

Aus dem Bereich Klinische Medizin  
Fachrichtung Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

## **Vitamin-D-Status bei Alopecia areata- eine Metaanalyse**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2020

vorgelegt von

**Anna Maria Brand**

geb. am 04.01.1996 in Homburg (Saar)

Tag der Promotion: 01.12.2020

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

Berichterstatter:

Prof. Dr. Jörg Reichrath

Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

# Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung .....	1
2	Einleitung.....	5
2.1	Alopecia areata .....	5
2.1.1	Allgemein .....	5
2.1.2	Epidemiologie.....	5
2.1.3	Pathophysiologie.....	6
2.1.4	Externe und interne Einflüsse.....	6
2.1.5	Klinik und Diagnosestellung .....	7
2.1.6	Klassifikation der Schweregrade .....	8
2.1.7	Therapie.....	9
2.1.8	Verlauf und Prognose.....	11
2.2	Vitamin D .....	12
2.2.1	Metabolismus des Vitamin D .....	12
2.2.2	Exogene Zufuhr von Vitamin-D .....	13
2.2.3	Klinische Bedeutung.....	14
2.2.4	25-Hydroxyvitamin-D-Bestimmung .....	17
2.3	Ziele und Fragestellung .....	17
3	Material und Methoden .....	19
3.1	Flussdiagramm zur allgemeinen Vorgehensweise.....	19
	.....	19
3.2	Suchstrategie und Einschlusskriterien .....	19
3.3	Datenextraktion .....	21
3.4	Risiko für Verzerrung (Bias) .....	21
3.5	Qualitätsbeurteilung der Studien .....	22
3.6	Statistische Analyse .....	22
4	Ergebnisse .....	24
4.1	Eingeschlossene Studien .....	24

4.1.1	Merkmale der Studien .....	25
4.1.2	Qualitätsbeurteilung nach der New Castle Ottawa Skala.....	34
4.2	Ergebnisse der Metaanalyse .....	36
4.2.1	Mittlere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte .....	37
4.2.2	Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml.....	41
4.2.3	Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml.....	45
4.3	Sensitivitätsanalyse.....	49
4.3.1	Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte .....	49
4.3.2	Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml.....	52
4.3.3	Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml.....	55
4.4	Metaanalyse nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	58
4.4.1	Metaanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	59
4.4.2	Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	62
4.4.3	Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	64
4.5	Ergebnisse im Überblick.....	68
5	Diskussion .....	72
5.1	Zusammenfassung der Evidenz .....	72
5.2	Einschränkungen und Einflüsse auf die Beurteilung der Ergebnisse .....	73
5.3	Schlussfolgerungen.....	78
6	Literaturverzeichnis.....	83
7	Publikation und Danksagung .....	90
7.1	Publikation .....	90
7.2	Danksagung.....	90
8	Anhang.....	91
8.1	Ergänzung zur Studienmerkmalen und -daten.....	91
8.2	Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	94

8.2.1	Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	95
8.2.2	Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	98
8.2.3	Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	100
9	Lebenslauf .....	104

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur allgemeinen Vorgehensweise .....	19
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Übersicht über die Quellen und Suchbegriffe .....	24
Abbildung 3: Metaanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte (Darstellung als Forest-Plot) .....	40
Abbildung 4: Funnel-Plot zur Metaanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte.	41
Abbildung 5: Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml (Darstellung als Forest-Plot).....	44
Abbildung 6: Funnel-Plot zur Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml.....	45
Abbildung 7: Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml (Darstellung als Forest-Plot).....	47
Abbildung 8: Funnel-Plot zur Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml.....	48
Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte (Darstellung als Forest-Plot) .....	51
Abbildung 10: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte.....	52
Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml (Darstellung als Forest-Plot).....	54
Abbildung 12: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml.....	55
Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml (Darstellung als Forest-Plot).....	57
Abbildung 14: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml.....	58
Abbildung 15: Metaanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot) .....	60
Abbildung 16: Funnel-Plot zur Metaanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	61
Abbildung 17: Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot) .....	63
Abbildung 18: Funnel-Plot zur Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien.....	64
Abbildung 19: Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot) .....	66

Abbildung 20: Funnel-Plot zur Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien.....	67
Abbildung 21: Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot) .....	96
Abbildung 22: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	97
Abbildung 23: Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot) .....	99
Abbildung 24: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	100
Abbildung 25: Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot) .....	102
Abbildung 26: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	103

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über Erhebungsort und Erhebungsdauer .....	26
Tabelle 2: Übersicht über Fallzahlen und Messmethode des 25-Hydroxyvitamin-D.....	28
Tabelle 3: Übersicht über Matching-Kriterien.....	30
Tabelle 4: Übersicht über die Ausschlusskriterien .....	32
Tabelle 5: New Castle Ottawa Skala und Oxford Skala .....	35
Tabelle 6: Extrahiere Werte aus den Studien .....	37
Tabelle 7: Übersicht über mittlere Differenz, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten.....	39
Tabelle 8: Übersicht extrahierte Daten aus den Studien .....	42
Tabelle 9: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten .....	43
Tabelle 10: Extrahierte Daten aus den Publikationen .....	46
Tabelle 11: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten. ....	47
Tabelle 12: Übersicht über die mittlere Differenz, die Standardfehler, die Konfidenzintervalle und die Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten .....	50
Tabelle 13: Übersicht über die Odds Ratio, die Standardfehler, die Konfidenzintervalle und die Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten.....	53
Tabelle 14: Übersicht über die Odds Ratio, die Standardfehler, die Konfidenzintervalle und die Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten.....	56
Tabelle 15: Übersicht über die Mittlere Differenz, die Standardfehler, die Konfidenzintervalle und die Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten .....	59
Tabelle 16: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten .....	62
Tabelle 17: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten .....	65
Tabelle 18: Gegenüberstellung der Metaanalyse und der Sensitivitätsanalyse (nach Ausschluss der Studie von Abdel Fattah et al. [1]).....	68
Tabelle 19: Übersicht Ergebnisse der drei einzelnen Analysen .....	69

Tabelle 20: Gegenüberstellung der Ergebnisse vor und nach Ausschluss der pädiatrischen Studien .....	70
Tabelle 21: Übersicht zusätzlich durchgeführte Untersuchungen .....	91
Tabelle 22: Übersicht über die Standardfehler der Fälle, Kontrollen und der mittleren Differenz .....	94
Tabelle 23: Übersicht über Mittlere Differenzen, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten.....	95
Tabelle 24: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten .....	98
Tabelle 25: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten .....	101

## **Abkürzungen**

AA - Alopecia areata

AAPI - Alopecia Areata Progression Index

CLIA - Chemilumineszenz Immunoassay

DBP - Vitamin-D-bindendes Protein

ELISA - Enzyme-linked Immunosorbent Assay

FGF-23 - Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23

HPLC - Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

I.E. - Internationale Einheit

KI/CI - Konfidenzintervall

KO - Kontrollen

MW – Mittelwert

OR - Odds Ratio

PTH - Parathormon

RIA - Radioimmunoassay

SADBE - Squaric acid dibutyl ester, Quadratsäuredibutylester

SALT-Score – Severity of Alopecia Tool-Score

SD - Standardabweichung

SE - Standardfehler/ standard error

ST - Suchtreffer

VDR - Vitamin-D-Rezeptor

1,25-DHC – 1,15-Dihydroxy-Cholecalciferol

7-DHC – 7-Dehydrocholesterol

25-HC - 25-Hydroxy-Cholecalciferol, Calcidiol

25(OH)D-Serumwerte – 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte

# 1 Zusammenfassung

Forschungsergebnisse der letzten Jahre belegen neben der wichtigen Funktion von Vitamin D für Kalziumstoffwechsel und Knochenerkrankungen auch dessen große Bedeutung für zahlreiche weitere Erkrankungen, darunter kardio-vaskuläre, Krebs- und Autoimmunerkrankungen. Über die Bedeutung von Vitamin D für Alopecia areata, eine weitverbreitete organspezifische Autoimmunerkrankung multifaktorieller Genese, bei der es charakteristischerweise zu potentiell reversiblen, häufig in Schüben oder chronisch verlaufendem Haarausfall (am häufigsten der Kopfbehaarung) kommt, ist bislang nur wenig bekannt.

Ziel dieser Arbeit war eine systematische Übersicht und Metaanalyse der bislang in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Beobachtungsstudien zum Vitamin-D-Status bei Alopecia areata. Zur Literaturrecherche wurden die Datenbanken PubMed, Google Scholar, Web of Knowledge und Cochrane Library bis einschließlich Oktober 2019 mit den Suchbegriffen „alopecia areata AND vitamin d“, „alopecia areata AND vitamin-d-level“, „alopecia areata AND vitamin-d-status“, „alopecia areata AND serum-vitamin-d“ und „alopecia areata AND vitamin-d-deficiency“ durchsucht. Wichtige Einschlusskriterien waren die Gegenüberstellung von Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollpersonen, die identische Methodenwahl zur Erfassung der Serumwerte, die prozentuale oder absolute Angabe der Anzahl der Teilnehmer mit Vitamin-D-Mangel (inklusive verwendetem Grenzwert) oder die Angabe der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte und deren Standardabweichung. Aufgrund der heterogenen Grenzwerte in den einzelnen Studien für Vitamin-D-Mangel wurde im Rahmen dieser Metaanalyse bei Fällen und Kontrollen sowohl die mittlere Differenz der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte, als auch die Anzahl der Individuen mit Vitamin-D-Serumwerten  $<20$  ng/ml und  $<30$  ng/ml verglichen. Zur Auswertung wurde das System Stats Direct 3.0.150 verwendet, die Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mittels „New Castle Ottawa Scale“ erfasst. Der aus den Studien resultierende Evidenzgrad wurde in Anlehnung an Empfehlungen des „Oxford Centre for Evidence-based Medicine“ eingeschätzt.

Alle eingeschlossenen Studien konnten in der „New Castle Ottawa Scale“ mindestens fünf von neun Sternen erhalten, was für eine relativ hohe Studienqualität spricht, als deren wichtigste Einschränkungen die Heterogenität der Angaben und eine geringe Gruppenstärken zu nennen sind. Die Metaanalyse aller eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien zeigte bei den Patienten mit Alopecia areata verglichen mit den Kontrollgruppen einen im Durchschnitt um 9,3 ng/ml (95%-Konfidenzintervall: 6,92 bis 11,68,  $n=18$ ) niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel, ein etwa 4-fach erhöhtes Risiko für 25(OH)D-Serumwerte  $<20$  ng/ml (Odds

Ratio 4,15, 95%-Konfidenzintervall: 2,16 bis 7,98, n=12), sowie ein etwa 2,5-fach erhöhtes Risiko für 25(OH)D-Serumwerte <30 ng/ml (Odds Ratio 2,65, 95%-Konfidenzintervall: 1,03 bis 6,77, n=8). Da eine Studie stark abweichende Daten enthielt, wurde diese in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Die Metaanalyse unter Ausschluss dieser abweichenden Studie zeigte bei den Patienten mit Alopecia areata verglichen mit den Kontrollgruppen einen im Durchschnitt um 8,53 ng/ml (95%-Konfidenzintervall: 6,3 bis 10,76, n=17) niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel, ein etwa 3,5-fach erhöhtes Risiko für 25(OH)D-Serumwerte <20 ng/ml (Odds Ratio 3,49, 95%-Konfidenzintervall: 1,9 bis 6,42, n=11), sowie den Trend für ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko von 25(OH)D-Serumwerten <30 ng/ml (Odds Ratio 1,96, 95%-Konfidenzintervall: 0,95 bis 4,04, n=7). In einer Subgruppenanalyse wurden in einer weiteren Metaanalyse 3 der insgesamt 18 Studien ausgeschlossen, welche ausschließlich Kinder als Teilnehmer aufnahmen. Diese Metaanalyse erbrachte einen Gesamtschätzer der mittleren Differenz von 10,78 ng/ml (95%-Konfidenzintervall: 8,56 bis 12,99, n=15). Die Heterogenitätsanalyse ergab nach Ausschluss der pädiatrischen Studien als Maß ein Cochran Q von 75,34 (df = 14, p<0,0001) und ein I<sup>2</sup> von 81,4% (95%-Konfidenzintervall: 69,4% bis 87,3%). Es wurden keine Hinweise für einen Publikationsbias festgestellt. Da es sich bei allen eingeschlossenen Publikationen um Fall-Kontroll-Studien handelt, resultiert aus unserer Metaanalyse nach den Empfehlungen des „Oxford Centre for Evidence-based Medicine“ das Evidenzlevel 3b („Individual Case-Control Study“) mit dem Empfehlungsgrad B („consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies“). Zusammengefasst zeigt unsere Metaanalyse Assoziationen zwischen dem Vitamin-D-Status und dem Risiko an Alopecia areata zu erkranken. Da es sich bei den eingeschlossenen Studien ausschließlich um Fall-Kontroll-Studien handelt, können allerdings keine sicheren Rückschlüsse auf einen kausalen Zusammenhang gezogen werden. Teilnehmerstarke, prospektive, interventionelle Studien sind zukünftig erforderlich, um einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Risiko an Alopecia areata zu erkranken und dem Vitamin-D-Status zu belegen.

# Vitamin D status and alopecia areata – a meta-analysis

## Summary

In addition to the important function of vitamin D for calcium metabolism and bone diseases, research results in recent years have also shown its great importance for numerous other diseases, including cardiovascular, cancer and autoimmune diseases. So far, little is known about the importance of vitamin D for alopecia areata, a widespread organ-specific autoimmune disease of multifactorial origin, which characteristically leads to potentially reversible hair loss, often in episodes or chronic hair loss (most often the hair on the head).

The aim of this work was a systematic overview and meta-analysis of the observational studies on vitamin D status in alopecia areata. The databases PubMed, Google Scholar, Web of Knowledge and Cochrane Library were used for literature research up to and including October 2019 with the search terms "alopecia areata AND vitamin d", "alopecia areata AND vitamin-d-level", "alopecia areata AND vitamin-d-status", "alopecia areata AND serum-vitamin-d" and "alopecia areata AND vitamin-d-deficiency". Important inclusion criteria were the comparison of alopecia areata patients and healthy control persons, the identical choice of method for recording the serum values, the percentage or absolute specification of the number of participants with vitamin D deficiency (including the limit value used) or the specification of the average 25-hydroxyvitamin D serum values and their standard deviation. Due to the heterogeneous limit values in the individual studies for vitamin D deficiency, both the mean difference in the 25-hydroxyvitamin D serum values and the number of individuals with vitamin D serum values <20 ng/ml and <30 ng/ml were compared. The Stats Direct 3.0.150 system was used for evaluation, the quality of the included studies was recorded using the "New Castle Ottawa Scale". The level of evidence resulting from the studies was assessed based on the recommendations of the Oxford Center for Evidence-based Medicine.

All included studies were able to receive at least five out of nine stars in the "New Castle Ottawa Scale", which speaks for a relatively high quality of studies. The most important limitations of the studies are the heterogeneity of information and a small group size. The meta-analysis of all included case-control studies showed an average of 9.3 ng/ml (95% confidence interval 6.92 to 11.68, n=18) lower 25-hydroxyvitamin in the patients with alopecia areata compared to the control groups, an approximately 4-fold increased risk for 25 (OH) D serum values <20 ng/ml (odds ratio 4.15, 95% confidence interval 2.16 to 7.98, n=12), and an approximately 2.5-fold increased risk for 25 (OH) D serum values <30 ng/ml (odds ratio 2.65, 95% confidence interval 1.03 to 6.77, n=8).

As one study contained very different data, this was excluded in a sensitivity analysis. The meta-analysis excluding this deviating study showed an average of 8.53 ng/ml (95%

confidence interval 6.3 to 10.76, n=17) lower 25-hydroxyvitamin-D serum level in the patients with alopecia areata compared to the control groups, an approximately 3.5-fold increased risk for 25 (OH) D-serum values <20 ng/ml (odds ratio 3.49, 95% confidence interval 1.9 to 6.42, n=11), as well as the trend for an approximately 2-fold increased risk of 25 (OH) D serum values <30 ng/ml (odds ratio 1.96, 95% confidence interval 0.95 to 4.04, n=7). In a subgroup analysis, a further meta-analysis excluded 3 of the 18 studies that only included children as participants. This meta-analysis gave an overall estimate of the mean difference of 10.78 ng/ml (95% confidence interval 8.56 to 12.99, n=15). After excluding the pediatric studies, the heterogeneity analysis showed a Cochran Q of 75.34 (df = 14; p <0.0001) and an I<sup>2</sup> of 81.4% (95% confidence interval 69.4% to 87.3%). No indications of a publication bias were found. Since all included publications are case-control studies, our meta-analysis resulted in the level of evidence 3b ("Individual Case-Control Study") with recommendation grade B, according to the recommendations of the "Oxford Center for Evidence-based Medicine ( "Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies").

In summary, our meta-analysis shows associations between the vitamin D status and the risk of developing alopecia areata. Since the included studies are only case-control studies, no reliable conclusions can be drawn for a causal relationship. Prospective interventional studies with large numbers of participants will be required in future in order to prove a causal relationship between vitamin D status and the risk of developing alopecia areata.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Alopecia areata**

#### **2.1.1 Allgemein**

Alopecia areata (AA) ist eine weit verbreitete, organspezifische Autoimmunerkrankung mit genetischer Prädisposition, welche durch nicht vernarbenden Haarausfall mit charakteristischen, kreisrunden Herden gekennzeichnet ist. Die Erkrankung ist potentiell reversibel. Alle behaarten Körperstellen können betroffen sein, hierbei sind als wichtigste Regionen Kopfhaut, Bart und Augenbrauen zu nennen [83]. Sie ist die zweithäufigste Form des nicht vernarbenden Haarausfalls nach der Alopecia androgenetica (male and female pattern alopecia) [73]. Die Alopecia areata wird eingeteilt nach Schweregraden (SALT-Score), sowie nach betroffenen Arealen. Die Pathogenese ist nach heutigem Stand der Wissenschaft noch nicht abschließend geklärt, aber es werden neben der genetischen Prädisposition zahlreiche Faktoren als Auslöser diskutiert, wie beispielsweise Infektionen, immunologische Prozesse, emotionaler oder physischer Stress [vgl. 73]. In den folgenden Abschnitten wird näher auf die einzelnen Aspekte dieser multifaktoriellen Erkrankung eingegangen.

#### **2.1.2 Epidemiologie**

Zufolge krankenhausbasierter Studien weltweit liegt die Inzidenz der Alopecia areata zwischen 0,57 % und 3,8%, so ist im Mittel 2,1% der Bevölkerung in ihrem Leben von Alopecia areata betroffen [63]. Zu jedem Zeitpunkt weisen 0,1%-0,2% der Population eine Alopecia areata auf [vgl. 83]. Dabei existieren keine Unterschiede in der Inzidenz zwischen den Ethnien oder den Geschlechtern [83]. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt zwischen 25,2 und 36,3 Jahren, wobei bis zum Alter von 20 Jahren 40,2% der Patienten zum ersten Mal erkrankt sind [63].

Es besteht eine hohe Assoziation zu weiteren Erkrankungen, dazu gehören Depressionen, Angststörungen sowie diverse Autoimmunerkrankungen. Hierbei sind besonders Schilddrüsenstörungen, Vitiligo, Lupus erythematoses, Reizdarmsyndrom und rheumatoide Arthritis hervorzuheben. Eine systemische Review zur Epidemiologie der Alopecia areata von 2015 [63] berichtet von einer Lebenszeit-Prävalenz zwischen 66% und 74% psychiatrischer Erkrankungen bei AA Patienten, von einer Lebenszeit-Prävalenz von Depressionen zwischen 38% und 39% und von Angststörungen zwischen 39% und 62%. Weiter liegt die Inzidenz von Atopie bei erwachsenen Patienten mit Alopecia areata zwischen 11% und 38,2% [63].

### **2.1.3 Pathophysiologie**

Der physiologische Haarzyklus läuft in drei Phasen ab. Der Zyklus beginnt mit der Anagenphase, diese dauert etwa 2-6 Jahre und ist gekennzeichnet durch eine hohe Stoffwechselaktivität und hohe Mitoserate, hier sitzt das Haar tief in der Dermis. Es folgt die Katagenphase mit einer Dauer von 1-2 Wochen, in der keine Stoffwechselaktivität mehr vorhanden ist und der Haarfollikel teilweise in Apoptose geht. Daraufhin geht das Haar in die Telogenphase über, eine rund 100 Tage andauernde Ruhephase. Der Haarfollikel hat keine eigene Wurzelscheide mehr und wird durch ein neues Anagenhaar verdrängt. Ein gesundes Trichogramm zeigt 80% der Haare in der Anagenphase, 0-2% Katagenhaare, 20% Telogenhaare und bis zu 2% dystrophische Haare [99].

Bei Alopecia areata ist der Haarzyklus in der Anagenphase gestört. Durch eine Inflammation stoppt das Wachstum in dieser Phase und es kommt zu einer Dystrophie des Follikels mit resultierendem Abbrechen der Haare. So sind in der akuten Phase die meisten Haare noch in der Anagenphase. Später kommt es zu einem schnellen Übergang von der Anagenphase in die Katagen- und Telogenphase [73]. Biopsien der Ränder betroffener Stellen zeigen ein vermehrtes Vorkommen von Haarfollikeln in der Katagen- und Telogenphase [73]. Die betroffenen Follikel treten wieder in die Anagenphase ein. So zeigt eine Studie, dass 58% der Follikel bei Alopecia areata sich in der Anagenphase befinden [73]. Im Folgenden kommt es zu wiederholt verkürzten Zyklen des Haarwachstums [73]. In der Histologie findet sich ein dichtes, perifollikuläres Lymphozyteninfiltrat mit fokaler Follikelinfiltration [100]. Ausrufezeichen-Haare (Exclamation point hairs) sind sehr charakteristisch für Alopecia areata, hierbei handelt es sich um defekte Haare im aktiven Randbereich, welche ein abgebrochenes oder ausgefranztes, distales Ende und einen kolbenförmigen Ausläufer aufweisen [64].

### **2.1.4 Externe und interne Einflüsse**

Die Pathogenese der Alopecia areata ist bis heute nicht abschließend geklärt, jedoch scheinen viele Faktoren eine Rolle zu spielen, hierzu zählen immunologische, genetische sowie Umwelt-Faktoren.

Im Hinblick auf die Umweltfaktoren wird besonders Stress als auslösender Faktor betrachtet. So zeigen Studien, dass 23% der Patienten vor Einsetzen der Erkrankung ein emotionales Ereignis oder Identitätskrise erlitten [46]. Viele weitere Einflüsse werden diskutiert, wie körperliche Überlastungen, Verletzungen, fieberhafte Infekte und Medikamente [73]. In wenigen Fällen wurde von einem Beginn der Erkrankung kurz nach einer Impfung gegen humanpathogene Keime berichtet, dokumentiert sind Impfungen gegen Japanische Enzephalitis, Hepatitis B, Tetanus, Varizellen und Humanes Papillomavirus [73].

Ein Hinweis auf die immunologischen Einflüsse stellt die Assoziation von AA zu weiteren entzündlichen Autoimmunerkrankungen dar. Als immunologisches Angriffsziel präsentiert sich der Haarfollikel in der Anagenphase, das histopathologische Äquivalent zu dieser Entzündung zeigt ein perifollikuläres Lymphozyteninfiltrat sowie Lymphozyten in der Umgebung. Weiter spricht für die immunologischen Einflüsse der erfolgreiche Einsatz von Immunsuppressiva zur Behandlung der Alopecia areata, wie zum Beispiel der Anti-TNF-alpha-Therapie [83]. Eine systemische Review zur AA von 2017 [46] beschreibt CD4+ und CD8+ Lymphozyten, welche maßgeblich an diesem Prozess beteiligt sind und weiter sind auch Makrophagen, natürliche Killerzellen, Langerhanszellen und Zytokine in die Autoimmunreaktion involviert. Es kommt zu drei Reaktionen durch die Immunzellen: zu einer entzündlichen Reaktion am Rande des Herdes, einer Veränderung des Haarzyklus und zu einer Wachstumshemmung [46].

Zu den genetischen Faktoren lässt sich sagen, dass die meisten Fälle von Alopecia areata sporadisch vorkommen [6], jedoch berichten einige Studien von einem Zusammenhang zwischen dem genetischen Hintergrund und dem Einsetzen der Erkrankung. Es ist nicht ein einzelner Genlocus betroffen, sondern man geht von einer polygenetischen Genese aus. Zahlreiche Gene werden hierzu in Studien untersucht, unter anderem Gene, welche den Haarzyklus betreffen wie STX17, PRDX5, ULBP6 und ULBP3 sowie Gene, welche entzündliche Prozesse und die Immunantwort steuern wie HLA, NOCH4, MICA, IL13, IL4, PTPN2, IRG, CTLA4, IFN, IKZF4 oder NKG2D [46]. Für monozygotische Zwillinge wird in Studien eine Konkordanz von 55% beschrieben [44], für Verwandte ersten Grades wird eine Inzidenz von 10% bis 42% beschrieben, weiter beträgt die Inzidenz 2%, dass das Kind eines AA Patienten ebenfalls erkrankt [46]. So lässt sich ein Zusammenhang mit genetischen Komponenten beobachten und die Bestimmung der Gene ist weiterhin Gegenstand der Forschung.

### **2.1.5 Klinik und Diagnosestellung**

Der Beginn der Erkrankung kann sich sehr unterschiedlich präsentieren, so ist ein schleichender Prozess möglich, genauso wie das akute Entstehen eines Herdes oder ein Kahlwerden „über Nacht“. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 2. bis 3. Lebensjahrzent. Bei 70% der Patienten ist das Kapillitium betroffen [100], aber das Auftreten der Alopecia areata ist an jeder behaarten Körperstelle möglich, so können auch die Wimpern, die Bartregion, die Augenbrauen, Achsel- und Pubesregion und die Extremitäten- oder Rumpfbehhaarung beteiligt sein. Charakteristisch sind einzelne oder mehrere kreisrunde bis ovale Herde mit oft vollständigem Haarverlust, die sich zentrifugal ausbreiten und konfluieren können. Hierbei ist wichtig, als Abgrenzung zu den vernarbenden Alopezien, dass die Follikelostien erhalten sind. Die Herde präsentieren sich dabei hell, es ist keine Erythembildung vorhanden. In der aktiven

Randregion finden sich zudem Ausrufezeichen- sowie Kadaverhaare, auch lassen sich hier dystrophische Haare schmerzlos herausziehen. Am häufigsten betroffen sind die Okzipital- und Parietalregion. Eine Einteilung der AA erfolgt mitunter nach Muster und Ausprägung der Alopezie. Zum einen gibt es den „Patchy-Typ“, dies beschreibt den Haarausfall mit einzelnen oder multiplen, gut abgrenzbaren Herden, zum anderen den „Ophiasis-Typ“, dieser macht nur 5% der AA Fälle aus und zeigt einen hutbandförmigen Haarausfall von okzipital beginnend bis nach temporal reichend [64]. Weiter ist die „Alopecia areata totalis“ definiert als ein Haarausfall des gesamten Kapillitiums und tritt in 5-10% der Fälle auf, ist hingegen das gesamte Integument betroffen, spricht man von einer „Alopecia areata universalis“, diese liegt nur bei 1% der Patienten vor [64]. Außerdem wird in 10-66% der AA Fälle eine Nagelveränderung beschrieben [46]. Es wird von keinen weiteren somatischen Beschwerden berichtet, jedoch besteht in der Mehrzahl der Fälle eine starke psychische Belastung.

Die Diagnose der Alopecia areata wird überwiegend durch Anamnese und klinische Untersuchung gestellt. Eine vorausgehende Anamnese ist besonders von Bedeutung, um eine andere Genese des Haarausfalls auszuschließen. Unter anderem können eine Medikamenteneinnahme, hormonelle Kontrazeption, postpartale Hormonumstellungen oder eine kürzlich stattgehabte Chemotherapie Auslöser eines Haarverlustes sein [8].

Im Fokus steht die ausführliche körperliche Untersuchung, besonders der Kopfhaut, jedoch sind alle behaarten Körperstellen zu untersuchen, sowie der Nagelstatus zu erheben. Zu unterscheiden ist die Alopecia (Haarlosigkeit) von dem Effluvium (übersteigter Haarausfall). Ein Verlust von bis zu 100 Haaren täglich gilt als physiologisch [8]. Exakt lässt sich der Herd mittels eines Dermatoskops beurteilen, zu beachten sind hier die charakteristischen Ausrufezeichen in der aktiven Randzone, sie zeigen sich als 3-4mm lange, kurze, abgebrochene Haare mit distal aufgetriebenem Ende [46]. In der Routinediagnostik ist die Erhebung des Haarwurzelstatus nicht vorgesehen, er dient vor allem dem wissenschaftlichen Interesse [64]. In einzelnen Fällen kann eine histologische Untersuchung indiziert sein, um andere Differentialdiagnosen auszuschließen. Liegt der Verdacht weiterer Autoimmunerkrankungen vor, kann eine Laboruntersuchung zur Abklärung sinnvoll sein.

Wichtige Differentialdiagnosen sind Aplasia cutis, Alopecia triangularis, Tinea capitis, Trichotillomanie, Traktionsalopezie, Alopecia androgenetica sowie weitere vernarbende und nicht vernarbende Alopezien.

### **2.1.6 Klassifikation der Schweregrade**

Neben der Einteilung der Alopecia areata nach dem Muster des Haarausfalls erfolgt weiter eine Klassifikation nach dem prozentualen Befall der Kopfhaut, um den Schweregrad zu

definieren. Um die Angaben zu standardisieren wurde der Severity of Alopecia Tool- Score (SALT-Score) von der National Alopecia Areata Foundation entwickelt. Das Kapillitium wird in vier Quadranten eingeteilt: der Scheitel mit 40%, posteriores Areal mit 24% und jeweils linkes und rechtes Profil mit 18% der Oberfläche. Der Salt-Score ist die Summe der vier Produkte aus prozentualem Haarausfall und prozentualer Fläche [1]. Es erfolgt eine Einteilung in die Subgruppen:

S0: kein Haarausfall

S1: <25% Haarausfall

S2: 25-49% Haarausfall

S3: 50-74% Haarausfall

S4: 75-99% Haarausfall

S5: 100% Haarausfall

Als milde Ausprägung gilt S1, als moderate Ausprägung S2 und als starke Ausprägung S3-5. Ergänzend existiert zudem eine Einteilung des Haarausfalls am Integument [1]:

B0: kein Verlust der Körperbehaarung

B1: partieller Verlust der Körperbehaarung

B2: 100% Verlust der Körperbehaarung

Des Weiteren wurde ein Alopecia Areata Progression Index (AAPI) publiziert [45]. Da in den folgend aufgeführten Studien der SALT-Score verwendet wurde, wird hier nicht weiter auf den AAPI eingegangen.

### **2.1.7 Therapie**

Die Therapie der Alopecia areata gestaltet sich insgesamt schwierig, so existieren keine einheitlichen internationalen Therapierichtlinien oder Behandlungsalgorithmen. Neue Behandlungsoptionen und Re-Evaluationen bestehender Ansätze sind aktuell Gegenstand der Forschung. Unabhängig von der Therapie kommt es bei erstmalig aufgetretenen kleinflächigen Herden innerhalb von einem Jahr in 60% der Fälle zu einer spontanen Rückbildung. Eine stadiengerechte Therapie ist angeraten. So kann bei einzelnen kleinen Herden eine abwartende Haltung indiziert sein [64]. Weiter wird eine hohe Rezidivrate beschrieben, in 30% Prozent kommt es auch nach Behandlung zu wiederholten Schüben [64].

Als effektiv gilt die topische Immuntherapie mit zum Beispiel Dinitrochlorobenzol, Diphenylcyclopropenon und Quadratsäuredibutylester (SADBE) sowie die Therapie mit

intralesionalen, topischen und systemischen Glukokortikoiden wie Triamcinolonacetonid, Fluocinolonacetonid, Dexamethason, Methylprednisolon und Clobetasolpropionat [46]. Zu weiteren Therapieoptionen zählen Dithranol, Ciclosporin, Azathioprin, Methotrexat, Minoxidil, Sulfasalazin, Adalimumab, Tofacitinib und Ruxolitinib [46]. Eine systemische Therapie kann indiziert sein, wenn besondere Indikatoren vorliegen, wie beispielsweise ein ausgeprägter Haarverlust (>50%) in kurzer Zeitspanne, eine Chronifizierung oder ein hoher Leidensdruck, beziehungsweise eine Kombination aus diesen Faktoren [19]. Bei mildereren Verläufen ist eine lokale Therapie zumeist ausreichend. Alle genannten Medikamente bewirken eine Reduktion der Immunantwort und wirken der Entzündung entgegen. Bei allen Patienten sollte eine klinische Kontrolle zum Ausschluss von Nebenwirkungen erfolgen. Eine randomisierte kontrollierte Studie von Fabio et al. (2018) [31] beobachtet einen Erfolg mit kosmetischem Thrombozytenreichem Plasma (TR-M-PRP-plus), nach dreimonatiger Behandlung kann eine statistisch signifikante klinische Verbesserung des SALT Score festgestellt werden. Weiter beschreibt Yoshimasu et al. (2017) [94] eine Ansprechrate von 73,7% bei einer Kombinationstherapie von SADBE als Kontaktsensibilisator in Verbindung mit Steroiden, im Gegensatz zu einer Ansprechrate von 69,4% bei einer modifizierten Immuntherapie mit SADBE in steigender, auf den Patienten angepasster Dosierung.

Viele der herkömmlichen Therapieoptionen wurden bisher nicht ausreichend durch Studien in ihrer Wirksamkeit belegt. Eine Untersuchung von 2008 evaluiert siebzehn Studien mit 540 Teilnehmern und konnte bei keiner der Therapien mit topischen und systemischen Kortikosteroiden, topischem Cyclosporin, Lichttherapie und topischem Minoxidil einen Behandlungsvorteil beobachten [25]. Dem entgegen kann eine systemische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Lee et al. (2018) [49] eine erniedrigte Rezidivrate von 38,3% in Folge einer Kontakt-Immuntherapie mit Diphenylcyclopropenon und SADBE im Vergleich zu einer Rezidivrate von 49,0% ohne Behandlung darstellen. Eine retrospektive Studie von Zerbini et al. (2018) [96] bestätigt diese Erkenntnisse: Alle 252 Teilnehmer weisen eine allergische Reaktion auf die topische Immuntherapie mit 2%-iger Lösung von Dinitrochlorobenzol, SADBE oder Diphenylcyclopropenon auf und gutes Ansprechen wird bei 44,05% der Probanden beobachtet. Der Autor beschreibt schlussfolgernd die topischen Immuntherapien als effektiv, sie werden meist gut vertragen und sind längerfristig erfolgversprechend [96]. Weiter weist eine Studie von Majumdar et al. (2018) [59] auf das „Turban PUVA-sol“ als eine möglicherweise erfolgsversprechende Therapieoption bei refraktärer und fortgeschrittener Alopecia areata hin, eine Kombination von einer Psoralen-Lösung und Sonnenexposition: Drei von vier Patienten weisen >80% neues Haarwachstum auf.

In den letzten Jahren erschienen zudem vermehrt Studien, welche die Therapie von Alopecia areata mit topischen Vitamin-D-Präparaten untersuchten. Molinelli et al. [65] beobachtete 2020 bei einer kleinen Patientengruppe ein schnelleres Haarwachstum durch 0,005% Calcipotriol-

Salbe, ein synthetisches Vitamin-D-Derivat, im Vergleich zu topischem 0,05% Clobetasol – jedoch ohne statistische Signifikanz. Eine Studie von Alam et al. [5] zeigte eine bessere Wirksamkeit bei einer Kombinationstherapie von 0,005% Calcipotriol mit 0,1% Mometason im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Mometason. Des Weiteren stellte Narang et al. [66] in einer Studie bei 13 von 22 Alopecia areata Patienten erneutes Haarwachstum nach 12 Wochen durch 0,005% topisches Calcipotriol fest, sowie ein besseres Therapieansprechen bei denjenigen Patienten, welche einen niedrigeren Serumvitamin-D-Spiegel aufweisen ( $p < 0,009$ ) [66]. Ähnliche Erfolge in der Therapie mit topischem Calcipotriol beschreibt Cerman et al. [17].

