiekowa zależna od tolerancji leczenia i współpracy dziecka z lekarzem.

Do pojedynczego ogniska łysienia plackowatego podaje się acetonid triamcynolonu najczęściej w stężeniu od 2,5 do 10 mg/ml. Całkowita dawka acetonidu triamcynolonu, która typowo jest stosowana w czasie jednej sesji u osoby dorosłej, wynosi 10–20 mg [5], a maksymalna dawka nie powinna przekraczać 40 mg [29]. Powinno być ostrzyknięte całe ognisko łysienia plackowatego łącznie z jednocentymetrowym marginesem skóry zdrowej. Należy przede wszystkim ostrzykiwać miejsca, gdzie choroba jest aktywna (co ocenia się trichoskopowo na podstawie obecności włosów wykrzyknikowych i czarnych kropek) [5].

Znacząca atrofia skóry stanowi przeciwwskazanie do kontynuowania leczenia. Zmiany atroficzne ustępują najczęściej po kilku miesiącach od odstawienia leku [5].

## LECZENIE OGÓLNE

Wskazaniem do zastosowania leczenia ogólnego jako terapii pierwszego wyboru jest w większości przypadków SALT 20 lub wyższy. U pacjentów, którzy nie spełniają kryterium SALT 20, można rozważyć leczenie ogólne jako terapię pierwszego wyboru, jeśli są to pacjenci z łysieniem plackowatym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w skali *Alopecia Areata Scale*.

### Glikokortykosteroidy stosowane doustnie

Ponad 80% pacjentów leczonych glikokortykosteroidami doustnie odpowiada na leczenie odrostem

this dosage, a 50% reduction in SALT was observed in the 9<sup>th</sup> month of treatment [32, 33]. There are no comparative studies on adverse effects and efficacy of continuous versus pulsed treatment [34].

In patients with a relapse during glucocorticoid therapy, the addition of immunosuppressive adjuvant drugs or a change of treatment should be considered [31].

It should be emphasized that systemic glucocorticoid monotherapy should be restricted to patients for whom combination therapy is contraindicated or otherwise not possible.

According to the recommendation from 2021, oral glucocorticoids are recommended for children with acute disease from the age of 7 and with SALT > 30%, and in chronic alopecia areata over the age of 13 years and with SALT > 50% [5].

Intramuscular administration of triamcinolone does not have a well-documented efficacy, but is the preferred treatment option by dermatologists in some countries. A dose of up to about 40 mg of triamcinolone once weekly is the typical dosing. Triamcinolone should be administered deep intramuscularly to avoid atrophy of the skin and subcutaneous tissue at injection site [35, 36]. The use of intravenous methylprednisolone in pulses is currently not recommended by most experts because of a low durability of therapeutic effects [31].

## Non-steroid immunosuppressive treatment

### Cyclosporine

As all other drugs, except JAK inhibitors, cyclosporine is used off-label in alopecia areata. Cyclosporine can be used in the treatment of alopecia areata as monotherapy or in combination with glucocorticosteroids. A daily dose of about 3 mg/kg b.w. is usually recommended, although low doses below 2 mg/kg have also been reported to be effective [14, 37, 38]. A dose of 5 mg/kg/day or higher is not recommended because of increased risk of nephrotoxicity [39]. Patients should be advised that cyclosporin should be taken after meals for better absorption in the gastrointestinal tract [40, 41].

There are no randomized trials of cyclosporine in alopecia areata. The largest group of patients (55) treated with cyclosporine at a dose of 3 mg/kg/month was described by Jang *et al.*, and a good therapeutic effect was observed in 55% of patients [42]. Based on a recently published meta-analysis, it can be estimated that a satisfactory response is possible in 65% of patients. Depending on the form of the disease, this percentage is 75% for multifocal alopecia areata, 65% for alopecia totalis and 46% for alopecia universalis. Mean time required for efficacy was 10 weeks (0.69 to 5.8 months) [43].

włosów, jednak odsetek pacjentów z nawrotami jest wysoki. Około 11% osób jest opornych nawet na stosowanie wysokich dawek glikokortykosteroidów. W publikacji z 2005 roku stwierdzono, że połowa pacjentów, którzy dobrze zareagowali na leczenie glikokortykosteroidami doustnie, miało nawrót choroby podczas leczenia przy próbie redukcji dawki lub wkrótce po zakończeniu leczenia [30]. Nie ma zgodności poglądów ekspertów co do wyboru preparatów glikokortykosteroidów i rekomendowanych dawek. Autorzy australijscy zalecają rozpoczęcie leczenia od dawki równoważnej 0,5 mg/kg m.c. prednizolonu, a następnie redukcję dawki po 6–12 tygodniach [31]. Niektórzy dermatolodzy preferują terapię pulsową niskimi dawkami glikokortykosteroidów, np. deksametazonem podawanym w dawce 1–2 mg przez 2 kolejne dni w tygodniu przez kilka lub kilkanaście miesięcy. Przy takim dawkowaniu obserwuje się redukcję SALT o 50% w 9. miesiącu leczenia [32, 33]. Nie ma badań porównawczych dotyczących leczenia prowadzonego w sposób ciągły i pulsowy w zakresie działań niepożądanych i efektywności [34].

U pacjentów, u których podczas glikokortykosteroidoterapii nastąpi nawrót choroby, należy rozważyć dołączenie immunosupresyjnych leków adiuwantowych lub całkowitą zmianę leczenia [31].

Należy podkreślić, że monoterapia glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie powinna być ograniczona do pacjentów, u których zastosowanie leczenia skojarzonego jest przeciwwskazane lub nie jest możliwe z innych powodów.

Według konsensusu z 2021 roku u dzieci zaleca się stosowanie doustnie glikokortykosteroidów od 7. roku życia w przypadku ostrej fazy choroby i z SALT > 30%, a w przypadku przewlekłego łysienia plackowatego powyżej 13. roku życia, jeżeli SALT > 50% [5].

Podawanie domięśniowo triamcynolonu nie ma dobrze udokumentowanej skuteczności, ale jest preferowaną opcją terapeutyczną przez dermatologów w niektórych krajach. Typowo stosuje się dawkę do około 40 mg triamcynolonu jeden raz w tygodniu. Lek powinien być podawany głęboko domięśniowo, aby uniknąć atrofii skóry i tkanki podskórnej w miejscu podania [35, 36]. Stosowanie dożylnie metyloprednizolonu w pulsach nie jest obecnie rekomendowane przez większość ekspertów z uwagi na niską trwałość efektów terapeutycznych [31].

## Niesteroidowe leki immunosupresyjne

### Cyklosporyna

Podobnie jak wszystkie inne leki, poza inhibitarami JAK, cyklosporyna jest stosowana w łysieniu plackowatym poza wskazaniami rejestracyjnymi. Cyklosporyna może być stosowana w leczeniu łysienia plackowatego w monoterapii lub jako leczenie sko-

The meta-analysis showed that cyclosporine in combination with glucocorticoids results in a statistically higher percentage of patients responding to treatment (69%) compared to cyclosporine in monotherapy (57%) and less frequent relapses (36% in combination therapy compared to 74% in monotherapy) [43].

#### Methotrexate

There are only a few retrospective studies and one prospective study on the treatment of alopecia areata with methotrexate.

In a multicentre clinical study [44] conducted in 89 patients with alopecia totalis or alopecia universalis, complete or near complete regrowth (SALT < 10) was observed in 1/45 (2.2%) of patients receiving methotrexate (25 mg/week) after 12 months of treatment) and in 0% of patients receiving placebo. Combination treatment with methotrexate (25 mg/week) and prednisone (15–20 mg/day) resulted in regrowth to SALT < 10 in 20–31% of patients.

Recently, results of a retrospective study conducted in 26 patients aged 17 ±10.7 years have been published. Research results indicate that combining methotrexate (5–20 mg/w) with methylprednisolone (up to 32 mg/day) gives a therapeutic effect comparable to methylprednisolone alone [45]. This may indicate no added value from methotrexate.

Retrospective studies in smaller groups of patients may indicate that the therapeutic effect is possible to achieve in 38–50% of patients treated with methotrexate alone [46–48] and in 57–77% of patients treated with methotrexate in combination with glucocorticoids [45, 47–51]. However, the analysis of these research results is restricted by the use of different definitions of therapeutic effect by different authors.

In the population of children with alopecia areata, methotrexate may have a slightly wider application than in adults due to its good tolerance and limited possibilities of using other therapeutic methods. However, it should be emphasized that the meta-analysis published in 2019 showed its lower effectiveness in the pediatric population compared to adult patients: complete hair regrowth 11.6% in children vs 44.7% in adults, and partial hair regrowth (> 50%) 46.5% in children vs 69.3% in adults. According to the 2021 international consensus, methotrexate can be used in moderate to severe alopecia areata from the age of 10 [5, 6]. Recent reports concern effective methotrexate treatment in children as young as 4 years old, with good treatment tolerance [52–54]. Therefore, considering the use of this treatment in the group of younger children is also possible.

Methotrexate can be administered subcutaneously or orally. An initial dose of 5–10 mg/week is suggested, with a target dose of 20–25 mg/week [19, 50,

jarzone z glikokortykosteroidami. Zazwyczaj rekomenduje się dzienną dawkę około 3 mg/kg m.c., choć opisano też skuteczność terapii niskimi dawkami poniżej 2 mg/kg m.c. [14, 37, 38]. Dawka 5 mg/kg/dobę lub wyższa nie jest rekomendowana z uwagi na podwyższone ryzyko nefrotoksyczności [39]. Należy zwrócić uwagę pacjentom, że cyklosporyna powinna być przyjmowana po posiłku ze względu na lepsze wchłanianie w przewodzie pokarmowym [40, 41].

