

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	--

AWMF-Register	Nr.013-104	Klasse:	S3
----------------------	-------------------	----------------	-----------

**Diagnostik und Therapie des kreisrunden Haarausfalls
(Alopecia areata)
bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen**

Evidenzbericht

Version 1.0



ALOPECIA AREATA
DEUTSCHLAND E. V.



18.09.2025

Gültig bis 17.09.2030

Dr. Doris Wilborn

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Charité Universitätsmedizin Berlin

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22016 gefördert.

Besondere Hinweise / Disclaimer

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen dienen als Hilfestellung für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung.

Die Anwender*innen der Leitlinie bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Die individuelle Aufklärung, unter anderem über unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, eine Off-label-Verordnung und die Prüfung auf das Vorliegen von Kontraindikationen obliegt der verordnenden Ärztin bzw. dem verordnenden Arzt.

Empfehlungen in der Leitlinie beziehen sich in der Regel auf standardisierte klinische Situationen. Daher kann und muss unter Umständen von den ausgesprochenen Empfehlungen abgewichen werden. Entscheidungen über die Versorgung müssen unter Berücksichtigung aller individuell relevanten Gegebenheiten getroffen werden.

Anwender*innen müssen die Informationen in dieser Leitlinie unter Rückgriff auf die entsprechenden Fachinformationen sorgfältig überprüfen, zum Beispiel ob die Empfehlungen in Bezug auf Dosierung, Dosierungsschemata, unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen und Arzneimittelwechselwirkungen vollständig, korrekt, aktuell und angemessen sind. Dies gilt auch für Dosisadaptation entsprechend des Alters, des Körpergewichts oder bei Komorbiditäten. Im Zweifelsfall sind entsprechende Fachleute zu konsultieren.

In dieser Leitlinie enthaltene Angaben zur Dosierung von Medikamenten entstammen den in den eingeschlossenen Studien untersuchten Dosierungen und reflektieren darüber hinaus die Meinung der Leitlinienkommission. Es handelt sich überwiegend um Indikationen und/oder Dosierungen, die gemäß den Angaben in den Fachinformationen nicht zugelassen sind (off-label-use). Empfehlungen dieser Leitlinie, die nach dem Wissen der Autor*innen eine off-label-Indikation oder –Dosierung beinhalten, sind explizit als solche gekennzeichnet.

In Hinblick auf die Sicherheit der thematisierten Interventionen beschränkt sich die Leitlinie auf die von der Leitlinienkommission priorisierten Aspekte, zu denen Daten in den eingeschlossenen klinischen Studien vorlagen. Eine umfassende Bewertung aller verfügbaren Sicherheitsinformationen für die thematisierten Interventionen wurde nicht vorgenommen.

Sollten Unstimmigkeiten oder andere Aspekte auffallen, sollen diese im allgemeinen Interesse der Leitlinienredaktion gemeldet werden.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt und jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Zustimmung der Leitlinienredaktion unzulässig und strafbar.

Hinweis zur Finanzierung

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22016 gefördert

Impressum

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG), www.derma.de

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

AG Pädiatrische Dermatologie der Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG)

Berufsverband der deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DGPM)

Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)

Alopecia areata e.V. (AAD)

Redaktion und Korrespondenz

Dr. rer. cur. Doris Wilborn

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Charité-Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Tel.: +49 30 450 518 499

Email: doris.wilborn@charite.de

Vorgeschlagene Zitierweise der Leitlinie

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). „S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata“. Version 1.0, 18.09.2025

Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-104>, Zugriff am

Verfügbare Leitliniendokumente : <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-104>

Langversion (konsentierete Empfehlungen und Darstellung der Evidenz sowie weiterer Erwägungen (Rationale) für die Empfehlungen)

Evidenzbericht (aktuelles Dokument, ausführliche Darstellung der Evidenzgrundlage inkl. Bezeichnung des Level of Evidence und des Risk of Bias der Einzelstudien)

Kurzversion (Übersicht der Empfehlungen)

Patientenleitlinie (Laienverständliche Beschreibung)

Leitlinienreport (Ausführliche Beschreibung der Methodik zur Entwicklung der Leitlinie)

Inhaltsverzeichnis

GRUNDLAGEN DER METHODIK	5
Limitationen der zugrundeliegenden Studien / Evidenz	5
RISIKOFAKTOREN	7
PROGNOSTISCHE FAKTOREN	16
THERAPIE	26
Topische Therapie	26
Systemische Therapie	71
SUPPORTIVE MAßNAHMEN	112
LEBENSQUALITÄT	113
REFERENZEN	117

Grundlagen der Methodik

Die Entwicklung der S3 Leitlinie folgt den Ausführungen des Regelwerkes der AWMF Version 2.0 von 2020 und Version 2.1 von 2023. Zur Beantwortung der evidenzbasierten Leitlinienfragen wurden systematische Literaturrecherchen mit einem systematischen und standardisierten Ein- und Ausschluss von Studien, einer standardisierten Datenextraktion und Bewertung der Studienqualität durchgeführt.

Im vorliegenden Evidenzbericht sind Ergebnisse der systematischen Literatursuche detailliert abgebildet. Eine ausführliche Darstellung der Methodik der Leitlinienentwicklung findet sich in einem separaten Dokument (Leitlinienreport), daher hier nur eine kurze Zusammenfassung:

Nach Festlegung der zu beantwortenden Schlüsselfragen per Literatursuche erfolgten für die Fragestellungen systematische Recherchen zunächst nach dem Vorliegen aggregierter Evidenz (evidenzbasierte Leitlinien, systematische Reviews). Identifizierte Leitlinien/systematische Reviews wurden hinsichtlich ihrer inhaltlichen und methodischen Eignung bewertet (Leitlinien: Leitlinienbewertungsinstrument AGREE-II (1), systematische Reviews: AMSTAR 2 tool (2)). Eingeschlossen wurde Literatur ab 2000 für die Suchen nach Risiko- und prognostischen Faktoren, für die Therapie-Schlüsselfragen und die Fragen nach der Lebensqualität. Die Suchen wurden im März 2023 und die Updatesuchen wurden im April 2024 durchgeführt.