Die Therapie der Kinder mit Alopecia areata ist in ihren Optionen limitiert. Eine Möglichkeit bieten die topischen Glukocorticoide wie 0.05% Betamethason für 3-4 Monate, von den intraläsionalen Glukocorticoiden ist abzuraten [46]. Außerdem ist eine Behandlung mit Minoxidil und Dithranol möglich und es werden in schweren Fällen Behandlungen mit topischer Immuntherapie wie Diphenylcyclopropenon oder Methotrexat und Prednisolon beschrieben [46].

Häufig werden erniedrigte Level bestimmter Mikronährstoffe bei Alopecia areata Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen beschrieben, wie die von Vitamin-D, Zink und Folat [79]. Mangelnde Daten liegen vor zu B12, Eisen, Magnesium, Selenium und Kupfer [79].

### **2.1.8 Verlauf und Prognose**

Der Verlauf präsentiert sich variabel bei Kindern und Erwachsenen. Eine australische Stellungnahme [19] berichtet, dass 40% der Erkrankten nur einen Herd aufweisen und eine Remission innerhalb von sechs Monaten zu erwarten ist. In 27% der Fälle erscheinen zusätzliche Herde, diese bilden sich innerhalb von zwölf Monaten zurück und bei 33% der Patienten wird eine Chronifizierung beschrieben [19]. Ohne systemische Therapie zeigen chronisch an Alopecia areata Erkrankte bei 55% wiederholte multifokale, persistierende Schübe und Remissionen im zeitlichen Verlauf [19]. Die nachwachsenden Haare können eine Depigmentierung aufweisen. Es gibt zahlreiche Faktoren, welche für eine ungünstige Prognose sprechen können: ausgeprägter Haarverlust wie Alopecia areata universalis oder totalis, der Ophiasis- Typ, ein früher Beginn der Erkrankung, Nagelveränderungen, familiärer Hintergrund sowie das gemeinsame Auftreten von Autoimmunerkrankungen [77].

Alopecia areata kann erhebliche Einflüsse auf die Lebensqualität haben und mit einem beachtlichen Leidensdruck einhergehen. Da die Betroffenen in den meisten Fällen im jungen Alter erkranken, kann die kosmetische Beeinträchtigung nachträglich die Entwicklung und Charakterbildung beeinflussen. Ein überraschender Haarverlust kann zu psychischen

Belastungen führen, wie zum Beispiel Schock, Trauma, Verlust, Beschneidung der Weiblichkeit oder einer Identitätskrise [24]. Eine Online-Umfrage (2018) [24] von 95 Betroffenen weist auf ein soziales Vermeidungs- und Tarnverhalten als Konsequenz auf die Alopezie hin. Weiter wird eine Normalisierung sozialer Interaktionen mit Gleichaltrigen und Beschäftigten im Gesundheitswesen als hilfreich beschrieben und Selbsthilfegruppen und Online-Support hochgeschätzt [24].

Die Folge des hohen Leidensdruckes durch die Alopecia areata können psychische Erkrankungen sein, wie zum Beispiel Depressionen, vermindertes Selbstwertgefühl, generalisierte Angststörungen und eine eingeschränkte Lebensqualität [46]. Im Mittelpunkt steht eine gute Aufklärung des Patienten durch den behandelnden Arzt über den variablen Verlauf und die Therapiemöglichkeiten. In einigen Fällen kann eine begleitende psychiatrische Behandlung oder Teilnahme an Selbsthilfegruppen indiziert sein.

## **2.2 Vitamin D**

### **2.2.1 Metabolismus des Vitamin D**

Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) ist der Vorläufer des hormonell aktiven 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25-DHC, Calcitriol) und gehört zu der Gruppe der fettlöslichen Vitamine. Bei ausreichender UVB-Bestrahlung geschieht der Großteil mit 80-90% der Vitamin-D-Synthese auf dem endogenen Weg und nur 10-20% werden exogen über die Nahrung aufgenommen [81], im Gegensatz zu der essentiellen, ausschließlich diätischen Aufnahme der übrigen Vitamine. Vitamin D<sub>3</sub> wird über einen nicht enzymatischen Prozess in der Haut in zwei Schritten aus 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) gebildet, hierbei wird der B-Ring durch UV-Licht mit einem Spektrum von 280-320 UVB gebrochen [15]. Die Synthese des 7-DHC erfolgt aus dem Cholesterin. Über die Blutbahn gelangt das Cholecalciferol zur Leber, hier findet eine Hydroxylierung an C-25 statt durch das Zytochrom-P450-Enzym, die Vitamin-D-25-Hydroxylase (CYP<sub>27A1</sub>), so entsteht das 25-Hydroxy-Cholecalciferol (25-HC, Calcidiol) [81]. Die Reaktion zu dem biologisch aktiven 1,25-Dihydroxyvitamin (Calcitriol) mittels einer Hydroxylierung an C-1 durch das Zytochrom-P450-Enzym 25-Hydroxyvitamin-D-1α-Hydroxylase (CYP<sub>27B1</sub>) erfolgt im Tubulusapparat der Niere [81]. Auch in extrarenalen Zellen ist das Enzym 25-Hydroxyvitamin-D-1α-Hydroxylase lokalisiert, welche das 1,25-DHC in die aktive Form überführen kann [3]. Zu den extrarenalen Zellen, welche das Enzym exprimieren, gehören Makrophagen, Monozyten, Keratinozyten, Osteoblasten sowie Dickdarm- und Prostatazellen, die Synthese des aktiven Metaboliten dient lokal den Differenzierungs- und Proliferationsprozessen. [81]. Eine Regulation der 25-Hydroxyvitamin-D-1α-Hydroxylase geschieht durch das stimulierend wirkende Parathormon (PTH) und den inhibitorisch

wirksamen Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23) [71]. Gespeichert als 25-Hydroxyvitamin liegt es vor allem im Fettgewebe vor. 85-90% des 25-HC und des 1,25-DHC werden am Vitamin-D-bindenden Protein (DBP) transportiert und nur 1% liegt frei gelöst im Blut vor [86]. Der Abbau von 1,25-DHC durch eine erneute Hydroxylierung an C-24 durch ein weiteres Zytochrom-P450-Enzym 24-Hydroxylase (CYP<sub>24A1</sub>) endet mit dem hormonell schwächer wirksamen 24,25-Dihydroxyvitamin. Die Ausscheidung erfolgt über das Gallensekret und den Urin.

Melanin in der Haut sowie Kleider und Sonnenschutzmittel blockieren den Weg vom UVB zum 7-DHC. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Synthese von Cholecalciferol in der Haut wie die Größe des exponierten Hautareals, die Dauer der UVB-Bestrahlung, die Wellenlänge und Dosis des Lichts sowie das Verhältnis von UVB zu UVA Strahlung. Besonders hervorzuheben ist die Bedeutung der Haut mit ihrer Pigmentverteilung und der Bereitstellung von 7-DHC, welche so verantwortlich ist für die effiziente Umsetzung und die interindividuellen Unterschiede [81].

Vergleichbar mit anderen Steroidhormonen bindet 1,25-DHC, nach Diffusion durch die Membran der Zelle, an den intrazellulär gelegenen Vitamin-D-Rezeptor (VDR). Der Hormon-Rezeptor-Komplex wirkt als liganden-abhängiger Transkriptionsfaktor durch Bindung an regulatorische Promotorelemente im Zellkern. Durch das ubiquitäre Vorkommen von VDR in annähernd allen menschlichen Geweben kommt es zur Regulierung zahlreicher Gene durch Vitamin D, ein Hinweis auf die beachtliche Bedeutung des Vitamins für den gesamten menschlichen Organismus.

### **2.2.2 Exogene Zufuhr von Vitamin-D**

Neben dem endogenen Weg lässt sich Vitamin D auch über die Nahrung zuführen. Als besonders reichhaltig an Vitamin D werden beschrieben: fetthaltiger Fisch wie Hering, Makrele oder Lachs, Leber und Eigelb sowie angereicherte Lebensmittel wie Speiseöle oder Margarine [87]. In Hefen und Pilzen liegt das Vitamin D als Ergosterol D<sub>2</sub> vor, in dieser Form werden vergleichbare Effekte auf den Körper beschrieben, jedoch geht man von einer verminderten Bioverfügbarkeit des Vitamin D pflanzlicher Quellen aus [80]. Die Versorgung über die Muttermilch mit einem Vitamin-D-Gehalt von 12-60 IE ist unzureichend, so ist eine zusätzliche Gabe von 400-500 IE Vitamin D, oft in Kombination mit einer Fluoridprophylaxe, in den ersten zwei Lebensjahren indiziert [87]. Eine allgemeine Empfehlung zur Supplementierung bei Kindern nach dem 2. Lebensjahr wird nicht ausgesprochen, vorausgesetzt es liegt keine chronische Erkrankung vor [9]. Die empfohlene Tagesdosis wird von Hopp et al. (2018) mit 10-15 µg aufgeführt [42]. Die deutsche Gesellschaft für Ernährung gibt bei fehlender

endogener Synthese für Jugendliche, Erwachsene, Schwangere und Stillende 20 µg als empfohlene Tagesdosis an [102].

Leitliniengerecht ist die Vitamin-D-Supplementierung unter anderem ein Teil der Therapie von Osteoporose, Osteomalazie, Rachitis, chronischer Nierenschädigung, Leberstörung und einem gesicherten Vitamin-D-Mangel. Eine heterogene Studienlage erlaubt bisher keine allgemeine Empfehlung für die Zufuhr von Vitamin-D3 bei Herz-Kreislauferkrankungen und Krebserkrankungen [7]. Ein allgemeines Screening nach einem Vitamin-D-Defizit wird im Moment nicht standardisiert durchgeführt.

Eine Überdosierung kann durch eine übermäßige medikamentöse Zufuhr verursacht werden, nicht jedoch durch eine gesteigerte Zufuhr Vitamin D haltiger Nahrungsmittel oder dem vermehrten Aussetzen von UV-Strahlen. Eine Hypervitaminose liegt bei einem 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert >160 ng/ml (400 nmol/l) vor und ist potentiell toxisch für den menschlichen Organismus [27]. Klinisch können die Patienten mit einer Hyperkalzämie und Nierensteinen auffallen. Kaur et al. [47] beobachtet des Weiteren Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, akutes Nierenversagen, Pankreatitis, Gewichtsverlust und Bewusstseinsstörungen. Nicht selten werden Hypervitaminosen beschrieben durch Dosierungsfehler, eine übermäßige Supplementierung oder durch Zusatz in Milch [67]. Insbesondere bei Kindern sollte eine richtige Dosierung fokussiert werden, um eine toxische Akkumulation des fettlöslichen Vitamins zu verhindern.

### **2.2.3 Klinische Bedeutung**

Weltweit stellt der Vitamin-D-Mangel ein gesundheitliches Problem dar, welches mehr als eine Milliarde an Erwachsenen und Kindern weltweit betrifft. Es wird von einem Vitamin-D-Defizit bei 30% und 60% der Kinder und Erwachsenen berichtet [41]. So wurde zum Beispiel in einer australischen Studie ein Vitamin-D-Level <20 ng/ml bei 31% und <30 ng/ml bei 73% der Teilnehmer festgestellt [21].

Reduzierte Vitamin-D-Spiegel können durch verminderte Aufnahme, wie beispielsweise bei Mangelernährung oder Malabsorption, oder mangelnde UV-Exposition verursacht werden. Eine weitere Ursache stellt die Störung der hepatischen oder renalen Hydroxylierungsvorgänge dar, wie sie bei Leberzirrhose oder chronischer Niereninsuffizienz vorliegen können. Eine angeborene Störung der Bildung des 1,25-DHC aus dem 25-DHC führt zu der autosomal-rezessiv vererbten Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ 1, wohingegen die autosomal-rezessiv vererbte Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 2 durch eine Störung des Vitamin-D-Rezeptors entsteht.

Vitamin D übernimmt zahlreiche Funktionen im Körper, wie die Förderung der Mineralisierung sowie Auf- und Umbau des Knochens mittels Osteoblasten-Stimulation und Förderung der Osteoklasten-Differenzierung. Weiter fördert Vitamin D die Resorption von Calcium und Phosphat in Niere und Darm und erhöht so deren Plasmakonzentration. Liegt ein Defizit an Vitamin D vor, kommt es zu einer mangelnden Knochenmineralisierung und in der Folge zu Rachitis beim Kind und Osteomalazie beim Erwachsenen. Die Betroffenen leiden an Skelettschmerzen und -deformitäten, wie Verbiegung der langen Röhrenkochen oder Auftreibungen der Knorpel-Knochen-Grenzen (Rachitis-Rosenkranz, Marfan-Zeichen). Auch Osteoporose kann Folge eines Vitamin-D-Mangels sein, oft in Kombination mit anderen Vitamindefiziten bei einer Fehl- oder Mangelernährung oder einem Malabsorptionssyndrom. Die Osteoporose geht mit einer verminderten Knochendichte, einer gestörten Mikroarchitektur und infolgedessen mit einer erhöhten Frakturgefahr einher [12]. Objektivieren lässt sich die Erkrankung durch eine Bestimmung der Knochendichte mittels DXA-Messung. Hierbei wird Osteoporose definiert für Frauen nach WHO 1994 als eine erfasste Dichte 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen [12]. Ein wichtiges Standbein in der Therapie der Skeletterkrankung ist die Supplementierung von Vitamin D (800 I.E. oral) und Kalzium neben der Bewegungs- und medikamentösen Therapie. Die DGE [53] postuliert in einer Stellungnahme zu Vitamin D, bezogen auf die bestehende wissenschaftliche Studienlage, eine gesicherte Evidenz für die Vitamin-D-Supplementation zur Reduzierung des Frakturrisikos und für die Funktionalität des Bewegungsapparates.

Ebenfalls gelang ein Nachweis von Vitamin-D-Rezeptoren in Hippocampus, Hypothalamus und anderen Bereichen des zentralen Nervensystems und ein Nachweis der Beteiligung an der Entstehung von muskuloskelettalen Schmerzen [37]. Darüber hinaus wurde eine Assoziation von Vitamin-D-Mangel (<20 ng/ml) mit Fibromyalgie, Rückenschmerzen, Fatigue, Kopf-, Gelenk- und Tumorschmerzen beobachtet [37].

Angesichts der Expression von Vitamin-D-Rezeptoren an Immunzellen wie Monozyten, dendritischen Zellen und Lymphozyten ist auch die enorme Bedeutung von Vitamin D für das Immunsystem, die Genese von chronischen Entzündungen oder Autoimmunerkrankungen nachvollziehbar [37]. Vitamin D wird eine große Rolle bei vielen weiteren chronischen und akuten Erkrankungen zugesprochen, so wird eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen, Präeklampsie, Typ-2-Diabetes, Malignomen, Infektionen, kindlichem Karies, Periodontitis, kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen beschrieben [41].

Lappe et al. (2007) [48] zeigt, dass die Gabe von Calcium und Vitamin D bei postmenopausalen Frauen zu einer Reduzierung des Risikos für die Entwicklung eines Tumors führt. Widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht Trivedi et al. (2003) [82], er beobachtet keinen Einfluss auf die Krebsinzidenz und Krebsmortalität durch eine Vitamin-D-

Supplementation (100 000 I.E. alle vier Monate) über 5 Jahre. Nicht nur die Betrachtung der Gesamtinzidenz und -mortalität von Tumoren finden Aufmerksamkeit in wissenschaftlichen Fragestellungen, auch das Interesse für die Assoziation von Vitamin D mit spezifischen Tumoren lässt sich in Publikationen erkennen. Ein Zusammenhang erhöhter 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel zu der Risikoreduktion für ein kolorektales Karzinom konnte in einigen Untersuchungen bestätigt werden, so von Gorham et al. (2007) [36] und Yin et al. (2009) [91]. Für das Prostatakrebsrisiko können bisher keine Verbindungen zu der Zufuhr von Vitamin D [43] oder zu der Höhe des 25-Hydroxyvitamin-D [92] festgestellt werden. Die Untersuchungen zur Inzidenz eines Mammakarzinoms zeigen eine inverse Korrelation in Fall-Kontroll-Studien, jedoch kann sich dies in prospektiven Studien nicht bestätigen [93].

Zahlreiche Studien beschäftigen sich darüber hinaus mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. So bestehen auch Hinweise, dass erniedrigte Vitamin-D-Werte vermehrt bei vaskulären Risikofaktoren wie Hypertension, erhöhten Triglyceriden und Diabetes mellitus vorkommen [62]. Weiter scheint eine inverse Korrelation von 25-Hydroxyvitamin-D zu einer Kalzifikation der Gefäße zu bestehen [88].

So beschreibt Holick et al. [40] die Assoziation von Vitamin-D-Mangel mit einer erhöhten Inzidenz von Tumoren, kardiovaskulären und weiteren Erkrankungen und empfiehlt eine jährliche Serumbestimmung in die Routineuntersuchungen aufzunehmen. Weiter beobachtet Zittermann et al. [97] ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Personen mit niedriger UVB-Exposition und niedrigen 25-Hydroxyvitamin-D-Leveln, was als Folge eine um mehr als das Doppelte erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit bei älteren Personen mit defizienten Werten im Vergleich zu älteren Personen mit normalen Werten nach sich zieht. Weiter zeigt eine Metaanalyse von Bjelakovic et al.(2011) [16] eine Reduktion der Gesamtmortalität bei älteren Frauen durch Zufuhr von Vitamin D3 (nicht jedoch für Vitamin D2). Vergleichbare Ergebnisse finden sich für gemischte Teilnehmergruppen in einer weiteren Metaanalyse (2011) [98].

Zusätzlich gilt zu beachten, dass zahlreiche Einflüsse auf den Vitamin-D-Spiegel wie Pigmentierungsgrad, Alter, Schwangerschaft, BMI oder Bildungsstand einwirken. Besonders im Alter besteht ein erhöhtes Risiko eines Vitamin-D-Mangels: Eine Querschnittsstudie zeigt, dass Personen über 75 Jahre doppelt so häufig unter einem Vitamin-D-Mangel leiden wie Jüngere [26]. Diese Tatsache lässt sich möglicherweise durch die verminderte epidermale Konzentration von 7-DHC in der alternden Haut und folglich einer eingeschränkten Vitamin-D-Synthese-Kapazität [55] erklären.

#### **2.2.4 25-Hydroxyvitamin-D-Bestimmung**

Um den Vitamin-D-Status beurteilen zu können, wird in der Regel das hormonell nicht aktive 25-Hydroxyvitamin bestimmt. Übliche Verfahren zur Serumbestimmung sind das Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), das Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA) und die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Yun C. et al. [95] bestätigt die hohe Korrelation und Reproduzierbarkeit der Messergebnisse des ELISA- und CLIA-Verfahrens. Im Vergleich zur Analyse mit ELISA zeigt das HPLC eine höhere Sensitivität und ist folglich Mittel der ersten Wahl [2]. Aus Kostengründen werden dem Goldstandard jedoch oft die immunologischen Methoden vorgezogen [101]. Am häufigsten wird der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert in der Einheit ng/ml angegeben, welche in dieser Metaanalyse einheitlich Verwendung findet. Weitere gängige Einheiten des 25-Hydroxyvitamin-D sind nmol/l und ng/dl. Die Dosierung einer Vitamin-D-Supplementierung wird zudem als Internationale Einheit (I.E.) erfasst, dabei entspricht 1 µg Vitamin-D 40 I.E.

Ein einheitlicher Grenzwert, um einen Vitamin-D-Mangel zu definieren, liegt nicht vor. Empfohlen ist eine Vitamin-D-Konzentration im Blut von mindestens 30 ng/ml, aber vorzugsweise 40-60 ng/ml [41]. Manche Autoren sprechen bei einem Vitamin-D-Spiegel <20 ng/ml von einem Mangel, andere bei <30 ng/ml, in seltenen Fällen bei <10 ng/ml. Das Bundesinstitut für Risikobewertung bezeichnet einen 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert <12 ng/ml (<30nmol/l) als einen Vitamin-D-Mangel und einen 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert 12-20 ng/ml (30-50 nmol/l) als unzureichend [27]. Aufgrund dieser Heterogenität erfolgt die nachfolgende Metaanalyse in zwei Subgruppen. Es findet sowohl ein Vergleich der Studien mit einem verwendeten Grenzwert von <20 ng/ml statt, als auch ein Vergleich der Studien, welche sich an dem Grenzwert <30 ng/ml orientiert haben.

### **2.3 Ziele und Fragestellung**

Alopecia areata ist mit einer weltweiten Inzidenz von 2,1% eine verbreitete organspezifische Autoimmunerkrankung, welche mit einem erheblichen psychischen Leidensdruck und eingeschränkter Lebensqualität einhergeht. Durch die schwierige Therapiegestaltung und die Vielzahl an neuen Erkenntnissen zu genetischer Prädisposition und Risikofaktoren, ist die AA in den letzten Jahren häufig Gegenstand wissenschaftlicher Fragestellungen gewesen, mit der Folge, dass zahlreiche Studien zu diesem Thema publiziert wurden. Zusätzlich hat auch Vitamin D zunehmend an wissenschaftlichem Interesse gewonnen und es sind einige Publikationen erschienen, die die Assoziation mit chronischen Erkrankungen, Infekten, Malignomen oder Erkrankungen autoimmuner Genese untersuchten. So sind auch in den letzten Jahren einige Studien hinzugekommen, welche die Vitamin-D-Level von Alopecia areata Patienten untersuchten sowie das vermehrte Vorkommen von Vitamin-D-Mangel bei

den Betroffenen feststellten. Die Studien präsentieren sich durchaus heterogen in ihren Ergebnissen, was eine Metaanalyse erforderlich macht, um aus der Vielzahl der Resultate einen Konsens zu ziehen. Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

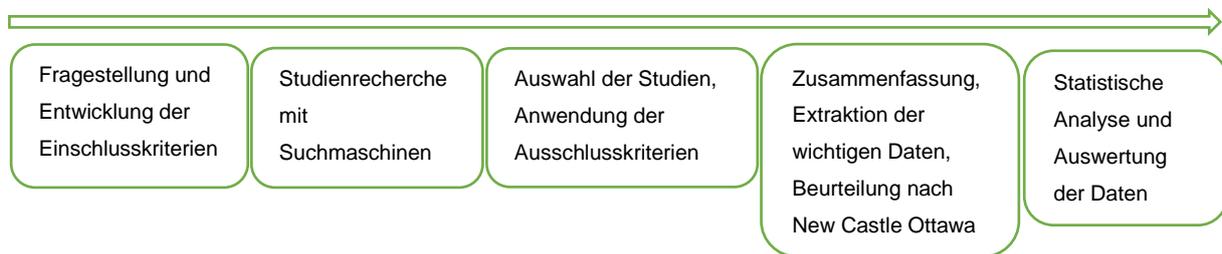
- (1) Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Patienten mit Alopecia areata im Vergleich zu gesunden Kontrollen?
- (2) Besteht häufiger ein Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml bei Patienten mit Alopecia areata im Vergleich zu gesunden Kontrollen?
- (3) Besteht häufiger ein Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml bei Patienten mit Alopecia areata im Vergleich zu gesunden Kontrollen?

Um der Heterogenität der Studien gerecht zu werden, wurde das Vorkommen des Vitamin-D-Status ( $<20$  ng/ml und  $<30$  ng/ml) in zwei Subgruppen untersucht, hierbei wurden die Studien je nach verwendetem Grenzwert den Gruppen zugeordnet. Die Fragestellung bezieht sich auf die Gegenüberstellung von Patienten mit einer Alopecia areata (participations) und gesunden Kontrollen (comparison), bei denen eine AA ausgeschlossen wurde. Der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert wurde mit identischem Verfahren im Blut beider Gruppen bestimmt (intervention). Die Metaanalyse verglich nur Fall-Kontroll-Studien (study design). Betrachtet wurden die mittlere Differenz zwischen dem 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert von Fällen und Kontrollen sowie die Odds Ratio zum Vorkommen eines Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml und  $<30$  ng/ml (outcome). Die Recherche erfolgte online mittels der gängigen Datenquellen PubMed, Web of Knowledge, Cochrane Library und Google Scholar. Die exakte Suchstrategie einschließlich der Suchbegriffe findet sich im Abschnitt zur Methodik.

Das Ziel der Metaanalyse ist die exakte Zusammenfassung und der Vergleich der bestehenden Studienlage zu dem Vitamin-D-Status von Alopecia areata Patienten, um nach einer quantitativen und statistischen Ausarbeitung einen Konsens über das Vorkommen von Vitamin-D-Mangel und den 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert bei AA Patienten zu präsentieren und möglicherweise eine Konsequenz für die Therapie und Prävention zu ziehen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Flussdiagramm zur allgemeinen Vorgehensweise



**Abbildung 1: Flussdiagramm zur allgemeinen Vorgehensweise**

Die allgemeine Vorgehensweise ist im angegebenen Flussdiagramm dargestellt. Ein weiteres Flussdiagramm zur durchgeführten Auswahl der Studien folgt im Abschnitt zu den Ergebnissen.

### 3.2 Suchstrategie und Einschlusskriterien

Nach Entwicklung der Fragestellung und der Einschlusskriterien fand die Erhebung der Daten bis einschließlich Oktober 2019 statt, alle weiteren Angaben gehen von diesem Stand der Informationsquellen aus. Es existiert kein Studienprotokoll für diese Übersichtarbeit. Für diese Metaanalyse fanden folgende Suchmaschinen Verwendung: PubMed/Medline-NCBI, Cochrane Library, Web of Knowledge und Google Scholar. Die Datensammlung erfolgte mit kombinierten Schlüsselwörtern: „alopecia areata AND vitamin d“, „alopecia areata AND vitamin-d-level“, „alopecia areata AND vitamin-d-status“, „alopecia areata AND serum-vitamin-d“ und „alopecia areata AND vitamin-d-deficiency“. Die Anzahl der Suchtreffer, welche auf die Suchwörter angezeigt wurden, sind aus dem Flussdiagramm zu Beginn des Ergebnisteils zu entnehmen. Die Recherche mittels Suchmaschinen geschah in oben angegebener Reihenfolge beginnend bei PubMed/Medline-NCBI, wobei zu betonen ist, dass in der folgenden Auswahl nach den Suchkriterien doppelt angezeigte Studien nicht ein zweites Mal zur Auswahl gezählt wurden, in der Angabe der angezeigten Suchtreffer sind sie jedoch enthalten. Der Extraktionsprozess erfolgte in zwei Schritten.

Zusätzlich zu der Recherche mittels Suchmaschinen fand eine Sammlung der häufig zitierten Studien in bereits erfassten Artikeln statt, wobei aufgrund der heterogenen Angaben keine Gesamtzahl an Suchtreffern festgehalten werden konnte.

In der Vorauswahl wurden Studien vorerst unabhängig vom Studientyp selektiert. Voraussetzung war eine einheitliche Untersuchung der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte bei Alopecia areata Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Es erfolgte keine Einschränkung durch den Publikationszeitpunkt. Zudem wurde vorausgesetzt, dass die

mittleren 25(OH)D-Serumspiegel und die Standardabweichung und/oder der Anteil der Teilnehmer mit einem Vitamin-D-Status <20 ng/ml oder <30 ng/ml im Artikel aufgeführt sind, um in eine der drei Analysen aufgenommen zu werden. Eine Zusammenfassung in englischer oder deutscher Sprache war aus praktischen Gründen zur Filterung von Bedeutung. Konnte der Artikel die Aufnahmekriterien erfüllen, so wurde der Volltext im folgenden Prozess übersetzt. Erhebungszeitpunkt und -lokalisierung wurden erfasst, aber nicht als Ausschlusskriterium betrachtet. Beiträge und Artikel ohne neuen Studienaufbau wurden vorerst mitaufgenommen, gleichermaßen Leserbriefe oder kritische Kommentare zu Studien. Viele der angezeigten Suchtreffer auf die Suchbegriffe zeigten vom Thema abweichende Artikel zu Rezeptoren, Komorbiditäten, Mikronährstoffen und Therapien der Alopecia areata, welche nicht die Einschlusskriterien erfüllen konnten.

In einem zweiten Schritt wurden Metaanalysen und systemische Übersichtsarbeiten aus der Vorauswahl ausgeschlossen, zudem solche Studien, welche keinen öffentlichen Zugang zum Volltext bereitstellen und welche nur unvollständige Daten oder Variablen angeben. Eine Anfrage zum Erhalt der vollständigen Publikation war nicht immer möglich aufgrund fehlender Kontaktdaten [52] [38] [60]. Eine schriftliche Anfrage an Autoren erfolgte in einigen Fällen, um nicht aufgeführte Grenzwerte anzufordern [18] oder bei widersprüchlichen Angaben eine Bestätigung der Richtigkeit der Daten zu erhalten [30] [14]. Auf die Anfragen antwortete ein Autor, welcher unter den sich widersprechenden Werten die korrekten Zahlen bestätigte [14].

Übersicht „PICOS“-Schema zur Präzisierung der Fragestellung und Einschlusskriterien:

**P (Patient/Problem):** klinisch gesicherte Alopecia areata

**I (Intervention):** Serumbestimmung des 25-Hydroxyvitamin-D in beiden Gruppen

**C (Comparison/Kontrollgruppe):** gesunde Kontrollen nach Ausschluss einer AA

**O (Outcome/betrachtete Zielgröße):** mittlere Differenz der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte, Odds Ratio zum Vorkommen eines Vitamin-D-Status (<20 ng/ml, <30 ng/ml)

**S** Suchbegriffe (siehe oben)

Zur Replizierung der Suche folgt eine Beschreibung der Suchstrategie am Beispiel von Pubmed/Medline. Nach dem Aufrufen der Website erfolgte eine Eingabe der Suchbegriffe und eine Begutachtung der daraufhin angezeigten Suchtreffer. Auf den Suchbegriff „alopecia areata AND vitamin-d“ erschienen 56 Suchtreffer, auf „alopecia areata AND vitamin-d-status“ 5 Suchtreffer, auf „alopecia areata AND vitamin-d-level“ 10 Suchtreffer, auf „alopecia areata AND serum-vitamin-d“ 19 Suchtreffer und auf „alopecia areata AND vitamin-d-deficiency“ erschienen 31 Suchtreffer. Dem schloss sich eine Beurteilung der aufgeführten Suchtreffer

anhand der Titel und der Zusammenfassung an. Vorerst wurden alle zur Fragestellung passenden Studien unabhängig vom Studientyp ausgewählt und bearbeitet. Der Datenquelle PubMed/Medline konnten 21 Studien entnommen werden. In einem zweiten Verfahren wurden Studien und Reviews ohne neuen Versuchsaufbau oder mit mangelnden, beziehungsweise widersprüchlichen Datensätzen ausgeschlossen. Dem Prozess der Datengewinnung schloss sich die Extraktion der bedeutenden Studienmerkmale und der Ergebnisse an.

### **3.3 Datenextraktion**

Der Auswahl der getroffenen Studien schlossen sich eine Sichtung und eine Zusammenfassung der erfassten Volltexte an. Daraufhin folgte eine Zusammentragung wichtiger Informationen in Tabellen zu den Themen: Matching-Kriterien von Patienten und Kontrollen, Ausschlusskriterien bei der Teilnehmerwahl, Erhebungsort und Erhebungszeitpunkt, Fachzeitschrift, angewendete Methode der Serumanalyse sowie Übersicht über die Untersuchungen, welche über die Fragestellung hinausgehen. Gleichermaßen wurden die erhobenen Mittelwerte der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration sowie deren Standardabweichung, absolute Anzahl von männlichen und weiblichen Teilnehmern und Angaben über die Anzahl der Patienten und Kontrollen mit einem gesicherten Vitamin-D-Mangel, zusammen mit den definierten Grenzwerten tabellarisch erfasst.

Für die Analyse des Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml und  $<30$  ng/ml bei Patienten und Kontrollen wurde des Weiteren Odds Ratio und Standardfehler bestimmt. Wird in einer Publikation nur der prozentuale Anteil der Personen mit Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml oder  $<30$  ng/ml angegeben sowie die exakte Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer ohne Hinweise auf sekundär ausgeschlossene Personen, wurde die absolute Anzahl aus den vorliegenden Werten berechnet. Für die Auswertung der Studien zu den mittleren 25-Hydroxyvitamin-Serumwerten wurde die mittlere Differenz der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel, der Standardfehler der Patienten und der Kontrollen sowie der Standardfehler der mittleren Differenz berechnet. Alle Werte des 25-Hydroxyvitamin-D wurden einheitlich in die Einheit ng/ml umgerechnet, diese Einheit findet auch in den Ergebnissen Verwendung. Häufig wurden die Werte in nmol/l aufgeführt, seltener in ng/dl.

### **3.4 Risiko für Verzerrung (Bias)**

Eine Untersuchung der Publikationsverzerrung erfolgte für die Gesamtheit der Studien über den Egger-Test. Neben dem exakten Wert wurde der dazugehörige p-Wert angegeben, dieser galt  $<0,05$  als statistisch signifikant. Ein p-Wert  $<0,05$  stellt einen Hinweis auf eine vorliegende

Publikationsverzerrung dar, welche zudem in einer graphischen Darstellung als Funnel-Plot präsentiert wird.

Der Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml und  $<30$  ng/ml bei Fällen und Kontrollen wurde in zwei Gruppen analysiert, um eine Verzerrung aufgrund nicht übereinstimmender Grenzwerte zu vermeiden.

Eine Selektionsverzerrung durch nicht repräsentative Stichprobenwahl jeder einzelnen Studie wurde indirekt durch die Qualitätsprüfung der Studien mittels New Castle Ottawa erfasst. Eine Betrachtung der zwei Rubriken „Repräsentativität der Fälle“ und „Repräsentativität der Kontrollen“ kann Rückschlüsse auf eine Verzerrung durch Selektion der Stichproben zulassen.

### **3.5 Qualitätsbeurteilung der Studien**

Eine Beurteilung der Studienqualität wurde mittels der New Castle Ottawa Skala durchgeführt. Sie dient der Qualitätsbewertung von Beobachtungsstudien, es sind maximal neun Sterne zu vergeben. Die Rubriken lauten wie folgt: Definition der Fälle, Repräsentativität der Fälle, Repräsentativität der Kontrollen, Definition der Kontrollen, Vergleichbarkeit, valide Erfassung der Exposition, identische Erfassung der Fälle und Kontrollen und die Non-Response-Rate. Für das Zutreffen eines Unterpunktes wurde jeweils ein Stern vergeben, bis auf die Bewertung der „Vergleichbarkeit“, hier konnten maximal zwei Sterne vergeben werden. Die zur Beurteilung und Risikoabschätzung verwendeten Annahmen beziehen sich auf die Angaben der Autoren in den Volltexten. Für fehlende Angaben konnte kein Stern vergeben werden.

Zusätzlich wurden die Studien der Oxford Skala (Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence, Stand März 2009) entsprechend zugeordnet. Es kann prinzipiell eine Einteilung nach Studientyp in die Kategorien 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4 und 5 sowie nach Empfehlungsgrad in die Kategorien A, B, C und D erfolgen. Weitere Informationen zu der Skala sind der Webseite der Centre of Evidence-based Medicine zu entnehmen [72].

### **3.6 Statistische Analyse**

In die Metaanalyse gingen folgende Variablen mit ein: Odds Ratio und Standardfehler der Subgruppenanalyse zu Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml und  $<30$  ng/ml bei Alopecia areata Patienten sowie die mittlere Differenz und der Standardfehler der mittleren Differenz für die quantitative Analyse der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel. Hierfür war die Angabe der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel und deren Standardabweichung von Patienten und Kontrollen Voraussetzung. Wird in einer Studie der Median mit Interquartilsabstand als Resultat aufgeführt, konnte diese nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden [33].

Die Auswertung und die Erstellung der dazugehörigen Grafiken wurde mit Stats Direct 3.0.150 durchgeführt. Der Effektschätzer der quantitativen Analyse wurde als mittlere Differenz mit 95% Konfidenzintervall (KI) in ng/ml angegeben, der Effektschätzer der zwei Analysen zu Vitamin-D-Status <20 ng/ml und <30 ng/ml wurde als Odds Ratio mit 95% Konfidenzintervall (KI) betrachtet.