Nie ma badań z randomizacją dotyczących zastosowania cyklosporyny w łysieniu plackowatym. Największą grupę pacjentów (55) leczonych cyklosporyną w dawce 3 mg/kg/m.c. opisali Jang i wsp., a dobry efekt terapeutycznym obserwowany był u 55% pacjentów [42]. Na podstawie ostatnio opublikowanej metaanalizy można oszacować, że zadowalająca odpowiedź jest możliwa do uzyskania u 65% pacjentów. W zależności od postaci choroby odsetek ten wynosi 75% dla choroby wieloogniskowej, 65% dla łysienia całkowitego i 46% dla łysienia uogólnionego. Czas potrzebny do uzyskania efektu wynosił średnio 10 tygodni (od 0,69 do 5,8 miesiąca) [43].

W metaanalizie wykazano, że zastosowanie cyklosporyny w połączeniu z glikokortykosteroidami daje statystycznie wyższy odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (69%) w porównaniu z cyklosporyną w monoterapii (57%) oraz rzadziej nawroty objawów (36% w leczeniu skojarzonym w porównaniu z 74% w monoterapii) [43].

#### Metotreksat

Istnieją tylko pojedyncze, retrospektywne i jedno badanie prospektywne dotyczące leczenia łysienia plackowatego metotreksatem.

W wielośrodkowym badaniu klinicznym [44] przeprowadzonym u 89 pacjentów z alopecia totalis lub alopecia universalis po 12 miesiącach leczenia obserwowano całkowity lub prawie całkowity odrost (SALT < 10) u 1/45 (2,2%) pacjentów otrzymujących metotreksat (25 mg/tydzień) i u 0% pacjentów przyjmujących placebo. Leczenie skojarzone metotreksatem (25 mg/tydzień) z prednizonem (15–20 mg/dobę) spowodowało odrost do wartości SALT < 10 u 20–31% pacjentów.

Ostatnio opublikowano wyniki badania retrospektywnego przeprowadzonego u 26 pacjentów w wieku 17 ±10,7 roku. Wyniki badań wskazują, że stosowanie metotreksatu (5–20 mg/tydzień) z metyloprednizolonem (do 32 mg/dobę) daje porównywalny efekt terapeutyczny z metyloprednizolonem w monoterapii [45]. Może to wskazywać na brak wartości dodanej wynikającej ze stosowania metotreksatu.

Badania retrospektywne w mniejszych grupach pacjentów mogą wskazywać, że efekt terapeutyczny jest możliwy do osiągnięcia u 38–50% pacjentów leczonych metotreksatem w monoterapii [46–48]

51, 53]. In parallel, folic acid is used at a dose of not less than 15 mg per week.

Some reports indicate the possibility of using intralesional methotrexate. In a 2021 randomized trial, methotrexate was less effective (20% of patients with at least 75% hair regrowth) compared to intralesional triamcinolone (40% of patients with at least 75% hair regrowth), but the effects were more durable. A total of 65% of intralesional methotrexate patients and 50% of intralesional triamcinolone patients maintained treatment effect 3 months after completion of therapy [55]. In the study, methotrexate was administered once in a dose of 2.5 mg to 5 mg intradermally, and the procedure was repeated on average every 3 weeks. No systemic side effects were observed, only minor local reactions, such as erythema and hyperpigmentation [55]. The method requires standardization and determination of possible indications and contraindications.

In conclusion, it should be pointed out that there are currently no clear data allowing for a precise estimation of the therapeutic value of methotrexate in monotherapy in alopecia areata [56]. Efficacy in various publications is estimated at wide range 2.2–50% of patients achieving a therapeutic effect. The efficacy of methotrexate in combination therapy with glucocorticoids is somewhat better documented.

#### Azathioprine

Isolated cases of successful treatment of alopecia areata with azathioprine at a dose of 1–2 mg/kg/day have been reported [57, 58]. The data are currently insufficient to recommend this treatment, although it may be considered in the case of resistance to other therapeutic methods.

#### Janus kinases inhibitors

The Janus kinases (JAKs) are a family of four intracellular tyrosine kinases JAK-1, JAK-2, JAK-3, Tyk-2. JAK inhibitors became the mainstay of treatment in several autoimmune diseases, including alopecia areata. Most JAK inhibitors inhibit more than one JAK kinase with varying preference. Some newly developed JAK inhibitors act significantly more selectively.

The available JAK inhibitors have been designed for oral treatment. Their half-life is 4–8 hours, they are metabolized in the liver and excreted in the urine or feces. JAK inhibitors with potential use in alopecia areata are listed below.

#### Baricitinib (JAK1/2 inhibitor)

It is currently the only drug for systemic use registered by the Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) for the treatment of severe forms of alopecia areata in adults (from 18 years of age). Efficacy of the drug

is in 57–77% of patients treated with methotrexate in combination with glucocorticosteroids [45, 47–51]. Analyses of these results of studies are complicated by the use of different authors of different definitions of therapeutic efficacy.

U dzieci z łysieniem plackowatym metotreksat może mieć w opinii części ekspertów nieco szersze zastosowanie niż u dorosłych ze względu na dobrą tolerancję i ograniczone możliwości stosowania innych metod terapeutycznych. Należy jednak podkreślić, że metaanaliza z 2019 roku wykazała jego mniejszą skuteczność w populacji pediatrycznej w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Całkowity odrost włosów stwierdzono u 11,6% dzieci *vs* 44,7% dorosłych, a częściowy odrost włosów (> 50%) u 46,5% dzieci *vs* 69,3% dorosłych. Według konsensusu międzynarodowego z 2021 roku metotreksat może być stosowany w łysieniu plackowatym o nasileniu od umiarkowanego do dużego od 10. roku życia [5, 6]. Doniesienia z ostatnich lat dotyczą skutecznego leczenia metotreksatem już 4-letnich dzieci, z dobrą tolerancją terapii [52–54]. Dlatego rozważenie stosowania tego leczenia w grupie dzieci młodszych jest również możliwe.

Metotreksat może być stosowany w postaci podskórnej lub doustnej. Sugeruje się stosowanie w początkowej dawce 5–10 mg/tydzień, a dawką docelową jest 20–25 mg/tydzień [19, 50, 51, 53]. Równolegle stosuje się kwas foliowy w dawce nie mniejszej niż 15 mg/tydzień.

Istnieją doniesienia wskazujące na możliwość stosowania metotreksatu doogniskowo. W badaniu z randomizacją z 2021 roku metotreksat charakteryzował się mniejszą skutecznością (20% pacjentów z przynajmniej 75-procentowym odrostem włosów) w porównaniu z doogniskowo podawanym triamcynolonem (40% pacjentów z przynajmniej 75-procentowym odrostem włosów), jednak efekty utrzymywały się dłużej. Łącznie 65% pacjentów leczonych doogniskowo metotreksatem i 50% leczonych doogniskowo triamcynolonem utrzymało efekt terapii po 3 miesiącach od jej zakończenia [55]. W cytowanym badaniu jednorazowo podawano metotreksat w dawce od 2,5 mg do 5 mg śródskórnie, a zabieg powtarzano średnio co 3 tygodnie. Nie obserwowano żadnych ogólnych działań niepożądanych, jedynie niewielkie odczyny miejscowe w postaci rumienia i hiperpigmentacji [55]. Metoda wymaga standaryzacji i ustalenia ewentualnych wskazań i przeciwwskazań. Może być rozważona w przypadku przeciwwskazań do innych metod terapeutycznych.

W podsumowaniu należy wskazać, że nie ma obecnie jednoznacznych danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie wartości terapeutycznej metotreksatu w monoterapii w łysieniu plackowatym [56]. Odsetek pacjentów uzyskujących efekt terapeu-



was confirmed in two completed phase 3 randomized clinical trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2) involving 1,200 patients with severe alopecia areata (SALT > 50%).

At week 36, 38.8% of patients treated with baricitinib 4 mg/day achieved SALT 20 compared to 22.8% of patients treated with 2 mg/day and 6.2% of patients receiving placebo.

The most common adverse reactions occurring significantly more frequently than in the placebo group were acne (5% of patients) and elevated creatine kinase and lipoprotein levels. Urinary tract infections and headaches were more also common in the treated group [4, 59–62].

According to the summary of product characteristics, it is recommended to use baricitinib at a dose of 4 mg/day (2 mg in patients with risk factors).

When treating with baricitinib, the European (EMA) safety measures for JAK inhibitors have to be taken into consideration (see below for details).

#### Ritlecitinib (JAK 3/TEC inhibitor)

Ritlecitinib is approved for treatment of severe alopecia areata in individuals 12 y.o. and older (US) at a dose of 50 mg/day. The registration process in Europe is ongoing. It is a highly selective molecule that reversibly blocks JAK 3 and TEC (two target points) and has been shown to be effective in alopecia areata in a phase 2a randomized, placebo-controlled trial. With 200 mg/day ritlecitinib loading dose (4 weeks) and continued therapy with 50 mg/day, SALT<sub>30</sub> (30% SALT improvement) was achieved by 50% of patients and SALT<sub>90</sub> by 25%. The other arm of the study was patients treated with brepocitinib (SALT<sub>30</sub> was achieved by 64% of patients and SALT<sub>90</sub> by 34%) [63].