Im nächsten Schritt erfolgten für alle Fragestellungen systematische De novo-Recherchen nach Primärstudien (Medline, Embase und Cochrane CENTRAL). Die Auswahl geeigneter Studien erfolgte in einem zweistufigen Verfahren (Titel-/Abstract- Screening, Volltextscreening) von einer Methodikerin.

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos in den eingeschlossenen Studien erfolgte mit Hilfe des Risk of Bias 2.0 Instrumentes von Cochrane für RCTs, die Bewertung des Risk of Bias der Risikofaktoren-Studien erfolgte mit dem Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) -Instrument für Fall-Kontroll-Studie (3), dem SIGN-Instrument für Kohortenstudien (4) und dem Newcastle-Ottawa Scale (NOS) -Instrument für Querschnittstudien (5). Prognose-Faktor-Studien wurden mit dem Quality in prognostic factor studies (Quips) -Instrument bewertet (6).

Limitationen der zugrundeliegenden Studien / Evidenz

Die Leitlinie hatte zum Ziel 45 Schlüsselfragen anhand von RCT, Metaanalysen, systematischen Übersichtsarbeiten und schon bestehenden internationalen Leitlinien zu beantworten. Nicht eingeschlossen wurden Beobachtungsstudien wie Kohortenstudien, Fallserien und Fallberichte. Eingeschlossen wurden Primärstudien und aggregierte Evidenz für alle Altersgruppen von Patienten mit einer AA.

In die Erstellung der Leitlinie sind zur Beantwortung der Schlüsselfragen 125 Einzelstudien und 57 systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen eingeflossen.

Die Risk of Bias-Bewertung ergab für alle systematischen Übersichtsarbeiten durchschnittlich ein moderates Qualitätsniveau. Die Risk of Bias-Bewertung der Einzelstudien ergab ein mehrheitlich moderates bis hohes Verzerrungsrisiko, bedingt durch Abweichungen in der Randomisierung, durch Abweichungen in der Intervention, durch fehlende Outcome-Daten und durch Abweichungen in der Messung der Outcomes.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Neben dem Potenzial der Verzerrung in den Übersichtsarbeiten und in den Einzelstudien lässt sich zusammenfassen, dass es kaum RCT bei Kindern zu den Schlüsselfragen gab. Für Kinder basieren die Erkenntnisse hauptsächlich auf teilweise sehr kleinen Beobachtungsstudien, die in wenigen systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst wurden. Aber auch für die Altersgruppe der Erwachsenen liegt nicht für jeden Wirkstoff ausreichend Evidenz basierend auf mehreren robusten RCT vor. Vor allem für die topischen Therapien weisen die eingeschlossene Studien teilweise ein hohes Verzerrungsrisiko auf.

Bei der Zusammensetzung der jeweiligen untersuchten Stichproben nach Geschlecht fällt auf, dass in mehr als der Hälfte der Studien zur topischen Therapie mehr Männer als Frauen eingeschlossen waren, teilweise waren keine Frauen eingeschlossen. In den Studien zur systemischen Therapie war der Geschlechteranteil umgekehrt, hier waren eher mehr Frauen als Männer eingeschlossen. In den Kinderstudien war der Geschlechteranteil ausgeglichen.

Um Aussagen auch zur langanhaltenden Wirksamkeit zu formulieren, ist es erforderlich, längere Beobachtungszeiträume zu Grunde zu legen. Die meisten Studien zur topischen Therapie beobachten jedoch nur über einen Zeitraum von drei Monaten, etliche auch 6 Monate, aber nur eine von 65 Studien zur topischen Therapie beobachtete 9 Monate. In den Studien zur systemischen Therapie hatte nur eine Studie einen Beobachtungszeitraum von 3 Monaten, alle anderen Studien beobachteten mindestens 6 Monate oder auch 12 oder 15 Monate.

In wenigen Studien waren keine Baseline-Daten berichtet oder die Probanden hatten sehr geringe Ausgangswerte im SALT-Score bei Baseline (<5), sodass Veränderungen schwer zu erkennen waren.

Für Erwachsene fehlen RCT mit dem Endpunkt des Nachwachsens der Haare des Barts als Lokalisation.

Risikofaktoren

Zur Ermittlung von Risikofaktoren für eine Alopecia areata (AA) wurden Meta-Analysen, Querschnittstudien oder auch Längsschnittstudien, die Odds ratio (OR) oder Hazard Ratio (HR) -Werte berichtet haben nach einer Cox-Analyse oder multipler log. Regression, eingeschlossen. Studien, die nur Unterschiede zwischen Gruppen berechnet haben und nur p-Werte berichten, wurden nicht eingeschlossen. Eine Bestimmung des Levels of Evidence nach der Klassifikation von Oxford 2011 ist nicht durchführbar, Studien, die Risikofaktoren untersuchen, sind in der Klassifikation nicht enthalten.

Schlüsselfrage

Wie groß ist die Bedeutung von Ethnie als Risikofaktor, eine AA zu entwickeln?

In einer Querschnittstudie basierend auf Daten des amerikanischen Nationalen Alopecia Areata Registers (NAAR) aus den Jahren 2002 bis 2016 wurden epidemiologische Angaben von Patienten mit einer AA (n=9340) mit denen ohne AA (n=2064) verglichen (7). Im Vergleich zu Patienten mit AA mit weißer Hautfarbe hatten Patienten mit afro-amerikanischer Ethnie eine 1,77 fache Wahrscheinlichkeit an einer AA zu erkranken (OR 1,77, (95% CI 1.37-2.28). Im Vergleich dazu hatten Patienten mit asiatischer Ethnie eine um 0,40 (OR 0.40, 95% CI 0.32-0.50) reduzierte Wahrscheinlichkeit, an einer AA zu erkranken. Die Wahrscheinlichkeit für Patienten mit afro-amerikanischer Ethnie an einer AT oder AU zu erkranken war noch etwas höher. Die Wahrscheinlichkeit lag bei 1,93 (OR 1.93 (95% CI 1.48-2.52) im Vergleich zu Patienten mit asiatischer Ethnie, die lag bei 0.46 (OR 0.46 (95% CI 0.37-0.59).

Risk of Bias: high quality ++

Schlüsselfrage

Wie groß ist die Bedeutung der Familienanamnese einer organspezifischen Autoimmunerkrankung/Atopie als Risikofaktor, eine AT/AU zu entwickeln?