Die Heterogenität der Effekte zwischen den Studien wurde mittels Cochran Q und dazugehörigem p-Wert sowie mittels  $I^2$  (95% KI) in Prozentangabe untersucht und dargestellt.

Die Analyse geschah über das Modell mit gemischten Effekten („random effects“). Dies ist zurückzuführen auf das hohe Maß an erfasster statistischer Heterogenität durch den berechneten Wert von  $I^2$  und Cochran Q. In den drei Analysen konnte ein p-Wert <0,05 des Cochran Q festgestellt werden, was ein Hinweis auf eine ausgeprägte Heterogenität der Effekte ist und eine Verwendung des Modells mit gemischten Effekten nahelegt. Das Modell mit gemischten Effekten ist häufig realitätsnäher und bietet mit breiteren Konfidenzintervallen eine konservative Berechnung. Tabellarisch erfolgte zudem eine Angabe der Gewichtungen („weights“) der einzelnen Studien im Hinblick auf die Beeinflussung des Gesamtschätzers. Die Gewichtungen sind abhängig von der Stichprobengröße und den damit verbundenen Standardfehlern der einzelnen Studien.

Ein p-Wert <0,05 galt als statistisch signifikant. Die Erkenntnisse werden in Tabellenform und graphisch mittels Forest-Plot und Funnel-Plot präsentiert, um eine Übersichtlichkeit zu gewährleisten.

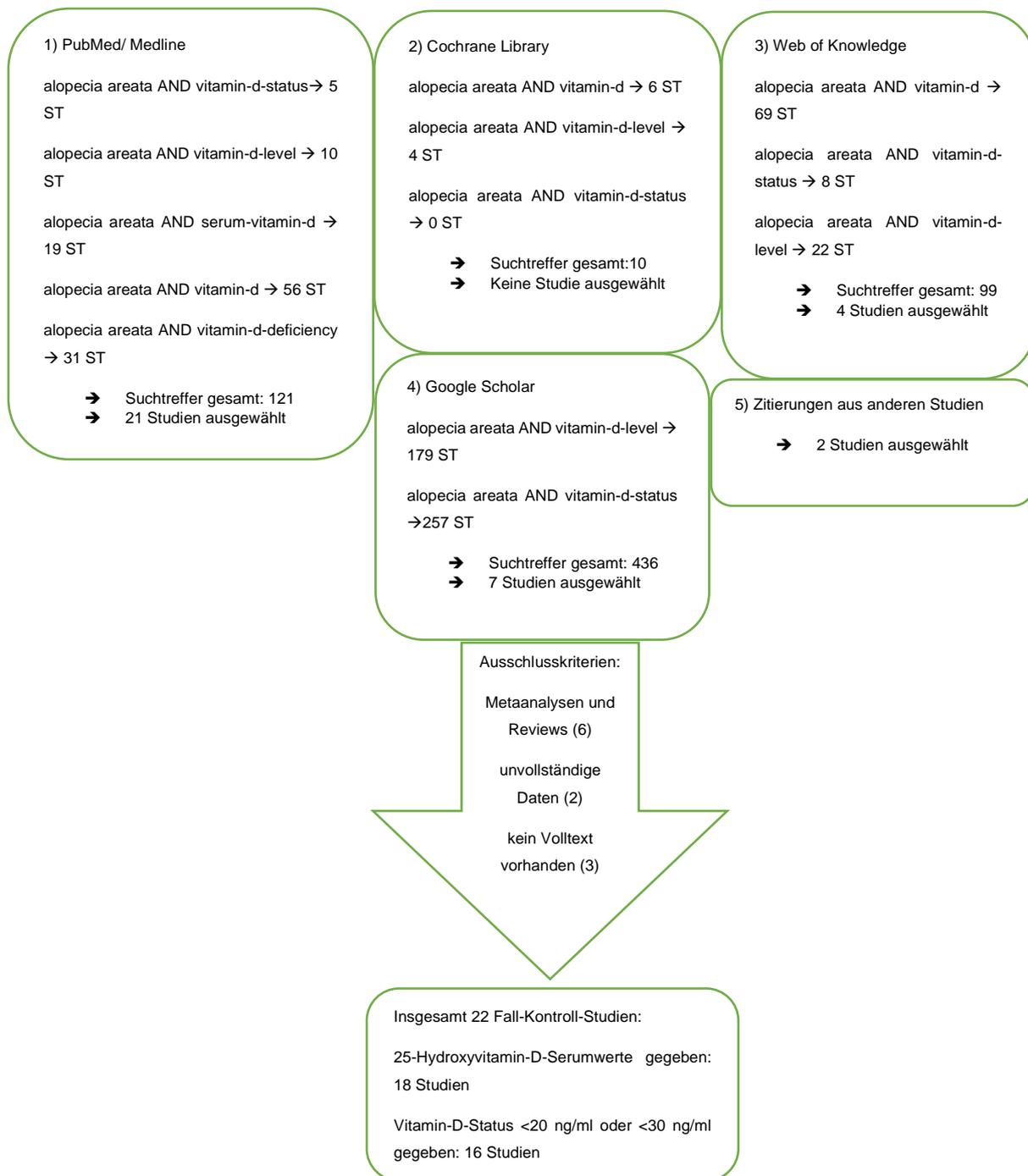
Eine Studie zeigte in der Analyse stark abweichende Ergebnisse, dementsprechend wurde eine Sensitivitätsanalyse angeschlossen. Die Sensitivitätsanalyse entspricht im Aufbau und den betrachteten Werten der oben aufgeführten Analyse, schließt jedoch die Studie mit extremen Abweichungen aus. Die Ergebnisse wurden anschließend gegenübergestellt.

Drei der 22 Studien befassten sich ausschließlich mit Kindern, so konnte neben der Analyse aller Studien eine weitere Untersuchung mit Ausschluss der pädiatrischen Studien durchgeführt werden, um eine eventuelle Verzerrung durch Altersunterschiede zu erfassen. Aufgrund zu geringer Aussagekraft wurde auf die separate Untersuchung der drei pädiatrischen Studien verzichtet. Auch für die Analyse der Studien erwachsener Teilnehmer schließt sich eine Sensitivitätsanalyse an, welche sich aus Gründen der Übersichtlichkeit im Anhang findet.

Es konnten keine Analysen zusätzlicher Untersuchungen oder mit Adjustierung erfolgen, aufgrund mangelnder Daten und starker Heterogenität in den Resultaten der publizierten Artikel.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Eingeschlossene Studien



**Abbildung 2: Flussdiagramm zur Übersicht über die Quellen und Suchbegriffe**

Flussdiagramm zur Übersicht über die verwendeten Quellen sowie die eingegebenen Suchbegriffe zur Reproduzierbarkeit der Recherche. Weiter sind der Abbildung die Ausschlusskriterien nach der Vorauswahl zu entnehmen und die Anzahl der eingeschlossenen Studien aus jeder einzelnen Quelle. Die Arbeit mit den Suchmaschinen vollzog sich in einer

Reihenfolge, welche der Nummerierung links oben von jedem Kasten zu entnehmen ist. So wurden bei der Vorauswahl doppelte Einträge zu Studien nicht wiederholt in die Angabe der Anzahl ausgewählter Studien mit aufgenommen.

Abkürzungen: ST - Suchtreffer

Nach der Vorauswahl wurden 26 Studien den Quellen entnommen. Des Weiteren erfolgte ein Ausschluss der Artikel ohne neuen Studienaufbau wie Metaanalysen und Reviews: Tsai und Huang et al. (2018) [84], Yao et al. (2018) [89], Lee et al. (2018) [50], Gerkowisz et al. (2017) [34], Lizarondo et al. (2019) [54] und Thompson et al. (2017) [79]. Ebenfalls nicht weiter analysiert werden konnten die Publikationen von Levin et al. (2011) [52], Marahatta et al. (2017) [60] und Hassaan et al. (2011) [38] aufgrund fehlender Kontaktdaten des Autors. Infolgedessen waren keine Anfrage und somit kein Erhalten der vollständigen Fassung möglich. Aus der Kurzfassung des Artikels von Marahatta et al. [60] sind einige Daten zu entnehmen, aber der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert ist als Median und Interquartilsabstand angegeben und konnte in dieser Form nicht in die Analyse eingeschlossen werden. Dem hinzuzufügen sind die ausgeschlossenen Studien aufgrund fehlender Werte. So ist bei Conic et al. (2017) [18] keine Definition der Grenzwerte des Vitamin-Defizits in der Gruppe der Fälle und Kontrollen angegeben. Ghafoor et al. (2012) [35] veröffentlichte ebenfalls die 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte in Form von Median und Interquartilsabstand, was zu einem Ausschluss der Studie führte. Aus diesem zweiten Filtrationsprozess gingen 22 Studien hervor, welche in die Metaanalyse gingen, 18 davon in die quantitative Analyse und 16 Studien in die Analyse zu Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml und  $<30$  ng/ml. Von Siddappa et al. [75] [76] konnten zwei Studien Einschluss in die Metaanalyse finden. Eine der Studien untersucht erwachsene Teilnehmer, die andere untersucht Kinder, diese wird im Folgenden mit dem Zusatz „pediatric“ gekennzeichnet, um einer Verwechslung entgegenzuwirken.

All diese Studien wurden durch die Vorgehensweise bei Teilnehmerwahl und -zuordnung als Fall-Kontroll-Studien eingestuft.

#### **4.1.1 Merkmale der Studien**

Im folgenden Abschnitt wird auf verschiedene bedeutende Merkmalsaspekte der 22 Studien eingegangen. Diese sind tabellarisch erfasst. Tabelle 1 zeigt eine Auflistung von Erhebungsdauer und Erhebungsort, diese sind aufgrund unterschiedlicher UV-Intensität für die endogene Vitamin-D-Produktion von Bedeutung. So kann in äquatornahen Ländern und in einer sonnenreichen Jahreszeit eine höhere UV-Intensität erreicht werden. Aus der Tabelle wird ersichtlich, wie heterogen der Erhebungszeitraum in den einzelnen Studien gewählt

wurde. Unterschieden wird hier in ganzjährige Erhebung und Erhebung in überwiegend Sommer- bzw. Wintermonaten oder in der Übergangszeit. Es handelt sich hierbei um eine vereinfachte Einteilung, um eine mögliche Verzerrung durch den Erhebungszeitraum abzuschätzen. Wobei die Erhebung im Sommer fünfmal (22,7%), im Winter sechsmal (27,3%), in der Übergangszeit zweimal (9,1%) und eine ganzjährige Erhebungsdauer sechsmal (27,3%) vertreten ist. In wenigen Fällen wurde statt des genauen Erhebungszeitpunktes nur die Jahreszeit angegeben und teilweise ließen sich keine Informationen den Studien hierzu entnehmen.

Zu den Abweichungen in der Tabelle ist Folgendes näher zu erläutern: Die Erhebung der Patientendaten erfolgte bei d'Ovidio et al. [20] in zwei aufeinanderfolgenden Wintern von Oktober bis März 2010 und 2012. Zusätzlich sind der Tabelle die Fachzeitschrift mit Ausgabe und Jahr der Veröffentlichung zu entnehmen, genauere Angaben sind jeweils im Literaturverzeichnis zu finden. Des Weiteren ersichtlich ist, dass am häufigsten mit jeweils sechsmal die Durchführung der Studien in der Türkei, Indien und Ägypten stattfand. Weitere Studien stammen aus Iran, Israel, Italien und Nepal. Sie können den warmgemäßigten bis subtropischen Klimazonen zugeordnet werden und können durch die ähnlich gewählten klimatischen Verhältnisse eine gute Vergleichsgrundlage bieten. Fehlen Angaben in den Publikationen, wurde dies mit einem Fragezeichen in der Tabelle markiert.

**Tabelle 1: Übersicht über Erhebungsort und Erhebungsdauer**

Studie	Erhebung s-ort	von	bis	So	W	ÜZ	GJ	Publikation
Attawa et al.[10]	Zagazig (Ägyp)	Apr 14	Nov 14	x				Journal of Clinial and Investigative Dermatology 2016, Band 4, Ausgabe 4
Bakry et al. [11]	Menoufiya (Ägyp)	Okt 13	Mrz 14		x			Indian Dermatology online Journal 2016, Band 7, Ausgabe 5
Bhat et al. [14]	Kashmir (Indien)	Mai 15	Okt 15	x				Indian Journal of Dermatology 2017, Band 62, Ausgabe 4
Cerman et al. [4]	Istanbul (Türkei)	Nov 12	Mrz 13		x			British Journal of Dermatology 2014, Band 170, Ausgabe 6
Daroach et al.[22]	Indien	?	?					International Journal of Dermatology 2018, Band 57, Ausgabe 2

Darwish et al. [23]	Mansoura (Ägypt)	?	?	x				Egyptian Journal of Basic and Applied Services 2017, Band 4, Ausgabe 1
d'Ovidio et al. [20]	Italien ANMAA	Okt 10/12	Mrz 10/12		x			Dermato- Endokrinology 2013, Band 5, Ausgabe 2
El-Ghareeb et al. [28]	Ägypten	?	?					Egyptian Journal of Dermatology and Venerology 2019, Band 39, Ausgabe 1
El-Mongy et al. [29]	Kasr Al Aini (Ägypt)	Jan 11	Jun 11			x		Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society 2013, Band 10, Ausgabe 1
Erpolat et al. [30]	Ankara (Türkei)	Okt 10	Mrz 11		x			Advances in Dermatology and Allergology 2017, Band 3
Fattah et al. [1]	Kairo (Ägypt)	Jun 11	Aug 12				x	Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society 2015, Band 12, Ausgabe 1
Gade et al. [33]	Puducherry (Indien)	?	?		x			Clinical and Experimental Medicine 2018, Band 18, Ausgabe 4
Karaguzel et al.[32]	Trabzon (Türkei)	?	?					Journal of Steroids and Hormonal Science 2018, Band 9, Ausgabe 1
Mahamid et al. [56]	Nazareth (Israel)	Mrz 10	Mai 11				x	The Israeal Medical Assoziation Journal 2014, Band, Ausgabe 6
Marahatta et al.[61]	Dharan (Nepal)	Oct 15	Sep 16				x	Journal of Nepal Health Research Council 2019, Band 17, Ausgabe 1
Nassiri et al. [68]	Tehran (Iran)	Sep 10	Mrz 12				x	Iranian Journal of Dermatology 2013, Band 16, Ausgabe 1
Ogrum et al. [69]	Ankara (Türkei)	Mrz 11	Mai 11			x		Turkderm 2015, Band 49, Ausgabe 1
Rehman et al.[75]	Jammu (Indien)	Nov 16	Oct 17				x	International Journal of Trichology 2019, Band 11, Ausgabe 2
Siddappa et al.[76]	Bengaluru (Indien)	Dec 14	Nov 15				x	Indian Dermatology Online Journal 2019, Band 10, Ausgabe 1

Siddappa et al.[77] (pediatric)	Bengaluru (Indien)	Feb 15	Jul 15	x				Indian Journal of Paediatric Dermatology 2019, Band 20, Ausgabe 1
Unal et al. [86]	Konya (Türkei)	Nov 15	Mrz 16		x			Journal of Cosmetic Dermatology 2018, Band 17, Ausgabe 1
Yilmaz et al. [91]	Hatay (Türkei)	Jun 10	Sep 10	x				Vitamin and Trace Elements 2012, Band 1, Ausgabe 4

Abkürzungen: Som - Sommer, Win - Winter, GZ - ganzjährig, ÜZ - Übergangszeit, Mrz - März, Nov - November, Jun - Juni, Sep - September, Aug - August, Jan – Januar, Jul - Juli

Aus Tabelle 2 gehen die Fallzahlen der AA Patienten und gesunden Kontrollen hervor, sowie die verwendete Methode zur 25-Hydroxyvitamin D Bestimmung im Blut. In der Mehrzahl der Fälle mit achtmal wurde die ELISA Technik (36,4%) angewendet, weiter fanden siebenmal die CLIA Methode (31,8%), dreimal die HPLC- (13,6%) und einmal die RIA-Methode (4,5%) Verwendung. In der öffentlich zugänglichen Version von Unal et al. [85], Rehman et al.[74] und Daroach et al.[22] finden sich hierzu keine Angaben. Auffallend erscheinen vergleichbar niedrig gewählte Teilnehmerzahlen, nur die Untersuchungen von d'Ovidio et al. [20], Rehman et al.[74] und Siddappa et al.[75] erreichten eine Gruppenstärke >100 bei Patienten und Kontrollen. Im Durchschnitt wurden in der Gruppe der Alopecia areata Patienten 50,86 Probanden und in der Gruppe der gesunden Kontrollen 48,91 Probanden rekrutiert.

**Tabelle 2: Übersicht über Fallzahlen und Messmethode des 25-Hydroxyvitamin-D**

Studie	N(AA)	N(K O)	Methode	Textangabe
Attawa et al. [10]	23	23	ELISA	"standard enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method using (Calbiotech, USA) kits" [10]
Bakry et al. [11]	60	60	ELISA	"commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kits (Immunodiagnostic Systems Limited, Bolden, UK)" [11]
Bhat et al. [14]	50	35	CLIA	"Chemiluminescence method/kit method (Siemens USA) as per manufacturers protocol, using Siemens ADVIA Centaur Analyzer" [14]
Cerman et al. [4]	86	58	HPLC	"liquid chromatography/tandem mass spectrometry (Quattro Premier XE; Waters, Milford, MA, U.S.A.)" [4]

Daroach et al.[22]	30	30	?	keine Angabe
Darwish et al. [23]	30	20	EILSA	"ELISA kits (SunRedbio, Shanghai)" [23]
d'Ovidio et al. [20]	156	148	CLIA	"chemiluminescence assay" [20]
EI-Ghareeb et al. [28]	20	20	CLIA	"electrochemiluminescence (Elecsys; Roche Diagnostics, Indianapolis, USA)" [28]
EI-Mongy et al. [29]	70	70	ELISA	"direct enzyme-linked immunosorbent assay with the 25-Hydroxy Vitamin D Direct EIA kit purchased from Immunodiagnostic Systems Ltd (Stubenwald-Allee, Bensheim, Germany)" [29]
Erpolat et al. [30]	41	32	HPLC	"high performance liquid chromatography (HPLC) (Vertical Mark of Column device by UFLC-SHIMADZU, with features by Verti Sep™ GES C18HPLC Column, Immuchrom GmbH lot number VD-130218F)" [30]
Fattah et al. [1]	30	30	ELISA	"enzyme-linked immunosorbent assay technique (EIA-5396; DRG International Inc., Springfield, New Jersey, USA)" [1]
Gade et al. [33]	45	45	ELISA	"ELISA kits" [33]
Karaguzel et al.[32]	30	30	HPLC	"HPLC with reversed phase column, IC3401rp, Hermo Seperator Products, Immuchrom GmbH, Germany"[32]
Mahamid et al. [56]	23	20	ELISA	"commercial enzyme immunoassay" [56]
Marahatta et al.[61]	30	30	CLIA	"competitive chemiluminescence methods" [61]
Nassiri et al. [68]	28	44	CLIA	"LIAISON kits (Diasorin LIAISON, Stillwater, Mn, USA) and via automated chemiluminescence immunoassay (CLIA)"[68]
Ogrum et al. [69]	40	40	RIA	"DIASource marka cihazda radioimmunoassay" [69]
Rehman et al.[75]	135	135	?	keine Angabe

Siddappa et al.[76]	100	100	CLIA	"chemiluminescence immunoassay method" [76]
Siddappa et al.[77] (pediatric)	30	30	CLIA	"chemiluminescence immunoassay method"[77]
Unal et al. [86]	20	34	?	keine Angabe
Yilmaz et al. [91]	42	42	ELISA	"ELISA method (Immunodiagnostic Systems ELISA kit, Biomerieux Microwell System Tektime)" [91]

Abkürzungen: N – Fallzahl, ELISA - Enzyme-linked-Immunsorbent-Assay, CLIA - Chemilumineszenz Immunoassay, RIA - Radioimmunoassay, HPLC - High Performance Liquid Chromatographie/Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, AA - Alopecia areata, KO - Kontrollen

Tabelle 3 präsentiert die Matching-Kriterien, welche zur Reduktion der Verzerrung angewendet wurden. Ein Kreuz markiert die Eigenschaft, welche in Fällen und Kontrollen übereinstimmt. Am häufigsten fand eine Abstimmung von Geschlecht und Alter bei Patienten und Kontrollen statt. Bei Fattah et al. [1] lassen sich die meisten abgestimmten Eigenschaften in beiden Gruppen feststellen. Des Öfteren fehlen jedoch Angaben zu den Kriterien oder es wurde kein Matching durchgeführt. Das durchgeführte Matching ging darüber hinaus in die Qualitätsbeurteilung in der Rubrik der „Vergleichbarkeit“ der New Castle Ottawa Skala (0-2 Sterne) ein.

**Tabelle 3: Übersicht über Matching-Kriterien**

Studie	Sex	Alter	BMI	Haut-Typ	Wohnort	Vitamin-D-Zufuhr	Outdoor-T
Attawa et al. [10]							
Bakry et al. [11]	x	x	x	x			
Bhat et al. [14]	x	x					
Cerman et al. [4]	x	x			x		
Daroach et al. [22]	x	x					
Darwishet al. [23]	x	x					
d' Ovidio et al. [20]							

El-Ghareeb et al. [28]		x					
El-Mongy et al. [29]							
Erpolat et al. [30]							
Fattah et al. [1]	x	x		x		x	x
Gade et al. [33]	x	x					
Karaguzel et al.[32]	x	x					
Mahamid et al.[56]	x	x					
Marahatta et al.[61]	x	x					
Nassiri et al. [68]							
Ogrum et al. [69]	x	x		x			
Rehman et al.[75]	x	x					
Siddappa et al.[76]	x	x					
Siddappa et al.[77] (pediatric)	x	x					
Unal et al. [86]					x		
Yilmaz et al. [91]							

Abkürzungen: Vit-D-Zufuhr - Vitamin-D-Zufuhr

Tabelle 4 sind die Ausschlusskriterien bei der Auswahl der Fälle und Kontrollen zu entnehmen. Die Bedeutung dieser Kriterien erschließt sich aus der Abhängigkeit der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentration von chronischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Atopie, Raucherstatus, Schwangerschaft (SS), Malignomen, BMI oder vorausgegangener Phototherapie. Um hier eine anderweitige Genese des Vitamin-D-Mangels auszuschließen, wurden die genannten Aspekte bei den Teilnehmern ausgeschlossen. Dies geschah am häufigsten für Medikamenteneinnahme und Vitamin-Substituierung (hier als Medikation in der Tabelle zusammengefasst) und für chronische und systemische Erkrankungen. Fattah et al. [1] schloss Teilnehmer mit kutanem Malignom aus, nicht das allgemeine Vorkommen von Malignomen. Aus diesem Grund ist die Markierung in der Tabelle in der Spalte der Malignome mit einer Klammer versehen. Die höchste Anzahl an angewendeten Ausschlusskriterien beschreiben Bakry et al. [11] und Cerman et al. [4].

**Tabelle 4: Übersicht über die Ausschlusskriterien**

Studie	SS	Raucher	BMI>25	Med.	Photo-Th.	AI	Atopie	Chron./syst.-Erk.	Malign
Attawa et al.[10]	x			x		x	x	x	
Bakry et al.[11]	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bhat et al.[14]	x		x	x		x		x	
Cerman et al.[4]	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Daroach et al. [22]	x			x		x	x	x	
Darwish et al.[23]				x		x		x	x
d'Ovidio et al.[20]			x	x					
El-Ghareeb et al.[28]									
El-Mongy et al.[29]				x	x			x	
Erpolat et al.[30]				x				x	
Fattah et al.[1]	x	x	x	x	x	x		x	(x)
Gade et al.[33]	x	x	x	x		x		x	x
Karaguzel et al.[32]			x	x		x		x	
Mahamid et al.[54]						x		x	
Marahatta et al.[61]	x			x				x	
Nassiri et al.[68]				x	x			x	
Ogrum et al.[69]				x				x	

Rehman et al.[74]	x		x	x	x	x		x	
Siddappa et al.[75]				x	x	x		x	
Siddappa et al.[76] (pediatric)				x	x	x		x	
Unal et al.[85]		x	x	x	x			x	
Yilmaz et al.[90]				x		x		x	

Abkürzungen: AI - Autoimmunerkrankungen, Chron./syst.-Erk. - Chronische/systemische Erkrankungen, Med. - Medikation, Photo-Th. – Phototherapie, SS – Schwangerschaft, Malig - Malignome

Aus Tabelle 21 (siehe Anhang) sind die zusätzlich durchgeführten Untersuchungen in den Studien, neben der Betrachtung des 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegels oder des Vitamin-D-Defizits bei Alopecia areata Patienten, ersichtlich. Die Tabelle zeigt vereinfacht, ob eine Untersuchung durchgeführt wurde und ob das Ergebnis eine signifikante (S) oder nicht-signifikante (NS) Assoziation zeigt. Wenn genaue Angaben zu dem p-Wert, der Korrelation oder anderen Ergebnissen dem Text zu entnehmen waren, so sind diese in der Tabelle aufgeführt. Es wurde untersucht, ob niedrigere Vitamin-D-Spiegel und vermehrtes Vorkommen von Vitamin-D-Mangel mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung, einer vermehrten Anzahl von Patches, einer längeren Erkrankungsdauer, zusätzlichen Nagelerkrankungen, einem erhöhten CRP und einem bestimmten Muster (Pattern) der AA einhergeht. Außerdem wurde untersucht, ob ein niedriger Vitamin-D-Spiegel vor allem im hohen Alter und bei einem Geschlecht bevorzugt vorkommt. Die angegebenen Werte in den Studien erwiesen sich als sehr heterogen, es werden unter anderem der Korrelationskoeffizient, die Odds Ratio, isoliert der p-Wert oder das Ergebnis des Chi-Quadrat-Test angegeben ohne vollständige Wertetabellen, sodass eine Umrechnung und spätere Auswertung nicht möglich waren. Besonders widersprüchlich sind die Ergebnisse der Untersuchung von Geschlecht und geringeren Vitamin-D-Leveln. So finden einige Studien signifikant niedrigere Spiegel bei den weiblichen Teilnehmern [29], andere bei den männlichen [23]. Am häufigsten wird in den Studien zusätzlich der Zusammenhang niedriger Vitamin-D-Spiegel zu einem höheren Schweregrad der AA untersucht, wobei viele Artikel eine signifikante negative Assoziation der zwei Variablen aufzeigen. Auffallend ist, dass häufiger konkrete Werte bei signifikanten Ergebnissen vorliegen, dagegen findet sich bei nicht signifikanten Ergebnissen oft nur eine Erwähnung im Text ohne Aufführung der Werte. Eine isolierte Auswertung der wenigen vorliegenden

Zahlenwerte kann bei diesen Voraussetzungen ein großes Maß an Verzerrung nach sich ziehen. In Hinsicht auf dieses als groß einzustufende Publikationsverzerrung wurde im Folgenden auf eine Analyse der zusätzlich erhobenen Daten verzichtet.

#### **4.1.2 Qualitätsbeurteilung nach der New Castle Ottawa Skala**

Um eine einheitliche standardisierte Beurteilung der Studien zu gewährleisten, wurden die 22 Studien nach der New Castle Ottawa Skala und Oxford Skala eingeteilt. Die Kriterien wurden bereits im Abschnitt „Material und Methoden“ aufgeführt. Bedeutend ist die Beurteilung, um das Ausmaß der Verzerrung (Bias) jeder Studie einschätzen zu können. Die verwendeten Informationen zur Bias-Bewertung sind dem Manual der Leitlinienerstellung der Cochrane Germany und AWMF zu entnehmen [103].

Für die Definition der Fälle gilt die klinische Diagnose „Alopecia areata“ als ausreichend gesichert. Ebenfalls als Definition der Kontrollen als genügend bewertet, gilt die Angabe „gesunde Kontrollen“, Teilnehmer, bei denen eine Alopecia areata ausgeschlossen wurde. Wurden in der Publikation die Patienten mit AA in einem ausgewählten Bezirk während einer konkret definierten Dauer untersucht, galten die Fälle als repräsentativ. Zu der Rekrutierung der Kontrollen fehlen oft die Angaben. Wurden Klinikmitarbeiter eingeschlossen, galt dies als repräsentativ, im Gegensatz zur Teilnahme anderer Patienten, da keine Informationen darüber vorlagen, aus welchen Gründen sie sich stationär oder ambulant im Krankenhaus zur Behandlung befanden. In der Rubrik „Vergleichbarkeit“ können 0-2 Sterne vergeben werden. Ein Stern wurde vergeben, wenn ein Matching der Fälle und Kontrollen von Geschlecht und Alter stattfand, einen weiteren Stern erhielten die Studien, welche die Matching-Kriterien um ein weiteres Merkmal ergänzten. Da das Teilnahmeverfahren eine klinische Untersuchung und eine Blutentnahme umfasste und kein Bedarf an einer weiteren Kontaktierung der Teilnehmer bestand, konnten alle Fälle und Kontrollen in die Studie eingeschlossen werden und alle Studien erhielten in der Rubrik „Non-Response-Rate“ einen Stern. Die identische und valide Erfassung der Daten wurde durch das identische Messverfahren des 25-Hydroxyvitamins im Blut in beiden Gruppen gewährleistet. So konnte in beiden Rubriken „valide Erfassung“ und „identische Erfassung“ ein Stern vergeben werden.

Alle eingeschlossenen Studien konnten mindestens fünf von neun Sternen erhalten, dies spricht für eine hohe Qualität der Studien und bietet eine gute Grundlage für die weitere Auswertung und die Verlässlichkeit der Ergebnisse. In der Mehrzahl der Fälle konnte keine maximale Punktzahl vergeben werden, aufgrund der auf Matching-Kriterien basierten „Vergleichbarkeit“ und der fehlenden Angabe zur Repräsentativität der Kontrollen. Die Studie von Cerman et al. [4] konnte als einzige neun von neun möglichen Sternen erreichen, so ergab

sich eine Gesamtverteilung von 4,5% mit fünf Sternen, 27,3% mit sechs Sternen, 31,8% mit sieben Sternen, 36,4% mit acht Sternen und 4,5% mit neun Sternen.

Da es sich bei allen Publikationen beim Studientyp um eine Fall-Kontroll-Studie handelt, wurden alle Studien dem Evidenzgrad „3b“ („Individual Case-Control Study“) mit dem Empfehlungsgrad B („consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies“) zugeordnet. Die Zuordnung zu den Evidenzleveln der Oxford Skala findet sich in der letzten Spalte der unten aufgeführten Tabelle.

**Tabelle 5: New Castle Ottawa Skala und Oxford Skala**

Studie	Def. Fälle	Fälle repräs.	KO repräs.	Def. KO	Vergleichbarkeit (0-2)	Val. Erf.	Ident. Erf.	NRR	Oxford-Skala-Level
Attawa et al.[10]	*	*		*		*	*	*	3b
Bakry et al.[11]	*	*		*	**	*	*	*	3b
Bhat et al.[14]	*	*		*	*	*	*	*	3b
Cerman et al.[4]	*	*	*	*	**	*	*	*	3b
Daroach et al. [22]	*			*	*	*	*	*	3b
Darwish et al.[23]	*			*	*	*	*	*	3b
d'Ovidio et al.[20]	*	*		*		*	*	*	3b
El-Ghareeb et al. [28]	*			*		*	*	*	3b
El-Mongy et al.[29]	*	*		*		*	*	*	3b
Erpolat et al.[30]	*	*		*		*	*	*	3b

Fattah et al.[1]	*	*		*	**	*	*	*	3b
Gade et al.[33]	*		*	*	*	*	*	*	3b
Karaguzel et al.[32]	*		*	*	*	*	*	*	3b
Mahamid et al.[54]	*	*		*	*	*	*	*	3b
Marahatta et al.[61]	*	*	*	*	*	*	*	*	3b
Nassiri et al.[68]	*	*	*	*		*	*	*	3b
Ogrum et al.[69]	*	*		*	**	*	*	*	3b
Rehman et al.[74]	*	*		*	*	*	*	*	3b
Siddappa et al.[75]	*	*		*	*	*	*	*	3b
Siddappa et al.[76] (pediatric)	*	*		*	*	*	*	*	3b
Unal et al.[85]	*	*		*	*	*	*	*	3b
Yilmaz et al.[90]	*	*		*		*	*	*	3b

Abkürzungen: Def. - Defintion, repräs. - repräsentativ, Val. Erf. – valide Erfassung, Ident. Erf. – identische Erfassung NRR – Non-Response Rate, KO - Kontrollen

## 4.2 Ergebnisse der Metaanalyse

Die Metaanalyse gliedert sich in drei Teile: die Analyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte mit Standardabweichung, die Analyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml und des Vitamin-D-Status <30 ng/ml. Diese werden in drei getrennten Abschnitten aus Gründen der Übersichtlichkeit strukturgleich beschrieben. Der Analyse aller Studien schließt sich eine identische Analyse der Studien nur erwachsener Teilnehmer und die Sensitivitätsanalyse an.

#### 4.2.1 Mittlere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte

In diesem Teil der Metaanalyse werden 18 Studien hinsichtlich der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte von Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen verglichen.

Für die mittlere Differenz (Gesamtschätzer) ergab sich ein Wert von 9,30 (95% KI: 6,92 bis 11,68) mit einem P-Wert <0,0001. So ergibt die Metaanalyse (n = 18 Studien), dass die Alopecia areata Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen einen um 9,30 ng/ml statistisch signifikant niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel aufweisen.

Aus der Analyse ging ein Cochran Q von 115,75 (df 17) mit einem dazugehörigen p-Wert von <0,0001 hervor, er zeigt eine statistisch signifikante Heterogenität der Effekte zwischen den Studien. Ein weiteres Maß zur Erfassung der Heterogenität  $I^2$  betrug 85,3% (95% KI: 78,2% bis 89,3%) und zeigt, dass die Variabilität der Ergebnisse auf Differenzen in den Studien zurückzuführen ist und nicht auf Zufallsschwankungen [104]. Die berechneten Werte zum Maß der Heterogenität sprechen für die Verwendung des Modells für gemischte Effekte.

Zur Abschätzung des Risikos der Publikationsverzerrung (Bias) erfolgte eine Berechnung des Egger-Tests. Das Ergebnis des Egger-Tests ergab einen p-Wert von 0,797. Der p-Wert war laut Berechnung > 0,05 und galt sonst als nicht statistisch signifikant, woraus zu schlussfolgern ist, dass kein Hinweis auf eine Publikationsverzerrung in der Analyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte vorliegt.

Tabelle 6 zeigt die extrahierten Daten aus den Studien, wie die Anzahl der Fälle (AA) und der Kontrollen (KO), deren mittlere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel (MW), deren Standardabweichung (SD) und der angegebene p-Wert. Aus diesen Variablen wurden die mittlere Differenz (MW(KO)-MW(AA)) sowie die Standardfehler (SE) der Mittelwerte und der mittleren Differenz berechnet. Der Standardfehler der mittleren Differenz ist Tabelle 7 zu entnehmen, eine Übersicht zu den Standardfehlern der AA Patienten und der Kontrollen findet sich im Anhang (Tabelle 22). Tabelle 7 zeigt zudem die Ergebnisse der Konfidenzintervalle und weiter die Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten.