Side effects observed are nasopharyngitis, upper respiratory tract infections, headache, acne, nausea [63]. Thereafter, patients in the active arms of the study who did not reach SALT<sub>30</sub> at week 24 continued treatment for a further 24 weeks. In the ritlecitinib arm, 12.5% (2/16) of patients achieved SALT<sub>30</sub>, in the brepocitinib arm none (0/5). At the same time, patients who achieved SALT<sub>30</sub> in the first part of the study received placebo in the extension period until they met the inclusion criteria again (mean 16 weeks in the ritlecitinib arm). 64% of the patients met this condition, received ritlecitinib again, and after another 24 weeks, only 57% of them were back on SALT<sub>30</sub>. These observations suggest that in patients who have a good therapeutic effect, treatment should not be interrupted [64].

#### Tofacitinib (JAK 1/3 inhibitor)

Tofacitinib is approved for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases.

tyczny jest oceniany na od 2,2% do 50% w różnych publikacjach. Nieco lepiej udokumentowana jest skuteczność metotreksatu w leczeniu skojarzonym z glikokortykosteroidami.

#### Azatiopryna

Opisano pojedyncze przypadki skutecznego leczenia łysienia plackowatego azatiopryną w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę [57, 58]. Dane nie są obecnie wystarczające do rekomendowania tego leczenia, choć może być rozważane w przypadku oporności na inne metody terapeutyczne.

#### Inhibitory kinaz janusowych

Kinazy janusowe (*Janus kinases* – JAK) są rodziną czterech wewnątrzkomórkowych kinaz tyrozynowych JAK-1, JAK-2, JAK-3, Tyk-2. Inhibitory JAK znalazły zastosowanie w wielu chorobach autoimmunologicznych, w tym w łysieniu plackowatym. Większość inhibitorów JAK hamuje z różną preferencją więcej niż jedną kinazę JAK. Istnieje również druga generacja inhibitorów JAK, które działają znacznie bardziej selektywnie.

Są to leki stosowane w formie doustnej. Ich okres półtrwania wynosi 4–8 godzin, są metabolizowane w wątrobie i wydalane z moczem lub kałem. Poniżej podano przykłady inhibitorów JAK o potencjalnym zastosowaniu w łysieniu plackowatym.

#### Baricytynib (inhibitor JAK1/2)

Jest to lek do stosowania ogólnego zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) i *European Medicines Agency* (EMA) do leczenia ciężkich postaci łysienia plackowatego u dorosłych. Skuteczność leku została potwierdzona w dwóch ukończonych badaniach klinicznych z randomizacją trzeciej fazy (BRAVE-AA1 i BRAVE-AA2), w których brało udział 1200 pacjentów z ciężkim nasileniem łysienia plackowatego (SALT > 50).

Przy zastosowaniu baricytynibu w dawce 4 mg/dobę w 36. tygodniu leczenia 38,8% pacjentów uzyskało SALT 20 w porównaniu z 22,8% leczonych dawką 2 mg/dobę oraz 6,2% pacjentów otrzymujących placebo.

Najczęstsze działania niepożądane występujące istotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo to trądzik (5% pacjentów) oraz podwyższone stężenia kinazy kreatynowej i lipoprotein. Częściej w grupie leczonej występowały infekcje układu moczowego i bóle głowy [4, 59–62].

Według charakterystyki produktu leczniczego rekomenduje się stosowanie baricytynibu w dawce 4 mg/dobę (2 mg dla osób z określonymi czynnikami ryzyka).

Przy leczeniu baricytynibem, podobnie jak w przypadku innych leków z tej grupy należy rów-

Several studies have been published showing the therapeutic effectiveness of tofacitinib in 50–90% of patients with moderate to severe alopecia areata [65–68].

A reflection of the safety of tofacitinib in children may be the phase 3 randomized clinical trial of in children aged 2 to 18 years with juvenile arthritis, demonstrating a good safety profile in this group of patients [69]. The use of tofacitinib in the treatment of alopecia areata in children was systematized in a meta-analysis and systematic review published in 2022 (therapeutic effect was achieved in 73–81.3% of patients; mean duration of treatment 2–38 months; observed side effects: diarrhea and elevated transaminase levels in a few patients) [70, 71].

According to Crispin *et al.*, statistically significantly higher efficacy of treatment is observed in patients with perifollicular lymphocytic infiltrates in histology [72]. For other immunosuppressive drugs, similar studies have not been performed, but this principle probably applies to all these drugs. In the chronic phase of the disease, when the activity of the immune system is reduced, drugs that target the immune system are less effective.

The most common side effects of tofacitinib are respiratory tract infections, urinary tract infections, herpes zoster, folliculitis and conjunctivitis, less frequently hepatotoxicity, thrombocytopenia, neutropenia, hypercholesterolemia and acne [73].

Doses higher than  $2 \times 5$  mg daily may have a prothrombotic effect and increase the risk of cardiovascular events [74]. A warning on this subject was issued by the FDA in a communication of February 25, 2019.

Two publications showed that the combination of tofacitinib with oral minoxidil at low doses (2.5–5 mg) was more effective than tofacitinib alone [75, 76].

#### Ruxolitinib (JAK 1/2 inhibitor)

Registered for hematological indications [77]. The efficacy of ruxolitinib in alopecia areata has been demonstrated in case series [73].

Twelve patients with moderate to severe alopecia areata participated in the study by Mackay-Wiggan *et al.* The patients received ruxolitinib 20 mg twice daily for 3 to 6 months; 75% of the patients had statistically significant hair regrowth and 50% had almost complete hair regrowth, but 25% of the patients experienced recurrent hair loss after discontinuation of the drug.

No serious side effects were observed. There were upper respiratory tract infections, urinary tract infections, mild gastrointestinal complaints, decreased hemoglobin on follow-up and weight gain [78]. Data on the efficacy and safety of the drug are insufficient

nież uwzględnić ogólne rekomendacje europejskie (EMA) (szczegóły poniżej).

#### Ritlecetynyb (inhibitor JAK 3/TEC)

Ritlecetynyb jest również lekiem dedykowanym dla łysienia plackowatego. Przechodzi obecnie procedurę rejestracyjną w Europie. W USA jest zarejestrowany do leczenia ciężkiego łysienia plackowatego od 12. roku życia w dawce 50 mg/dobę. Jest to wysoko-selektywna cząsteczka, odwracalnie blokująca JAK 3 oraz TEC (dwa punkty uchwytu). Przy zastosowaniu 200 mg/dobę ritlecetynybu w dawce nasycającej (4 tygodnie) i kontynuacji terapii dawką 50 mg/dobę SALT<sub>30</sub> (30-procentową poprawę w skali SALT) uzyskało 50% pacjentów, a SALT<sub>90</sub> 25% pacjentów [63].

Obserwowane działania niepożądane to m.in.: infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, trądzik, nudności [63]. Następnie pacjenci z aktywnych ramion badania, którzy nie osiągnęli SALT<sub>30</sub> w 24. tygodniu, kontynuowali leczenie przez kolejne 24 tygodnie. W ramieniu z ritlecetynybem 12,5% (2/16) pacjentów osiągnęło SALT<sub>30</sub>, w ramieniu z brepocetynybem żaden (0/5). Jednocześnie pacjenci, którzy osiągnęli SALT<sub>30</sub> w pierwszej części badania, w okresie przedłużonym otrzymywali placebo do czasu ponownego spełnienia kryteriów włączenia (w ramieniu z ritlecetynybem czas ten średnio wynosił 16 tygodni). 64% pacjentów spełniło ten warunek, ponownie otrzymali ritlecetynyb i po kolejnych 24 tygodniach tylko 57% z nich ponownie uzyskało SALT<sub>30</sub>. Te obserwacje sugerują, że u pacjentów, którzy mają dobry efekt terapeutyczny, leczenie nie powinno być przerywane [64].

#### Tofacytynib (inhibitor JAK 1/3)

Tofacytynib jest zarejestrowany do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i innych chorób autoimmunologicznych.

Opublikowano badania wykazujące efektywność terapeutyczną tofacytynibu u 50–90% pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łysienia plackowatego [65–68].

Bezpieczeństwo leku u dzieci w wieku 2–18 lat oceniono między innymi w dużym badaniu 3. fazy w leczeniu młodzieńczego zapalenia stawów, w którym stwierdzono dobry profil bezpieczeństwa leku w tej grupie [69].

Zastosowanie tofacytynibu w leczeniu łysienia plackowatego u dzieci usystematyzowano w metaanalizie i przeglądzie systematycznym opublikowanych w 2022 roku (efekt terapeutyczny osiągnięto u 73–81,3% pacjentów; średni czas leczenia wynosił 2–38 miesięcy; obserwowane działania niepożądane to m.in. biegunka i podwyższona aktywność transaminaz u kilku pacjentów) [70, 71].

to recommend the drug for the treatment of alopecia areata in the first lines of therapy.

Brepocitinib (TYK2/JAK1 inhibitor)

The drug is not registered. Its efficacy in the treatment of alopecia areata has been demonstrated in the studies described above (second active arm compared with ritlecitinib and placebo controlled) [63, 64].

A serious adverse event, rhabdomyolysis was observed in two of the 47 patients, with no evidence of acute kidney injury. Other adverse effects include upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, headaches, and acne [79]. An increased risk of nephrotoxicity has been identified. Further research on the drug's effectiveness and safety profile is ongoing.