Es wurden keine Studien ermittelt, die die Schlüsselfrage beantworten können.

Schlüsselfrage

Welche Bedeutung haben die folgenden Erkrankungen/Komorbiditäten als Risikofaktor an einer AA zu erkranken?

Autoimmunerkrankung der Schilddrüse

Die Metaanalyse von Kinoshita-Ise (2019) zeigt keine eindeutigen Ergebnisse, ob das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung als Risikofaktor einzuordnen ist (8). Bei der Analyse aller Fälle einer Schilddrüsenerkrankung wird ein 1,91 faches erhöhtes Risiko an einer AA zu erkranken errechnet („any thyroid disease“ OR, 1.91; 95% CI, 1.23–2.94). Bei der Betrachtung der eingeschlossenen Untergruppen verschwindet aber der Zusammenhang, die Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant: (hypothyroidism (OR 1.28; 95% CI, 0.98–1.67); hyperthyroidism (OR 1.22; 95% CI, 0.59–2.52);

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

serological hypothyroidism (OR 3.98; 95%CI, 0.99–15.91); hyperthyroidism (OR 2.99; 95%CI, 0.37–24.04); subclinical hypothyroidism (OR 10.55; 95% CI, 0.55–203.17) (8).

Amstar-Bewertung: low confidence

Eine taiwanesische Kohortenstudie mit 35.071 Patienten mit Thyrotoxicosis, 19.227 Patienten mit der Graves' Erkrankung, 5460 Patienten mit Thyroiditis, 3352 Patienten mit Hashimoto's Thyroiditis, und ihren im Verhältnis 1:10 zugeordneten Kontrollpatienten aus dem Jahr 2021, die nicht in der Metaanalyse von 2019 enthalten ist, zeigt jedoch einen deutlichen Zusammenhang, der das Vorhandensein einer Schilddrüsenerkrankung als Risikofaktor mit einer bis zu 9fachen Wahrscheinlichkeit für eine AA belegt (Patients mit Thyrotoxicosis (aHR 9.29; 95% CI 7.11–12.14), Graves' Erkrankung (aHR 8.66; 95% CI 6.03–12.42), und Thyroiditis (aHR 6.42; 95% CI 3.15–13.11). Für die Hashimoto's Thyroiditis gilt der Zusammenhang allerdings nicht (aHR 2.70; 95% CI 0.75–9.70) (9).

Die Autoren untersuchten auch die umgekehrte Richtung eines Zusammenhangs zwischen Patienten mit einer AA und dem Risiko, eine Schilddrüsenerkrankung zu entwickeln. Die Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang hin, dass Patienten mit einer AA ein bis zum das 10fache erhöhte Risiko für eine Schilddrüsenerkrankung haben. Die Ergebnisse im Einzelnen: Toxisches Struma (toxic nodular goiter)(aHR 10.17; 95% CI 5.32–19.44), Nicht-toxisches Struma (nontoxic nodular goiter) (aHR 5.23; 95% CI 3.76–7.28), Thyreotoxikose (thyrotoxicosis) (aHR 7.96; 95% CI 6.01–10.54), Graves' Erkrankung (aHR 8.36; 95% CI 5.66–12.35), Thyroiditis (aHR 4.04; 95% CI 2.12–7.73), und Hashimoto's Thyroiditis (aHR 4.35; 95% CI 1.88–10.04) (9).

Risk of Bias: high quality ++

Die sog. Nurses' Health study aus den USA aus 2022, die nicht in der Metaanalyse von Kinoshita –Ise (2019) enthalten ist, zeigt eine um das 1,88 fache erhöhte Wahrscheinlichkeit für den Hypothyroidismus als Risikofaktor an einer AA zu erkranken (HR 1.88, 95% CI 1.30–2.71) (10).

Risk of Bias: high quality ++

In einer retrospektiven Analyse aus Korea untersuchten You et al. 2017 die Bedeutung einer Schilddrüsenerkrankung als Risikofaktor bei 1.137 Patienten. In ihrer Untersuchung ermittelten sie eine um das 3,5-fache Wahrscheinlichkeit (OR 3.50, 95% CI 0.943-13.001), p-Wert: 0.061) an einer schweren AA (>50% Schweregrad einer AA, oder AU und AT) zu erkranken. Das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant, sodass nicht mit Sicherheit geschlossen werden kann, ob das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung ein Risikofaktor für eine schwere AA darstellt (11).

Risk of Bias: satisfactory (NOS-Bewertung)

Vitiligo

Die sog. Nurses' Health study aus den USA aus 2022 (Moseley et al. 2022), die nicht in der Metaanalyse von Kinoshita –Ise (2019) enthalten ist, zeigt eine um das 3fache erhöhte Wahrscheinlichkeit für Vitiligo als Risikofaktor an einer AA zu erkranken (HR 3.13, 95% CI 1.08–9.10) (10).

Risk of Bias: high quality ++

Lupus erythematoses

Die sog. Nurses' Health study aus den USA aus 2022 (Moseley et al. 2022), die nicht in der Metaanalyse von Kinoshita –Ise (2019) enthalten ist, zeigt eine um das 5fache erhöhte Wahrscheinlichkeit für Lupus erythematosus als Risikofaktor an einer AA zu erkranken (History of systemic lupus erythematosus HR 5.43, 95% CI 2.11–13.97) (10).

Risk of Bias: high quality ++

Rheumatoide Arthritis

Die sog. Nurses' Health study aus den USA aus 2022 (Moseley et al. 2022), die nicht in der Metaanalyse von Kinoshita –Ise (2019) enthalten ist, zeigt eine um das 1,6fache erhöhte Wahrscheinlichkeit für rheumatoide Arthritis als Risikofaktor an einer AA zu erkranken (HR 1.66, 95% CI 1.09–2.52) (10).

Risk of Bias: high quality ++

Psoriasis

Die sog. Nurses' Health study aus den USA aus 2022 (Moseley et al. 2022), die nicht in der Metaanalyse von Kinoshita –Ise (2019) enthalten ist, zeigt eine um das 2fache erhöhte Wahrscheinlichkeit für Psoriasis als Risikofaktor an einer AA zu erkranken (HR 2.01, 95% CI 1.00–4.03) (10).