**Tabelle 6: Extrahiere Werte aus den Studien**

Name	N AA	N KO	AA Vit-D- MW (ng/ml)	AA SD	KO Vit-D- MW (ng/ml)	KO SD	p- Wert	Mittlere Differenz
Attawa et al.[10]	23	23	14,13	8,72	22,43	10,94	0,01	8,3
Bakry et al.[11]	60	60	17,6	6,4	26,4	6,8	0,00 1	8,8

Bhat et al.[14]	50	35	16,6	5,9	25,49	1,02	0,00 1	8,89
Cerman et al.[4]	86	58	11,84	6,18	23,57	9,03	0,00 1	11,73
Daroach et al. [22]	30	30	7,65	4,5	15,8	11,47		8,15
Darwish et al.[23]	30	20	7,52	6,24	31,7	12,29	0,00 1	24,18
El-Ghareeb et al.[28]	20	20	22,25	7,45	34,78	11,59	0,00 1	12,43
El-Mongy et al.[29]	70	70	26,4	13,2	33,6	22,4	0,02 3	7,2
Fattah et al.[1]	30	30	18,4	3,39	45,2	20,5	0,00 1	26,8
Gade et al.[33]	45	45	17,86	5,83	30,65	6,21	0,00 01	12,79
Karaguzel et al.[32]	30	30	25,3	19,4	21,3	12,5	0,05	-4
Mahamid et al.[54]	23	20	11,32	10,18	21,55	13,62	<0,0 5	10,23
Marahatta et al.[61]	30	30	21,22	25,44	30,9	11,13	0,06	9,68
Rehman et al.[74]	135	135	22,87	10,03	27,34	10,54	0,00 04	4,47
Siddappa et al.[75]	100	100	18,9	8,32	28,21	18,32	0,00 1	9,31
Siddappa et al.[76] (pediatric)	30	30	17,21	6,57	25,03	13,84	0,05	7,82
Unal et al.[85]	20	34	15,47	7,66	11,09	10,53	0,08 4	-4,38
Yilmaz et al.[90]	42	42	13,2	7,2	20,4	8,4	0,00 1	7,2

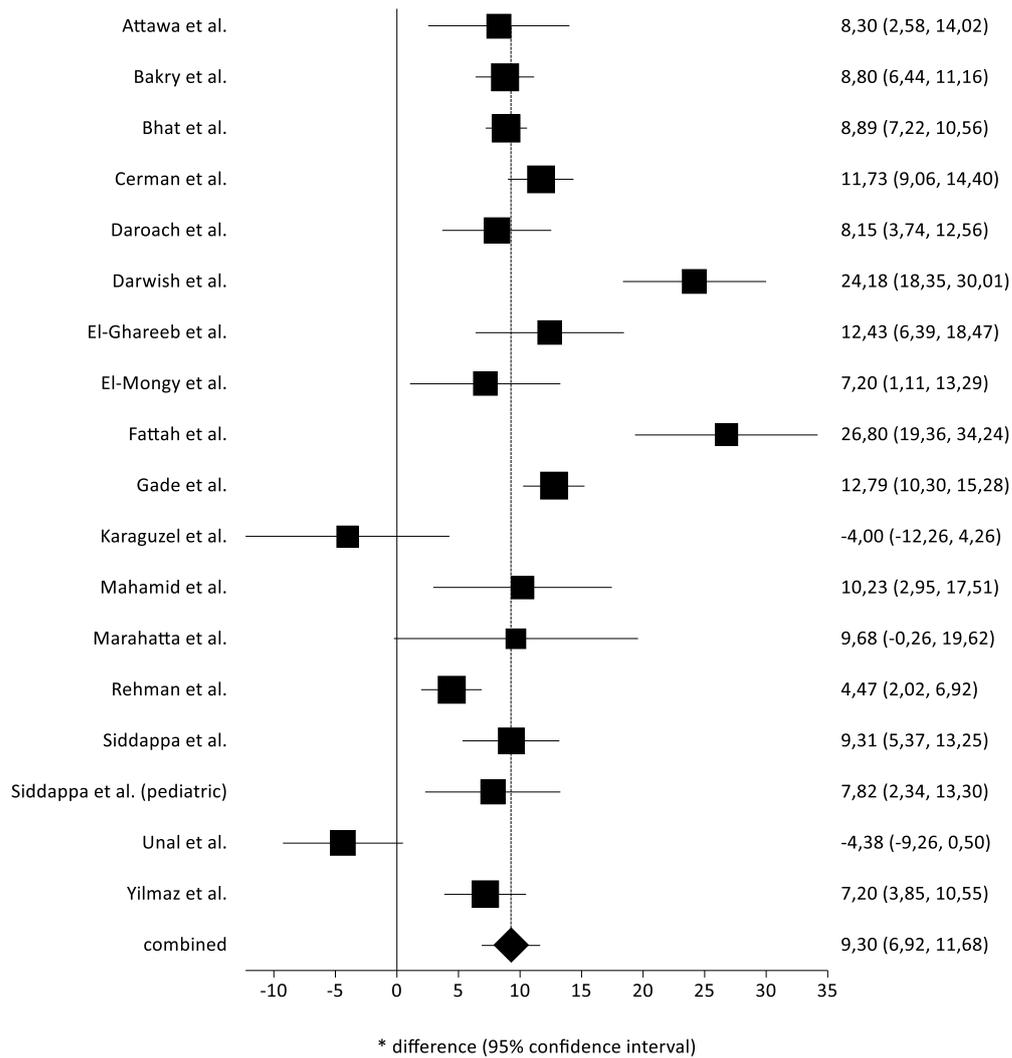
Abkürzungen: KO - Kontrollen, Vit-D-MW - Vitamin-D-Mittelwert, SD - Standardabweichung, N - Anzahl, AA - Alopecia areata,

**Tabelle 7: Übersicht über mittlere Differenz, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

Nummer	Studie	Mittlere Differenz	SE	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Attawa et al.[10]	8,3	2,92	2,58 bis 14,02	5,18
2	Bakry et al. [11]	8,8	1,21	6,44 bis 11,16	6,89
3	Bhat et al. [14]	8,89	0,85	7,22 bis 10,56	7,13
4	Cerman et al.[4]	11,73	1,36	9,06 bis 14,40	6,76
5	Daroach et al.[22]	8,15	2,25	3,74 bis 12,56	5,89
6	Darwish et al.[23]	24,18	2,97	18,35 bis 30,01	5,12
7	El-Ghareeb et al.[28]	12,43	3,08	6,39 bis 18,47	5,00
8	El-Mongy et al.[29]	7,2	3,11	1,11 bis 13,29	4,98
9	Fattah et al.[1]	26,8	3,79	19,36 bis 34,24	4,29
10	Gade et al.[33]	12,79	1,27	10,30 bis 15,28	6,84
11	Karaguzel et al.[32]	-4	4,21	-12,26 bis 4,26	3,91
12	Mahamid et al.[54]	10,23	3,71	2,95 bis 17,51	4,37
13	Marahatta et al.[61]	9,68	5,07	-0,26 bis 19,62	3,23
14	Rehman et al.[74]	4,47	1,25	2,02 bis 6,92	6,85
15	Siddappa et al.[75]	9,31	2,01	5,37 bis 13,25	6,14
16	Siddappa et al. (pediatric)[76]	7,82	2,80	2,34 bis 13,30	5,31
17	Unal et al.[85]	-4,38	2,49	-9,26 bis 0,50	5,64
18	Yilmaz et al.[90]	7,2	1,71	3,85 bis 10,55	6,45

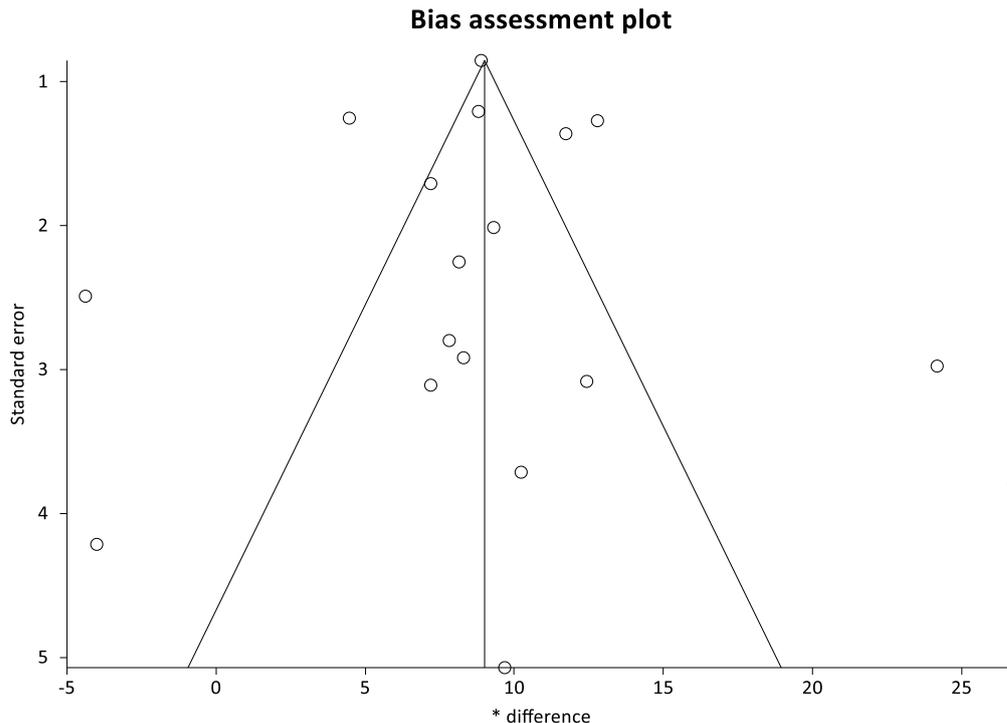
Abkürzungen: KI - Konfidenzintervall, SE - Standardfehler

Summary meta-analysis plot [random effects]



**Abbildung 3: Metaanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte (Darstellung als Forest-Plot)**

In diesem Teil der Metaanalyse werden 18 Studien hinsichtlich der mittleren Differenz der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte (in ng/ml) von Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen verglichen. Hier findet das Modell mit gemischten Effekten Anwendung. Aus der Abbildung sind rechts die einzelnen Ergebnisse der Studien als mittlere Differenz und 95%-Konfidenzintervall ersichtlich. Dem Forest-Plot lässt sich entnehmen, dass die Alopecia areata Patienten einen um 9,30 ng/ml niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert im Vergleich zu den gesunden Kontrollen aufweisen. Das 95%-Konfidenzintervall von 6,92 bis 11,68 spricht für eine statistische Signifikanz.



**Abbildung 4: Funnel-Plot zur Metaanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte**

Für die Metaanalyse (n = 18 Studien) der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen findet sich hier eine graphische Darstellung der Publikationsverzerrung. Auf der X-Achse ist das Ergebnis der Metaanalyse zu sehen (mittlere Differenz: 9,30 ng/ml) und auf der Y-Achse finden sich die Standardfehler. Jede Studie ist hier als Punkt abgebildet und wird mit ihrer mittleren Differenz (in ng/ml) gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Aus dem Funnel-Plot lässt sich eine symmetrische Verteilung der Studien ablesen. So kann der Funnel-Plot keine Hinweise auf eine Publikationsverzerrung geben.

#### 4.2.2 Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml

Es schließt sich eine vergleichbare Analyse und Auflistung von Ergebnissen zum Vitamin-D-Status <20 ng/ml an. In diese Metaanalyse wurden zwölf Studien eingeschlossen und untersucht wurde das Vorkommen eines Vitamin-D-Status <20 ng/ml in der Gruppe der AA Patienten und der Kontrollen. Die „gepoolte“ Odds Ratio (Gesamtschätzer) betrug 4,15 (95% KI: 2,16 bis 7,98) mit einem p-Wert von <0,0001. Die Resultate werden im folgenden Forest-Plot graphisch dargestellt. Aus dem Ergebnis der Metaanalyse (n = 12 Studien) lässt sich ableiten, dass Alopecia areata Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen statistisch

signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <20 ng/ml aufweisen.

Weitere Analysen zur Kompatibilität der Studien und deren Heterogenität ergaben einen p-Wert von <0,0001 (Cochran Q Wert 64,49 (df 11)) sowie ein I<sup>2</sup> von 82,9% (95% KI: 70,5% bis 88,7%). Die Ergebnisse sprechen für ein hohes Maß an Heterogenität der Effekte zwischen den Studien, sodass das Modell mit gemischten Effekte Verwendung fand.

Die Analyse zur Verzerrung ergab über den Egger-Test einen p-Wert von 0,1488. Es resultiert kein Hinweis auf eine als signifikant einzustufende Verzerrung in der Analyse zum Vitamin-D-Status <20 ng/ml. Abbildung 6 führt eine graphische Darstellung der Bias als Funnel-Plot auf.

In Tabelle 8 sind die extrahierte Daten aus den verwendeten Studien aufgelistet: die Fallzahlen getrennt nach Geschlecht, jeweils die prozentuale Angabe (%AA und %KO) und absolute Zahl der Fälle (N(AA)) und Kontrollen (N(KO)) mit einem Vitamin-D-Level <20 ng/ml und > 20 ng/ml.

**Tabelle 8: Übersicht extrahierte Daten aus den Studien**

Name	AA m	AA fem	KO m	KO fem	N AA <20	%AA <20	N AA >20	%AA >20	N KO <20	%KO <20	N KO >20	%KO >20
Bakry et al.[11]	36	24	28	32	50	83,3 0%	10	16,7 0%	14	23,30 %	46	76,70 %
Cerman et al.[4]	56	30	34	24	78	91%	8	9%	19	33%	39	67%
Daroach et al. [22]	11	19	16	14	29	97%	1	3%	22	73%	8	27%
d'Ovidio et al.[20]	45	111	18	130	66	42,4 0%	90	57,6 0%	44	29,50 %	104	70,50 %
Erpolat et al.[30]	26	15	18	14	35	85,3 0%	6	14,7 0%	30	93,80 %	2	6,20%
Fattah et al.[1]	18	12	18	12	28, 5	93,3 0%	2,5	6,70 %	0,5	0%	30,5	100%
Karaguzel et al.[32]	10	20	10	20	15	50%	15	50%	16	53%	14	47%
Mahamid et al.[56]	14	9	13	7	16	69,5 0%	7	30,5 0%	5	25%	15	75%
Marahatta et al.[61]	16	14	15	15	25	83,3 %	5	16,7 %	16	53%	14	47%

Rehman et al.[74]	91	44	91	44	51	37,7 8%	84	62,2 2%	32	23,70 %	103	76,30 %
Siddappa et al.[75]	72	28	58	42	64	64%	36	36%	38	38%	62	62%
Siddappa et al.[76] (pediatric)	18	12	16	14	22	73,3 %	8	26,7 %	14	47%	16	53%

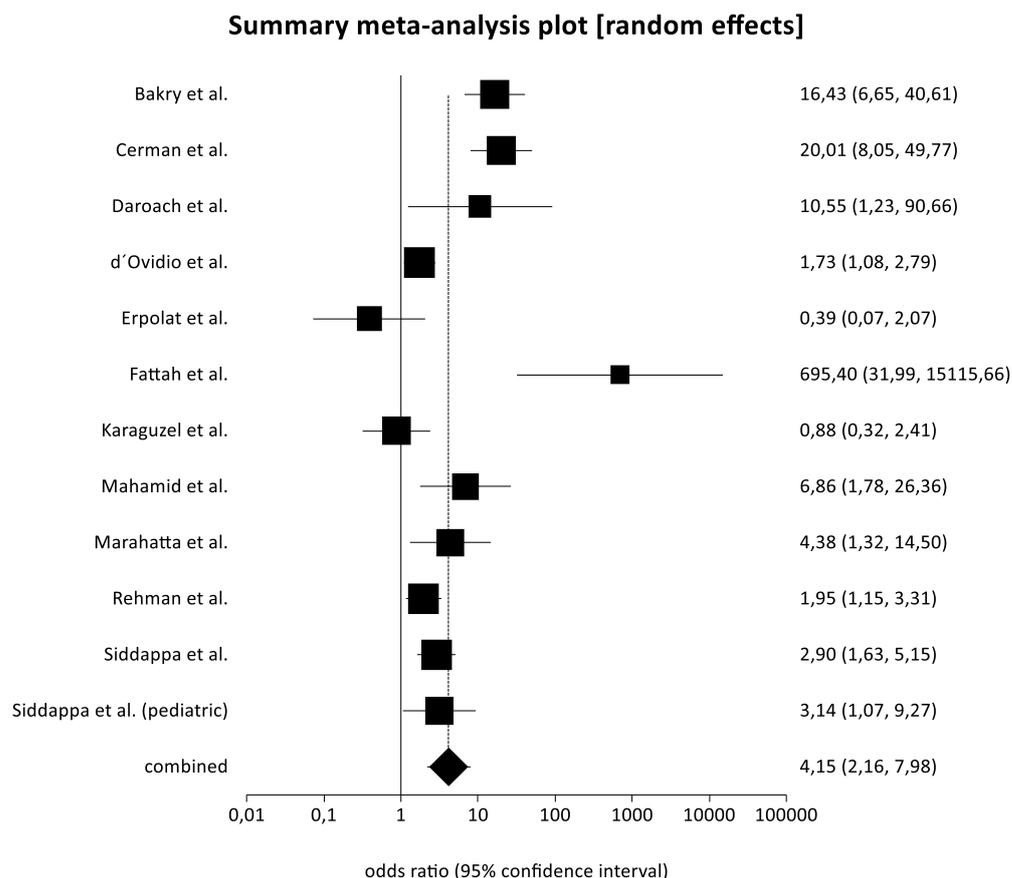
Abkürzungen: AA - Alopecia areata, KO - Kontrollen, % - Prozentualer Anteil, N – Anzahl, fem – female (weiblich), m – male (männlich)

**Tabelle 9: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

Nummer	Studie	Odds Ratio	Standardfehler	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Bakry et al.[11]	16,43	0,46	6,65 bis 40,61	9,46
2	Cerman et al.[4]	20,01	0,46	8,05 bis 49,77	9,44
3	Daroach et al. [22]	10,55	1,10	1,23 bis 90,66	5,13
4	d'Ovidio et al.[20]	1,73	0,24	1,08 bis 2,79	10,90
5	Erpolat et al.[30]	0,39	0,85	0,07 bis 2,07	6,57
6	Fattah et al.[1]	695,4	1,57	31,99 bis 15.115,66	3,24
7	Karaguzel et al. [32]	0,88	0,52	0,32 bis 2,41	9,04
8	Mahamid et al.[56]	6,86	0,69	1,78 bis 26,36	7,75
9	Marahatta et al.[61]	4,38	0,61	1,32 bis 14,50	8,32
10	Rehman et al.[74]	1,95	0,27	1,15 bis 3,31	10,75
11	Siddappa et al.[75]	2,90	0,29	1,63 bis 5,15	10,61

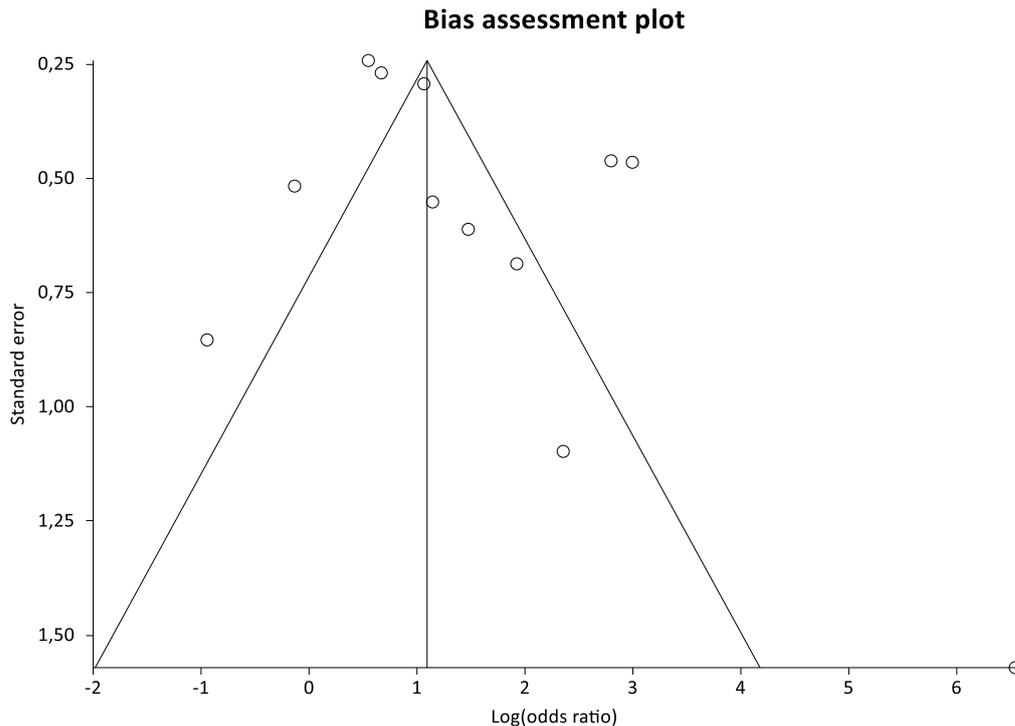
12	Siddappa et al. [76] (pediatric)	3,14	0,55	1,07 bis 9,27	8,78
----	-------------------------------------	------	------	---------------	------

Abkürzungen: KI – Konfidenzintervall



**Abbildung 5: Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml (Darstellung als Forest-Plot)**

In diesem Teil der Metaanalyse wurden 12 Studien untersucht. Verglichen wurden Alopecia areata Patienten und gesunde Kontrollen hinsichtlich des Vorkommens eines Vitamin-D-Status <20 ng/ml (als Odds Ratio). Es wurde das Modell mit gemischten Effekten verwendet. Aus der Metaanalyse ergab sich eine Odds Ratio von 4,15 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 2,16 bis 7,98. Hieraus lässt sich ableiten, dass Alopecia areata Patienten statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <20 ng/ml aufweisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen.



**Abbildung 6: Funnel-Plot zur Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml**

Auf der X-Achse des Funnel-Plots wird das Ergebnis der Metaanalyse ( $n = 12$  Studien) des Vitamin-D-Status <20 ng/ml als Log Odds Ratio abgebildet und auf der Y-Achse finden sich die Standardfehler. Jeder Studie wird als Punkt markiert und ihre Log Odds Ratio gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Die symmetrische Verteilung der Studien spricht gegen eine Publikationsverzerrung in der Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml.

#### 4.2.3 Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml

Es folgt eine analoge Analyse des Vorkommens eines Vitamin-D-Status <30 ng/ml in beiden Gruppen. In diese Analyse wurden acht Studien eingeschlossen, wobei vier Publikationen auch in die Analyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml gingen. Die „gepoolte“ Odds Ratio lag bei 2,65 (95% KI: 1,03 bis 6,77) mit einem p-Wert von 0,0424. So lässt sich für die Metaanalyse ( $n = 8$  Studien) zum Vitamin-D-Status <30 ng/ml sagen, dass Alopecia areata Patienten statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <30 ng/ml aufweisen im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv. Abbildung 7 zeigt den dazugehörigen Forest-Plot zur Veranschaulichung der Ergebnisse.

Alle Analysen und Bestimmungen statistisch relevanter Werte wurden auch hier durchgeführt. Die Untersuchung zur Heterogenität der Studien ergab einen p-Wert von 0,0007 (Cochran Q Wert 25,12 (df 7)) und ein Ergebnis des  $I^2$  von 72,1% (95% KI: 28,4% bis 84,7%). Die große

Heterogenität der Effekte zwischen den Studien führte auch hier zu einer Verwendung des Modells mit gemischten Effekten.

Die Resultate der Analyse zur Verzerrung (Bias) ergaben über den Egger-Test einen p-Wert von 0,6813. Die p-Werte >0,05 sprechen für keine signifikante Publikationsverzerrung in dieser Untersuchung zum Vitamin-D-Status <30 ng/ml.

Die extrahierten Daten zu prozentualem Anteil und absoluter Anzahl an Teilnehmern mit Vitamin-D-Status <30 ng/ml sind in Tabelle 10 aufgeführt. In Tabelle 11 sind die parallel berechneten Angaben der Odds Ratio, des Standardfehlers und der Konfidenzintervalle sowie die Gewichtungen einzelner Studien im Modell mit gemischten Effekten.

**Tabelle 10: Extrahierte Daten aus den Publikationen**

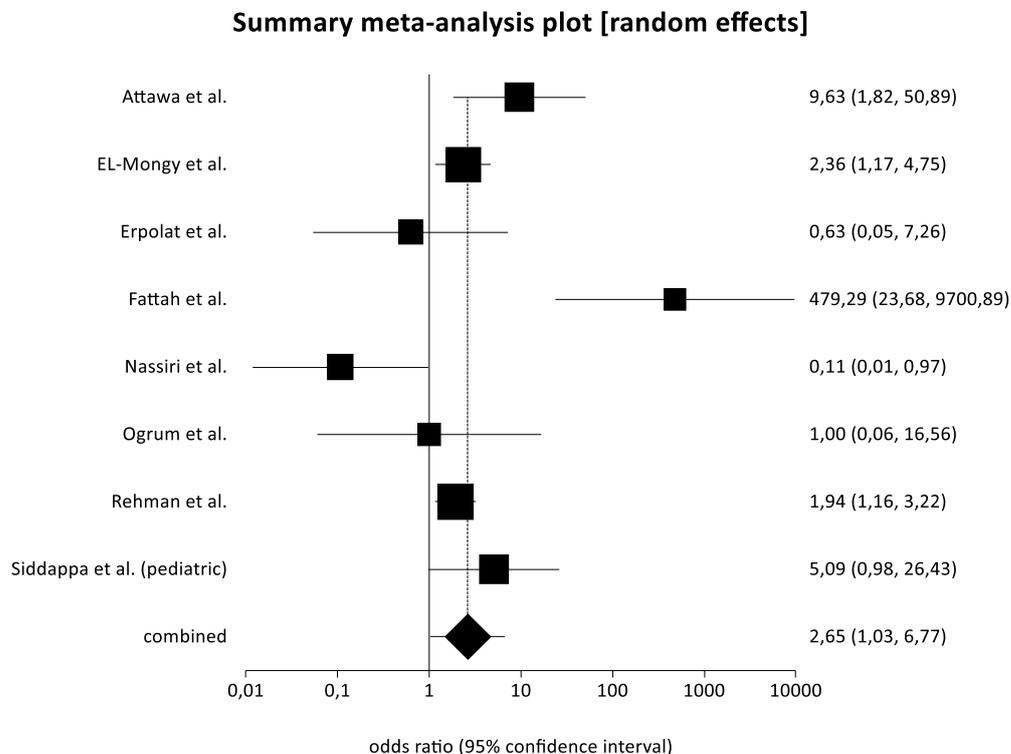
Studie	AA m	AA fem	KO m	KO fem	N AA <30	%AA <30	N AA >30	%AA >30	N KO <30	%KO <30	N KO >30	%KO >30
Attawa et al.[10]	15	8	14	9	21	91,3 0%	2	8,70 %	12	52,2 0%	11	47,8 0%
EL-Mongy et al.[29]	37	33	44	26	50	71,4 0%	20	28,6 0%	36	51,4 0%	34	48,6 0%
Erpolat et al.[30]	26	15	18	14	39	95,1 0%	2	4,90 %	31	96,9 0%	1	3,10 %
Fattah et al.[1]	18	12	18	12	30,5	100 %	0,5	0%	3,5	10%	27,5	90%
Nassiri et al.[68]	19	9	16	28	23	81,1 0%	5	17,9 0%	43	97,7 0%	1	2,30 %
Ogrum et al.[69]	19	21	19	21	39	97,5 0%	1	2,50 %	39	97,5 0%	1	2,50 %
Rehman et al.[74]	91	44	91	44	98	73%	37	27%	78	58%	57	42%
Siddappa et al.[76] (pediatric)	18	12	16	14	28	93%	2	7%	22	73%	8	27%

Abkürzungen: AA - Alopecia areata, KO – Kontrolle, % - Prozentualer Anteil, N – Anzahl, fem – female (weiblich), m – male (männlich)

**Tabelle 11: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten.**

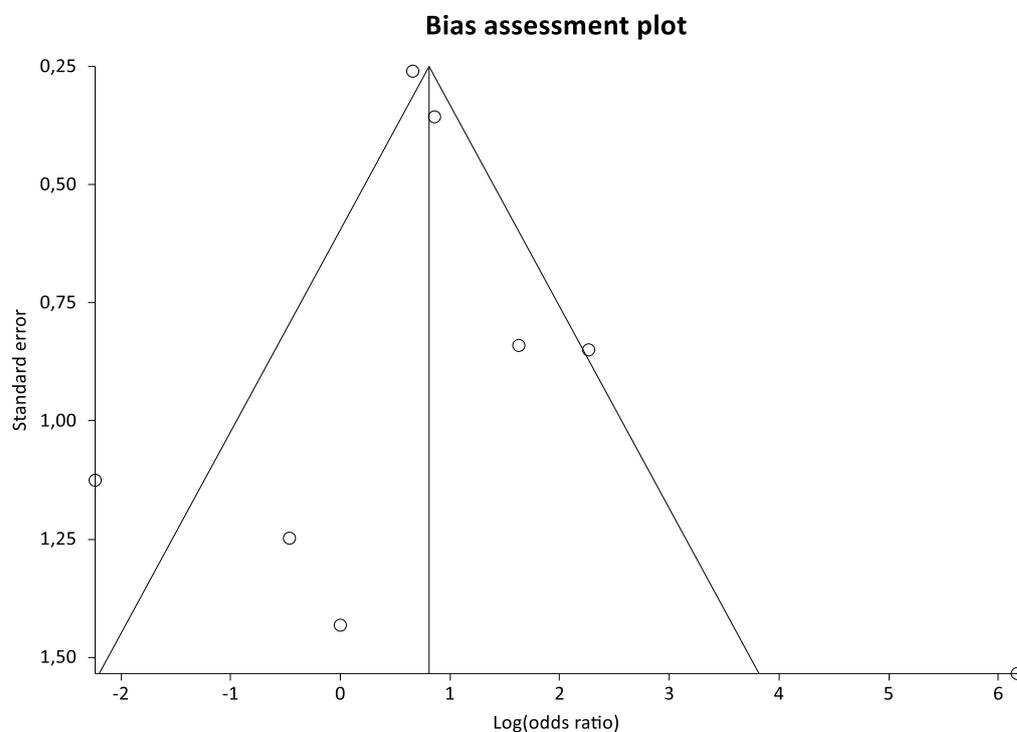
Nummer	Studie	Odds Ratio	SE	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Attawa et al.[10]	9,63	0,85	1,82 bis 50,89	13,08
2	EL-Mongy et al.[29]	2,36	0,36	1,17 bis 4,75	19,78
3	Erpolat et al.[30]	0,63	1,25	0,05 bis 7,26	8,87
4	Fattah et al.[1]	479,29	1,53	23,68 bis 9.700,89	6,78
5	Nassiri et al.[68]	0,11	1,13	0,01 bis 0,97	9,99
6	Ogrum et al.[69]	1	1,43	0,06 bis 16,56	7,45
7	Rehman et al. [74]	1,94	0,26	1,16 bis 3,22	20,85
8	Siddappa et al. [76](pediatric)	5,09	0,84	0,98 bis 26,43	13,20

Abkürzungen: SE - Standardfehler, KI - Konfidenzintervall



**Abbildung 7: Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml (Darstellung als Forest-Plot)**

In diesem Teil der Metaanalyse wurden 8 Studien hinsichtlich des Vorkommens eines Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen verglichen. Verwendung fand hier das Modell mit gemischten Effekten. Das Ergebnis jeder Studie findet sich rechts in der Abbildung als Odds Ratio und Konfidenzintervall. Als Gesamtschätzer lässt sich aus dem Forest-Plot eine Odds Ratio von 2,65 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,03 bis 6,77 ablesen. Dementsprechend ist aus diesem Teil der Metaanalyse zu entnehmen, dass Alopecia areata Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml aufweisen.



**Abbildung 8: Funnel-Plot zur Metaanalyse des Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml**

Auch für die Metaanalyse ( $n = 8$  Studien) des Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen findet sich ein Funnel-Plot zur graphischen Darstellung der Publikationsverzerrung. Auf der X-Achse findet sich das Ergebnis der Metaanalyse als Log Odds Ratio und auf der Y-Achse die Standardfehler. Jeder Studie wird als Punkt markiert und mit ihrem Ergebnis als Log Odds Ratio gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Die symmetrische Verteilung der Studien im Funnel-Plot gibt keinen Hinweis auf eine Publikationsverzerrung.

### **4.3 Sensitivitätsanalyse**

Bei der Publikation von Abdel Fattah et al. [1] handelt es um eine Studie mit geringer Teilnehmerzahl, eingeschlossen wurden 30 Alopecia areata Patienten und 30 Kontrollen. Alle Patienten dieser Untersuchung weisen einen 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert  $<30$  ng/ml auf und auch 28 der Patienten zeigen einen 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert  $<20$  ng/ml. In der Kontrollgruppe dagegen haben 27 von 30 einen 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert  $>30$  ng/ml und alle Kontrollen weisen einen 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert  $>20$  ng/ml auf. Diese extremen Ergebnisse führen zu stark abweichenden Werten der Odds Ratio, des Konfidenzintervalls und der mittleren Differenz (Analyse Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml: 695,4 (OR), Analyse Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml: 479,29 (OR), Analyse mittlere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte 26,8 (Mittlere Differenz). Eine Sensitivitätsanalyse ist an dieser Stelle notwendig, um die Auswirkungen dieser abweichenden Studienergebnisse auf das Gesamtergebnis beurteilen zu können.

#### **4.3.1 Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte**

Aufgrund stark abweichender Werte der Studie von Abdel Fattah et al. [1] ist eine Sensitivitätsanalyse erforderlich. Hierbei handelt es sich um eine Wiederholung der Metaanalyse mit identischem Aufbau nach Ausschluss der auffälligen Studie.

Das Ergebnis der Untersuchung erbrachte als Gesamtschätzer eine mittlere Differenz von 8,53 (95% KI: 6,30 bis 10,76) mit einem p-Wert von  $<0,0001$ . So weisen zufolge der Sensitivitätsanalyse ( $n = 17$  Studien) die Alopecia areata Patienten einen 8,53 ng/ml statistisch signifikant niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel als die gesunden Kontrollen auf.

Die Analyse ergab als Maß der Heterogenität einen Cochran Q-Wert von 93,49 ( $df=16$ ) mit einem dazugehörigen p-Wert von  $<0,0001$  und ein  $I^2$  von 82,9% (95% KI 73,4% bis 87,9%). Die erfasste statistisch signifikante Heterogenität legt die Verwendung des Modells mit gemischten Effekten nahe.

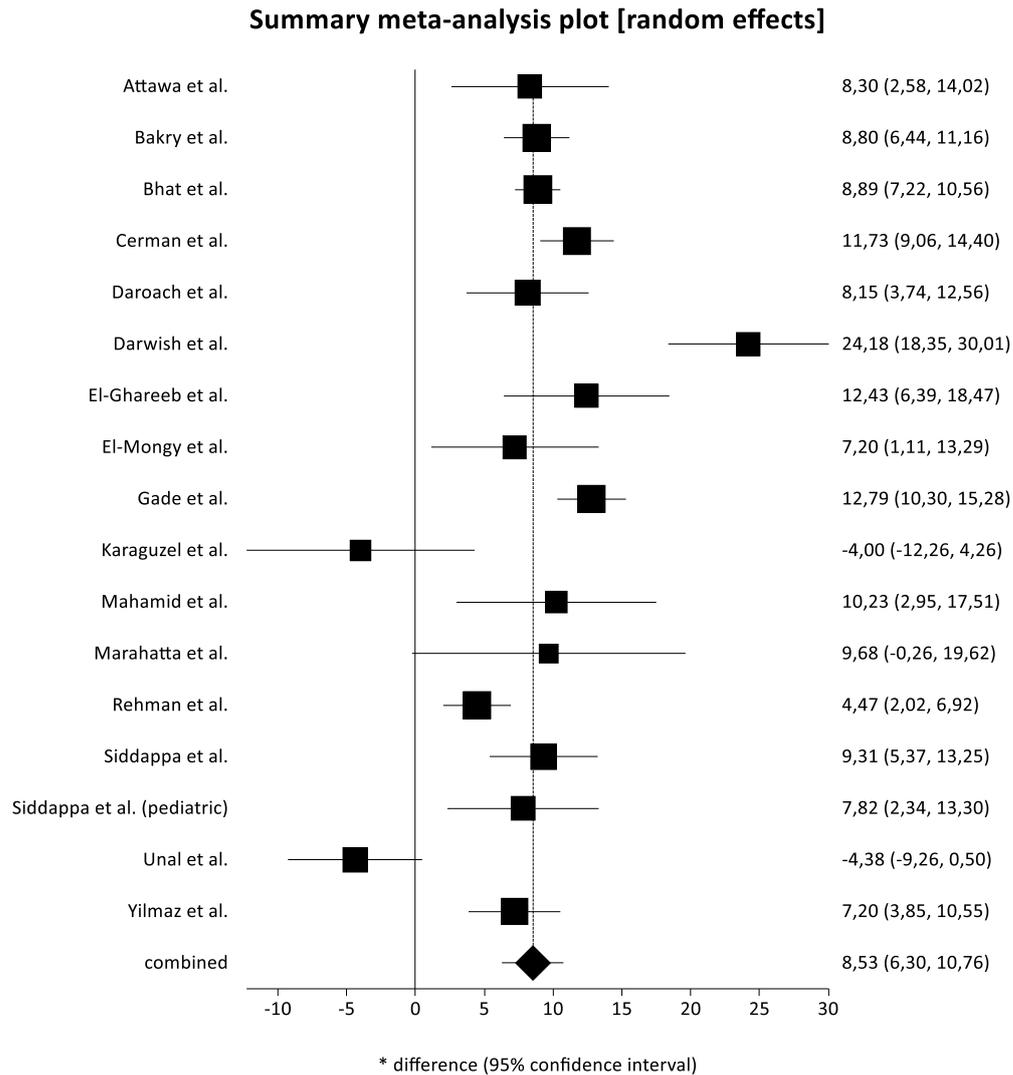
Die Analyse zeigte über den Egger-Test mit einem p-Wert von 0,7724 keinen Anhalt für eine statistisch signifikante Publikationsverzerrung.