Deuruxolitinib (JAK 1/2 inhibitor)

Selective JAK 1 and JAK2 inhibitor. In a study of 145 patients with SALT > 50, 41.7% of patients achieved an improvement to SALT ≤ 20 at 12 mg/day at Week 24. Adverse reactions observed were acne (16.7%), headache (19.4%), nasopharyngitis (25%) and upper respiratory tract infection (19.4%) [80]. During the conference of the American Academy of Dermatology in March 2023, results of the phase 3 study were presented. The results showed that in people with severe alopecia areata, regrowth to SALT ≤ 20 was achieved in 33% of patients using 8 mg/d and in 38% of patients using 12 mg of the drug.

Upadacitinib (JAK 1 inhibitor)

A drug used in dermatology for the treatment of atopic dermatitis. Several cases of improvement in patients with alopecia areata treated with upadacitinib for atopic dermatitis have been reported so far [81–85]. Upadacitinib be considered (similarly to dupilumab) for the treatment of children over 12 years of age with alopecia areata coexisting with atopic dermatitis because of studies confirming safety in patients between 12 and 18 years of age [86].

Extended safety analysis of JAK inhibitors

A clinical trial (*ORAL Surveillance study*) that investigated the safety of tofacitinib treatment for rheumatoid arthritis in elderly patients with additional cardiac risk factors showed an increased number of adverse events (cardiac disorders, thromboembolic events, cancer, deaths) in the group treated with tofacitinib in the compared to TNF inhibitors (adalimumab or etanercept) [87]. This study became the basis for the American FDA (09-01-2021 *FDA Drug Safety Communication*) to recommend the manufacturers of baricitinib, tofacitinib and upadacitinib to include additional warning information in leaflets ("black box warning").

Według Crispin i wsp. statystycznie istotnie wyższa efektywność leczenia występuje u pacjentów, u których w badaniu histopatologicznym stwierdza się obecność limfocytarnych nacieków okołomieszkowych, niż u tych, u których one nie występują [72]. Dla innych leków o działaniu immunosupresyjnym takich badań nie przeprowadzono, ale prawdopodobnie ta zasada dotyczy wszystkich tych leków. W przewlekłej fazie choroby, gdy aktywność układu immunologicznego jest mniejsza, należy się spodziewać mniejszej skuteczności leków, dla których układ immunologiczny jest punktem uchwytu.

Najczęstsze działania niepożądane tofacytynibu to: infekcje dróg oddechowych, układu moczowego, półpasiec, zapalenie mieszków włosowych i spojówek, rzadziej hepatotoksyczność, trombocytopenia, neutropenia, hipercholesterolemia i trądzik [73].

Dawki wyższe niż 2 × 5 mg dziennie mogą mieć działanie prozakrzepowe i zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [74]. Ostrzeżenie na ten temat zostało wydane przez FDA w komunikacie z dnia 25 lutego 2019 roku.

W dwóch publikacjach wykazano, że połączenie tofacytynibu z minoksydylem stosowanym doustnie w niskich dawkach (2,5–5 mg) jest skuteczniejsze niż tofacytynib w monoterapii [75, 76].

Ruksolitynib (inhibitor JAK 1/2)

Ruksolitynib jest zarejestrowany we wskazaniach hematologicznych [77]. Efektywność ruksolitynibu w łysieniu plackowatym została wykazana w pojedynczych publikacjach [73].

W badaniu Mackay-Wiggan i wsp. udział wzięło 12 pacjentów z łysieniem plackowatym o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali 20 mg ruksolitynibu dwa razy dziennie przez 3 do 6 miesięcy; 75% pacjentów uzyskało statystycznie znamienne odrost włosów, a 50% niemal całkowity odrost włosów, ale po odstawieniu leku u 25% pacjentów nastąpiła ponowna utrata włosów.

Nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych. Występowały infekcje górnych dróg oddechowych, infekcje układu moczowego, niewielkie dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zmniejszenie stężenia hemoglobiny w kontrolnych badaniach i wzrost masy ciała [78]. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku są niewystarczające do rekomendowania leku do leczenia łysienia plackowatego jako leczenia pierwszego wyboru.

Brepocytynib (inhibitor TYK2/JAK1)

Lek nie jest zarejestrowany. Jego skuteczność w leczeniu łysienia plackowatego wykazano w wyżej opisanych badaniach (drugie ramię aktywne porównywane z ritlecytynibem i kontrolowane placebo) [63, 64].

Later, as part of the same *ORAL Surveillance study* that became the basis for the FDA decision, further research results were published that significantly changed the situation [88]. Results of the study indicated that the increased risk of side effects applies to two groups of patients: those aged  $\geq 65$  years or those with a history of smoking.

Late 2022 and early 2023, the EMA also conducted a safety analysis of JAK inhibitors. EMA recommendations of 27/01/2023, followed by the announcement of the Polish Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products of 15/03/2023 indicate the following:

These medicines should be used in the following patients only if no suitable treatment alternatives are available:

- those aged 65 years or above,
- those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke),
- those who smoke or have done so for a long time in the past and those at increased risk of cancer.

It is recommended that periodic skin examinations are performed in all patients treated with JAK inhibitors.

European recommendations apply to the following JAK inhibitors: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, abrocitinib, filgotinib.

Many experts discussed publicly with the decisions of the FDA and EMA, pointing to the fact that they are an overinterpretation of the results obtained in one study, in one disease (rheumatoid arthritis), in one group of patients (patients with cardiac risk factors) and compared to TNF inhibitors that have cardioprotective effect [87, 89–92].

A recent systematic review of the existing safety data for JAK inhibitors in alopecia areata does not indicate an increased risk of serious adverse events compared to placebo [93].

An analysis of 34 clinical trials conducted so far with the use of JAK inhibitors compared to placebo in patients with alopecia areata, conducted by Papierewska *et al.* [94] indicates that in patients with alopecia areata the odds ratio for the most common adverse events compared to placebo was as follows: for baricitinib – hypercholesterolemia (18.2% vs. 10.5%, OR = 1.9) and headache (6.1% vs. 5.1%, OR = 1.2), for brepocitinib – elevated creatinine (27.7% vs. 4.3%, OR = 8.6) and acne (10.6% vs. 4.3%, OR = 2.7), for ritlecitinib – acne (10.4% vs. 4.3%, OR = 2.6) and headache (12.5% vs. 10.6%, OR = 1.2) and for deuruxolitinib – headache (21.4% vs. 9.1%, OR = 2.7) and acne (13.6% vs. 4.5%, OR = 3.3).

The respective numbers for upper respiratory tract infections are as follows: baricitinib (7.3% vs. 7.0%, OR = 1.0) and brepocitinib (23.4% vs. 10.6%, OR = 2.6); for upper respiratory tract inflammation: ritlecitinib

Wśród działań niepożądanych u 2 z 47 pacjentów obserwowano rabdomiolizę, bez cech ostrego uszkodzenia nerek. Inne obserwowane działania niepożądane to: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, bóle głowy i trądzik [79]. Obserwowano podwyższone ryzyko nefrotoksyczności. Trwają dalsze badania nad efektywnością i profilem bezpieczeństwa leku.

Deuruxolitinib (inhibitor JAK 1/2)

Selektywny inhibitor JAK 1 i JAK2 jest w okresie rejestracji. W badaniu z 145 pacjentami z SALT  $> 50$  u 41,7% pacjentów w 24. tygodniu terapii osiągnięto poprawę do SALT  $\leq 20$  przy zastosowaniu dawki 12 mg/dobę. Obserwowane działania niepożądane to: trądzik (16,7%), ból głowy (19,4%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (25%) i infekcje górnych dróg oddechowych (19,4%) [80]. W czasie konferencji Amerykańskiej Akademii Dermatologii w marcu 2023 roku prezentowano wyniki badania 3. fazy. Wyniki wskazują, że u osób z ciężkim łysieniem plackowatym odrost do wartości SALT  $\leq 20$  uzyskuje się u 33% pacjentów stosujących lek w dawce 8 mg/dobę i u 38% stosujących 12 mg leku.

Upadacitinib (inhibitor JAK 1)

Lek stosowany jest w dermatologii do leczenia atopowego zapalenia skóry. Dotychczas opisano kilka przypadków uzyskania poprawy u pacjentów z łysieniem plackowatym leczonych upadacitinibem z powodu atopowego zapalenia skóry [81–85]. Lek może być rozważany (obok dupilumabu) do leczenia dzieci powyżej 12. roku życia z łysieniem plackowatym współistniejącym z atopowym zapaleniem skóry z uwagi na potencjalną skuteczność i badania potwierdzające bezpieczeństwo u pacjentów między 12. a 18. roku życia [86].

Rozszerzona analiza bezpieczeństwa inhibitorów JAK

W badaniu klinicznym (*ORAL Surveillance study*), w którym analizowano bezpieczeństwo leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów tofacytynibem u osób starszych z dodatkowymi czynnikami ryzyka kardiologicznego, stwierdzono większą liczbę objawów niepożądanych (zaburzenia kardiologiczne, incydenty zakrzepowo-zatorowe, nowotwory, przypadki zgonów) w grupie osób leczonych tofacytynibem w porównaniu z inhibitorami TNF [87]. Badanie to stało się dla amerykańskiego FDA (09-01-2021 – *FDA Drug Safety Communication*) podstawą do rekomendowania producentom baricytynibu, tofacytynibu i upadacytynibu, umieszczenia w ulotkach dodatkowych informacji ostrzegawczych (*black box warning*).