Risk of Bias: high quality ++

Atopie (atopische Dermatitis)

Die Metanalyse von Lu et al. 2021, die Studien aus dem Zeitraum von 2014 bis 2020 einschließt, untersucht das Vorhandensein der atopischen Dermatitis als Risikofaktor für eine AA. Aus den eingeschlossenen fünf Querschnittsstudien ergibt sich ein um ein etwa 10faches erhöhtes Risiko für Patienten mit einer atopischen Dermatitis für eine AA (OR 9.72 (95% CI 4.38–21.59)). Die drei eingeschlossenen Kohortenstudien zeigen ein fast um ein dreifach erhöhtes Risiko für Patienten mit einer atopischen Dermatitis an einer AA zu erkranken (RR 2.98 95% CI 1.36–6.53) (12).

Amstar-Bewertung: moderate confidence

Studien, die nicht in der Metaanalyse von Lu et al. 2021 enthalten sind, zeigen ähnliche Ergebnisse:

Barahmani et al. 2009 zeigen in ihrer Fall-Kontroll-Studie basierend auf Daten (Fälle n = 2055) und Kontrollfälle (n = 558) der US-Nationalen Datenbank für Alopecia Areata (NAAR) ein um das 1,8fache erhöhte Risiko für jegliche atopische Erkrankungen an einer AA zu erkranken (OR 1.85 (95% CI 1.37-2.49)). Spezifiziert für die atopische Dermatitis ist das Erkrankungsrisiko um das 2,3 fache erhöht (OR 2.36 (95% CI 1.52-3.67) (13).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Extra-Analysen von Barahmani et al. 2009, die das Erkrankungsrisiko für eine AT oder AU zeigen, weisen ein 2,5faches Risiko für jegliche Form einer atopischen Erkrankung auf (OR 2.52 (95% CI 1.88-3.37), bzw. ein dreifaches Risiko für die atopische Dermatitis auf (OR 2.98 (95% CI 1.95-4.55) (13).

Risk of Bias: high quality ++

Eine südkoreanische retrospektive Studie mit 871 eingeschlossenen Patienten von Lee et al. 2014 differenziert bei der Bestimmung der atopischen Dermatitis als Risikofaktor für eine AA zwischen einem frühen oder späten Beginn einer AA. Ihre Daten zeigen ein 2,8 fach erhöhtes Risiko für einen frühen Beginn einer AA im Vergleich zu einem späten Beginn der AA (OR 2.79 (95% CI 1.27~6.13) bei dem gleichzeitigen Vorliegen einer atopischen Dermatitis. Unter einem frühen Beginn der AA wird von den Autoren das Alter vor der Adoleszenz verstanden (14).

Risk of Bias: acceptable quality +

Eine US amerikanische Querschnittstudie von Narla et al. 2019 analysiert Daten von 87.053.155 Erwachsenen und Kindern, die in Kliniken eingewiesen wurden (National Inpatient Sample) aus den Jahren 2002 bis 2012, davon hatten 9.290 Erwachsene und 10.196 Kinder bei ihrer Aufnahme eine atopische Dermatitis als Diagnose. Die Ergebnisse zeigen ein vielfaches Risiko für eine AA für Kinder und Erwachsene bei Vorliegen der Diagnose einer atopischen Dermatitis (Erwachsene aOR 37.29, 95% CI 13.96-99.59) Kinder (aOR 23.58, 95% CI 7.34-75.76) (15).

Risk of Bias: Fair (NOS-Bewertung)

Allergische Rhinitis

Barahmani et al. 2009 zeigen in ihrer Fall-Kontroll-Studie basierend auf Daten (Fälle n = 2055) und Kontrollfälle (n = 558) der US-Nationalen Datenbank für Alopecia Areata (NAAR) ein um das 1,8fache erhöhte Risiko für Heuschnupfen an einer AA zu erkranken (OR 1.78; 95% CI 1.26-2.51). Extra-Analysen von Barahmani et al. 2009, die das Erkrankungsrisiko für eine AT oder AU zeigen, weisen ein 2,2faches Risiko für Heuschnupfen als Risikofaktor auf (OR 2.20 (95% CI 1.58-3.08) (13).

Risk of Bias: high quality ++

Ergebnisse aus einer taiwanesischen retrospektiven Kohorten-Studie, basierend auf Daten der NHI Research Database aus den Jahren 1998 – 2008 zeigen einen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der allergischen Rhinitis als Risikofaktor für eine AA (aHR 1.20; 95% CI 0.98 - 1.45; p 0.0721) (16).

Risk of Bias: high quality ++

Allergische Konjunktivitis

Es wurden keine Studien ermittelt, die die Schlüsselfrage beantworten können.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Asthma

Barahmani et al. 2009 zeigen in ihrer Fall-Kontroll-Studie basierend auf Daten (Fälle n = 2055) und Kontrollfälle (n = 558) der US-Nationalen Datenbank für Alopecia Areata (NAAR) ein um das 1,8fache erhöhte Risiko für Asthma an einer AT/AU zu erkranken (OR 1.76 (95% CI 1.15-2.70) (13).

Risk of Bias: high quality ++

Ergebnisse aus einer taiwanesischen retrospektiven Kohorten-Studie, basierend auf Daten der NHI Research Database aus den Jahren 1998 – 2008 zeigen dagegen keinen Zusammenhang von Asthma als Risikofaktor für eine AA (aHR 0.80; 95% CI 0.64 - 1.01), allerdings ohne statistische Signifikanz (16).

Risk of Bias: high quality ++

Depression

In einer Kohorten-Studie basierend auf Daten aus der taiwanesischen nationalen Gesundheitsversicherungsdatenbank (NHI-Research database) mit Angaben aus den Jahren 2001 bis 2009 wurden alle Patienten mit der Diagnose einer Depression mit der vierfachen Anzahl von Kontrollfällen aus der NHIRD's Longitudinal Health Insurance Database verglichen. Die Analyse ergab eine 11fache Wahrscheinlichkeit für Depression als Risikofaktor eine AA zu entwickeln (aHR 11.61; 95% CI 9.92–13.59) (17).