Zur Übersicht findet sich auch zu der Sensitivitätsanalyse eine graphische Darstellung der Ergebnisse mittels Forest-Plot und Funnel-Plot. Die Ergebnisse der mittleren Differenz, des Standardfehlers, des 95% Konfidenzintervalls und auch der Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten lassen sich Tabelle 12 entnehmen.

**Tabelle 12: Übersicht über die mittlere Differenz, die Standardfehler, die Konfidenzintervalle und die Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

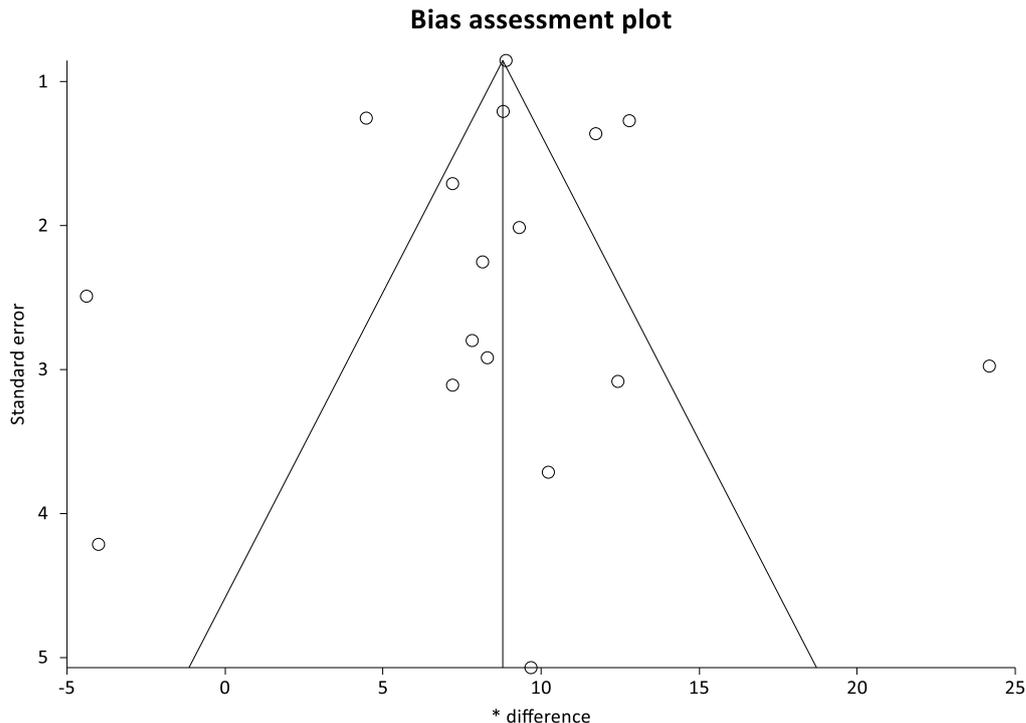
Nummer	Studie	Mittlere Differenz	SE	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Attawa et al.[10]	8,3	2,92	2,58 bis 14,02	5,29
2	Bakry et al. [11]	8,8	1,21	6,44 bis 11,16	7,44
3	Bhat et al. [14]	8,89	0,85	7,22 bis 10,56	7,77
4	Cerman et al.[4]	11,73	1,36	9,06 bis 14,40	7,28
5	Daroach et al.[22]	8,15	2,25	3,74 bis 12,56	6,16
6	Darwish et al.[23]	24,18	2,97	18,35 bis 30,01	5,22
7	El-Ghareeb et al.[28]	12,43	3,08	6,39 bis 18,47	5,09
8	El-Mongy et al.[29]	7,2	3,11	1,11 bis 13,29	5,05
9	Gade et al.[33]	12,79	1,27	10,30 bis 15,28	7,37
10	Karaguzel et al.[32]	-4	4,21	-12,26 bis 4,26	3,84
11	Mahamid et al.[54]	10,23	3,71	2,95 bis 17,51	4,35
12	Marahatta et al.[61]	9,68	5,07	-0,26 bis 19,62	3,11
13	Rehman et al.[74]	4,47	1,25	2,02 bis 6,92	7,39
14	Siddappa et al.[75]	9,31	2,01	5,37 bis 13,25	6,47
15	Siddappa et al. (pediatric)[76]	7,82	2,80	2,34 bis 13,30	5,45
16	Unal et al.[85]	-4,38	2,49	-9,26 bis 0,50	5,84
17	Yilmaz et al.[90]	7,2	1,71	3,85 bis 10,55	6,87

Abkürzungen: SE – Standardfehler, KI - Konfidenzintervall



**Abbildung 9: Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte (Darstellung als Forest-Plot)**

Bei der Sensitivitätsanalyse handelt es sich um eine Wiederholung der Metaanalyse nach Ausschluss der Studie von Abdel Fattah et al. [1], welche stark abweichende Ergebnisse aufwies. In der Sensitivitätsanalyse (n = 17 Studien) wurden die mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel von Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen verglichen. Verwendung findet das Modell mit gemischten Effekten. Für jede Studie ist ihr Ergebnis als mittlere Differenz (in ng/ml) mit 95%-Konfidenzintervall abgebildet. Aus dem Forest-Plot lässt sich ein Gesamtschätzer von 8,53 ng/ml ablesen mit einem 95%-Konfidenzintervall von 6,30 bis 10,76. So weisen laut der Sensitivitätsanalyse die Alopecia areata Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen einen 8,53 ng/ml statistisch signifikant niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert auf.



**Abbildung 10: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte**

Auch für die Sensitivitätsanalyse (n = 17 Studien) zu den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegeln von Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen findet sich eine graphische Darstellung der Publikationsverzerrung. Auf der X-Achse findet sich das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse als mittlere Differenz (8,53 ng/ml) und auf der Y-Achse finden sich die Standardfehler. Jede Studie ist mit ihrer mittleren Differenz gegen ihren Standardfehler aufgetragen und als Punkt markiert. Der Funnel-Plot zeigt eine symmetrische Verteilung der Studien und liefert so keinen Hinweis auf eine Publikationsverzerrung.

#### 4.3.2 Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml

Entsprechend schließt sich hier eine Sensitivitätsanalyse zu dem Vorkommen eines Vitamin-D-Status <20 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen an. Es handelt sich um eine Metaanalyse identischen Aufbaus nach Ausschluss der stark abweichenden Studie von Abdel Fattah et al. [1]. Es ergab sich eine „gepoolte“ Odds Ratio von 3,49 (95% KI: 1,90 bis 6,42) mit einem p-Wert von <0,0001. Dementsprechend haben die Alopecia areata Patienten laut der Sensitivitätsanalyse (n = 11 Studien) signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <20 ng/ml im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv.

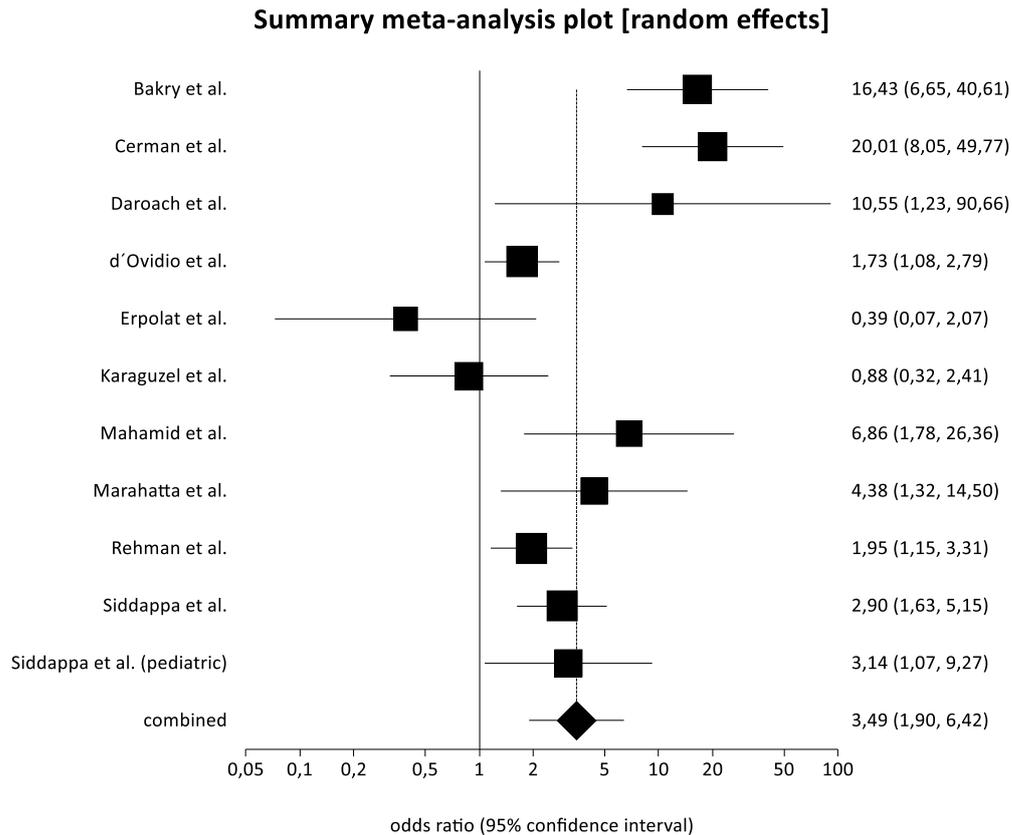
Die Untersuchung der Heterogenität ergab einen Cochran Q von 52,39 (df=10) mit einem p-Wert von <0,0001 und ein I<sup>2</sup> von 80,9% (95% KI 64,6% bis 87,8%). Die Feststellung einer statistisch signifikanten Heterogenität in den Effekten zwischen den Studien spricht für eine Verwendung des Modells mit gemischten Effekten.

Über den Egger-Test ließ sich ein p-Wert von 0,3765 feststellen. Der p-Wert >0,05 spricht für keine statistisch signifikante Publikationsverzerrung in der Analyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der Studie.

**Tabelle 13: Übersicht über die Odds Ratio, die Standardfehler, die Konfidenzintervalle und die Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

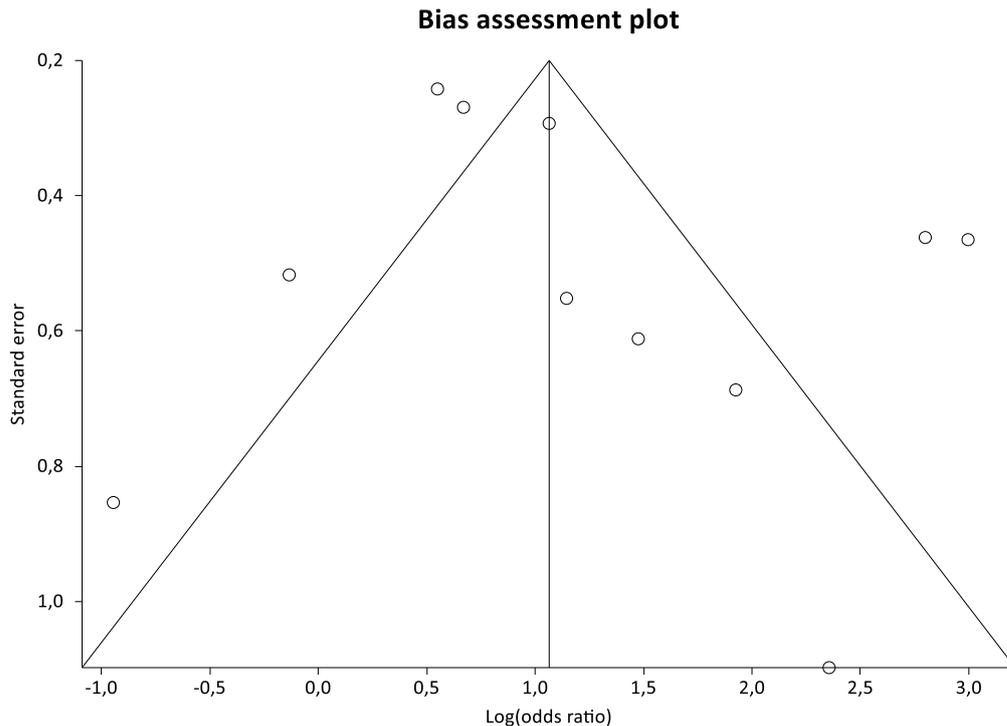
Nummer	Studie	Odds Ratio	Standardfehler	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Bakry et al.[11]	16,43	0,46	6,65 bis 40,61	9,84
2	Cerman et al.[4]	20,01	0,46	8,05 bis 49,77	9,81
3	Daroach et al. [22]	10,55	1,10	1,23 bis 90,66	4,89
4	d'Ovidio et al.[20]	1,73	0,24	1,08 bis 2,79	11,68
5	Erpolat et al.[30]	0,39	0,85	0,07 bis 2,07	6,45
6	Karaguzel et al. [32]	0,88	0,52	0,32 bis 2,41	9,32
7	Mahamid et al.[56]	6,86	0,69	1,78 bis 26,36	7,78
8	Marahatta et al.[61]	4,38	0,61	1,32 bis 14,50	8,45
9	Rehman et al.[74]	1,95	0,27	1,15 bis 3,31	11,48
10	Siddappa et al.[75]	2,90	0,29	1,63 bis 5,15	11,30
11	Siddappa et al. [76] (pediatric)	3,14	0,55	1,07 bis 9,27	9,00

Abkürzungen: KI – Konfidenzintervall, SE - Standardfehler



**Abbildung 11: Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml (Darstellung als Forest-Plot)**

Bei der Sensitivitätsanalyse handelt es sich um eine Wiederholung der Metaanalyse nach Ausschluss der Studie von Abdel Fattah et al. [1], welche sehr auffällige Ergebnisse aufwies. In diesem Teil der Sensitivitätsanalyse (n = 11 Studien) wird das Vorkommen eines Vitamin-D-Status <20 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen untersucht. Es fand das Modell mit gemischten Effekten Verwendung. Für alle Studien ist ihr Ergebnis als Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall rechts in der Abbildung aufgeführt. Aus dem Forest-Plot lässt sich eine „gepoolte“ Odds Ratio (Gesamtschätzer) von 3,49 (95%-KI: 1,90 bis 6,42) entnehmen. So zeigt die Sensitivitätsanalyse, dass Alopecia areata Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <20 ng/ml aufweisen.



**Abbildung 12: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml**

Die Sensitivitätsanalyse ist eine Wiederholung der Metaanalyse nach Ausschluss einer Studie mit stark abweichenden Ergebnissen (Abdel Fattah et al. [1]). Zur Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen findet sich hier eine graphische Darstellung der Publikationsverzerrung. Auf der X-Achse ist das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse als Log Odds Ratio und auf der Y-Achse sind die Standardfehler abgebildet. Jede Studie ist als Punkt markiert und mit ihrem Ergebnis als Log Odds Ratio gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Die symmetrische Verteilung der Studien im Funnel-Plot sprechen gegen eine Publikationsverzerrung.

#### **4.3.3 Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml**

Auch zu diesem Teil der Metaanalyse folgt eine Sensitivitätsanalyse mit identischem Aufbau ohne die auffällige Studie von Abdel Fattah et al. [1]. In der Sensitivitätsanalyse (n = 7 Studien) wird das Vorkommen eines Vitamin-D-Status <30 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen untersucht. Die Sensitivitätsanalyse erbrachte als Gesamtschätzer eine „gepoolte“ Odds Ratio von 1,96 (95% KI: 0,95 bis 4,04) mit einem p-Wert von 0,0668. Daraus lässt sich ableiten, dass laut der Sensitivitätsanalyse die Alopecia areata Patienten nicht statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <30 ng/ml im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen.

Aus der Untersuchung der Heterogenität resultierte ein Cochran Q von 12,72 (df=6) mit einem dazugehörigen p-Wert von 0,0477 und ein I<sup>2</sup> von 52,8% (95% KI: 0% bis 78%). Das Ergebnis spricht für eine statistisch signifikante Heterogenität und legt die Verwendung des Modells mit gemischten Effekten nahe.

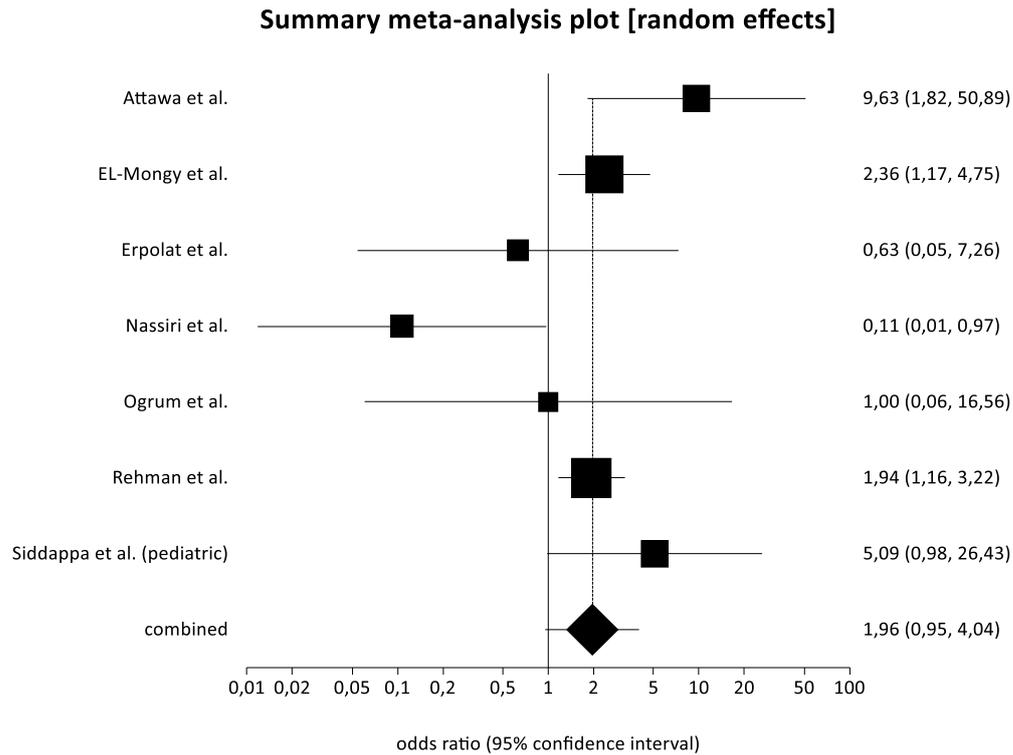
Die Analyse der Verzerrung ergab über den Egger-Test einen p-Wert von 0,6586. Der p-Wert >0,05 gibt keinen Hinweis auf eine statistisch signifikante Publikationsverzerrung.

Es folgen entsprechend den vorangegangenen Analysen die graphische Darstellung mittels Forest-Plot und Funnel-Plot sowie die Auflistung der Ergebnisse in Tabellenform.

**Tabelle 14: Übersicht über die Odds Ratio, die Standardfehler, die Konfidenzintervalle und die Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

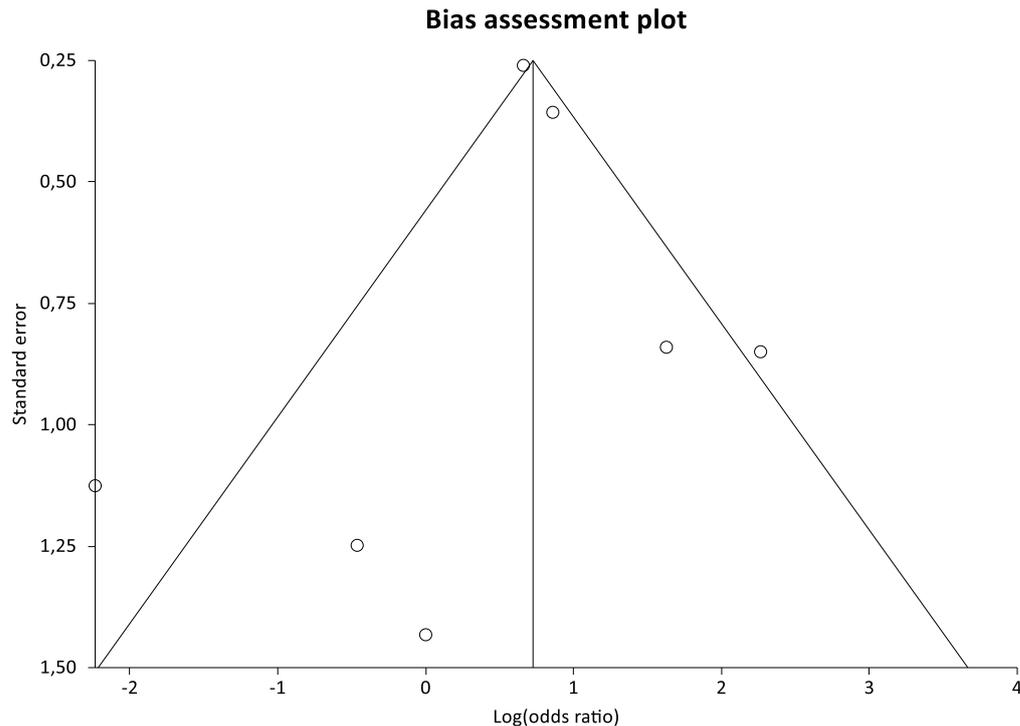
Nummer	Studie	Odds Ratio	SE	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Attawa et al.[10]	9,63	0,85	1,82 bis 50,89	12,11
2	EL-Mongy et al.[29]	2,36	0,36	1,17 bis 4,75	25,85
3	Erpolat et al.[30]	0,63	1,25	0,05 bis 7,26	6,93
4	Nassiri et al.[68]	0,11	1,13	0,01 bis 0,97	8,14
5	Ogrum et al.[69]	1	1,43	0,06 bis 16,56	5,53
6	Rehman et al. [74]	1,94	0,26	1,16 bis 3,22	29,16
7	Siddappa et al. [76](pediatric)	5,09	0,84	0,98 bis 26,43	12,28

Abkürzungen: SE – Standardfehler, KI – Konfidenzintervall



**Abbildung 13: Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml (Darstellung als Forest-Plot)**

Bei der Sensitivitätsanalyse handelt es sich um eine Wiederholung der Metaanalyse nach Ausschluss der Studie von Abdel Fattah et al. [1]. Die Sensitivitätsanalyse (n = 7 Studien) untersucht das Vorkommen eines Vitamin-D-Status <30 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen. Es wurde das Modell mit gemischten Effekten verwendet. Für jede Studie findet sich das Ergebnis rechts in der Abbildung als Odds Ratio und Konfidenzintervall. Eine „gepoolte“ Odds Ratio (Gesamtschätzer) von 1,96 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,95 bis 4,04 lässt sich dem Forest-Plot entnehmen. So zeigt die Sensitivitätsanalyse, dass Alopecia areata Patienten nicht statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <30 ng/ml im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen.



**Abbildung 14: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml**

Auch für die Sensitivitätsanalyse (n = 7 Studien) zum Vorkommen eines Vitamin-D-Status <30 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen findet sich eine graphische Darstellung der Publikationsverzerrung. Die X-Achse bildet das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse als Log Odds Ratio ab und die Y-Achse zeigt die Standardfehler. Jede Studie ist als Punkt markiert und ihr Ergebnis wird als Log Odds Ratio gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Die symmetrische Verteilung der Studien liefert keinen Hinweis auf eine Publikationsverzerrung in der Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml.

#### **4.4 Metaanalyse nach Ausschluss der pädiatrischen Studien**

Drei der Studien in dieser Metaanalyse schlossen ausschließlich Kinder in ihre Untersuchung ein. Es handelt sich um die Studien von Unal et al.[85], Karaguzel et al.[32] und Siddappa et al. [76] (pediatric). Um mögliche Einflüsse oder Verzerrungen durch das Teilnehmeralter zu erfassen, schließt sich im Folgenden eine strukturgleiche Metaanalyse nach Ausschluss der drei pädiatrischen Studien an. Auch hier wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche sich aus Gründen der Übersichtlichkeit im Anfang findet.

#### 4.4.1 Metaanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien

Dieser Teil der Metaanalyse vergleicht 15 Studien hinsichtlich ihrer mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte von Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen. Für diese Untersuchung wurden die 3 der insgesamt 18 Studien ausgeschlossen, welche ausschließlich Kinder als Teilnehmer aufnahmen. Die Metaanalyse erbrachte einen Gesamtschätzer der mittleren Differenz von 10,78 (95% KI: 8,56 bis 12,99) mit einem p-Wert von <0,0001. So weisen erwachsene Alopecia areata Patienten einen um 10,78 ng/ml statistisch signifikant niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel als gesunde Kontrollen auf.

Die Analyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien ergab als Maß der Heterogenität ein Cochran Q von 75,34 (df = 14) mit einem p-Wert von <0,0001. Weiter wurde ein  $I^2$  von 81,4% (95% KI: 69,4% bis 87,3%) errechnet. Aufgrund der ermittelten Heterogenität fand das Modell mit gemischten Effekten Anwendung.

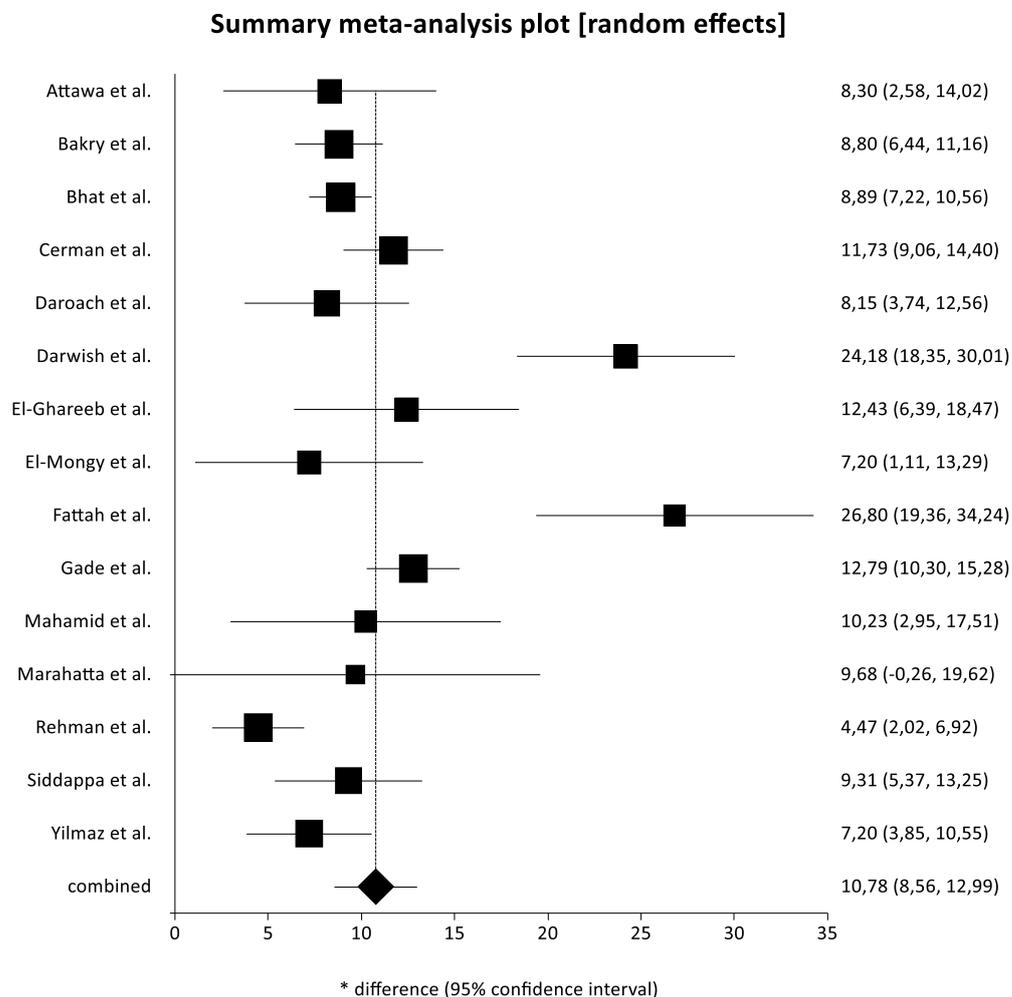
Der Egger-Test ergab einen p-Wert von 0,1733, womit kein Hinweis auf eine Verzerrung vorliegt. Auch hier findet sich eine graphische Darstellung der Verzerrung im Funnel-Plot und eine graphische Darstellung des Gesamtschätzers im Forest-Plot.

**Tabelle 15: Übersicht über die Mittlere Differenz, die Standardfehler, die Konfidenzintervalle und die Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

Nummer	Studie	Mittlere Differenz	SE	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Attawa et al.[10]	8,3	2,92	2,58 bis 14,02	5,81
2	Bakry et al. [11]	8,8	1,21	6,44 bis 11,16	8,56
3	Bhat et al. [14]	8,89	0,85	7,22 bis 10,56	9,00
4	Cerman et al.[4]	11,73	1,36	9,06 bis 14,40	8,34
5	Daroach et al.[22]	8,15	2,25	3,74 bis 12,56	6,89
6	Darwish et al.[23]	24,18	2,97	18,35 bis 30,01	5,72
7	El-Ghareeb et al.[28]	12,43	3,08	6,39 bis 18,47	5,56
8	El-Mongy et al.[29]	7,2	3,11	1,11 bis 13,29	5,52
9	Fattah et al.[1]	26,8	3,79	19,36 bis 34,24	4,58

10	Gade et al.[33]	12,79	1,27	10,30 bis 15,28	8,47
11	Mahamid et al.[54]	10,23	3,71	2,95 bis 17,51	4,68
12	Marahatta et al.[61]	9,68	5,07	-0,26 bis 19,62	3,26
13	Rehman et al.[74]	4,47	1,25	2,02 bis 6,92	8,50
14	Siddappa et al.[75]	9,31	2,01	5,37 bis 13,25	7,29
15	Yilmaz et al.[90]	7,2	1,71	3,85 bis 10,55	7,80

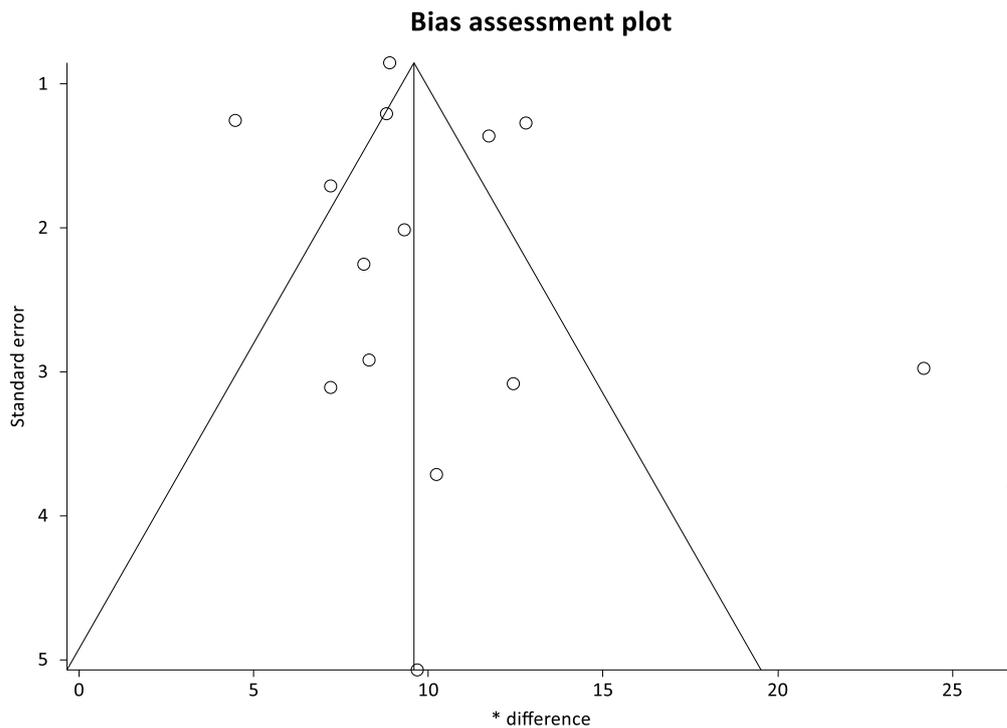
Abkürzungen: KI – Konfidenzintervall, SE – Standardfehler



**Abbildung 15: Metaanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot)**

Für diesen Teil der Metaanalyse wurden die drei Studien, welche nur Kinder untersuchten, ausgeschlossen. So wurden an dieser Stelle 15 Studien hinsichtlich ihrer mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte von Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen

analysiert. Auch hier fand das Modell mit gemischten Effekten Verwendung. Rechts in der Abbildung lassen sich die Ergebnisse der Studien als mittlere Differenz und Konfidenzintervall entnehmen. Für den Gesamtschätzer ergibt sich eine mittlere Differenz von 10,78 ng/ml mit einem 95%-Konfidenzintervall von 8,56 bis 12,99. Dementsprechend weisen erwachsene Alopecia areata Patienten einen um 10,78 ng/ml statistisch signifikant niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert als die gesunden Kontrollen auf.



**Abbildung 16: Funnel-Plot zur Metaanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien**

Für die Metaanalyse (n = 15 Studien) der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen nach Ausschluss der pädiatrischen Studien findet sich hier eine graphische Darstellung der Publikationsverzerrung. Auf der X-Achse ist das Ergebnis der Metaanalyse zu sehen (mittlere Differenz: 10,78 ng/ml) und auf der Y-Achse finden sich die Standardfehler. Jede Studie ist hier als Punkt abgebildet und wird mit ihrer mittleren Differenz (in ng/ml) gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Aus dem Funnel-Plot lässt sich eine symmetrische Verteilung der Studien ablesen, so kann der Funnel-Plot keine Hinweise auf eine Publikationsverzerrung geben.

#### 4.4.2 Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien

Dieser Teil der Metaanalyse untersucht 10 Studien zum Vorkommen eines Vitamin-D-Status <20 ng/ml bei erwachsenen Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen. Hierfür wurden die zwei pädiatrischen Studien der insgesamt 12 Studien ausgeschlossen. Die „gepoolte“ Odds Ratio beträgt 5,12 (95% KI: 2,44 bis 10,75) mit einem p-Wert von <0,0001. Hieraus lässt sich ableiten, dass erwachsene Alopecia areata Patienten statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <20 ng/ml im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen.

Als Maß der Heterogenität konnte ein Cochran Q von 58,49 (df=9) mit einem p-Wert von <0,0001 ermittelt werden. Weiter ergab die Analyse ein I<sup>2</sup> von 84,6% (95% KI: 72,4% bis 90%). Auch hier konnte das Modell mit gemischten Effekten angewendet werden.