Następnie w ramach tego samego badania *ORAL Surveillance study*, które stało się podstawą decyzji

(12.5% vs. 12.8%, OR = 1.0) and deuruxolitinib (14.6% vs. 2.3%, OR = 7.3).

Concluding, the results of this analysis indicate that the most common side effects of JAK inhibitors in patients with alopecia areata were headache and acne. The likelihood of developing an upper respiratory tract infection ranged from comparable to placebo to more than 7-fold increased. The risk of serious adverse events in these studies was comparable to placebo.

## PHOTOTHERAPY

There are reports on the efficacy of UVB 311 nm [95], PUVA and PUVA-turban [96, 97], excimer laser (380 nm) [98] as well as photodynamic therapy [99]. UV-based methods (UVB 311, PUVA, PUVA-turban, UVA1, 308-nm excimer laser) may be considered in selected cases. Zinc supplementation was added in some studies

## DIETARY SUPPLEMENTS

Vitamin preparations and other dietary supplements have no therapeutic significance in alopecia areata. The FDA warns against the use of biotin preparations by patients with no documented biotin deficiency. These preparations may modify blood results (TSH, troponin,  $\beta$ HCG) and lead to incorrect therapeutic decisions.

## CONCLUSIONS: THERAPEUTIC STRATEGIES

In each case, the decision on treatment should be preceded by an appropriate diagnostic procedure and an analysis of the severity and activity of the disease. Details are presented in the first part of these recommendations [100]. The therapeutic decision is always made by the doctor in consultation with the patient after a detailed analysis of each individual case and based on current medical knowledge and clinical experience. The purpose of these recommendations is to summarize the latest data and the most common contemporary recommendations of experts.

### Mild alopecia areata (SALT $\leq$ 20)

The treatment of first choice in these cases is topical clobetasol propionate or intralesional triamcinolone acetodnide in patients over 13 years of age. Patients with a SALT score below 20 but who meet the AAS criteria of moderate to severe alopecia areata should be considered for systemic treatment.

Contact immunotherapy may be considered in the case of physicians who have access to preparations for contact immunotherapy.

FDA, opublikowano kolejne wyniki tych samych badań, znacznie zmieniające sytuację [88]. Wyniki badań wskazywały, że podwyższone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych dotyczy głównie dwóch grup pacjentów: w wieku  $\geq$  65 lat lub palących tytoń obecnie lub w przeszłości.

Na przełomie 2022 i 2023 roku EMA przeprowadziła analizę bezpieczeństwa inhibitorów JAK. Rekomendacje EMA z 27 stycznia 2023 roku, a w ślad za nimi komunikat polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z 15 marca 2023 roku wskazują, co następuje:

Inhibitory JAK powinny być stosowane tylko wtedy, gdy nie jest dostępna odpowiednia alternatywna metoda leczenia u pacjentów:

- w wieku 65 lat i starszych,
- którzy palą tytoń obecnie lub palili go przez długi czas w przeszłości,
- z innymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub nowotworów złośliwych.

Ponadto inhibitory JAK należy stosować z ostrożnością u pacjentów z innymi niż wymienione powyżej czynnikami ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej.

Komunikat wskazuje również, że u wszystkich pacjentów leczonych inhibitorami JAK zaleca się okresowe badanie skóry.

Rekomendacje europejskie dotyczą następujących inhibitorów JAK: tofacytynib, baricytynib, upadacytynib, abrocycytynib, filgotynib.

Wielu ekspertów polemizowało publicznie z decyzjami FDA i EMA, wskazując, że stanowią nadininterpretację wyników uzyskanych w jednym badaniu, w jednej jednostce chorobowej (reumatoidalne zapalenie stawów), w jednej grupie pacjentów (pacjenci z kardiologicznymi czynnikami ryzyka) i w porównaniu z inhibitorami TNF, które mają działanie kardioprotekcyjne [87, 89–92].

Niedawny przegląd systematyczny dotychczasowych danych dotyczących bezpieczeństwa inhibitorów JAK stosowanych w łysieniu plackowatym nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych w porównaniu z *placebo* [93].

Przeprowadzona przez Papierzewską i wsp. [94] analiza 34 dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów JAK w porównaniu z *placebo* u pacjentów z łysieniem plackowatym wskazuje, że iloraz szans dla najczęstszych działań niepożądanych w porównaniu z *placebo* był następujący: dla baricytynibu – hipercholesterolemia (18,2% vs 10,5%, OR = 1,9) i ból głowy (6,1% vs 5,1%, OR = 1,2), dla brepocytynibu – podwyższone stężenie kreatyniny (27,7% vs 4,3 %, OR = 8,6) i trądzik (10,6% vs 4,3%, OR = 2,7), dla ritlecytynibu – trądzik (10,4% vs 4,3%, OR = 2,6) i ból głowy (12,5% vs 10,6%,

### Moderate (SALT 20–49) to severe (SALT ≥ 50) alopecia areata

Baricitinib (for adults) and ritlecitinib (from the age of 12 y.) are the only approved systemic treatments for alopecia areata (details are presented above). Both are approved for severe alopecia areata.

JAK inhibitors should be considered the treatment of first choice in alopecia areata because of their well documented efficacy and safety, confirmed by formal approval in this indication.

An additional argument for the use of JAK inhibitors as first-choice drugs is their highest efficacy in the early phase of the disease (up to 4 years from the onset) and in patients who have not yet developed generalized alopecia areata [63, 64, 93].

There is controversy among experts as to what SALT score or what degree of severity according to the AAS scale, should be an indication for starting treatment with JAK inhibitors in adults. Views range from SALT 20–50 or moderate to severe AAS alopecia.

Systemic or topical minoxidil may be considered as adjunct therapy or other treatments may be used concomitantly, after consideration of possible drug interactions [76, 101].

Currently the limiting factor for application of a JAK inhibitor in alopecia areata is the high cost of treatment.

When a JAK inhibitor is not available, other systemic treatment should be considered (off-label), including e.g., treatment with cyclosporine in monotherapy or glucocorticoids in monotherapy or their combination. Methotrexate is an adjuvant drug with partially documented efficacy.

In the case of children, it may be taken into consideration that some methotrexate preparations are registered in children from 3 years of age for hematological indications. Cyclosporine has been used in children with good results and such treatment may be considered in this age group (from the age of 6 years) on the basis of literature data [102], bearing in mind, however, that according to the Summary of Product Characteristics, the drug should not be used in children with other indications than nephrological diseases. If required, a JAK inhibitor to be considered in the age group 3–11 may be tofacitinib 2.5–10 mg/day.

In every case, treatment should be long-term because of the high risk of recurrence. After regrowth is achieved it should be continued for at least 6–12 months, before dose adjustment to maintenance therapy may be considered.

Triamcinolone acetonide in intralesional injections is rarely used in the case of SALT above about 20–30. The age limit is good tolerance of discomfort associated with the use of this procedure, usually above about 13 years.

Contact immunotherapy may be applied.

OR = 1,2) oraz dla deuruksolitynybu – ból głowy (21,4% vs 9,1%, OR = 2,7) i trądzik (13,6% vs 4,5%, OR = 3,3).

Odpowiednie liczby dla infekcji górnych dróg oddechowych są następujące: baricytynib (7,3% vs 7,0%, OR = 1,0) i brepocytynib (23,4% vs 10,6%, OR = 2,6); w przypadku zapalenia górnych dróg oddechowych: ritlecytynib (12,5% vs 12,8%, OR = 1,0) i deuruksolitynybu (14,6% vs 2,3%, OR = 7,3).

Podsumowując, wyniki tej analizy wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi inhibitorów JAK u pacjentów z łysieniem plackowatym były ból głowy i trądzik. Prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych wahało się od porównywalnego z *placebo* do ponad 7-krotnie podwyższonego. Ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w tych badaniach było porównywalne z *placebo*.

### FOTOTERAPIA

Istnieją pojedyncze doniesienia o skuteczności naświetlań UVB 311 nm [95], PUVA i PUVA-turban [96, 97], UVA<sub>1</sub>, lasera ekscymerowego emitującego promienie UV 380 nm [98], a także terapii fotodynamicznej [99].

Metody oparte na stosowaniu promieni ultrafioletowych (UVB 311, PUVA, PUVA-turban, UVA<sub>1</sub>, laser ekscymerowy) mogą być wykorzystane w wybranych przypadkach. W literaturze wskazywano na możliwość łączenia PUVA ze związkami cynku.

### SUPLEMENTY DIETY

Preparaty witaminowe i inne suplementy diety nie mają znaczenia terapeutycznego w łysieniu plackowatym. Amerykański Urząd Rejestracji przestrzega przed stosowaniem preparatów biotynowych przez osoby bez udokumentowanego niedoboru biotyny. Preparaty te mogą modyfikować niektóre wyniki badań krwi (TSH, troponina, βHCG) i prowadzić do błędnych decyzji terapeutycznych.