Risk of Bias: high quality ++

Eine weitere Kohorten-Studie aus Taiwan untersuchte 16.543 Probanden mit der Diagnose „schwere depressive Störung“, „major depressive disorder“ (MDD), 17.352 nicht erkrankte Geschwister („unaffected siblings“) und 69.408 Kontrollfälle „matched control“ aus der „National Health Insurance Research Database. Die Auswertung ergab ein 1,6 fach erhöhte Wahrscheinlichkeit eine AA zu entwickeln (RR 1.66; 95% CI, 1.24-2.22) beim Vorliegen der Diagnose einer schweren depressiven Störung (18).

Risk of Bias: high quality ++

Ein ähnliches Ergebnis zeigt eine Studie aus UK, die Daten einer Datenbank von medizinischen Versichertenakten der Jahre 1986 bis 2012 enthält (The Health Improvement Network (THIN), electronic medical records database). Die Analyse zeigt eine 1,9fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine schwere Depression (major depressive disorder MDD) als Risikofaktor für eine AA (aHR 1.90; 95% CI 1.67-2.15; p <0.001) (19).

Risk of Bias: high quality ++

Eine retrospektive Studie aus Israel mit Daten der größten Health Care Organisation Israels Clalit Health Services (CHS) ging der Frage nach, welche Hinweise für Depression als Risikofaktor vorliegen. Es wurden Daten von 1.936 Patienten mit komorbider AA und Depression ausgewertet. Von den 1.936 Patienten mit komorbider AA und Depression hatten 1.211 (62.6%) Patienten zunächst eine Depression

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

und sie entwickelten später eine AA. Bei Betrachtung der Zeit seit der ersten Diagnose der Depression erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer AA mit zunehmender Zeit (20).

0–2 Jahre (Referenz)	OR 1
2–4 Jahre	OR 1.33 (95% CI 1.00–1.77)
4–6 Jahre	OR 1.71 (95% CI 1.26–2.33)
6–8 Jahre	OR 2.36 (95% CI 1.71–3.27)
≥8 Jahre	OR 15.89 (95% CI 10.39–24.31)

Risk of Bias: acceptable quality +

Vallerand 2019 und Dai 2020a untersuchen zusätzlich zu der Frage nach einer Depression als Risikofaktor für eine AA auch die umgekehrte Frage: inwiefern das Vorhandensein einer AA als Risikofaktor gilt, eine Depression zu entwickeln. Beide Studien bestätigen die bi-direktionale Richtung von AA und Depressionen: Nach Adjustierung für Kovariablen zeigte sich für die AA ein um 1,3fach erhöhtes Risiko eine schwere depressive Störung zu entwickeln (aHR 1.34; 95%CI, 1.23-1.46; $P < .001$) (19). Beim Vergleich von AA-Patienten mit Kontrollfällen war die Wahrscheinlichkeit eine Depression zu entwickeln um das 8,2 fache erhöht (RR 8.22; 95% CI 6.41-10.54) und um das 2,5fache erhöht im Vergleich zwischen nicht erkrankten Geschwistern von AA Patienten und Kontrollfällen (RR 2.55; 95% CI 1.91-3.40) (18).

Angststörung

Es wurden keine Studien ermittelt, die die Schlüsselfrage beantworten können.

Vitamin-D-Mangel

Daten einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie aus Israel aus dem Jahr 2014 mit insgesamt 43 eingeschlossenen Patienten (n=23 mit AA und n=20 Kontroll-Fälle) zeigen, dass ein Vitamin-D-Mangel (Serum 25(OH)D < 30 ng/ml) mit einer 2,3fach erhöhten Wahrscheinlichkeit zu einer AA führen kann (OR 2.3; 95% CI 2.2–3.1) $P = 0.02$) (21).

Risk of Bias: acceptable quality +

Daten aus der US-amerikanischen „Nurses’ Health Study (NHS)“ mit Daten von 2079 Frauen widersprechen den Ergebnissen von Mahamid 2014. Sie zeigen keine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Vitamin-D-Mangels als Risikofaktor für eine AA (22).

(Vit. D 25(OH)D score (in quartile))

1 (referent)	HR 1.00
2	HR 0.83 (95% CI 0.51–1.35)
3	HR 0.76 (95% CI 0.46–1.26)
4	HR 1.08 (95% CI 0.68–1.73)

Risk of Bias: acceptable quality +

Eisenmangelanämie

Es wurden keine Studien ermittelt, die die Schlüsselfrage beantworten können.

Metabolisches Syndrom

In einer longitudinalen retrospektiven Kohortenstudie, basierend auf 12.022 Fällen mit AA aus der taiwanesischen nationalen Gesundheitsversicherungsdatenbank (NHI-Research database), die mit 48.088 Kontroll-Fällen aus einer weiteren Datenbank verglichen wurden (Longitudinal Health Insurance Database (LHID)) wurden die erhobenen Komorbiditäten auf ihren Zusammenhang als Risikofaktoren untersucht. Hyperlipidämie und Übergewicht wurden aus der Studie als Surrogat-Endpunkte für das metabolische Syndrom ausgewählt. Für beide Komorbiditäten gab es keinen Hinweis auf ihr Potential als Risikofaktoren (Hyperlipidämie aHR 0.71; 95% CI 0.42 - 1.19; p 0.1908; Übergewicht; aHR 1.01; 95% CI 0.42-2.43; p 0.9883) (16).

Risk of Bias: high quality ++

Helicobacter-pylori-Infektion

In einer Metaanalyse, die 8 Studien mit 926 Patienten einschließt, wurde errechnet, dass eine H.pylori-Infektion das Risiko für eine AA um das 1,57fache erhöht (OR1.57; 95% CI 1.19–2.05; p=0.001) (23).

Amstar-Bewertung: low confidence

Chronischer Stress als Endpunkt nicht untersucht,

ABER: als Endpunkt untersucht „Posttraumatic stress disorder (PTSD)“

Die Daten der taiwanesischen longitudinalen Kohortenstudie schließt 9801 Patienten mit der Diagnose einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) ein, die mit 39.204 Kontrollfällen verglichen wurden. Bei Vorliegen der Diagnose einer PTSD erhöhte sich das Risiko an einer AA zu erkranken um das 4,7fache (aHR = 4.77; 95% CI = 2.47–9.20) (24).