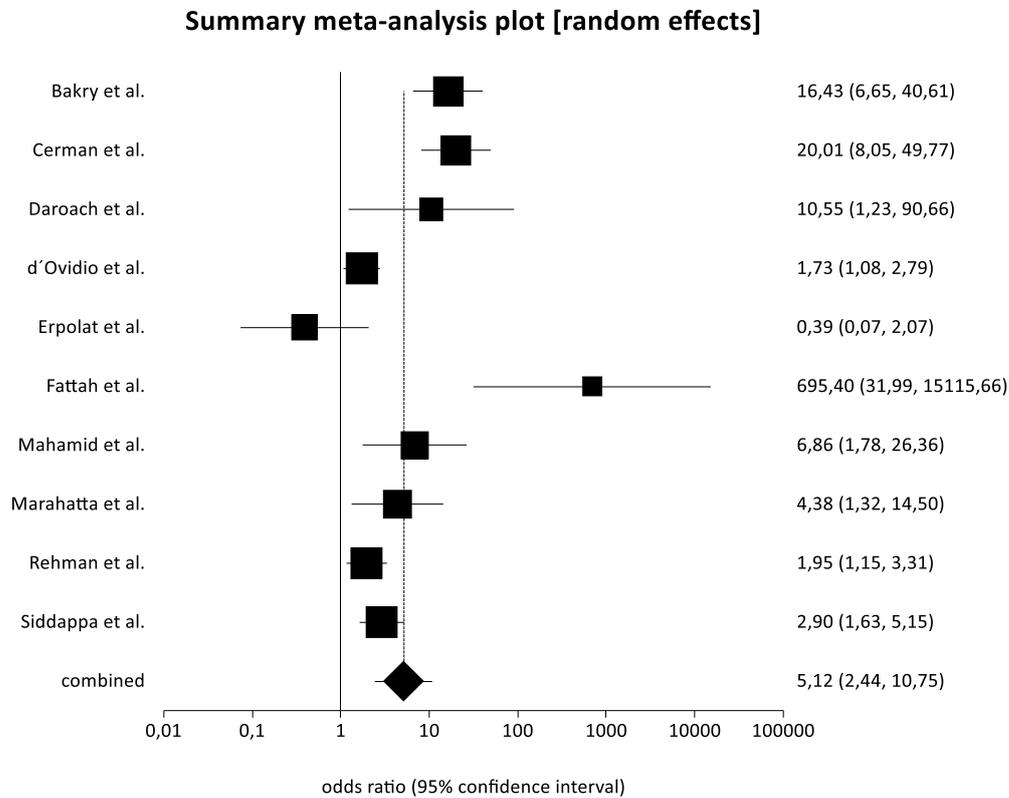
Das Ergebnis des Egger-Test mit einem p-Wert von 0,1041 spricht gegen eine statistisch signifikante Verzerrung in der Analyse.

**Tabelle 16: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

Nummer	Studie	Odds Ratio	Standardfehler	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Bakry et al.[11]	16,43	0,46	6,65 bis 40,61	11,47
2	Cerman et al.[4]	20,01	0,46	8,05 bis 49,77	11,45
3	Daroach et al. [22]	10,55	1,10	1,23 bis 90,66	6,39
4	d'Ovidio et al.[20]	1,73	0,24	1,08 bis 2,79	13,10
5	Erpolat et al.[30]	0,39	0,85	0,07 bis 2,07	8,12
6	Fattah et al.[1]	695,4	1,57	31,99 bis 15.115,66	4,09
7	Mahamid et al.[56]	6,86	0,69	1,78 bis 26,36	9,50
8	Marahatta et al.[61]	4,38	0,61	1,32 bis 14,50	10,16
9	Rehman et al.[74]	1,95	0,27	1,15 bis 3,31	12,93

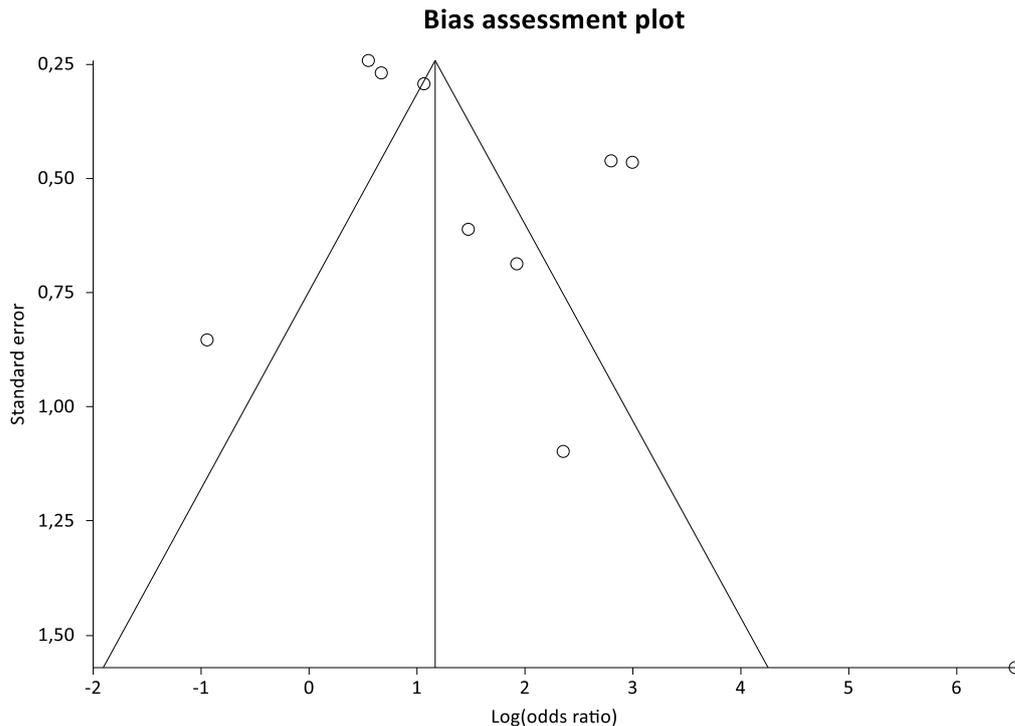
10	Siddappa et al.[75]	2,90	0,29	1,63 bis 5,15	12,78
----	---------------------	------	------	---------------	-------

Abkürzungen: KI – Konfidenzintervall



**Abbildung 17: Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot)**

Für diesen Teil der Metaanalyse wurden die Studien ausgeschlossen, welche sich ausschließlich mit Kindern beschäftigten. So konnten an dieser Stelle 10 Studien hinsichtlich des Vorkommens eines Vitamin-D-Status <20 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen untersucht werden. Es wurde das Modell mit gemischten Effekten verwendet und die Ergebnisse der einzelnen Studien lassen sich der Abbildung als Odds Ratio und Konfidenzintervall entnehmen. Der Forest-Plot beschreibt eine „gepoolte“ Odds Ratio von 5,12 (95%-KI: 2,44 bis 10,75). So weisen erwachsene Alopecia areata Patienten statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <20 ng/ml im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf.



**Abbildung 18: Funnel-Plot zur Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien**

Auf der X-Achse des Funnel-Plots wird das Ergebnis der Metaanalyse (n = 10 Studien) des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien als Log Odds Ratio abgebildet. Auf der Y-Achse finden sich die Standardfehler. Jeder Studie wird als Punkt markiert und ihre Log Odds Ratio gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Die symmetrische Verteilung der Studien spricht gegen eine Publikationsverzerrung in der Metaanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien.

#### **4.4.3 Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien**

Auch für die Untersuchung des Vitamin-D-Status <30 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen wurden für diesen Teil der Metaanalyse die Studien ausgeschlossen, welche nur die 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte von Kindern untersuchten. So konnten hier 7 Studien verglichen werden. Die Analyse erbrachte eine „gepoolte“ Odds Ratio von 2,41 (95% KI: 0,84 bis 6,86) mit einem p-Wert von 0,1004. So weisen erwachsene Alopecia areata Patienten nicht statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <30 ng/ml im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf.

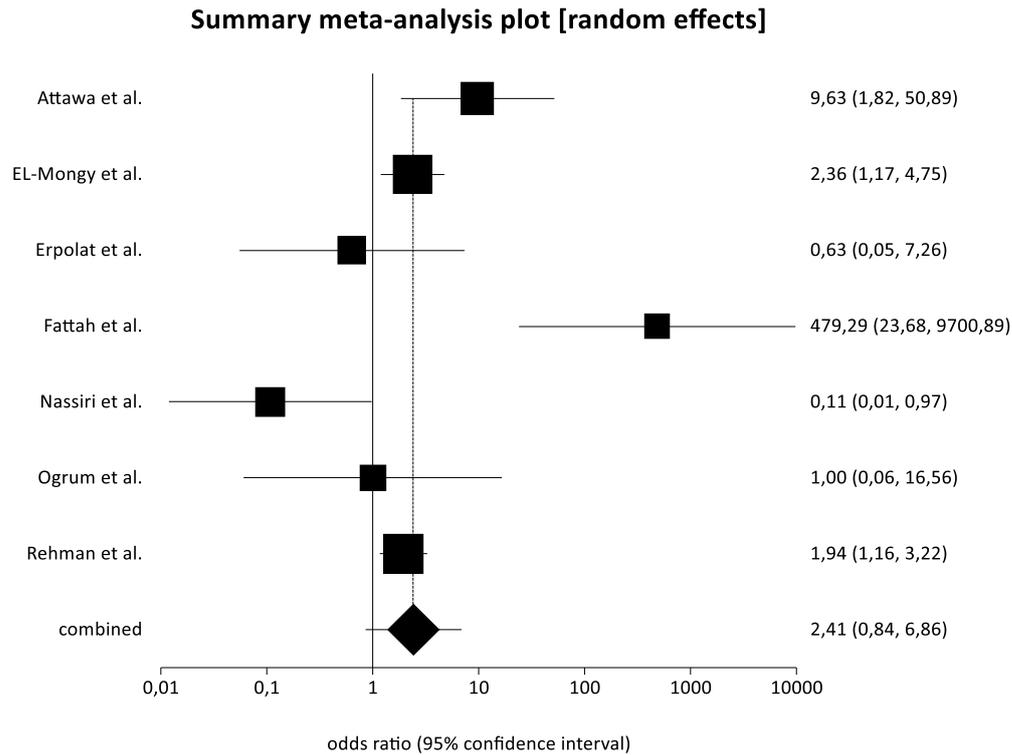
Nach Ausschluss der pädiatrischen Studien ergab die Analyse als Maß der Heterogenität einen Cochran Q von 24,12 (df=6) mit einem p-Wert von 0,0005 sowie ein I<sup>2</sup> von 75,1% (95% KI: 33,5% bis 86,6%). Die Heterogenität der Effekte zwischen den Studien führte hier zu einer Verwendung des Modells mit gemischten Effekten.

Zur Erfassung der Verzerrung wurde auch hier ein Egger-Test durchgeführt, dieser ergab einen p-Wert von 0,7946. Hiermit ergibt sich kein Hinweis auf eine statistisch signifikante Heterogenität.

**Tabelle 17: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

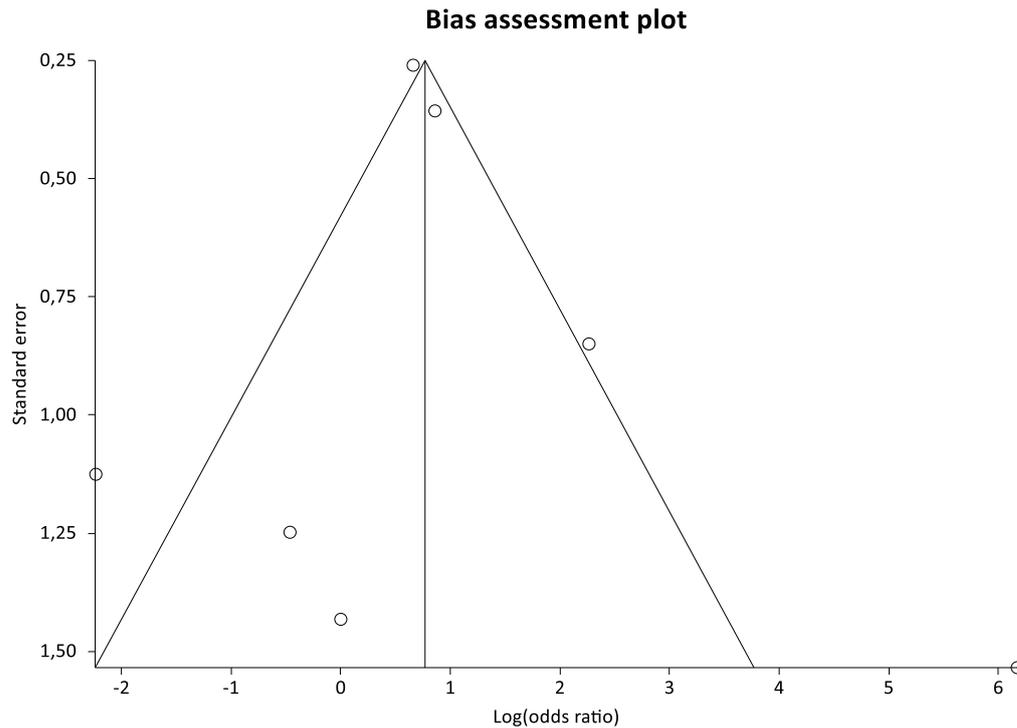
Nummer	Studie	Odds Ratio	SE	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Attawa et al.[10]	9,63	0,85	1,82 bis 50,89	15,19
2	EL-Mongy et al.[29]	2,36	0,36	1,17 bis 4,75	22,20
3	Erpolat et al.[30]	0,63	1,25	0,05 bis 7,26	10,52
4	Fattah et al.[1]	479,29	1,53	23,68 bis 9.700,89	8,13
5	Nassiri et al.[68]	0,11	1,13	0,01 bis 0,97	11,78
6	Ogrum et al.[69]	1	1,43	0,06 bis 16,56	8,90
7	Rehman et al. [74]	1,94	0,26	1,16 bis 3,22	23,28

Abkürzungen: SE – Standardfehler, KI - Konfidenzintervall



**Abbildung 19: Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot)**

Nach Ausschluss der pädiatrischen Studien konnten an dieser Stelle 7 Studien hinsichtlich des Vorkommens eines Vitamin-D-Status <30 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen untersucht werden. Es wurde das Modell mit gemischten Effekten verwendet und der Abbildung sind die Ergebnisse der einzelnen Studien als Odds Ratio und Konfidenzintervall zu entnehmen. Für den Gesamtschätzer konnte eine Odds Ratio von 2,41 (95%-KI: 0,84 bis 6,86) ermittelt werden. Dementsprechend weisen nach dieser Untersuchung erwachsene Alopecia areata Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nicht statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <30 ng/ml auf.



**Abbildung 20: Funnel-Plot zur Metaanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien**

Eine graphische Darstellung der Publikationsverzerrung findet sich hier zur Metaanalyse (n = 7 Studien) des Vitamin-D-Status <30 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen nach Ausschluss der pädiatrischen Studien. Die X-Achse bildet das Ergebnis der Metaanalyse als Log Odds Ratio und die Y-Achse die Standardfehler ab. Für jede Studie wird ihr Ergebnis als Log Odds Ratio gegen ihren Standardfehler aufgetragen und mit einem Punkt markiert. Die symmetrische Verteilung der Studien im Funnel-Plot gibt keinen Hinweis auf eine Publikationsverzerrung.

#### 4.5 Ergebnisse im Überblick

**Tabelle 18: Gegenüberstellung der Metaanalyse und der Sensitivitätsanalyse (nach Ausschluss der Studie von Abdel Fattah et al. [1])**

Metaanalysen	Analyse aller verfügbaren Studien	Sensitivitätsanalyse
Mittlere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte: Mittlere Differenz (95% KI)	9,30 (6,92 bis 11,68) p-Wert <0,0001	8,53 (6,30 bis 10,76) p-Wert <0,0001
Vitamin-D-Status <20 ng/ml: Odds Ratio (95% KI)	4,15 (2,16 bis 7,98) p-Wert <0,0001	3,49 (1,90 bis 6,42) p-Wert <0,0001
Vitamin-D-Status <30 ng/ml: Odds Ratio (95% KI)	2,65 (1,03 bis 6,77) p-Wert 0,0424	1,96 (0,95 bis 4,04) p-Wert 0,0668

Abkürzungen: KI – Konfidenzintervall

Die Gegenüberstellung der Metaanalyse und der Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss von Abdel Fattah et al. [1] wird in Tabelle 16 aufgeführt. Für die mittlere Differenz der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte ergibt sich in der Sensitivitätsanalyse mit 8,53 ng/ml ein geringerer Wert als in der Metaanalyse mit 9,30 ng/ml. Die statistische Signifikanz ist in beiden Fällen gegeben. Eine ähnliche Tendenz lässt sich in der Betrachtung des Vitamin-D-Status <20 ng/ml beobachten: Die Sensitivitätsanalyse zeigt mit 3,49 eine geringere Odds Ratio als die Metaanalyse mit 4,15. In beiden Fällen konnte ein p-Wert <0,05 festgestellt werden und es liegt demzufolge eine statistische Signifikanz vor. Im Vergleich der Analyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml weist die Sensitivitätsanalyse ebenfalls mit 1,96 eine geringere Odds Ratio auf, als die vorangegangene Analyse aller Studien mit 2,65. In diesem Fall weist jedoch nur die Metaanalyse einen p-Wert <0,05 auf. Die Sensitivitätsanalyse ergab einen p-Wert von 0,0668 und schließt im Konfidenzintervall der Odds Ratio die „1“ ein, weshalb hier von keinem statistisch signifikanten Ergebnis auszugehen ist. Da hier ein Widerspruch zwischen dem Ergebnis der Metaanalyse und der Sensitivitätsanalyse vorliegt, werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse als Endergebnisse der Metaanalyse angenommen und somit auf den Einschluss der Studie von Abdel Fattah et al.[1] verzichtet (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19: Übersicht Ergebnisse der drei einzelnen Analysen**

Metaanalysen	Anzahl der Studien	Anzahl der Fälle	OR (95% KI)	mittlere Differenz (95% KI)	p-Wert (Random effect)	I <sup>2</sup> (95% KI)
mittlere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte	17	1468		8,53 (6,30 bis 10,76)	<0,0001	82,9% (73,4% bis 87,9%)
Vitamin-D-Status <20 ng/ml	11	1394	3,49 (1,90 bis 6,42)		<0,0001	80,9% (64,6% bis 87,8%)
Vitamin-D-Status <30 ng/ml	7	741	1,96 (0,95 bis 4,04)		0,0668	52,8% (0% bis 78%)

Abkürzungen: OR - Odds Ratio, KI - Konfidenzintervall

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse übersichtlich zusammengetragen. Aus Tabelle 19 sind die wichtigsten Resultate der drei Metaanalysen zu entnehmen, wie die gepoolte Odds Ratio oder die gepoolte mittlere Differenz, der dazugehörige p-Wert, die Fallstärke und das Maß der Heterogenität I<sup>2</sup>.

Mit der größten Fallstärke präsentiert sich die Untersuchung der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte. Bei allen drei Studien gibt es keinen Hinweis auf eine Publikationsverzerrung mittels Egger-Test und graphischer Darstellung (p-Wert >0,05). Auch die Heterogenität wurden in allen Analysen untersucht mittels Berechnung von I<sup>2</sup>, welches die Unterschiede auf das Differieren innerhalb von Studien und nicht auf Zufallsschwankungen zurückführt. Vergleichbares gilt für den Cochran Q Wert, welcher ein statistisch signifikantes Differieren im Hinblick auf die Effekte zwischen den Studien zeigt.

Ein statistisch signifikantes Ergebnis konnte aus der Analyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte sowie aus der Analyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml gewonnen werden. Die Patienten mit einer Alopecia areata haben im Durchschnitt einen um 8,53 ng/ml niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel und weisen öfter einen Vitamin-D-Status <20ng/ml auf (OR: 3,49 (95% KI: 1,90 bis 6,42)) im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv.

Die Analyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml bei Fällen und Kontrollen zeigt eine ähnliche Tendenz mit einer Odds Ratio im positiven Bereich (OR: 1,96 (95% KI: 0,95 bis 4,04)), jedoch keine statistische Signifikanz (p-Wert 0,0668). So weisen Alopecia areata Patienten nicht statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <30 ng/ml im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf.

Die genauen Zahlen und die graphischen Darstellungen finden sich im jeweiligen Abschnitt der Studie.

**Tabelle 20: Gegenüberstellung der Ergebnisse vor und nach Ausschluss der pädiatrischen Studien**

Metaanalysen	Analyse aller Studien	Analyse nach Ausschluss der pädiatrischen Studien	Sensitivitätsanalyse aller Studien	Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der pädiatrischen Studien
Mittlere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte: Mittlere Differenz (95% KI)	9,30 (6,92 bis 11,68) p-Wert <0,0001	10,78 (8,56 bis 12,99) p-Wert <0,0001	8,53 (6,30 bis 10,76) p-Wert <0,0001	9,94 (7,96 bis 11,91) p-Wert <0,0001
Vitamin-D-Status <20 ng/ml: Odds Ratio (95% KI)	4,15 (2,16 bis 7,98) p-Wert <0,0001	5,12 (2,44 bis 10,75) p-Wert <0,0001	3,49 (1,90 bis 6,42) p-Wert <0,0001	4,14 (2,08 bis 8,26) p-Wert <0,0001
Vitamin-D-Status <30 ng/ml: Odds Ratio (95% KI)	2,65 (1,03 bis 6,77) p-Wert 0,0424	2,41 (0,84 bis 6,86) p-Wert 0,1004	1,96 (0,95 bis 4,04) p-Wert 0,0668	1,70 (0,77 bis 3,75) p-Wert 0,1877

Abkürzungen: KI - Konfidenzintervall

In Tabelle 20 sind die einzelnen Analysen und die jeweiligen Sensitivitätsanalysen gegenübergestellt. In allen Untersuchungen resultiert eine ähnliche mittlere Differenz mit einem p-Wert <0,0001, wobei im Vergleich die Untersuchungen ohne die pädiatrischen Studien gering höhere mittlere Differenzen aufweisen: in der Analyse 10,78 ng/ml statt 9,30 ng/ml und in der Sensitivitätsanalyse 9,94 ng/ml statt 8,53 ng/ml. Ähnlich verhält es sich mit der Analyse des Vorkommens von Vitamin-D-Status <20 ng/ml. Hier resultiert eine Odds Ratio mit gering höheren Werten in der Analyse ohne die pädiatrischen Studien (vergleiche Tabelle 20). Es konnte in jeder Untersuchung zum Vitamin-D-Status <20 ng/ml ein p-Wert <0,0001

festgestellt werden, sodass von einer statistischen Signifikanz auszugehen ist. Dagegen zeigt die Analyse des Vorkommens von Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml ohne die pädiatrischen Studien eine geringere Odds Ratio im Vergleich zur Analyse aller Studien. Weiter konnten für die Sensitivitätsanalysen sowie die Analyse nach Ausschluss der pädiatrischen Studien kein p-Wert  $<0,05$  und somit keine statistische Signifikanz ermittelt werden.

Das Ausschließen der pädiatrischen Studien hat zu einem leichten Differieren der Ergebnisse geführt, jedoch lässt sich insgesamt sagen, dass die Ergebnisse in ihrer Aussage übereinstimmen.

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Evidenz

In diesem Abschnitt wird nun auf die anfangs aufgeführte Fragestellung eingegangen

- (1) Besteht ein Unterschied zwischen den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerten bei Patienten mit Alopecia areata im Vergleich zu gesunden Kontrollen?
- (2) Besteht häufiger ein Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml bei Patienten mit Alopecia areata im Vergleich zu gesunden Kontrollen?
- (3) Besteht häufiger ein Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml bei Patienten mit Alopecia areata im Vergleich zu gesunden Kontrollen?

Es kann eine Bejahung der Fragen (1) und (2) erfolgen und bei Fragestellung (3) lassen die Ergebnisse keine eindeutige Aussage zu, da sich das Ergebnis über dem festgelegten Signifikanzniveau befindet. Da die Ergebnisse der Metaanalyse von denen der Sensitivitätsanalyse abweichen, werden in erster Linie die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der Studie von Abdel Fattah et al.[1] berücksichtigt.

Aus den Ergebnissen geht ein statistisch signifikant um 8,53 ng/ml höherer 25-Hydroxy-Cholecalciferol-Serumwert in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den AA Patienten hervor. Weiter von statistischer Signifikanz ist das vermehrte Auftreten eines Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml in der Gruppe mit AA zu verzeichnen (p-Wert  $<0,0001$ ). Diese Aussage zu dem Vorliegen einer statistischen Signifikanz wird begründet durch den p-Wert  $<0,05$  und das Konfidenzintervall der Odds Ratio, welche die „1“ nicht einschließt. Dieses lässt sich für das Vorkommen von einem Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml nicht feststellen (p-Wert 0,0668). Der p-Wert  $>0,05$  und das Vorkommen der „1“ im Konfidenzintervall der Odds Ratio sprechen für eine nicht statistisch signifikante Differenz in beiden Gruppen. So lässt sich schlussfolgern, dass laut dieser Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied im Vorkommen eines Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml zwischen Fällen und Kontrollen besteht.

Auch die Odds Ratio zur Quantifizierung der Stärke des Zusammenhangs unterscheidet sich deutlich in den beiden Untersuchungen zum Vitamin-D-Status. Die Odds Ratio des Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml ist mit 3,49 (95% KI 1,90 bis 6,42) höher als die Odds Ratio des Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml mit 1,96 (95% KI 0,95 bis 4,04). Dies weist auf einen stärkeren Zusammenhang des Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml mit Alopecia areata hin im Vergleich zu Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml mit Alopecia areata. Zuzufolge dieser Ergebnisse haben die Alopecia areata Patienten im Vergleich zu den Kontrollen ein 3,5-fach erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml, sowie zeigt sich der Trend eines 2-fach erhöhten Risikos für einen Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml.

Die abweichende „gepoolte“ mittlere Differenz nach Ausschluss der pädiatrischen Studien lässt sich durch die mittleren Differenzen von Unal et al. [85] mit -4,38 ng/ml und Karaguzel et al.[32] mit -4 ng/ml erklären, welche als einzige Studien mittlere Differenzen im negativen Bereich einbrachten. Siddappa et al. [76] (pediatric) kommt dagegen mit einer mittleren Differenz von 7,82 ng/ml zu sehr ähnlichen Beobachtungen wie die anderen Studien. Da in der Analyse zum Vitamin-D-Status <30 ng/ml nur die Studie von Siddappa et al. [76] (pediatric) ausgeschlossen werden konnte, lässt sich hier eine verminderte Odds Ratio im Vergleich zu der Odds Ratio aller Studien feststellen. Insgesamt können vergleichbare Ergebnisse vor und nach Ausschluss der pädiatrischen Studien beobachtet werden. Die Ergebnisse bewegen sich in einem engen Wertebereich mit unveränderter statistischer Signifikanz, sodass von einer nur geringen Verzerrung durch das Teilnehmeralter auszugehen ist.

Angelehnt an die Empfehlungen des „Oxford Centre for Evidence-based Medicine“ konnte allen eingeschlossenen Studien das Evidenzlevel 3b („Individual Case-Control Study“) mit dem Empfehlungsgrad B („consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies“) zugeordnet werden.

Diese Feststellungen beruhen auf dem zum Erhebungszeitpunkt bestehenden Forschungsstand und werden von zahlreichen Faktoren beeinflusst.

Die Resultate dieser Arbeit sind von besonderer Relevanz für Patienten mit Alopecia areata sowie deren behandelnde Ärzte. Die Konsequenz der beobachteten Assoziation von Alopecia areata zu Vitamin-D-Status <20 ng/ml könnte die Supplementierung des Vitamins als eine begleitende Therapie oder als Prophylaxe bedeuten.

## **5.2 Einschränkungen und Einflüsse auf die Beurteilung der Ergebnisse**

Die ersten Schwierigkeiten ergaben sich bei der Erhebung der Daten. Des Öfteren liegt in den Publikationen ein Widerspruch in den Datensätzen vor. Im Abschnitt 4.1 der Ergebnisse findet sich eine Auflistung der Studien, welche aufgrund mangelnder oder fehlerhafter Angaben nicht weiter untersucht wurden. Es erfolgte nur dann ein Einschluss in die Metaanalyse, wenn die Richtigkeit der Daten aus dem Kontext sicher festzustellen war. Um die Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen zu gewährleisten, folgt nun eine Darstellung der einzelnen Studien, welche Widersprüche in ihren Datensätzen enthielten.

So sind unter anderem bei Bhat et al. [14] die Angaben der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte in der Zusammenfassung und im Abschnitt zu den Ergebnissen nicht identisch („Abstract“: MW(KO) 40,5 +/- 5,7 und „Results“: MW(KO) 25,49 +/- 1,02). Auf eine schriftliche Anfrage bestätigte die Autorin die Werte, die in den Ergebnissen aufgeführt wurden. Diese Ergebnisse fanden Einschluss in die Metaanalyse.

Ein ähnliches Problem ergab sich bei Erpolat et al.[30], es liegt eine Widersprüchlichkeit zwischen den Angaben in der Tabelle und im Text vor. Die Ergebnisse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel und des Vitamin-D-Defizits werden einmal im Text als die Werte der Patienten aufgeführt und gleichzeitig in der Tabelle als die der Kontrollen angegeben und umgekehrt. Des Weiteren wurde auf eine schriftliche Nachfrage nicht geantwortet. Aufgrund der Verwendung der Daten aus der Tabelle in den Graphiken sowie der Verwendung der Zahlen in Zitierungen und anderen wissenschaftlichen Arbeiten [50] wurde von der Richtigkeit der tabellarisch aufgeführten Werte ausgegangen, welche in dieser Metaanalyse Verwendung fand.

Eine ähnliche Unstimmigkeit ergibt sich aus der Studie von Karaguzel et al. [32]. Hier wurden die 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte zu Beginn sowie nach sechs Monaten Behandlung bestimmt. Im Abstract und in Tabelle 1 werden die anfangs erhobenen Daten („baseline“) mit  $25.3 \pm 19.4$  (Patienten) und  $21.3 \pm 12.5$  (Kontrollen) beschrieben, dagegen sind in einer weiteren Tabelle diese Werte als die Ergebnisse zum Zeitpunkt nach Behandlung und für die erste Bestimmung („baseline“)  $10,5 \pm 2,9$  für Patienten und  $11,5 \pm 5,1$  für Kontrollen angegeben. Da für 50% der Patienten vor Therapiebeginn ein Vitamin-D-Spiegel  $<20$  ng/ml beschrieben ist, wird von der Korrektheit der Angaben in Abstract und Tabelle 1 ausgegangen, sodass diese für die Metaanalyse Verwendung fanden.

Darüber hinaus werden bei Cerman et al. [4] widersprüchliche Teilnehmerzahlen verwendet, die Zahl der Kontrollen wird mehrfach mit 58 Teilnehmern datiert, in der Tabelle jedoch werden die weiblichen mit 29 und die männlichen Kontrollen mit 34 Personen aufgelistet. Die Summe lässt sich nicht mit der Gesamtteilnehmerzahl vereinen. In dieser Metaanalyse wird nur die mehrfach in der Publikation verwendete Gesamtteilnehmerzahl aufgeführt.

Da die New Castle Ottawa Scale lediglich die Definition der Fälle und Kontrollen, deren Repräsentativität und Vergleichbarkeit sowie die valide und identische Erfassung und NNR beurteilt, die in diesen Fällen auch gewährleistet war, werden diese „Formfehler“ in der New Castle Ottawa Scale nicht abgebildet.

Die starke Heterogenität in der Einheitsangabe in den Studien machte oft ein Umrechnen erforderlich. Häufige Verwendung finden die Einheiten ng/ml und nmol/l, seltener ng/dl.

Eine weitere Schwierigkeit stellten die teilweise fehlenden Werte sowie die Verwendung von anderen Variablen wie dem Median dar. Es wurden nur vollständige Datensätze in die Metaanalyse eingeschlossen. Wurde der Mittelwert, aber nicht die Standardabweichung angegeben, konnte keine Auswertung angeschlossen werden.

Das Vorgehen bei dem Fehlen der absoluten Anzahl der Teilnehmer mit einem definierten Vitamin-D-Defizit war wie folgt: eine Berechnung erfolgte mittels der prozentualen Anteile an

den Gesamtteilnehmerzahlen der Fälle und Kontrollen, sofern die Gesamtzahl exakt aufgeführt und keine Non-Responder verzeichnet wurden. Da nur ein Patientenkontakt mit Blutentnahme und körperlicher Untersuchung erforderlich war, wurden laut den Publikationen keine Teilnehmer sekundär ausgeschlossen.

Um die Analyse auch mit einer „Null“ in den Datensätzen durchzuführen, wurde in der Analyse des Vitamin-D-Defizits allen absoluten Zahlen der Studie, welche ins Kreuzprodukt eingingen, der Wert 0,5 hinzuaddiert. Dieses Verfahren kam bei Fattah et al. [1] zum Tragen.

Die Beurteilung der Studienergebnisse ist zudem abhängig von der Vergleichbarkeit der Messergebnisse, welche durch die verwendete Messmethode bestimmt wird. Im Abschnitt zu den Merkmalen der Studien werden den einzelnen Publikationen die Messmethoden zugeordnet. Verwendung fanden ELISA, HPLC, CLIA und RIA. In den 22 Studien wurden in 36,4% mit ELISA, in 31,8% mit CLIA, in 4,5% mit RIA und in 13,6% mit HPLC die 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte bestimmt. Studien zeigen für die Messergebnisse von 25-Hydroxyvitamin-D mittels ELISA und CLIA eine statistisch signifikante Korrelation und Reproduzierbarkeit [95]. Besonders die HPLC Methode gilt als sehr sensibel und verlässlich [51] [2]. Über die Korrelation von HPLC und ELISA finden sich unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur, einige sprechen von einer hohen Korrelation ( $r=0,96$ ) [39], andere von einer Inkompatibilität [2]. Als ein Vorteil stellt sich in dieser Metaanalyse die größtenteils einheitliche Verwendung von ELISA und CLIA zur Erfassung der 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte dar, sodass im Gesamten von einer Vergleichbarkeit der Studien im Hinblick auf die Methodenwahl ausgegangen werden kann.

Als ein weiterer Einfluss auf die Beurteilbarkeit der Ergebnisse sind die Herkunftsländer und die vorherrschende Kultur an den Erhebungsorten zu nennen. Jeweils sechs Studien stammen aus der Türkei, Indien und Ägypten, die restlichen Untersuchungen wurden in Nepal, Israel, Iran und Italien durchgeführt. Nach dem Christentum bildet der Islam die zweitgrößte Religionsgemeinschaft weltweit, er ist in ungefähr vierzig Ländern als Mehrheit vertreten [70]. In Ägypten zählen 49 Millionen Menschen, in der Türkei 60 Millionen, in Indien 950 Millionen (12%) und im Iran 62 Millionen unter anderem zur islamischen Gemeinschaft [70]. Zu einem Großteil wird die Verhüllung des weiblichen Körpers durch die Gläubigen durch Burka, Nikab, Hidschab oder Tschador praktiziert. Hierbei können je nach individueller Kleiderwahl Haare, Körper und Gesicht bedeckt sein. Die religiöse Verschleierung ist von Bedeutung, da für die Vitamin-D-Synthese unbedeckte Haut erforderlich ist, damit die UV-Strahlen als wichtiger Schritt den B-Ring des 7-Dehydrocholesterol brechen können. Ohne exogene Zufuhr des Vitamin-D über Nahrungsmittel oder Supplementierung kann die Verhüllung einen Vitamin-D-Mangel zur Folge haben. Möglicherweise zeigen die eingeschlossenen Studien durch deren Publikationsländer mit ihrem hohen Anteil an religiös motivierter Verschleierung niedrigere

Vitamin-D-Spiegel im Vergleich zu anderen Ländern, welche eher christlich geprägt sind. Es jedoch wurde jeweils ein Vergleich zu Kontrollen aus der gleichen Region gezogen. Insgesamt dürfte es zu keiner Verzerrung im Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen aufgrund verminderter Sonnenexposition auf unbedeckter Haut kommen. Im Gegenteil bestärkt die Verhüllung die Theorie, dass Vitamin-D-Mangel einen Einfluss auf die Genese hat und nicht die Folge der Erkrankung durch sozialen Rückzug und vermehrten Aufenthalt in geschlossenen Räumen darstellt. Die gesellschaftlich akzeptierte Bedeckung der Kopfhaare könnte die Alopecia areata kaschieren sowie den sozialen und psychischen Druck vermindern.