### PODSUMOWANIE: STRATEGIE TERAPEUTYCZNE

W każdym przypadku decyzja o leczeniu powinna być poprzedzona odpowiednią procedurą diagnostyczną oraz analizą ciężkości i aktywności choroby. Szczegóły przedstawiono w pierwszej części niniejszych rekomendacji [100]. Decyzję terapeutyczną zawsze podejmuje lekarz w porozumieniu z pacjentem po dokonaniu szczegółowej analizy każdego indywidualnego przypadku oraz na podstawie bieżącej wiedzy medycznej i doświadczenia klinicznego. Celem niniejszych rekomendacji jest podsumowanie najnowszych danych i najczęstszych współczesnych rekomendacji ekspertów.

## Therapeutic goal

The therapeutic goal for the treatment of moderate to severe alopecia areata is to achieve SALT 20% [103]. This number comes from the perception that if 20% of the scalp area is left hairless, the remaining hair can be used to achieve a satisfactory cosmetic effect. This criterion is currently under criticism, as it does not provide a significant improvement in the quality of life in many patients. There is a tendency to adopt a more patient-need focused therapeutic goal of SALT 10 or a 90% improvement in SALT score (e.g., from SALT 100 to SALT 10 or from SALT 50 to SALT 5).

## Prognosis

The international consensus of experts indicates that the prognosis for regrowth is less favorable if the last episode of the disease lasts more than 5 years. Alopecia may be irreversible if it persists for more than 10 years, which is due to the gradual atrophy of the hair follicles, but this should not prejudice the withdrawal of treatment or eligibility for clinical trials [5]. Indirect data indicate that early initiation of hair regrowth treatment is a very important factor in improving the prognosis.

## CONFLICT OF INTEREST

LR – speaker for Abbvie, Leo Pharma, L'Oreal, Pierre-Fabre, Pfizer, GSK and advisory board member Abbvie, Janssen, L'Oreal, MSD, Pfizer, Sanofi, and UCB.

MO – speaker for Leo Pharma, Investigator for Sanofi. Other authors declare no potential conflicts of interest.

## Łysienie plackowate o małym nasileniu (SALT $\leq$ 20)

Leczeniem pierwszego wyboru w tych przypadkach jest propionian klobetazolu stosowany miejscowo lub acetonid triamcynolonu stosowany doogniskowo u pacjentów powyżej ok. 13. roku życia. U osób z SALT poniżej 20, które spełniają kryteria łysienia plackowatego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wg AAS, należy rozważyć leczenie ogólne.

Immunoterapia kontaktowa może być rozważona w przypadku ośrodków, które sprowadzają do Polski preparaty do immunoterapii kontaktowej.

## Łysienie plackowate o nasileniu umiarkowanym (SALT 20–49) do ciężkiego (SALT $\geq$ 50)

Istnieją dwa leki zarejestrowane do leczenia ogólnego łysienia plackowatego: baricytynib dla dorosłych oraz ritlecytynib od 12. roku życia. Szczegóły podano powyżej.

Inhibitory JAK powinny być lekami pierwszego wyboru w łysieniu plackowatym z uwagi na najlepiej udokumentowaną w wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją skuteczność i bezpieczeństwo, potwierdzone formalną rejestracją w tym wskazaniu.

Dodatkowym argumentem przemawiającym za zastosowaniem inhibitorów JAK jako leków pierwszego wyboru jest ich największa skuteczność we wczesnej fazie choroby (do 4 lat od momentu zachorowania) i w przypadku pacjentów, u których nie rozwinęło się jeszcze łysienie plackowate uogólnione [63, 64, 93].

Przedmiotem dyskusji wśród ekspertów jest wskaźnik SALT lub stopień ciężkości w skali AAS, jaki powinien stanowić minimalne wskazanie do rozpoczęcia leczenia inhibitorami JAK. Poglądy wahają się w zakresie wartości SALT 20–50 lub łysienia o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w skali AAS. Wskazaniem rejestracyjnym jest obecnie wyłącznie ciężka postać łysienia plackowatego.

Jako leczenie uzupełniające można rozważyć zastosowanie ogólnie lub miejscowo minoksydylu lub innych metod terapeutycznych, po uwzględnieniu ewentualnych interakcji leków [76, 101].

Czynnikiem ograniczającym możliwość zastosowania inhibitorów JAK w praktyce klinicznej jest wysoki koszt leczenia.

W przypadku braku dostępności inhibitora JAK należy rozważyć inne metody leczenia ogólnego (poza wskazaniami rejestracyjnymi), np. cyklosporyną w monoterapii lub glikokortykosteroidami w monoterapii lub skojarzone tymi dwiema metodami. Metotreksat jest lekiem adiuwantowym o częściowo udokumentowanej skuteczności.

W przypadku dzieci (w szczególności poniżej 12. roku życia) należy wziąć pod uwagę, że niektóre preparaty metotreksatu posiadają rejestrację u dzieci od 3. roku życia we wskazaniu hematologicznym. Cyklo-

sporyna była stosowana u dzieci z dobrym efektem i można takie leczenie rozważyć (od 6. roku życia) na podstawie danych literaturowych [102], pamiętając jednak, że zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek nie powinien być stosowany u dzieci w innych wskazaniach niż nefrologiczne. Inhibitorem JAK do potencjalnego rozważenia u dzieci w wieku 3–11 lat (oraz starszych do czasu rejestracji europejskiej ritlecetynibu) jest tofacytynib w dawce 2,5–10 mg/dobę.

W każdym przypadku leczenie powinno być wieloletnie ze względu na duże ryzyko nawrotów. Po ok. 6–12 miesiącach od uzyskania odrostu można rozważyć zmianę dawki na leczenie podtrzymujące.

Acetonid triamcynolonu w iniekcjach doogniskowych rzadko jest stosowany w przypadku SALT powyżej do około 20–30. Granicą wieku jest dobra tolerancja dyskomfortu związanego ze stosowaniem tej procedury (zazwyczaj powyżej 13. roku życia).

Można podjąć próbę immunoterapii kontaktowej w ośrodkach, które sprowadzają preparaty do tej metody.

### Cel terapeutyczny

Za cel terapeutyczny w leczeniu łysienia plackowatego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uznaje się uzyskanie SALT 20 [103]. Ta liczba wynika z poczucia, że w przypadku pozostawienia 20% powierzchni skóry owłosionej głowy pozbawionej włosów można użyć pozostałych włosów, aby uzyskać zadowalający efekt kosmetyczny. To kryterium spotyka się obecnie z krytyką, gdyż u wielu pacjentów nie daje zapewnienia istotnej poprawy jakości życia. Istnieje tendencja do przyjęcia jako celu terapeutycznego SALT 10 lub poprawa SALT o 90% (np. z SALT 100 do SALT 10 lub z SALT 50 do SALT 5).

### Rokowanie

Międzynarodowy konsensus ekspertów wskazuje, że rokowanie co do uzyskania odrostu jest mniej korzystne, jeżeli ostatni epizod choroby trwa powyżej 5 lat. Łysienie może być nieodwracalne, jeżeli trwa powyżej 10 lat, co wynika ze stopniowego zanikania mieszków włosowych, ale nie powinno to przesądzać o odstąpieniu od włączenia leczenia lub kwalifikacji pacjenta do badań klinicznych [5]. Pośrednie dane wskazują, że wczesne włączenie leczenia powodującego odrost włosów jest bardzo istotnym czynnikiem poprawiającym rokowanie.

### KONFLIKT INTERESÓW

---

LR – wykłady dla Abbvie, Leo Pharma, L'Oreal, Pierre-Fabre, Pfizer, GSK, UCB oraz członek zespołu doradczego Abbvie, Janssen, L'Oreal, MSD, Pfizer, Sanofi oraz UCB.

MO – wykłady dla Leo Pharma, badacz w projekcie Sanofi. Pozostali autorzy nie zgłaszają potencjalnych konfliktów interesu.