Risk of Bias: high quality ++

Life-Events als Endpunkt nicht untersucht:

ABER als Endpunkt untersucht: stressful events

In der Studie von Picardi et al. 2003 wurden keine Effektschätzer für stressful events berechnet, lediglich eine Beschreibung der Autoren liegt vor (25):

“There were no significant differences between alopecia patients and comparison subjects in the total number of stressful events and in the number of undesirable or major events.”

Covid 19 disease

Drei systematische Übersichtsarbeiten untersuchen den Zusammenhang zwischen einer Covid-19-Infektion und dem Neu-Auftreten einer AA, bzw. der Verschlimmerung einer bereits existierenden AA (26), (27), (28). Da nur Fallbeschreibungen und Fallserien in die Übersichtsarbeiten eingeschlossen werden konnten, war eine zusammenfassende Berechnung der Effektschätzer durch eine Metaanalyse nicht möglich. Die Autoren schlussfolgern, dass die eingeschlossenen Studien einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer Covid-19-Infektion und dem Neuaufreten einer AA nicht sicher belegen. Czech et al. schlussfolgern, dass bei einem Anteil von 75% Telogen effluvium an allen Fällen von Haarausfall bei einer Covid-19-Infektion und nur 5% AA der Haarausfall in den meisten Fällen reversibel sein (27).

Die Auswertung von 1070 Patienten mit einer Covid-19-Infektion zeigt einen Vergleich von Fällen mit einer schon bestehenden AA mit Fällen von Neuaufreten einer AA: Bei 54% der Fälle mit bereits bestehenden AA hat die Covid-19-Infektion keine Symptome einer Verschlechterung der AA ausgelöst. Bei 40% der Fälle zeigte sich ein Aufflammen (Schub) der bereits bestehenden AA. Bei den eingeschlossenen Fällen ohne bereits existierende AA-Diagnose trat eine AA bei 4,9% der Fälle auf (28). In zwei Übersichtsarbeiten wird übereinstimmend die Zeitdauer von 1-2 Monaten zwischen der Covid-19-Infektion und dem Haarausfall berichtet (26), (27).

Christensen et al. 2022: Amstar-Bewertung: critically low confidence

Czech et al. 2022: Amstar-Bewertung: critically low confidence

Nguyen et al. 2022: Amstar-Bewertung: critically low confidence

Hepatitis C-Infektion

In einer taiwanesischen Kohortenstudie basierend auf Daten von 23.509 HCV Patienten und 94 036 Vergleichsfällen, die zwischen 1998 und 2011 in der Datenbank des nationalen Gesundheitssystems (NHI Research Database) identifiziert wurden, zeigten die Daten ein um das 6,68fach erhöhtes Risiko (aHR = 6.69 (95% CI 4.28–10.44), bei vorliegender Hepatitis-C-Infektion eine AA zu entwickeln im Vergleich zu Nicht-Infizierten (29).

Risk of Bias: high quality ++

Impfungen in den letzten 6 Monaten (Hepatitis A und B, MMR, Tetanus, Windpocken, Pneumokokken, Grippe, Typhus und Gelbfieber)

In einer mexikanischen Querschnittstudie mit 130 Patienten wurden Impfungen in der letzten 6 Monaten, aktuelle Infektionen im Oropharynx und vergangene Halsentzündungen als mögliche Risikofaktoren für eine AA untersucht.

Nachgewiesen wurde für die Anamnese einer Impfung mit Hepatitis A und B, MMR, Tetanus, Windpocken, Pneumokokken, Grippe, Typhus und Gelbfieber in den letzten 6 Monaten ein 3,3fach erhöhtes Risiko, eine AA zu entwickeln (OR 3.3; 95% CI 1.6–6.9; p=0.001). Wenn aktuell bei Patienten eine bakterielle Besiedlung im Oropharynx nachgewiesen wurde, lag ein um das 2,6fach erhöhtes Risiko vor (OR 2.6; 95% CI 1.1–6.2, p= 0.033). Bei einem Nachweis von Streptococcus pyogenes war das

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Risiko um das 2,1fache erhöht (OR 2.1; 95% CI 1.7–2.5; $p= 0.042$). Die Anamnese einer Tonsillitis oder einer Halsentzündung ergab keinen Hinweis auf das Potential als Risikofaktor an einer AA zu erkranken (OR 1.1; 95% CI 0.6–2.3; $p= 0.726$) (30).

Risk of Bias: unsatisfactory study (NOS-Bewertung)

Bakterielle oder virale Infektion

Daten der dänischen Kohortenstudie (Danish Civil Registration System National Hospital Register) aus dem Zeitraum von 1977 bis 2010 mit einer Auswertung von 1716 Fällen mit einer AA ergab ein 1,6fach erhöhtes Risiko an einer AA zu erkranken, wenn ein Hospital Kontakt aufgrund einer Infektion vorlag (OR 1.61; 95% CI 1.45-1.78). Betrachtet man die Infektionen differenziert nach bakterieller oder viraler Infektion, zeigt sich für bakterielle Infektionen ein um das 1,8fache erhöhte Risiko (OR 1.81; (95% CI 1.56-2.08) und für virale Infektionen ein 2fach erhöhtes Risiko (OR 2.0; 95% CI 1.67- 2.38) an einer AA zu erkranken (31).

Risk of Bias: acceptable quality +

Human papillomavirus symptomatic infection (HPV)

30.001 Patienten, die zwischen 2000 und 2012 neu mit einer HPV-Infektion diagnostiziert wurden, hat man in der taiwanesischen Kohortenstudie so lange verfolgt, bis sie eine AA entwickelt haben, oder bis maximal zum Ende von 2013. Datengrundlage bilden Angaben aus Taiwans National Health Insurance Research Database (NHIRD). Zufällig ausgewählte Patienten ohne eine HPV-Infektion hat man als Vergleichsgruppe verwendet. Der Vergleich zeigte ein um das 2,55fach erhöhte Risiko (aHR 2.55; 95% CI 1.88 - 3.47) für HPV-infizierte Patienten an einer AA zu erkranken im Vergleich zu Nicht-HPV-Infizierten (32).

Risk of Bias: high quality ++

Prognostische Faktoren

Zur Ermittlung von prognostischen Faktoren für eine Alopecia areata (AA) wurden Meta-Analysen von Längsschnittstudien oder auch einzelne Längsschnittstudien eingeschlossen. Die Bestimmung des Levels of Evidence erfolgte nach der Klassifikation von Oxford 2011 für prognostische Studien (33).