Einen weiteren Einfluss auf dermale Vitamin-D-Synthese stellt der Pigmentierungsgrad der Haut dar. So wurde schon 1969 von Bekemaier et al. [13] publiziert, dass höher pigmentierte Menschen eine höhere UV-Dosis benötigen zur gleichen Vitamin-D-Synthese. Die Nähe zum Äquator kann eine höhere UV-Intensität nach sich ziehen, jedoch kann es durch den höheren Pigmentierungsgrad zu verminderten Vitamin-D-Spiegeln kommen. Durch die zahlreichen Einflüsse neben Herkunftsland und Kultur kommt es auch durch Lebensstil, Ernährung und Dauer der Tageslicht-Exposition zu interindividuellen Unterschieden des Vitamin-D-Levels.

Dem hinzuzufügen ist die Variabilität der Erhebungszeiten der Studien: 22,7% der Publikationen wurden im Sommer erhoben, 27,3% im Winter, 9,1% in der Übergangszeit und 27,3% ganzjährig. Es handelt sich hierbei um eine vereinfachte Einordnung. Auf der Nordhalbkugel kann in den besagten „Sommermonaten“ eine höhere UV-Strahlung durch mehr Sonnenstunden und -intensität erreicht werden. Durch den Vergleich von Fällen und Kontrollen und nicht der absoluten Spiegel können jahreszeitlich bedingte Schwankungen vernachlässigt werden, solange auch die Erhebung im gleichen Intervall stattfand. Da spezifische Angaben fehlen, wird hier davon ausgegangen, dass bei einer ganzjährigen Erhebungsdauer nicht zeitlich versetzt, sondern parallel Fälle und Kontrollen in die Studie eingeschlossen wurden.

Ähnlich verhält sich die Variabilität zwischen den Lokalisationen. Durch steile einstrahlende Sonnenstrahlen in Äquatornähe kommt es zu einer höheren UV-Strahlen-Intensität als in äquatorferneren Breitengraden. Durch die definierten identischen Einzugsgebiete der Fälle und Kontrollen ist die Vergleichbarkeit der Vitamin-D-Spiegel zwischen den Gruppen gegeben und durch die Betrachtung der mittleren Differenz und der Odds Ratio auch die Vergleichbarkeit zwischen den Studien unabhängig von regionalen Unterschieden.

Die pädiatrische Studie von Siddappa et al. [76] (pediatric) beschreibt eine mittlere Differenz von 7,82 ng/ml und ein erhöhtes Vorkommen von Vitamin-D-Status <20ng/ml bei den Alopecia areata Patienten. Vereinfacht lässt sich sagen, dass diese mit dem Gesamtergebnis übereinstimmt. Aus der Untersuchung von Unal et al.[85] geht eine mittlere Differenz von -4,38 ng/ml hervor. Ein ähnliches Ergebnis erzielte Karaguzel et al. [32] mit einer mittleren Differenz

von -4 ng/ml, des Weiteren beschreibt er einen Vitamin-Status <20 ng/ml bei 50% der Patienten und bei 53% der Kontrollen. Keine weitere Studie beobachtete eine mittlere Differenz im negativen Bereich. Dieses konträre Ergebnis im Vergleich zu den übrigen Studien an Erwachsenen lässt primär vermuten, dass bei Kindern kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Defizit und Alopecia areata besteht. Um diesen Verdacht zu sichern, müssten spezifisch für Kinder weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Insgesamt hat der Ausschluss der pädiatrischen Studien zu einem vergleichbaren Ergebnis geführt, somit ist von keiner entscheidenden Verzerrung durch das Teilnehmeralter auszugehen.

Ebenso sollte auf die Besonderheiten der Studie von Fattah et al.[1] hingewiesen werden. Es handelt sich um eine Studie mit geringen Teilnehmerzahlen mit 30 Patienten und 30 Kontrollen. Die Studie findet Einschluss sowohl in die Analyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte, als auch in die Analyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml und <30 ng/ml. Die Ergebnisse der Studie liegen im Extrembereich: alle 30 Patienten haben einen Vitamin-D-Spiegel <30 ng/ml und auch 28 Patienten <20 ng/ml, auf der anderen Seite befinden sich alle Kontrollteilnehmer mit einem Vitamin-D-Spiegel >30 ng/ml im Normalbereich. Dies führt zu extremen Werten der Odds Ratio, des Konfidenzintervalls und der mittleren Differenz (Analyse Vitamin-D-Status <20 ng/ml: 695,4 (OR) und 31,99 bis 15.115,66 (KI 95%), Analyse Vitamin-D-Status <30 ng/ml: 479,29 (OR) und 23,68 bis 9.700,89 (KI 95%), Analyse mittlere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte 26,8 (Mittlere Differenz) und 19,36 bis 34,24 (KI 95%)). Diese starken Abweichungen haben eine Sensitivitätsanalyse erforderlich gemacht, um den Einfluss der Studie auf das Gesamtergebnis zu untersuchen. Die Sensitivitätsanalyse konnte zeigen, dass es durch den Ausschluss der Studie zu einem Widerspruch zwischen den Ergebnissen der Metaanalyse und der Sensitivitätsanalyse kommt. Folglich werden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse als Endergebnis angenommen.

Des Weiteren sollten die zusätzlich durchgeführten Untersuchungen in den eingeschlossenen Studien betrachtet werden (siehe Tabelle 21). Am häufigsten wurde die Assoziation des SALT Score zur Höhe des 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegels untersucht. Die Heterogenität der vorliegenden Angaben machte es nicht möglich, die beobachteten Zusammenhänge zu analysieren. Im September 2018 veröffentlichte Yao et al. [89] eine Metaregression zu der Thematik Schweregrad der AA und Vitamin-D. Die Untersuchung von sechs Studien zeigt eine statistisch nicht signifikante negative Korrelation zwischen dem SALT Score und dem 25-Hydroxyvitamin-D. Diese Tendenz wird auch bei den eingeschlossenen Studien dieser Metaanalyse beobachtet, für eine sichere Aussage müssten eine größere Anzahl von Publikationen zu der Thematik ausgewertet werden.

Auch andere Parameter wie Alter, Geschlecht, CRP, Dauer der Erkrankung, Nagelveränderungen und das Muster des Haarausfalls wurden auf den Zusammenhang zu

der Höhe des 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegels hin untersucht. Analog zu den Resultaten des SALT Scores findet sich auch in diesen Auswertungen eine hohe Heterogenität. Besonders auffallend ist das Fehlen konkreter Angaben zu nicht signifikanten Ergebnissen. So ist ein hoher Grad der Verzerrung anzunehmen, sollten nur die in geringer Anzahl vorliegenden Daten der Publikationen in einer Metaanalyse untersucht werden. Durch stark heterogene beziehungsweise fehlende Angaben in den Studien war eine Analyse der zusätzlich erhobenen Daten sowie eine Adjustierung der Störfaktoren nicht möglich.

Hinweise auf ein Publikationsbias fanden sich orientiert am Ergebnis des Egger-Test und des Funnel-Plots nicht, diese Betrachtungen können eine vorliegende Verzerrung jedoch nicht vollständig ausschließen. Die Begutachtung der Stichprobenwahl ergab, dass viele Studien eine vollständige Angabe zu Erhebungsort und Erhebungszeitraum der Patienten liefern, während nur wenige Studien vergleichbare Angaben zu den Kontrollen bereitstellen. Somit gestaltet sich die Einschätzung der Selektionsverzerrung als schwierig.

### **5.3 Schlussfolgerungen**

Anfang 2018 publizierte Lee et al. [50] eine Metaanalyse, welche auch den Zusammenhang zwischen Alopecia areata und Vitamin-D-Defizit untersuchte. Die Analyse beschreibt ebenfalls erniedrigte mittlere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte (8,52 ng/dl, 95% KI: 5,50 bis 11,53) bei Patienten mit Alopecia areata im Vergleich zu der Kontrollgruppe und ein höheres Vorkommen von Vitamin-D-Defizit in der Patientengruppe (Odds Ratio 3,89 (95%KI: 2,02 bis 7,49)). Lee et al. [50] schloss neun der achtzehn oben aufgeführten Studien für die Analyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte ein und verglich den Vitamin-D-Mangel von zehn Studien unabhängig von dem festgelegten Grenzwert. In der systemische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Lee et al. [48] werden fehlerhafte Einheiten verwendet. In der obersten Zeile der Tabelle wird allen Werten die Einheit ng/dl zugeordnet, obwohl die Einheiten in den Studien mit ng/ml angegeben werden (zum Beispiel Attawa et al. [9] mittlerer 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert 14,13 +/- 8,72 ng/ml, in der Metaanalyse von Lee et al. [48] 14,13 +/- 8,72 ng/dl). Des Weiteren wird in der Übersichtsarbeit von Lee et al. [48] der Median äquivalent zum Mittelwert verwendet. So publiziert Ghafoor et al. [33] den Median und den Interquartilsabstand des Vitamin-D-Levels bei den Patienten mit 13,5 ng/dl und 18,3 ng/dl, in der Metaanalyse wird jedoch der Mittelwert mit Standardabweichung mit 13,5 ng/dl mit 13,78 ng/dl angegeben. Er folgert aus den Ergebnissen eine Empfehlung für ein Vitamin-Mangel-Screening bei Alopecia areata Patienten und dementsprechend eine orale Supplementierung oder topische Anwendung von Vitamin-D-Analoga bei gesichertem Vitamin-D-Mangel [50]. Außerdem sieht er weiteren Bedarf an wissenschaftlichen Untersuchungen zur Verifizierung der Ergebnisse [50].

Der gleichen Fragestellung widmeten sich Tsai und Huang et al. [84]. Sie analysierten acht der oben beschriebenen Studien in Bezug auf das Vorkommen von Vitamin-D-Defizits mittels Odds Ratio ohne grenzwertorientierte Einteilung und neun Studien in Bezug auf die mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte. In der Metaanalyse von Tsai und Huang et al. [81] fehlen jegliche Angaben von Einheiten. Entsprechend den Resultaten von Lee et al. [50] erfassen sie ein höheres Vorkommen an Vitamin-D-Defizit bei Patienten mit Alopecia areata (Odds Ratio 4,86 (95% KI: 1,60 bis 14,76)) und signifikant geringere Vitamin-D-Level bei den AA Patienten (mittlere Differenz 1,08 (95% KI: 1,58 bis 0,58)) [84].

Eine weitere Metaanalyse mit dieser Fragestellung erschien 2019 von Lizarondo et al. [54]. Es werden elf Studien hinsichtlich der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel von Alopecia areata Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht. Die Analyse von Lizarondo et al.[54] ergibt einen mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert von -9,55 (95% KI, -10,51 bis -8,59), des Weiteren beschreibt er die Tendenz von niedrigeren Vitamin-D-Spiegeln bei fortgeschrittener Erkrankung (höherer SALT-Score, multiple Patches, Alopecia totalis oder universalis). Von den elf Studien finden sich zehn auch in dieser Metaanalyse, darüber hinaus schließt Lizarondo et al. [54] die Studie von Ghafoor et al. [35] ein, welcher sein Ergebnis als Median und Interquartilsabstand angibt.

Folglich lassen sich Unterschiede zwischen den Ergebnissen der durchgeführten Metaanalysen feststellen infolge der Abweichung der eingeschlossenen Studien, jedoch ist eine Übereinstimmung in der Tendenz zu beobachten: signifikant niedrigere 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel und signifikant höheres Vorkommen von einem Vitamin-D-Mangel bei AA Patienten. Einzugrenzen ist die Beurteilbarkeit durch die Tatsache, dass ausschließlich retrospektive Fall-Kontroll-Studien in die Analyse eingingen. Ergänzend lieferte die Recherche eine Kohortenstudie prospektiven Designs von Thompson et al. [78]. Die Kohortenstudie schloss 55.929 Frauen der „Nurses´ Health Study“ in den USA ein. Der Zeitraum wird angegeben von 1976 bis 2012 und die Erfassung der Daten mittels Fragebögen erfolgte alle zwei Jahre. Mit den anfänglichen Daten (1,7% der ursprünglichen Kohorte von 1989 bis 1990) wurde eine lineare Regression erstellt, mittels derer ausgehend von erfragten Daten wie BMI, Alter, UV-Exposition, Raucherstatus, diätische oder ergänzende Vitamin-D-Aufnahme sowie weiterer Variablen eine Schätzung des Vitamin-D-Levels vorgenommen wurde. Die Probanden wurden in vier Quartile eingeteilt, gestaffelt nach erfassten Lifestyle-Variablen, in welchen das Auftreten von Alopecia areata beobachtet wurde. Von den 55.929 Frauen erkrankten 133 an Alopecia areata, es kann jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Vitamin-D-Supplementierung und dem Eintreten der organspezifischen Autoimmunerkrankung AA festgestellt werden [78]. Demzufolge wird keine Empfehlung zur präventiven Vitamin-D-Supplementierung zur Reduktion der Inzidenz von AA ausgesprochen [78]. Als Einschränkung und potentielle Verzerrung können die alleinige

Untersuchung des weiblichen Geschlechts sowie die Schätzung des Vitamin-D-Levels anstatt der spezifischen 25-Hydroxyvitamin-D-Messung genannt werden. Die Schätzung liefert keine wahren Werte, insbesondere nicht bei einer verminderten Aufnahme im Darm bei diätischer Zufuhr oder Supplementierung oder einer Störung der endogenen Produktion über die Haut.

Trotz der eingeschränkten Aussagekraft durch die Erfassungsmethoden liefert die prospektive Analyse wichtige Ergebnisse. Die Analyse allein retrospektiver Studien kann keine Lebensstiländerung nach Erkrankungsbeginn ausschließen, in diesem Fall durch den Haarausfall bedingten erhöhten psychischen Stress, welcher zu einem sozialen Rückzug mit verminderter Sonnenlichtexposition führen kann.

In der Literatur finden sich zudem Hinweise, dass die Therapie mit topischen Vitamin-D-Derivaten bei Alopecia areata zu erneutem Haarwachstum führen könnte [17] [65]. Der Studie von Alam et al. [5] zufolge scheint eine Kombinationstherapie von 0,005% Calcipotriol mit 0,1% Mometason einer alleinigen Therapie mit Mometason überlegen. Zudem beschreibt Narang et al. [66] ein besseres Therapieansprechen des topischen Calcipotriol bei Patienten mit niedrigerem Serumvitamin-D-Spiegel ( $p < 0,009$ ). Insgesamt gibt es bisher wenige Studien, welche sich mit der Wirksamkeit von topischen Vitamin-D-Derivaten bei Alopecia areata befassen haben. Auch auf diesem Gebiet sind weitere Studien von großer Bedeutung.

Abzugrenzen ist die vorliegende Metaanalyse von den bisher durchgeführten Metaanalysen durch die deutlich höhere Zahl an eingeschlossenen Studien, jedoch besonders durch die getrennte Untersuchung des Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml und  $<30$  ng/ml. In den eingeschlossenen Studien wird zum Großteil die absolute Anzahl an Teilnehmern mit Vitamin-D-Defizit, in den anderen Fällen der prozentuale Anteil von Teilnehmern an der Gruppe mit Vitamin-D-Mangel aufgeführt, nur aus dem Abschnitt Methodik oder aus der Einleitung war oft ersichtlich, wie der Vitamin-D-Mangel definiert wurde und folglich welche Teilnehmer diese Diagnose erhielten. Es scheint potentiell zu einer großen Verzerrung zu führen, die Studien uneingeschränkt zu vergleichen und so folgte das Verfahren der getrennten Analyse, um eine korrekte Arbeitsweise zu gewährleisten und die Verzerrung zu minimieren. Die Ergebnisse bestätigen die Bedeutung der getrennten Auswertung: Ein Vorkommen eines Vitamin-D-Status  $<20$  ng/ml lässt sich statistisch signifikant in der Gruppe der Alopecia areata Patienten feststellen, im Gegensatz zu dem Vitamin-D-Status  $<30$  ng/ml. Für diese Untersuchung ergibt sich keine statistische Signifikanz. Von niedrigen 25-Hydroxyvitamin-D-Serumleveln ist möglicherweise auch bei gesunden Probanden auszugehen, aus diesem Grund ist die Eingrenzung des Defizits hier besonders von Bedeutung. Die Qualitätsbeurteilung der Studien nach der New Castle Ottawa Skala ergab bei allen Studien einen Mindestscore von fünf Sternen. Dies spricht für eine hohe Qualität in der Durchführung und Repräsentativität der Studien und bietet eine gute Grundlage für die Qualitätssicherung des Gesamtschätzers.

Des Weiteren kann in einigen der eingeschlossenen Studien eine Korrelation niedriger 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegel und der Schwere der Erkrankung festgestellt werden. Dieser Zusammenhang ist auch Ergebnis der Metaanalyse von Lizarondo et al. [54]. Häufig untersuchen die Studien die Anzahl der Patches und den SALT-Score in Bezug auf den 25(OH)D-Serumwert. In 16 Studien dieser Metaanalyse lassen sich Angaben hierzu entnehmen (siehe Tabelle 21), hierbei erfassen 10 Studien statistisch signifikant niedrigere 25(OH)D-Serumwerte bei den schwer erkrankten Alopecia areata Patienten. Die Heterogenität in den Angaben der Ergebnisse macht jedoch eine separate Analyse in Bezug auf diese Fragestellung nicht möglich.

Als Einschränkungen dieser Metaanalyse sind vor allem die heterogenen Ergebnisse und Angaben der Studien zu nennen, welche die Basis der Analyse darstellen. Des Weiteren unterliegt der Vitamin-D-Spiegel zahlreichen Einflüssen, welche die Ergebnisse mitbestimmen können, diese werden in den Studien nicht genügend aufgeführt. Dazu zählen unter anderem Hauttyp und Pigmentierungsgrad, religiöse Verschleierung der weiblichen Probanden, Ernährungsgewohnheiten oder die Dauer der UV-Strahlen-Exposition. Eine weitere Einschränkung für die Aussagekraft der Ergebnisse stellen zudem die geringen Fallstärken der Studien dar. Nur drei der zweiundzwanzig eingeschlossenen Studien erreicht eine Teilnehmerzahl >100 in beiden Gruppen. Die gering gewählten Teilnehmerzahlen sind womöglich auf die niedrige Prävalenz von Alopecia areata zurückzuführen. Diese Tatsache mindert die Aussagekraft des Gesamtschätzers.

Den Einschränkungen ist die Tatsache hinzuzufügen, dass ausschließlich retrospektive Studien eingeschlossen wurden und damit ein wichtiger Aspekt in der Aussagekraft der Resultate verloren geht. So untersucht diese Metaanalyse allein die Assoziation einer verminderten 25(OH)D-Serumkonzentration zu Alopecia areata und nicht die kausalen Zusammenhänge. Dementsprechend lassen sich aus den Resultaten der Metaanalyse keine Empfehlungen einer prophylaktischen oder therapeutischen Einnahme von Vitamin-D-Präparaten aussprechen. Auch aus der prospektiven Kohortenstudie von Thompson et al. [78] lässt sich keine Empfehlung zur allgemeinen präventiven Supplementierung bei Alopecia areata zur Risikoreduktion eines Vitamin-D-Mangels ableiten. Weitere teilnehmerstarke Studien prospektiven Designs sind notwendig, um die Ergebnisse dieser bisher einzigen Kohortenstudie zu widerlegen oder zu bestätigen. Von Bedeutung wäre auch die Untersuchung einer präventiven Vitamin-D-Supplementation in Bezug auf das Auftreten von Autoimmunerkrankungen wie der Alopecia areata sowie interventionelle Studien mit der Fragestellung einer oralen Vitamin-D-Supplementation als Therapieoption bei Alopecia areata. Die Wirksamkeit der topischen Vitamin-D-Derivate, die in einigen Studien beobachtet wurde, spricht für die bedeutende Rolle, die Vitamin D bei Alopecia areata spielt, da besonders auch

Patienten mit niedrigen Vitamin-D-Serumspiegeln besser auf topisches Calcipotriol anzusprechen scheinen [66].

Die Metaanalyse zeigt statistisch signifikant niedrigere 25(OH)D-Serumwerte und ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Vitamin-D-Defizit <20ng/ml bei Alopecia areata. Anlässlich dieser Ergebnisse kann eine Empfehlung zur standardisierten 25(OH)D-Serumwertbestimmung bei Alopecia areata Patienten ausgesprochen werden, um frühzeitig ein Vitamin-D-Defizit detektieren und behandeln zu können. Möglicherweise könnten auch Patienten mit mehreren Risikofaktoren für eine Erkrankung an Alopecia areata hiervon profitieren.

Abschließend sind weitere teilnehmerstarke Studien prospektiven Designs sowie Metaanalysen und Übersichtsarbeiten notwendig zur Verifizierung bzw. Widerlegung dieser Ergebnisse sowie zur Untersuchung des möglichen kausalen Zusammenhangs und Vitamin-D als präventive oder therapeutische Option bei Alopecia areata.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Abdel Fattah NSA, Darwish YW (2015) Assessment of serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with extensive/recalcitrant alopecia areata before and after PUVA and NB-UVB therapy: *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society* 12:19–23
2. Abu el Maaty MA, Hanafi RS, Aboul-Enein HY, Gad MZ (2015) Design-of-experiment approach for HPLC analysis of 25-hydroxyvitamin D: a comparative assay with ELISA. *J Chromatogr Sci* 53:66–72
3. Adams J, Hewison M (2012) Extrarenal Expression of the 25-Hydroxyvitamin D-1-Hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 523:95–102
4. Aksu Cerman A, Sarikaya Solak S, Kivanc Altunay I (2014) Vitamin D deficiency in alopecia areata. *British Journal of Dermatology* 170:1299–1304
5. Alam M, Amin SS, Adil M, Arif T, Zahra FT, Varshney I (2019) Comparative Study of Efficacy of Topical Mometasone with Calcipotriol versus Mometasone Alone in the Treatment of Alopecia Areata. *Int J Trichology* 11:123–127
6. Alzolibani AA, Zari S, Ahmed AA Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 2). 5
7. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches (2012) Vitamin-D-Substitution: Bewusster Umgang gefordert. . URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/121884/Vitamin-D-Substitution-Bewusster-Umgang-gefordert>
8. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches (2016) Diagnostik und Therapie von Haar- und Kopfhauterkrankungen. . URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/179396/Diagnostik-und-Therapie-von-Haar-und-Kopfhauterkrankungen>
9. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches (2018) Studienlage spricht gegen Vitamin-D-Supplementierung von Kindern... . URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/94717/Studienlage-spricht-gegen-Vitamin-D-Supplementierung-von-Kindern-ab-zwei-Jahren>
10. Attawa EM, Kandil AH, Elbalaat W, Samy AM (2016) Assessment of Vitamin D Level in Patients of Alopecia Areata. *J Clin Invest Dermatol* 4:
11. Bakry O, El Farargy S, El Shafiee M, Soliman A (2016) Serum Vitamin D in patients with alopecia areata. *Indian Dermatology Online Journal* 7:371
12. Bartl R (2010) Osteoporose: Prävention, Diagnostik, Therapie. Georg Thieme Verlag
13. Bekemeier H (1969) Evolution der Hautfarbe und kutane Vitamin-D-Photosynthese. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 94:185–189
14. Bhat Y, Latif I, Malik R, Hassan I, Sheikh G, Lone K, Majeed S, Sajad P (2017) Vitamin D level in alopecia areata. *Indian Journal of Dermatology* 62:407
15. Bikle DD (2014) Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry & Biology* 21:319–329
16. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C (2011) Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD007470

17. Çerman AA, Solak SS, Altunay İ, Küçükünal NA (2015) Topical Calcipotriol Therapy for Mild-to-Moderate Alopecia Areata: A Retrospective Study. *J Drugs Dermatol* 14:616–620
18. Conic RZ, Miller R, Piliang M, Bergfeld W, Atanaskova Mesinkovska N (2017) Comorbidities in patients with alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology* 76:755–757
19. Cranwell WC, Lai VW, Photiou L, Meah N, Wall D, Rathnayake D, Joseph S, Chitreddy V, Gunatheesan S, Sindhu K, Sharma P, Green J, Eisman S, Yip L, Jones L, Sinclair R (2018) Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. *Australas J Dermatol*
20. d'Ovidio R, Vessio M, d'Ovidio FD (2013) Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing Alopecia Areata. *Dermato-Endocrinology* 5:271–273
21. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, Zimmet PZ, Ebeling PR, Shaw JE (2012) Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:26–35
22. Daroach M, Narang T, Saikia UN, Sachdeva N, Sendhil Kumaran M (2018) Correlation of vitamin D and vitamin D receptor expression in patients with alopecia areata: a clinical paradigm. *International Journal of Dermatology* 57:217–222
23. Darwish NMM, Marzok HF, Gaballah MAM, Abdellatif HE (2017) Serum level of vitamin D in patients with alopecia areata. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences* 4:9–14
24. Davey L, Clarke V, Jenkinson E (2018) Living with alopecia areata: An online qualitative survey study. *Br J Dermatol*
25. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J (2008) Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev* CD004413
26. Drey M, Bollheimer C (2011) Vitamin D im Alter. *Dtsch med Wochenschr* 136:2463–2465
27. Ehlers A (2013) Vitamin D - der aktuelle D-A-CH-Referenzwert aus Sicht der Risikobewertung. 26
28. El-Ghareeb M (2019) Deficient and/or insufficient serum 25 hydroxy vitamin D in patients with alopecia areata: is it a fact or a fiction? *Egyptian Journal of Dermatology and Venerology* 39:21
29. El-Mongy NN, El-Nabarawy E, Hassaan SA, Younis ER, Shaker O (2013) Serum 25-hydroxy vitamin D3 level in Egyptian patients with alopecia areata: *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society* 10:37–41
30. Erpolat S, Sarifakioglu E, Ayyildiz A (2017) 25-hydroxyvitamin D status in patients with alopecia areata. *Advances in Dermatology and Allergology* 3:248–252
31. Fabio R, Barbara M, Daniela P, Elisabetta S (2018) Randomized controlled trial on a PRP-like cosmetic, biomimetic peptides based, for the treatment of Alopecia Areata. *J Dermatolog Treat* 1–26
32. G K, Np S, S B, E B, S Y (2018) Vitamin D Status and the Effect of Oral Vitamin D Treatment in Children with Alopecia Areata. *Journal of Steroids & Hormonal Science* 09:

33. Gade VKV, Mony A, Munisamy M, Chandrashekar L, Rajappa M (2018) An investigation of vitamin D status in alopecia areata. *Clinical and Experimental Medicine* 18:577–584
34. Gerkowicz A, Chyl-Surdacka K, Krasowska D, Chodorowska G (2017) The Role of Vitamin D in Non-Scarring Alopecia. *International Journal of Molecular Sciences* 18:2653
35. Ghafoor R, Anwar MI (2017) Vitamin D Deficiency in Alopecia Areata. 27:3
36. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF (2007) Optimal Vitamin D Status for Colorectal Cancer Prevention: A Quantitative Meta Analysis. *American Journal of Preventive Medicine* 32:210–216
37. Gröber U, Holick MF (2018) Vitamin D in der Schmerztherapie. *EHK* 67:220–225
38. Hassaan SARM (2011) Estimation of serum level of 25 hydroxy vitamin D in patients with alopecia areata.
39. Hill TR, O'Brien MM, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Kiely M, Flynn A, Cashman KD (2006) Vitamin D status of 51–75-year-old Irish women: its determinants and impact on biochemical indices of bone turnover. *Public Health Nutrition* 9:225–233
40. Holick MF (2004) Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80:1678S-1688S
41. Holick MF (2017) The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 18:153–165
42. Hopp V (2018) Vitamine [E. vitamins]. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-55860-7\\_17](http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-55860-7_17)
43. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B (2008) Dairy Products, Dietary Calcium and Vitamin D Intake as Risk Factors for Prostate Cancer: A Meta-Analysis of 26,769 Cases From 45 Observational Studies. *Nutrition and Cancer* 60:421–441
44. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M (1998) Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *Journal of the American Academy of Dermatology* 38:418–425
45. Jang YH, Moon SY, Lee WJ, Lee S-J, Lee WK, Park BC, Kim H, Kim DW (2016) Alopecia Areata Progression Index, a Scoring System for Evaluating Overall Hair Loss Activity in Alopecia Areata Patients with Pigmented Hair: A Development and Reliability Assessment. *Dermatology* 232:143–149
46. Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, García-Ortiz JE, Bocanegra-García V, Guardiola-Avila I, Altamirano-García ML (2017) Alopecia Areata. Current situation and perspectives. *Arch Argent Pediatr* 115:e404–e411
47. Kaur P, Mishra SK, Mithal A (2015) Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 83:327–331
48. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP (2007) Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 85:1586–1591

49. Lee S, Kim BJ, Lee YB, Lee W-S (2018) Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients With Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 154:1145–1151
50. Lee S, Kim BJ, Lee CH, Lee WS (2018) Increased prevalence of vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 32:1214–1221
51. Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK (2006) HPLC Method for 25-Hydroxyvitamin D Measurement: Comparison with Contemporary Assays. *Clinical Chemistry* 52:1120–1126
52. Levin A, Bertin AJ, Katz I, Guo H, Wang Q, Hordinsky MK (2011) Vitamin D levels in alopecia areata (AA). *NATURE PUBLISHING GROUP 75 VARICK ST, 9TH FLR, NEW YORK, NY 10013-1917 USA*
53. Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, Hintzpeter B, Leschik-Bonnet E, Reichrath J, Stehle P, Volkert D, Wolfram G, Zittermann A Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. 47
54. Lizarondo FPJ, Nacienceno PA, Yap-Silva C (2019) Reduced Levels of Serum 25-Hydroxyvitamin D in Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. 53:10
55. MacLaughlin J, Holick MF (1985) Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 76:1536–1538
56. Mahamid M, Abu-Elhija O, Samamra M, Mahamid A, Nseir W (2014) Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Isr Med Assoc J* 16:367–370
57. Mahamid M, Abu-Elhija O, Samamra M, Mahamid A, Nseir W (2014) Association between Vitamin D levels and Alopecia Areata. 16:4
58. Maier A, Schoepe J, Wagenpfeil S, Vogt T, Reichrath J (2019) Vitamin D Status and Alopecia Areata - a Meta-Analysis. *Anticancer Res* 39:3291–3291
59. Majumdar B, De A, Ghosh S, Sil A, Sarda A, Lahiri K, Chatterjee G, Das S (2018) „Turban PUVAsol:“ A Simple, Novel, Effective, and Safe Treatment Option for Advanced and Refractory Cases of Alopecia Areata. *Int J Trichology* 10:124–128
60. Marahatta S (2017) alopecia areata and vitamin D: Is there any association?: 5811. *Journal of the American Academy of Dermatology* 76:AB37
61. Marahatta S, Agrawal S, Khan S (2019) Study on Serum Vitamin D in Alopecia Areata Patients. *J Nepal Health Res Counc* 17:21–25
62. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K (2007) Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 167:1159–1165
63. Miteva M, Villasante A (2015) Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 397
64. Möhrenschrager M, Abeck D (2015) Alopecia areata. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-44980-2\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-44980-2_2)

65. Molinelli E, Campanati A, Brisigotti V, Sapigni C, Paolinelli M, Offidani A (2020) Efficacy and Safety of Topical Calcipotriol 0.005% Versus Topical Clobetasol 0.05% in the Management of Alopecia Areata: An Intrasubject Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*
66. Narang T, Daroach M, Kumaran MS (2017) Efficacy and safety of topical calcipotriol in management of alopecia areata: A pilot study. *Dermatol Ther* 30:
67. Narsaria P, Sankar J, Lodha R (2016) Fatal Outcome of Accidental Vitamin D Overdose. *Indian J Pediatr* 83:1040–1040
68. Nassiri S, Saffarian Z, Younespour S (2013) Association of vitamin D level with alopecia areata. 16:5
69. Oğrum A, Boyraz N, Karataş Toğral A, Karasatı S, Ekşioğlu HM (2015) Evaluation of 25 hydroxy vitamin D3 levels in patients with alopecia areata. *TURKDERM* 49:50–53
70. Online F Verbreitung des Islam. URL: [https://www.focus.de/wissen/mensch/religion/islam/islamlexikon/verbreitung-des-islam\\_aid\\_12288.html](https://www.focus.de/wissen/mensch/religion/islam/islamlexikon/verbreitung-des-islam_aid_12288.html)
71. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF, Grant WB, Pludowski P, Hilgsmann M, Trummer C, Schwetz V, Lerchbaum E, Pandis M, Tomaschitz A, Grubler MR, Gaksch M, Verheyen N, Hollis BW, Rejnmark L, Karras SN, Hahn A, Bischoff-Ferrari HA, Reichrath J, Jorde R, Elmadfa I, Vieth R, Scragg R, Calvo MS, van Schoor NM, Bouillon R, Lips P, Itkonen ST, Martineau AR, Lamberg-Allardt C, Zittermann A (2018) Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:
72. Pm 2015 at 2:45 (2009) Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). URL: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
73. Pratt CH, King LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP (2017) Alopecia areata. *Nature Reviews Disease Primers* 3:17011
74. Rehman F, Dogra N, Wani MA (2019) Serum Vitamin D Levels and Alopecia Areata- A Hospital Based Case-Control Study from North-India. *Int J Trichology* 11:49–57
75. Siddappa H, Kumar YHK, Vivekananda N (2019) Evaluation of Association of Vitamin D in Alopecia Areata: A Case-control Study of 100 Patients in a Tertiary Rural Hospital of Southern India. *Indian Dermatol Online J* 10:45–49
76. Siddappa H, Kumar YHK, Neladimmanahally V (2019) Evaluation of vitamin D in pediatric alopecia areata: A case–control study of thirty patients in a tertiary care hospital. *Indian Journal of Paediatric Dermatology* 20:32
77. Spano F, Donovan JC (2015) Alopecia areata. *Can Fam Physician* 61:751–755
78. Thompson JM, Li T, Park MK, Qureshi AA, Cho E (2016) Estimated serum vitamin D status, vitamin D intake, and risk of incident alopecia areata among US women. *Archives of Dermatological Research* 308:671–676
79. Thompson JM, Mirza MA, Park MK, Qureshi AA, Cho E (2017) The Role of Micronutrients in Alopecia Areata: A Review. *American Journal of Clinical Dermatology* 18:663–679

80. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R (1998) Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 68:854–858
81. Trémezaygues L, Reichrath J (2010) Zur Bedeutung des Vitamin-D-Stoffwechsels in der humanen Haut: Eine aktuelle Standortbestimmung. *Der Hautarzt* 61:478–486
82. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT (2003) Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 326:469
83. Trüeb RM, Dias MFRG (2018) Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 54:68–87
84. Tsai T-Y, Huang Y-C (2018) Vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 78:207–209
85. Unal M, Gonulalan G (2018) Serum vitamin D level is related to disease severity in pediatric alopecia areata. *Journal of Cosmetic Dermatology* 17:101–104
86. Vilaça T, Lazaretti-Castro M (2018) Vitamin D-Binding Protein. *Vitamin D in Clinical Medicine* 50:31–41
87. Wabitsch M, Koletzko B, Moß A (2011) Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter: Kurzfassung der Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 159:766–774
88. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL (1997) Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 96:1755–1760
89. Yao C-A (2018) Serum vitamin D level and disease severity of alopecia areata: A meta-regression analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 79:e49–e50
90. Yilmaz N, Serarslan G, Gokce C (2012) Vitamin D Concentrations are Decreased in Patients with Alopecia Areata. *Vitamins & Trace Elements* 01:
91. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H (2009) Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 30:113–125
92. Yin L, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H (2009) Meta-analysis of longitudinal studies: Serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology* 33:435–445
93. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H (2010) Meta-analysis: Serum vitamin D and breast cancer risk. *European Journal of Cancer* 46:2196–2205
94. Yoshimasu T, Furukawa F (2016) Modified immunotherapy for alopecia areata. *Autoimmun Rev* 15:664–667
95. Yun C, Chen J, Yang C, Piao J, Yang X (2015) [Comparison for ELISA and CLIA of serum 25-hydroxy vitamin D determination]. *Wei Sheng Yan Jiu* 44:435–439

96. Zerbinati N, Esposito C, D'Este E, Calligaro A, Valsecchi R (2018) Topical Immunotherapy of Alopecia Areata: A Large Retrospective Study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 8:101–110
97. Zittermann A, Gummert JF (2010) Sun, vitamin D, and cardiovascular disease. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 101:124–129
98. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S (2012) Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 95:91–100
99. (2014) Trichogramm - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie. . URL: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/trichogramm-4004>. Eingesehen am 05.11.2018
100. (2016) Alopecia areata (Übersicht) - Altmeyers Enzyklopädie - Fachbereich Dermatologie. . URL: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/alopecia-areata-ubersicht-370>. Eingesehen am 05.11.2018
101. (2016) Vitamin D messen. . URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2016/daz-11-2016/vitamin-d-messen>. Eingesehen am 14.11.2018
102. Vitamin D. . URL: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/>. Eingesehen am 07.12.2018
103. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien. . URL: </news/bewertung-des-biasrisikos-risiko-systematischer-fehler-klinischen-studien>. Eingesehen am 18.11.2018
104. Metaanalysen lesen und interpretieren: eine praktische Anleitung - Online ZFA. . URL: <https://www.online-zfa.de/archiv/ausgabe/artikel/zfa-11-2015/48743-103238-zfa20150469-0473-metaanalysen-lesen-und-interpretieren-eine-praktische-anleitung/>. Eingesehen am 19.11.2018

## **7 Publikation und Danksagung**

### **7.1 Publikation**

Maier A, Schoepe J, Wagenpfeil S, Vogt T, Reichrath J (2019) Vitamin D Status and Alopecia Areata - a Meta-Analysis. *Anticancer Res* 39:3291–3291 [58]

### **7.2 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herr Prof. Dr. Jörg Reichrath für die Themenwahl, das entgegengebrachte Vertrauen, die gute Begleitung und die ständige Bereitschaft Fragen zu beantworten.