## References Piśmiennictwo

1. **Shapiro J., Madani S.:** Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999, 38 Suppl 1, 19-24.
2. **MacDonald Hull S.P., Wood M.L., Hutchinson P.E., Sladden M., Messenger A.G.:** Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003, 149, 692-699.
3. **Ikeda T.:** Studies on etiology of alopecia areata. I. From a psychosomatic standpoint. *Hifuka Kiyo* 1965, 60, 107-109.
4. **King B., Ohya M., Kwon O., Zlotogorski A., Ko J., Mesinkovska N.A., et al.:** Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med* 2022, 386, 1687-1699.
5. **Meah N., Wall D., York K., Bhojru B., Bokhari L., Asz-Sigall D., et al.:** The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2020, 83, 123-130.
6. **Meah N., Wall D., York K., Bhojru B., Bokhari L., Asz-Sigall D., et al.:** The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study part II: results of an international expert opinion on diagnosis and laboratory evaluation for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2021, 84, 1594-1601.
7. **Tosti A., Bellavista S., Iorizzo M.:** Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55, 438-441.
8. **Han J.J., Desai S., Li S.J., Lee K.J., Mita C., Joyce C., et al.:** Placebo group regrowth rate in alopecia areata clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2022, 87, 389-390.
9. **Bourkas A.N., Sibbald C.:** Upadacitinib for the treatment of alopecia areata and severe atopic dermatitis in a paediatric patient: a case report. *SAGE Open Med Case Rep* 2022, 10, 2050313X221138452.
10. **White S.I., Friedmann P.S.:** Topical minoxidil lacks efficacy in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1985, 121, 591.
11. **Shapiro J., Tan J., Ho V., Abbott F., Tron V.:** Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropenone and 5% minoxidil: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1993, 29, 729-735.
12. **Stoehr J.R., Choi J.N., Colavincenzo M., Vanderweil S.:** Off-label use of topical minoxidil in alopecia: a review. *Am J Clin Dermatol* 2019, 20, 237-250.
13. **Hordinsky M., Donati A.:** Alopecia areata: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014, 15, 231-246.
14. **Shapiro J.:** Current treatment of alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2013, 16, S42-S44.
15. **Waskiel-Burnat A., Kolodziejak M., Sikora M., Stochmal A., Rakowska A., Olszewska M., et al.:** Therapeutic management in paediatric alopecia areata: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35, 1299-1308.
16. **Strazzulla L.C., Wang E.H.C., Avila L., Lo Sicco K., Brinster N., Christiano A.M., et al.:** Alopecia areata: an appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2018, 78, 15-24.
17. **Orecchia G., Perfetti L.:** Alopecia areata and topical sensitizers: allergic response is necessary but irritation is not. *Br J Dermatol* 1991, 124, 509.
18. **Diaz-Guimaraens B., Saceda-Corralo D., Hermosa-Gelbard A., Moreno-Arrones O.M., Dominguez-Santas M., Suarez-Valle A., et al.:** Imiquimod-enhanced immunotherapy with diphenylcyclopropenone for patients with alopecia areata. *Dermatol Ther* 2022, 35, e15516.
19. **Rossi A., Muscianese M., Piraccini B.M., Starace M., Carlesimo M., Mandel V.D., et al.:** Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol* 2019, 154, 609-623.
20. **Sardana K., Gupta A., Gautam R.K.:** Recalcitrant alopecia areata responsive to leflunomide and anthralin-potentially undiscovered JAK/STAT inhibitors? *Pediatr Dermatol* 2018, 35, 856-858.
21. **Wu S.Z., Wang S., Ratnaparkhi R., Bergfeld W.F.:** Treatment of pediatric alopecia areata with anthralin: a retrospective study of 37 patients. *Pediatr Dermatol* 2018, 35, 817-820.
22. **Ozdemir M., Balevi A.:** Bilateral half-head comparison of 1% anthralin ointment in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 2017, 34, 128-132.
23. **Olsen E.A., Kornacki D., Sun K., Hordinsky M.K.:** Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: a 2-part, double-blind, randomized, vehicle-controlled phase 2 study. *J Am Acad Dermatol* 2020, 82, 412-419.
24. **Bayart C.B., DeNiro K.L., Brichta L., Craiglow B.G., Sidbury R.:** Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2017, 77, 167-170.
25. **Cotton C.H.:** Pediatric Game Changers\*: topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 2022, 87, 1468.
26. **Liu L.Y., Craiglow B.G., King B.A.:** Tofacitinib 2% ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata: a pilot study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol* 2018, 78, 403-4 e1.
27. **Deeb M., Beach R.A.:** A case of topical ruxolitinib treatment failure in alopecia areata. *J Cutan Med Surg* 2017, 21, 562-563.
28. **Ganjoo S., Thappa D.M.:** Dermoscopic evaluation of therapeutic response to an intralesional corticosteroid in the treatment of alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013, 79, 408-417.
29. **Chu T.W., AlJasser M., Alharbi A., Abahusseini O., McElwee K., Shapiro J.:** Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: an intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2015, 73, 338-340.
30. **Kar B.R., Handa S., Dogra S., Kumar B.:** Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52, 287-290.
31. **Cranwell W.C., Lai V.W., Photiou L., Meah N., Wall D., Rathnayake D., et al.:** Treatment of alopecia areata: an Australian expert consensus statement. *Australas J Dermatol* 2019, 60, 163-170.
32. **Sanchez-Diaz M., Montero-Vilchez T., Bueno-Rodriguez A., Molina-Leyva A., Arias-Santiago S.:** Alopecia areata and dexamethasone mini-pulse therapy, a prospective cohort: real world evidence and factors related to successful response. *J Clin Med* 2022, 11, 1694.
33. **Mahajan R., Daroach M., Handa S., De D.:** Randomized controlled trial to compare the effectiveness and safety of low dose dexamethasone oral mini-pulse versus diphenylcyclopropenone contact sensitisation in severe pediatric alopecia areata. *Dermatol Ther* 2022, 35, e15810.

34. **Hubiche T., Leaute-Labreze C., Taieb A., Boralevi F.:** Poor long term outcome of severe alopecia areata in children treated with high dose pulse corticosteroid therapy. *Br J Dermatol* 2008, 158, 1136-1137.
35. **Seo J., Lee Y.I., Hwang S., Zheng Z., Kim D.Y.:** Intramuscular triamcinolone acetonide: an undervalued option for refractory alopecia areata. *J Dermatol* 2017, 44, 173-179.
36. **Kurosawa M., Nakagawa S., Mizuashi M., Sasaki Y., Kawamura M., Saito 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, 361-365.
37. **Alkhalifah A., Alsantali A., Wang E., McElwee K.J., Shapiro J.:** Alopecia areata update. Part II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 191-202.
38. **Berth-Jones J., Exton L.S., Ladoyanni E., Mohd Mustapa M.F., Tebbs V.M., Yesudian P.D., et al.:** British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *Br J Dermatol* 2019, 180, 1312-1338.
39. **Katakam B.K., Behera B., Ranugha P., Puri N., Narayana Rao T., Gulati R., et al.:** IADVL SIG Pediatric Dermatology (Academy) recommendations on childhood alopecia areata. *Indian Dermatol Online J* 2022, 13, 710-720.
40. **Cao Y., Xiang Q., Hu Z., Shuai S., Xiong A.:** Tacrolimus, cyclosporine, and grapefruit: friends or foes? *Transpl Immunol* 2022, 72, 101584.
41. **Ku Y.M., Min D.I., Flanigan M.:** Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of microemulsion cyclosporine and its metabolite in healthy volunteers: does the formulation difference matter? *J Clin Pharmacol* 1998, 38, 959-965.
42. **Jang Y.H., Kim S.L., Lee K.C., Kim M.J., Park K.H., Lee W.J., et al.:** A comparative study of oral cyclosporine and betamethasone minipulse therapy in the treatment of alopecia areata. *Ann Dermatol* 2016, 28, 569-574.
43. **Nowaczyk J., Makowska K., Rakowska A., Sikora M., Rudnicka L.:** Cyclosporine with and without systemic corticosteroids in treatment of alopecia areata: a systematic review. *Dermatol Ther* 2020, 10, 387-399.
44. **Joly P., Lafon A., Houivet E., Donnadieu N., Richard M.A., Dupuy A., et al.:** Efficacy of methotrexate alone vs methotrexate plus low-dose prednisone in patients with alopecia areata totalis or universalis: a 2-step double-blind randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2023, 159, 403-410.
45. **Altun E., Yayli S., Arica D.A., Selcuk L.B., Bahadir S.:** Retrospective analysis of methylprednisolone treatment alone and in combination with methotrexate in patients with extensive alopecia areata. *Dermatol Ther* 2022, 35, e15776.
46. **Royer M., Bodemer C., Vabres P., Pajot C., Barbarot S., Paul C., et al.:** Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. *Br J Dermatol* 2011, 165, 407-410.
47. **Hammerschmidt M., Mulinari Brenner F.:** Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata. *An Bras Dermatol* 2014, 89, 729-734.
48. **Chartaux E., Joly P.:** Long-term follow-up of the efficacy of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia areata totalis or universalis. *Ann Dermatol Venereol* 2010, 137, 507-513.
49. **Anuset D., Perceau G., Bernard P., Reguiat Z.:** Efficacy and safety of methotrexate combined with low- to moderate-dose corticosteroids for severe alopecia areata. *Dermatology* 2016, 232, 242-248.
50. **Landis E.T., Pichardo-Geisinger R.O.:** Methotrexate for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Dermatolog Treat* 2018, 29, 145-148.
51. **Phan K., Ramachandran V., Sebaratnam D.F.:** Methotrexate for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80, 120-127 e2.
52. **Mathachan S.R., Sardana K., Khurana A.:** A study examining the combination of methotrexate and leflunomide with topical anthralin in pediatric alopecia areata-a possible steroid-free regimen with diverse mechanistic actions. *Dermatol Ther* 2022, 35, e15662.
53. **Albela H., Begum S., Wee A.L., Ponnuthurai N., Leong K.F.:** Efficacy and tolerability of methotrexate in the treatment of severe paediatric alopecia areata. *Skin Appendage Disord* 2022, 8, 206-210.
54. **Phan K., Lee G., Fischer G.:** Methotrexate in the treatment of paediatric alopecia areata: retrospective case series and updated meta-analysis. *Australas J Dermatol* 2020, 61, 119-124.
55. **Hamdino M., El-Barbary R.A., Darwish H.M.:** Intralesional methotrexate versus triamcinolone acetonide for localized alopecia areata treatment: a randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol* 2022, 21, 707-7015.
56. **Browne R., Stewart L., Williams H.C.:** Is methotrexate an effective and safe treatment for maintaining hair regrowth in people with alopecia totalis? A critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2018, 179, 609-614.
57. **Farshi S., Mansouri P., Safar F., Khiabanloo S.R.:** Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. *Int J Dermatol* 2010, 49, 1188-1193.
58. **Mahgoob R.A.S., Elgamel E.E., Elshahat O.M., Almetwaly S.A.:** Comparative study between the efficacies of azathioprine and mesalazine in the treatment of severe alopecia areata. *J Cosmet Dermatol* 2022, 21, 3444-3450.
59. **McSweeney S.M., Rayinda T., McGrath J.A., Tziotzios C.:** Two phase III trials of baricitinib for alopecia areata: a critically appraised research paper. *Br J Dermatol* 2023, 188, 195-197.
60. **King B., Mostaghimi A., Shimomura Y., Zlotogorski A., Choi G.S., Blume-Peytavi U., et al.:** Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. *Br J Dermatol* 2023, 188, 218-227.
61. **Kwon O., Senna M.M., Sinclair R., Ito T., Dutronc Y., Lin C.Y., et al.:** Efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata over 52 weeks of continuous therapy in two phase iii trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol* 2023, 1-9. doi: 10.1007/s40257-023-00764-w.
62. **Ali E., Owais R., Sheikh A., Shaikh A.:** Olumiant (Baricitinib) oral tablets: an insight into FDA-approved systemic treatment for alopecia areata. *Ann Med Surg* 2022, 80, 104157.
63. **King B., Guttman-Yassky E., Peeva E., Banerjee A., Sinclair R., Pavel A.B., et al.:** A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol* 2021, 85, 379-387.