Schlüsselfrage

Spielt das Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung eine Rolle als prognostischer Faktor für einen schweren Verlauf?

In fünf Studien (Chanprapaph et al. 2022, El-Zawahry et al. 2010, Friedland et al. 2013, Jang et al. 2017, Uchiyama et al. 2012) werden jeweils Wahrscheinlichkeiten für den Faktor des Alters bei Erstmanifestation untersucht. Als Outcome werden jedoch das Wiederwachsen von Haaren oder Antwort auf Therapie untersucht. Keine der fünf Studien untersucht den Faktor Alter bei Erstmanifestation hinsichtlich seiner Bedeutung auf einen schweren Verlauf (34-38).

Alle fünf Studien haben einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Chanprapaph et al. 2022 (LoE 4), El-Zawahry et al. 2010 (LoE 4), Friedland et al. 2013 (LoE 4), Jang et al. 2017 (LoE 4), Uchiyama et al. 2012 (LoE 4). Die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in allen Studien.

Schlüsselfrage

Spielt eine positive Familienanamnese einer organspezifischen Autoimmunerkrankung/Atopie eine Rolle als prognostischer Faktor im Verlauf der AA?

In vier Studien (Chanprapaph et al. 2022, El-Zawahry et al. 2010, Muhaidat et al. 2020, Suchonwanit et al. 2020) werden jeweils Wahrscheinlichkeiten für den Faktor der positiven Familienanamnese untersucht. Als Outcome werden jedoch das Wiederwachsen von Haaren oder Antwort auf Therapie untersucht. Keine der vier Studien untersucht den Faktor der positiven Familienanamnese hinsichtlich seiner Bedeutung im Verlauf der AA (34, 35, 39, 40).

Alle vier Studien haben einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Chanprapaph et al. 2022 (LoE 4), El-Zawahry et al. 2010 (LoE 4), Muhaidat et al. 2020 (LoE 4), Suchonwanit et al. 2020 (LoE 4). Die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in allen Studien.

Schlüsselfrage

Spielt der Zeitpunkt der Erstmanifestation eine Rolle für den Therapieerfolg?

Drei von fünf Studien (El-Zawahry 2010, Chanprapaph 2022, Jang 2017) zeigen Effektschätzer des Therapiererfolges, alle Ergebnisse sind aber statistisch nicht signifikant (El-Zawahry 2010: (Exp(b) 1.05 p-Wert: 0,79) (35); Chanprapaph 2022: HR 1.68 (0.92–3.42) p= 0.187) (34); Jang 2017 OR 1,11 (95% CI 0,26-4.92) (37), sodass sich kein sicherer Effekt des Zeitpunkt der Erstmanifestation als prognostischer Faktor belegen lässt.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Zwei weitere Studien zeigen statistisch signifikante Effekte: In einer retrospektiven Studie von Friedland et al. 2013, die bei Kindern im Alter zwischen 2 und 17 Jahren durchgeführt wurde, hatte der Faktor des Alters bei Erstmanifestation einen protektiven Charakter, d.h. bei einem Alter von unter 10 Jahren war die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges (complete response) um das 0,6fache erhöht (OR of 0.62 per year (95% CI: 0.41–0.95, $p = 0.03$) (36). In der retrospektiven Datenanalyse von Uchiyama et al. 2012 hatte das Alter bei Erstmanifestation eine um das 3,45fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass es zu keinem Therapieerfolg kommt. Hier war der Trennwert <16 Jahre (38). Als Endpunkt wurde in beiden Studien das Nachwachsen der Haare gemessen.

Problematisch bei der Auswertung aller Studien ist, dass in jeder Studie der Trennwert für das Alter bei Erstmanifestation unterschiedlich gewählt wurde. So wird ein Trennwert <10 Jahre, < 16 Jahre, < 30 Jahre, und <40 Jahre gewählt.

Zusammengefasst heißt das, dass die Frage nach der Bedeutung des Alters bei Erstmanifestation in Bezug auf den Therapieerfolg nicht eindeutig belegen last, dazu sind die Studienergebnisse widersprüchlich.

Alle fünf Studien haben einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Chanprapaph et al. 2022 (LoE 4), El-Zawahry et al. 2010 (LoE 4), Friedland et al. 2013 (LoE 4), Jang et al. 2017 (LoE 4), Uchiyama et al. 2012 (LoE 4). Die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in allen Studien.

Schlüsselfrage

Spielt chronischer Stress eine Rolle als auslösender Faktor für episodische Rückfälle im Verlauf der AA?

Es wurden keine Studien identifiziert, die die PICO beantworten!

Schlüsselfrage

Stellt die Einleitung einer Therapie der AA in den ersten 6 Monaten einen prognostischen Faktor für den Verlauf der AA dar?

Es wurden keine Studien identifiziert, die die PICO beantworten!

Schlüsselfrage

Stellt das Bestehen der Erkrankung seit 6-12 Monaten ohne Nachwachsen einen prognostischen Faktor für das mögliche Nachwachsen dar?

Es wurden keine Studien identifiziert, die die PICO beantworten!

Schlüsselfrage

Stellt die Dauer der AA von 6 Monaten (12 mo, 5 y, or 8 y) einen prognostischen Faktor für einen anhaltenden Haarverlust dar?

Die Metaanalyse von Lee et al. 2018 schließt für den Faktor Erkrankungsdauer > 1 Jahr 7 Studien mit 299 Patienten, die mit einer Form der Kontakt Immunotherapie (diphenylcyclopropenone oder squaric

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

acid dibutyl ester behandelt wurden) und 143 Kontrollfälle ein. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankungsdauer von mehr als ein Jahr eine prognostischen Bedeutung hat, ist zwar erhöht, zeigt jedoch einen nicht statistisch signifikanten Wert (OR 1.56; 95% CI 0.95-2.55) (41).