Genauso gilt mein Dank Herrn Jakob Schöpe für seine exzellente Beratung und Geduld bei meinen vielen Fragen zur Statistik und Auswertung.

Von Herzen danken möchte ich auch meinen Kommilitonen und Freunden für die Unterstützung und besonders für die wertvollen Anregungen und Hilfestellungen.

Schließlich gilt mein Dank meinem Ehemann Jannik Brand und meinen Eltern für ihre ständige Motivation und Ermutigungen diese Arbeit fertigzustellen.

Ich hoffe von Herzen, dass diese Metaanalyse einen Beitrag zur Verbesserung von Therapie und Prophylaxe der Alopecia areata darstellt und die Erkrankten heute und in Zukunft hiervon profitieren können.

## 8 Anhang

### 8.1 Ergänzung zur Studienmerkmalen und -daten

**Tabelle 21: Übersicht zusätzlich durchgeführte Untersuchungen**

Name	SALT-Score	Pattern	Patches	Geschlecht	Alter	Dauer	NE	CRP
Attawa et al. [10]	S (X2 11,91; p 0,02)	NS (X2 5,32; p 0,12)		NS (X2 5,69; p 0,06)	NS (X2 12,93; p 0,12)			
Bakry et al.[11]	S (p 0,002 und 0,03)	S (p 0,001 und 0,04)		NS	S (r-0,38; p 0,03)	NS	NS	
Bhat et al.[14]	S (r-0,73; p<0,001)		S (r-0,67; p<0,001)	NS (p>0,05)		NS (p>0,05)		
Cerman et al.[4]	S (r 0,409; p <0,001)							
Daroach et al. [22]	NS (r 0,256; p 0,17)					S (0,224 ; p 0,03)		
Darwish et al.[23]	NS			S (p 0,009 Männer niedriger in Patientengruppe)				
d'Ovidio et al.[20]								
El-Ghareeb et al.[28]	S							

El-Mongy et al.[29]	NS (p 0,176)			S (p 0,005 Frauen in beiden Gruppen niedriger)	NS (p 0,178 Patienten, p 0,35 Kontrollen)	NS (p 0,674)		
Erpolat et al.[30]				NS (p>0,05)				
Fattah et al.[1]					NS (r -0,034; p 0,858)	NS (r -0,85; p 0,655)		
Gade et al.[33]	S (r -0,714; p 0,001)							S (r -0,689; p 0,001)
Mahamid et al.[56]				NS (OR 1,17 (0,32-5,75), p 0,37) Männer niedriger	NS (OR 1,1 (0,25-1,8), p 0,75)			S (OR 3,1 (2,6-4,2), p 0,04)
Marahatt a et al.[61]	NS (r-0,026; p 0,89)							
Nassiri et al.[68]		NS (p 0,75)		NS (p 0,16 Männer niedriger)			S (p 0,02)	
Ogrum et al.[69]				NS				
Rehman et al.[74]	S (p 0,000; r -0,474)	S (p 0,004; r -0,273)	NS			NS (p 0,64)	S (p 0,03)	
Siddappa et al.[75]	S (r -0,298; p< 0,05)			NS (p>0,05)				

Siddappa et al.[76] (pediatric)	S (r = -0,379; p < 0.05)							
Unal et al.[85]	S (r = 0,831; p < 0,001)		S (r = 0,989; p < 0,001)			S (r = 0,997; p < 0,001)		
Yilmaz et al.[90]	NS		NS			NS	NS	

Abkürzungen: S - signifikant, NS - nicht signifikant, NE - Nagel-Erkrankungen, CRP - C-reaktives Protein

Die Angaben in den Studien wiesen besonders in Bezug auf die zusätzlich durchgeführten Untersuchungen große Unterschiede auf. Zum Beispiel untersuchte Attawa et al. [10] den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem SALT-Score, dem Muster des Haarausfalls (Pattern), dem Geschlecht und dem Alter. Die Ergebnisse der Untersuchung werden mittels des Chi-Quadrat-Tests und des p-Wertes angegeben. Anders lassen sich den Artikeln von Bhat et al.[14], Cerman et al.[4], Fattah et al.[1], Gade et al.[33] und Unal et al.[85] die Ergebnisse in Form eines Korrelationskoeffizienten und eines p-Wertes entnehmen. Des Weiteren gibt Mahamid et al.[56] seine Untersuchungsergebnisse als Odds Ratio mit p-Wert an. In den Studien von Darwish et al.[23], El-Mongy et al.[29], Erpolat et al.[30] und Nassiri et al.[68] ist hingegen nur der p-Wert aufgeführt. Bei Bakry et al.[11] finden sich einerseits Angaben zu den Ergebnissen des Alters in Form eines Korrelationskoeffizienten und andererseits zu denen des SALT-Scores nur in Form von p-Werten. Wurde keine nähere Angabe gemacht und es findet sich nur eine Erwähnung im Text zur Durchführung der Untersuchung und die Aufführung, ob es sich um ein signifikantes oder nicht signifikantes Ergebnis handelt, so findet sich lediglich eine Bemerkung mit S (signifikant) oder NS (nicht signifikant) in der Tabelle. Weiter lassen sich der Tabelle für Bakry et al.[11] zu den Untersuchungen zum SALT-Score und dem Muster des Haarausfalls (Pattern) jeweils zwei p-Werte entnehmen. Es wurde zum einen der Zusammenhang des Vitamin-D-Spiegels zwischen der schweren Form und der milden Form untersucht (p-Wert 0,002) und zwischen der schweren Form und der moderaten Form (p-Wert 0,03). Weiter wurde bei dem Muster des Haarausfalls Alopecia areata totalis der Patchy-Form gegenübergestellt (p-Wert 0,001) und Alopecia areata totalis der Ophiasis-Form (p-Wert 0,04). Wurde in der Studie der Vitamin-D-Spiegel in Bezug auf das Geschlecht betrachtet, so findet sich in der Tabelle jeweils eine kurze Bemerkung, ob sich die Ergebnisse auf die Betrachtung der Männer oder Frauen beziehen.

**Tabelle 22: Übersicht über die Standardfehler der Fälle, Kontrollen und der mittleren Differenz**

Name	Mittlere Differenz	SE AA	SE Kontrollen	SE mittlere Differenz
Attawa et al.[10]	8,3	1,818	2,281	2,917
Bakry et al.[11]	8,8	0,826	0,878	1,205
Bhat et al.[14]	8,89	0,834	0,172	0,8516
Cerman et al.[4]	11,73	0,666	1,186	1,360
Daroach et al.[22]	8,15	0,826	2,094	2,251
Darwish et al.[23]	24,18	1,139	2,748	2,975
El-Ghareeb et al.[28]	12,43	1,666	2,592	3,081
El-Mongy et al.[29]	7,2	1,578	2,677	3,107
Fattah et al.[1]	26,8	0,619	3,743	3,794
Gade et al.[33]	12,79	0,869	0,926	1,270
Karaguzel et al.[32]	-4	3,542	2,282	4,213
Mahamid et al.[56]	10,23	2,122	3,046	3,712
Marahatta et al.[61]	9,68	4,645	2,032	5,070
Rehman et al.[74]	4,47	0,863	0,907	1,252
Siddappa et al.[75]	9,31	0,832	1,832	2,012
Siddappa et al.[76] (pediatric)	7,82	1,200	2,527	2,797
Unal et al.[85]	-4,38	1,713	1,806	2,489
Yilmaz et al.[90]	7,2	1,111	1,296	1,707

Abkürzungen: SE - Standardfehler, AA - Alopecia areata

## 8.2 Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der pädiatrischen Studien

Um die Übersichtlichkeit im Ergebnisteil zu gewährleisten wird die Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der pädiatrischen Studien im Anhang aufgeführt.

### 8.2.1 Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien

Ausgeschlossen für diese Sensitivitätsanalyse wurden die auffällige Studie von Abdel Fattah et al. [1] sowie die pädiatrischen Studien, sodass an dieser Stelle 14 Studien hinsichtlich ihrer mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte bei AA Patienten und gesunden Kontrollen untersucht wurden. Die „gepoolte“ mittlere Differenz (Gesamtschätzer) betrug 9,94 (95% KI: 7,96 bis 11,91) mit einem p-Wert von <0,0001. So weisen laut der Sensitivitätsanalyse erwachsene Alopecia areata Patienten einen um 9,94 ng/ml statistisch signifikant niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert auf.

Die Untersuchungen zur Kompatibilität der Studien und deren Heterogenität ergaben einen p-Wert von <0,0001 (Cochran Q Wert 54,49 (df 13)) sowie ein  $I^2$  von 76,1% (95% KI: 56,9% bis 84,6%). Die Resultate weisen auf ein hohes Maß an Heterogenität der Effekte zwischen den Studien hin, sodass das Modell mit gemischten Effekten Verwendung fand. Die Resultate werden im folgenden Forest-Plot graphisch dargestellt.

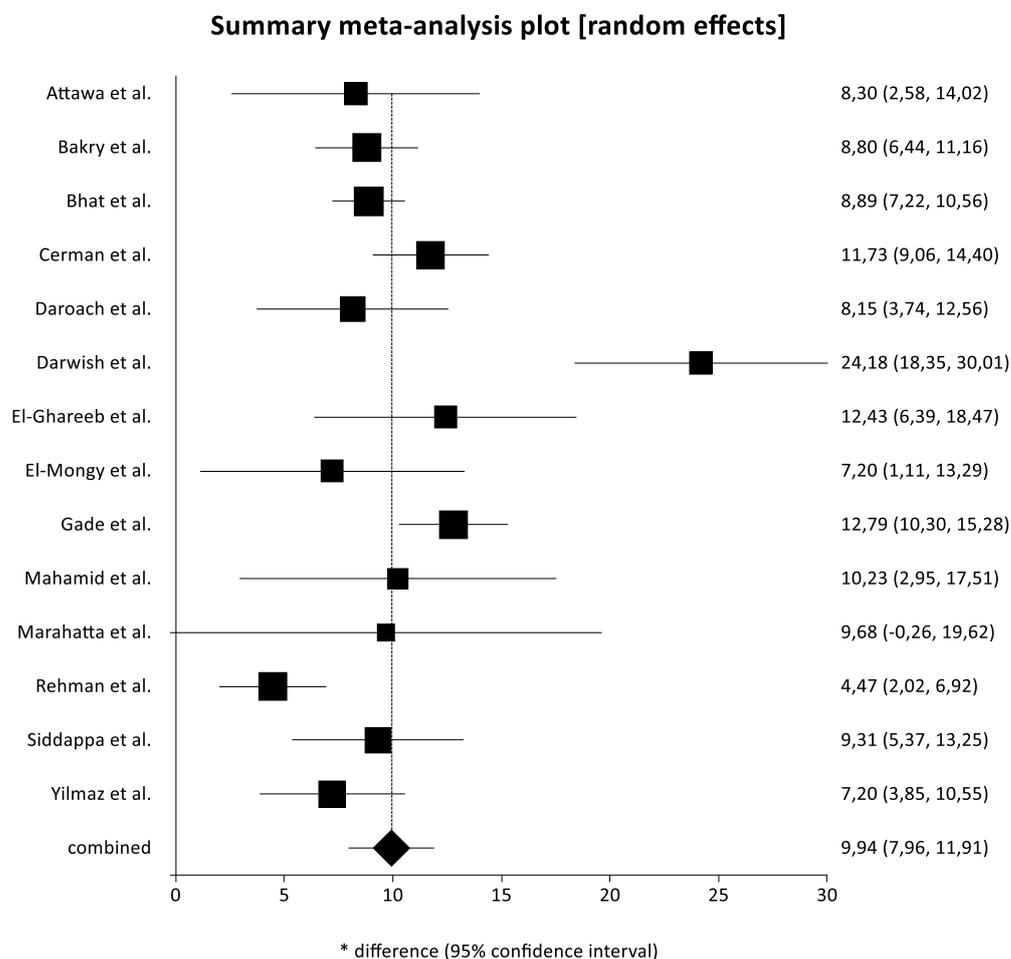
Die Analyse zur Verzerrung ergab über den Egger-Test einen p-Wert von 0,4119. Es resultiert kein Hinweis auf eine als signifikant einzustufende Verzerrung in der Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte. Abbildung 22 führt eine graphische Darstellung der Bias als Funnel-Plot auf.

**Tabelle 23: Übersicht über Mittlere Differenzen, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

Nummer	Studie	Mittlere Differenz	SE	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Attawa et al.[10]	8,3	2,92	2,58 bis 14,02	5,71
2	Bakry et al. [11]	8,8	1,21	6,44 bis 11,16	9,48
3	Bhat et al. [14]	8,89	0,85	7,22 bis 10,56	10,17
4	Cerman et al.[4]	11,73	1,36	9,06 bis 14,40	9,14
5	Daroach et al.[22]	8,15	2,25	3,74 bis 12,56	7,09
6	Darwish et al.[23]	24,18	2,97	18,35 bis 30,01	5,61
7	El-Ghareeb et al.[28]	12,43	3,08	6,39 bis 18,47	5,41
8	El-Mongy et al.[29]	7,2	3,11	1,11 bis 13,29	5,37
9	Gade et al.[33]	12,79	1,27	10,30 bis 15,28	9,34

10	Mahamid et al.[54]	10,23	3,71	2,95 bis 17,51	4,41
11	Marahatta et al.[61]	9,68	5,07	-0,26 bis 19,62	2,90
12	Rehman et al.[74]	4,47	1,25	2,02 bis 6,92	9,38
13	Siddappa et al.[75]	9,31	2,01	5,37 bis 13,25	7,63
14	Yilmaz et al.[90]	7,2	1,71	3,85 bis 10,55	8,34

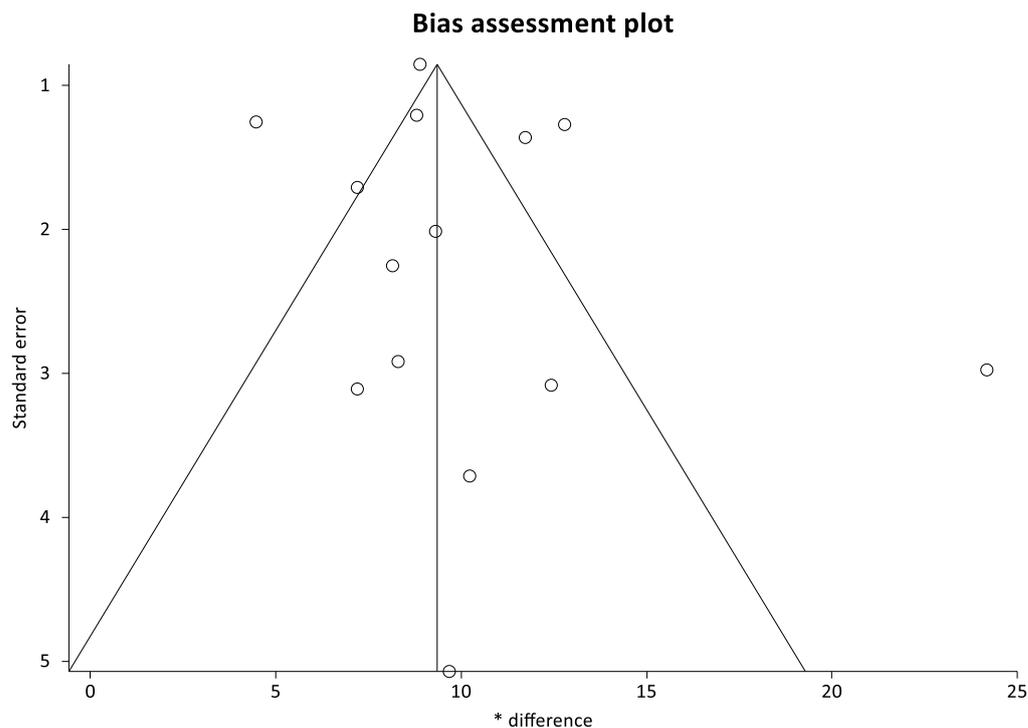
Abkürzungen: SE – Standardfehler, KI – Konfidenzintervall



**Abbildung 21: Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot)**

Für die Sensitivitätsanalyse wurden die drei Studien, welche nur Kinder untersuchten, ausgeschlossen sowie die auffällige Studie von Abdel Fattah et al. [1]. So wurden an dieser Stelle 14 Studien hinsichtlich ihrer mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte von Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen analysiert. Auch hier fand das Modell mit gemischten Effekten Verwendung und in der Abbildung lassen sich die Ergebnisse der Studien

als mittlere Differenz (in ng/ml) und Konfidenzintervall entnehmen. Für den Gesamtschätzer ergibt sich eine mittlere Differenz von 9,94 ng/ml mit einem 95%-Konfidenzintervall von 7,96 bis 11,91. Dementsprechend weisen laut der Sensitivitätsanalyse erwachsene Alopecia areata Patienten einen um 9,94 ng/ml statistisch signifikant niedrigeren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwert als die gesunden Kontrollen auf.



**Abbildung 22: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse der mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumwerte nach Ausschluss der pädiatrischen Studien**

Auch für die Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der pädiatrischen Studien ( $n = 14$  Studien) zu den mittleren 25-Hydroxyvitamin-D-Serumspiegeln von Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen findet sich eine graphische Darstellung der Publikationsverzerrung. Auf der X-Achse findet sich das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse als mittlere Differenz (9,94 ng/ml) und auf der Y-Achse finden sich die Standardfehler. Jede Studie ist mit ihrer mittleren Differenz gegen ihren Standardfehler aufgetragen und als Punkt markiert. Die symmetrische Verteilung der Studien im Funnel-Plot spricht gegen eine Publikationsverzerrung in der Sensitivitätsanalyse.

### 8.2.2 Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien

Entsprechend der vorangegangenen Sensitivitätsanalyse folgt auch hier die Untersuchung des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der Studie von Abdel Fattah et al. [1] und der pädiatrischen Studien. Hierzu konnten 9 Studien ausgewertet werden. Es ergab sich eine „gepoolte“ Odds Ratio von 4,14 (95% KI: 2,08 bis 8,26) mit einem p-Wert von <0,0001. So lässt die Sensitivitätsanalyse die Aussage zu, dass erwachsene Alopecia areata Patienten statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <20 ng/ml aufweisen.

Die Untersuchung der Heterogenität und Kompatibilität ergab einen Cochran Q von 46,71 (df=8) mit einem p-Wert von <0,0001 und ein I<sup>2</sup> von 82,9% (95% KI 66,7% bis 89,3%). Die festgestellte statistisch signifikante Heterogenität in den Effekten zwischen den Studien spricht für eine Verwendung des Modells mit gemischten Effekten.

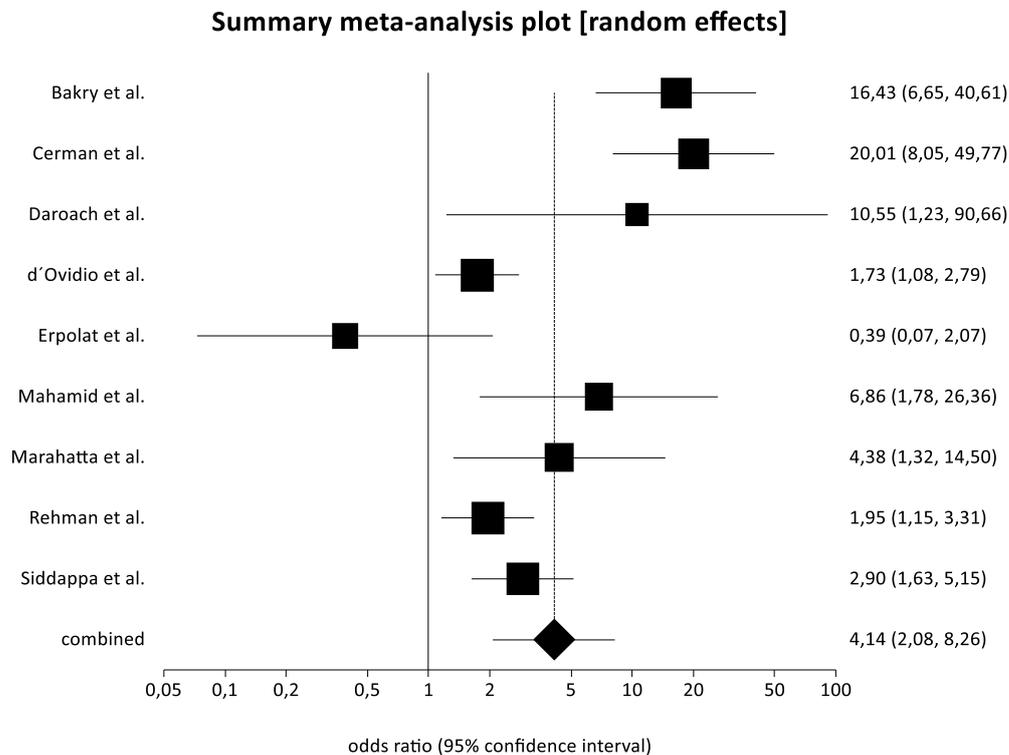
Über den Egger-Test ließ sich ein p-Wert von 0,2741 feststellen. Der p-Wert >0,05 spricht für keine statistisch signifikante Verzerrung in der Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien.

**Tabelle 24: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

Nummer	Studie	Odds Ratio	Standardfehler	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Bakry et al.[11]	16,43	0,46	6,65 bis 40,61	12,03
2	Cerman et al.[4]	20,01	0,46	8,05 bis 49,77	12,00
3	Daroch et al. [22]	10,55	1,10	1,23 bis 90,66	6,13
4	d'Ovidio et al.[20]	1,73	0,24	1,08 bis 2,79	14,15
5	Erpolat et al.[30]	0,39	0,85	0,07 bis 2,07	8,02
6	Mahamid et al.[56]	6,86	0,69	1,78 bis 26,36	9,61
7	Marahatta et al.[61]	4,38	0,61	1,32 bis 14,50	10,41
8	Rehman et	1,95	0,27	1,15 bis 3,31	13,93

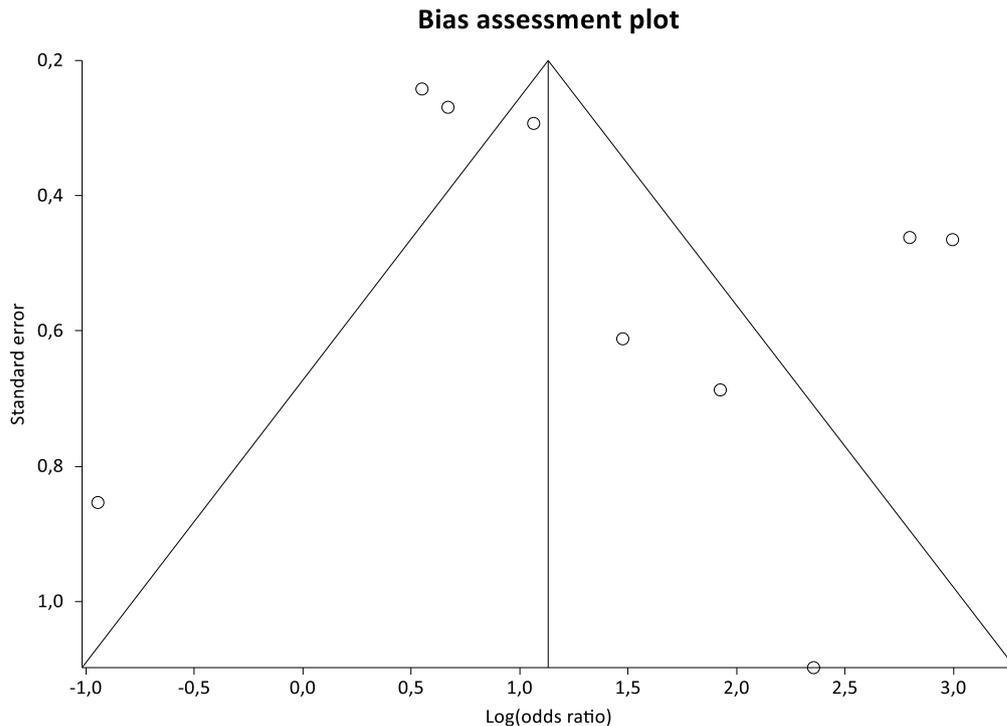
	al.[74]				
9	Siddappa et al.[75]	2,90	0,29	1,63 bis 5,15	13,72

Abkürzungen: KI – Konfidenzintervall



**Abbildung 23: Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot)**

Bei dieser Sensitivitätsanalyse handelt es sich um eine Wiederholung der Metaanalyse nach Ausschluss der Studie von Abdel Fattah et al. [1], welche sehr auffällige Ergebnisse aufwies, sowie den pädiatrischen Studien. In diesem Teil der Sensitivitätsanalyse (n = 9 Studien) wird das Vorkommen eines Vitamin-D-Status <20 ng/ml bei erwachsenen Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen untersucht. Verwendet wurde das Modell mit gemischten Effekten. Für alle Studien ist das Ergebnis als Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall rechts in der Abbildung aufgeführt. Aus dem Forest-Plot lässt sich eine „gepoolte“ Odds Ratio (Gesamtschätzer) von 4,14 (95%-KI: 2,08 bis 8,26) entnehmen. So zeigt die Sensitivitätsanalyse, dass erwachsene Alopecia areata Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <20 ng/ml aufweisen.



**Abbildung 24: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <20 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien**

Diese Sensitivitätsanalyse (n = 9 Studien) ist eine Wiederholung der Metaanalyse nach Ausschluss einer auffälligen Studie (Abdel Fattah et al. [1]) sowie den pädiatrischen Studien. Zur Sensitivitätsanalyse zum Vorkommen eines Vitamin-D-Status <20 ng/ml bei erwachsenen Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen findet sich hier eine graphische Darstellung der Publikationsverzerrung. Auf der X-Achse ist das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse als Log Odds Ratio und auf der Y-Achse sind die Standardfehler abgebildet. Jede Studie ist als Punkt markiert und mit ihrem Ergebnis als Log Odds Ratio gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Der Funnel-Plot zeigt eine symmetrische Verteilung der Studien und spricht so gegen eine Publikationsverzerrung.

### **8.2.3 Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien**

An dieser Stelle wurden 6 Studien zum Vorkommen eines Vitamin-D-Status <30 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen untersucht. Ausgeschlossen wurde die stark abweichende Studie von Abdel Fattah et al. [1]) sowie die pädiatrischen Studien. Die Analyse erbrachte eine „gepoolte“ Odds Ratio von 1,70 (95% KI: 0,77 bis 3,75) mit einem p-

Wert von 0,1877. So weisen erwachsene Alopecia areata Patienten nicht statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <30 ng/ml im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf.

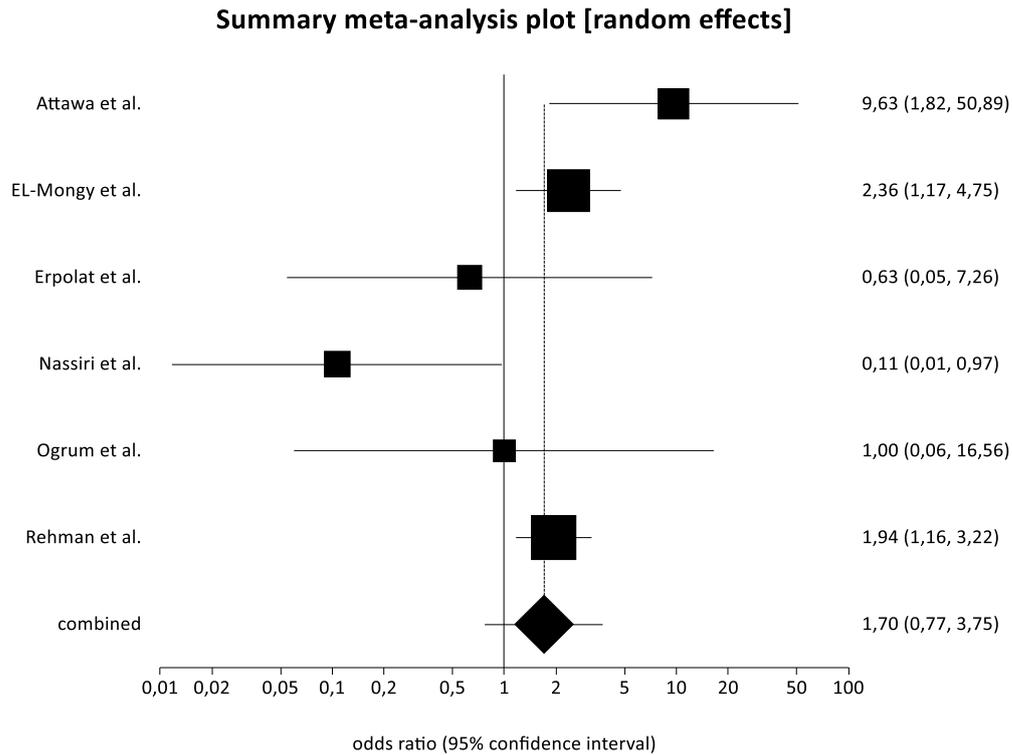
Aus der Analyse der Heterogenität resultierte ein Cochran Q von 11,51 (df=5) mit einem dazugehörigen p-Wert von 0,0422 und ein I<sup>2</sup> von 56,6% (95% KI: 0% bis 80,5%). Auch hier spricht das Resultat für eine statistisch signifikante Heterogenität und legt die Verwendung des Modells mit gemischten Effekten nahe.

Die Untersuchung der Verzerrung ergab über den Egger-Test einen p-Wert von 0,4972. Der p-Wert >0,05 gibt auch hier keinen Hinweis auf eine statistisch signifikante Verzerrung.

**Tabelle 25: Übersicht über Odds Ratio, Standardfehler, Konfidenzintervalle und Gewichtungen im Modell mit gemischten Effekten**

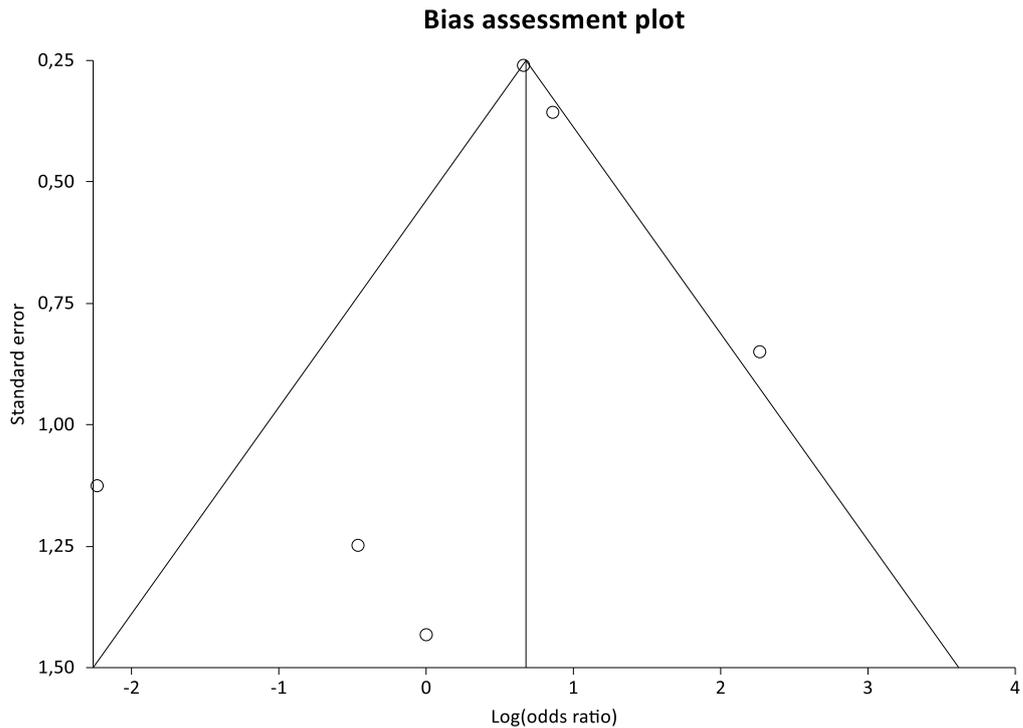
Nummer	Studie	Odds Ratio	SE	95% KI	Gewichtung im Modell mit gemischten Effekten
1	Attawa et al.[10]	9,63	0,85	1,82 bis 50,89	14,10
2	EL-Mongy et al.[29]	2,36	0,36	1,17 bis 4,75	29,06
3	Erpolat et al.[30]	0,63	1,25	0,05 bis 7,26	8,18
4	Nassiri et al.[68]	0,11	1,13	0,01 bis 0,97	9,58
5	Ogrum et al.[69]	1	1,43	0,06 bis 16,56	6,56
6	Rehman et al. [74]	1,94	0,26	1,16 bis 3,22	32,52

Abkürzungen: SE – Standardfehler, KI - Konfidenzintervall



**Abbildung 25: Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien (Darstellung als Forest-Plot)**

Bei dieser Sensitivitätsanalyse handelt es sich um eine Wiederholung der Metaanalyse nach Ausschluss der Studie von Abdel Fattah et al. [1] und der pädiatrischen Studien. Die Sensitivitätsanalyse (n = 6 Studien) untersucht das Vorkommen eines Vitamin-D-Status <30 ng/ml bei erwachsenen Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen. Es wurde das Modell mit gemischten Effekten verwendet. Für jede Studie findet sich das Ergebnis rechts in der Abbildung als Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall. Eine „gepoolte“ Odds Ratio (Gesamtschätzer) von 1,70 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,77 bis 3,75 lässt sich dem Forest-Plot entnehmen. So zeigt die Sensitivitätsanalyse, dass erwachsene Alopecia areata Patienten nicht statistisch signifikant häufiger einen Vitamin-D-Status <30 ng/ml im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufweisen.



**Abbildung 26: Funnel-Plot zur Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien**

Auch für die Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der pädiatrischen Studien ( $n = 6$  Studien) findet sich eine graphische Darstellung der Publikationsverzerrung. Untersucht wird das Vorkommen eines Vitamin-D-Status <30 ng/ml bei Alopecia areata Patienten und gesunden Kontrollen. Die X-Achse bildet das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse als Log Odds Ratio ab und die Y-Achse zeigt die Standardfehler. Jede Studie ist als Punkt markiert und ihr Ergebnis wird als Log Odds Ratio gegen ihren Standardfehler aufgetragen. Die symmetrische Verteilung der Studien im Funnel-Plot liefert keinen Hinweis auf eine Publikationsverzerrung in der Sensitivitätsanalyse des Vitamin-D-Status <30 ng/ml nach Ausschluss der pädiatrischen Studien.

## **9 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.