64. **Peeva E., Guttman-Yassky E., Banerjee A., Sinclair R., Cox L.A., Zhu L., et al.:** Maintenance, withdrawal, and re-treatment with ritlecitinib and brepocitinib in patients with alopecia areata in a single-blind extension of a phase 2a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2022, 87, 390-393.
65. **Liu L.Y., Craiglow B.G., Dai F., King B.A.:** Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol* 2017, 76, 22-28.
66. **Craiglow B.G., King B.A.:** Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80, 568-570.
67. **Gupta A.K., Carviel J., Abramovits W.:** Treating alopecia areata: current practices versus new directions. *Am J Clin Dermatol* 2017, 18, 67-75.
68. **Ibrahim O., Bayart C.B., Hogan S., Piliang M., Bergfeld W.F.:** Treatment of alopecia areata with tofacitinib. *JAMA Dermatol* 2017, 153, 600-602.
69. **Ruperto N., Brunner H.I., Synoverska O., Ting T.V., Mendoza C.A., Spindler A., et al.:** Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet* 2021, 398, 1984-1996.
70. **Behrangi E., Barough M.S., Khoramdad M., Hejazi P., Koltapeh M.P., Goodarzi A.:** Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of alopecia areata in children: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* 2022, 21, 6644-6652.
71. **Bandeira A., Albino-Teixeira A., Magina S.:** Systematic review – alopecia areata and tofacitinib in paediatric patients. *Cutan Ocul Toxicol* 2022, 41, 194-201.
72. **Crispin M.K., Ko J.M., Craiglow B.G., Li S., Shankar G., Urban J.R., et al.:** Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight* 2016, 1, e89776.
73. **Dillon K.L.:** A comprehensive literature review of JAK inhibitors in treatment of alopecia areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2021, 14, 691-714.
74. **Veisman I., Ben-Horin S.:** Editorial: tofacitinib post-marketing safety reports among ulcerative colitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2022, 55, 131-132.
75. **Talty R., Damsky W., King B.:** Sisaipho alopecia areata treated with tofacitinib and oral minoxidil. *JAAD Case Rep* 2022, 29, 41-42.
76. **Wambier C.G., Craiglow B.G., King B.A.:** Combination tofacitinib and oral minoxidil treatment for severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2021, 85, 743-745.
77. **Triyankulsri K., Suchonwanit P.:** Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Devel Ther* 2018, 12, 2323-2335.
78. **Mackay-Wiggan J., Jabbari A., Nguyen N., Cerise J.E., Clark C., Ulerio G., et al.:** Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight* 2016, 1, e89790.
79. **King B., Guttman-Yassky E., Peeva E., Banerjee A., Zhu L., Zhu H., et al.:** Safety and efficacy of ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: results from the crossover open-label extension of the ALLEGRO Phase 2a Trial. *JID Innov* 2022, 2, 100156.
80. **King B., Mesinkowska N., Mirmirani P., Bruce S., Kempers S., Guttman-Yassky E., et al.:** Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective Janus kinase inhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2022, 87, 306-313.
81. **Kolcz K., Zychowska M., Sawinska E., Reich A.:** Alopecia universalis in an adolescent successfully treated with upadacitinib—a case report and review of the literature on the use of JAK inhibitors in pediatric alopecia areata. *Dermatol Ther* 2023, 13, 843-856.
82. **Youssef S., Bordone L.A.:** Effective treatment of alopecia universalis with oral upadacitinib. *JAAD Case Rep* 2023, 31, 80-82.
83. **Gori N., Cappilli S., Di Stefani A., Tassone F., Chiricozzi A., Peris K.:** Assessment of alopecia areata universalis successfully treated with upadacitinib. *Int J Dermatol* 2023, 62, e61-e63.
84. **Gambardella A., Licata G., Calabrese G., De Rosa A., Alfano R., Argenziano G.:** Dual efficacy of upadacitinib in 2 patients with concomitant severe atopic dermatitis and alopecia areata. *Dermatitis* 2021, 32(1S), e85-e86.
85. **Cantelli M., Martora F., Patruno C., Nappa P., Fabbrocini G., Napolitano M.:** Upadacitinib improved alopecia areata in a patient with atopic dermatitis: a case report. *Dermatol Ther* 2022, 35, e15346.
86. **Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., Papp K.A., Pangan A.L., Blauvelt A., et al.:** Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* 2021, 397, 2151-2168.
87. **Ytterberg S.R., Bhatt D.L., Mikuls T.R., Koch G.G., Fleischmann R., Rivas J.L., et al.:** Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022, 386, 316-326.
88. **Kristensen L.E., Danese S., Yndestad A., Wang C., Nagy E., Modesto I., et al.:** Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis* 2023, doi: 10.1136/ard-2022-223715.
89. **Misra D.P., Pande G., Agarwal V.:** Cardiovascular risks associated with Janus kinase inhibitors: peering outside the black box. *Clin Rheumatol* 2023, 42, 621-632.
90. **Kragstrup T.W., Glintborg B., Svensson A.L., McMaster C., Robinson P.C., Deleuran B., et al.:** Waiting for JAK inhibitor safety data. *RMD Open* 2022, 8, e002236.
91. **Winthrop K.L., Cohen S.B.:** Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nature Rev Rheumatol* 2022, 18, 301-304.
92. **Gao C., Liu Y., Yu Q., Yang Q., Li B., Sun L., et al.:** TNF-alpha antagonism ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice by upregulating adiponectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015, 308, H1583-H1591.
93. **Yan D., Fan H., Chen M., Xia L., Wang S., Dong W., et al.:** The efficacy and safety of JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Front Pharmacol* 2022, 13, 950450.
94. **Papierzewska M., Wałkiel-Burnat A., Rudnicka L.:** Safety of Janus Kinase inhibitors in patients with Alopecia areata: a systematic review. *Clin Drug Investig* 2023, 43, 325-334.

95. **Bayramgurler D., Demirsoy E.O., Akturk A.S., Kiran R.:** Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011, 27, 325-327.
96. **Kamel M.M., Salem S.A., Attia H.H.:** Successful treatment of resistant alopecia areata with a phototoxic dose of ultraviolet A after topical 8-methoxypsoralen application. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011, 27, 45-50.
97. **Mohamed Z., Bhourri A., Jallouli A., Faza B., Kamoun M.R., Mokhtar I.:** Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005, 19, 552-555.
98. **Gupta A.K., Carviel J.L.:** Meta-analysis of 308-nm excimer laser therapy for alopecia areata. *J Dermatolog Treat* 2021, 32, 526-529.
99. **Linares-Gonzalez L., Rodenas-Herranz T., Saenz-Guirado S., Ruiz-Villaverde R.:** Successful response to photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid nanoemulsified gel in a patient with universal alopecia areata refractory to conventional treatment. *Dermatol Ther* 2020, 33, e13416.
100. **Rakowska A., Rudnicka L., Olszewska M., Zegarska B., Bergler-Czop B., Czuwara J., et.al.:** Alopecia areata. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. *Dermatol Przegł/Przegł Dermatol* 2023, 110, 89-100.
101. **Freire P.C.B., Riera R., Martimbianco A.L.C., Petri V., Atallah A.N.:** Minoxidil for patchy alopecia areata: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33, 1792-1799.
102. **Park K.Y., Jang W.S., Son I.P., Choi S.Y., Lee M.Y., Kim B.J., et al.:** Combination therapy with cyclosporine and psoralen plus ultraviolet a in the patients with severe alopecia areata: a retrospective study with a self-controlled design. *Ann Dermatol* 2013, 25, 12-16.
103. **Waskiel-Burnat A., Rakowska A., Sikora M., Olszewska M., Rudnicka L.:** Alopecia areata predictive score: a new trichoscopy-based tool to predict treatment outcome in patients with patchy alopecia areata. *J Cosmetic Dermatol* 2020, 19, 746-751.

**Received:** 3.04.2023

**Accepted:** 17.04.2023

**Otrzymano:** 3.04.2023 r.

**Zaakceptowano:** 17.04.2023 r.

---

#### How to cite this article

Rakowska A., Rudnicka L., Olszewska M., Zegarska B., Bergler-Czop B., Czuwara J., Brzezińska-Wcisło L., Placek W., Narbutt J.: Alopecia areata. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Dermatology. Part 2: Treatment. *Dermatol Rev/Przegł Dermatol* 2023, 110, 101-120. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127811>.