Risk of Bias: low confidence (Amstar)

Drei Studien (El-Zawahry 2010, Chanprapaph 2022, Jang 2017) zeigen Effektschätzer des Therapiererfolges (hair regrowth), die Ergebnisse sind aber statistisch nicht signifikant (Chanprapaph 2022: HR 0.63 (95% CI 0.25–1.49) (34) ; El-Zawahry 2010: Exp(b) 0.96 p-value 0.99 (35); Jang 2017: 3.58; 95% CI 0.51 – 25.14) (37). Bei der Betrachtung von Relapse als Outcome für den Therapieerfolg zeigen die Daten von Chanprapaph jedoch, dass das Bestehen der Erkrankung seit mehr als 6 Monaten eine um das 4fach erhöhte Wahrscheinlichkeit hat, dass ein Relapse erfolgen kann.

In zwei Studien zeigen die Effektschätzer des prognostischen Faktors Dauer der AA von >6 Monaten statistisch signifikante Werte, allerdings bezogen auf unterschiedliche Outcomes: für das Outcome Response to treatment (80% hair regrowth) verringert die Dauer der Erkrankung > 6 Monate die Wahrscheinlichkeit das Ansprechen auf die Therapie (HR 0.67 (95% CI 0.16-0.95) p=0.02) (40). Einen ähnlichen Effekt zeigen die Daten der retrospektiven Analyse von Uchiyama et al. von 2012, bezogen auf das Outcome relapse (OR 0.37 (95% CI 0.14-0.94) p-value: 0.036) (38).

Die Studie von Huang et al. 2023 zeigt in der multivariaten Analyse, dass die Dauer der Erkrankung der AA von mehr als 60 Monaten die Antwort auf die Therapie negativ beeinflusst (OR = 0.193, 95% CI = 0.054–0.688; p = 0.011) (42).

Zusammenfassung: die Studienergebnisse sind widersprüchlich und teilweise auf unterschiedliche Outcomes bezogen, sodass die Bedeutung der Erkrankungsdauer von mehr als 6 Monaten als prognostischer Faktor nicht eindeutig beantwortet werden kann.

Fünf Studien (Chanprapaph et al. 2022, El-Zawahry et al. 2010, Jang et al. 2017, Uchiyama et al. 2012, Suchonwanit et al. 2020) haben einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument), die Studie von Huang 2023 hat einen low risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Chanprapaph et al. 2022 (LoE 4), El-Zawahry et al. 2010 (LoE 4), Jang et al. 2017 (LoE 4), Uchiyama et al. 2012 (LoE 4), Suchonwanit et al. 2020 (LoE 4). Die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in allen Studien. Huang 2023 (LoE 3).

Schlüsselfrage

Stellt eine Nagelbeteiligung einen prognostischen Faktor für das Ansprechen der Therapie dar?

Die Metaanalyse von Lee et al. 2018 schließt für den Faktor Nagelbeteiligung 10 Studien mit 251 Patienten, die mit einer Form der Kontakt-Immunotheapie (diphenylcyclopropenone oder squaric acid dibutyl ester behandelt wurden) und 353 Kontrollfälle ein. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Nagelbeteiligung einen prognostischen Einfluss auf das Ansprechen der Therapie hat, ist um das 2fache erhöht (OR 2.06; 95% CI 1.26-3.36). Endpunkt ist in der Metaanalyse ein schlechteres Nachwachsen der Haare (41).

Risk of Bias: low confidence (Amstar)

Drei Studien, die nach Erscheinen der Metaanalyse von Lee et al. 2018 publiziert wurden, zeigen keine eindeutigen Ergebnisse: in der retrospektiven Datenanalyse von Chanprapaph et al. 2022 ist der

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Effektschätzer zwar statistisch signifikant, es liegt aber kein Effekt vor (adjusted HR = 0.04, 95% CI = 0.01– 0.55; P = 0.015) (34). Die Ergebnisse der Analyse von Muhaidat et al. 2020 zeigt zwar eine um das zweifach erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass die Nagelbeteiligung einen prognostischen Einfluss auf das Ansprechen der Therapie haben kann, aber sind statistisch für die eingeschlossenen Outcomes (complete hair regrowth, satisfactory hair regrowth und recurrence after 1-3 ys) nicht signifikant (OR 2.2, 95% CI 0.2 -23.0 ; p 0.517; OR 1.1; 95% CI 0.1 - 11.5; p=0.907; OR 2.2; 95% CI 0.2 - 23.0; p=0.796) (39) und zeigen sehr breite Konfidenzintervalle. Auch das Ergebnis der retrospektiven Studie von Suchonwanit et al. 2020 zeigt keine prognostischen Effekte von Nagelbeteiligung auf das Outcome Nachwachsen der Haare (HR 1.07; 95% CI 0.25 -4.63; p 0.93), die Werte sind darüber hinaus statistisch nicht signifikant (40).

Zusammenfassend lässt sich die Bedeutung der Nagelbeteiligung als prognostischer Faktor für das Ansprechen der Therapie nicht eindeutig beantworten, die Evidenz ist widersprüchlich und statistisch nicht signifikant.

Die drei eingeschlossenen Studien (Chanprapaph et al. 2022, Muhaidat et al. 2020, Suchonwanit et al. 2020) haben jeweils einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Chanprapaph et al. 2022 (LoE 4), Muhaidat et al. 2020 (LoE 4), Suchonwanit et al. 2020 (LoE 4). Die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in den Studien.

Schlüsselfrage

Stellen Angst und Depression jeweils einen prognostischer Faktor für das Ansprechen der Therapie dar oder für den klinischen Verlauf?

Es wurden keine Studien identifiziert, die die PICO beantworten!

Schlüsselfrage

Stellen folgenden Faktoren einen prognostischen Faktor für die Antwort auf die Therapie dar?

Familienanamnese einer AA

Chanprapaph K, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2022;16:107-16.	HR 0.96 (95% CI 0.41–3.56) p-value 0.363 outcome significant hair regrowth	kein progn. Faktor
El-Zawahry BM, et al. JEADV. 2010;24(3):264-9.	P-value: 0.9; Exp(β) 1.08 outcome excellent response	kein progn. Faktor
Friedland R, et al. Dermatology. 2013;227(1):37-44.	Family history: No other variables were significantly associated with complete response in the multivariate model.	kein progn. Faktor

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Lalosevic J, et al. Dermatologic therapy. 2019:e13092.	In both groups, age, gender, family history of AA, systemic autoimmune diseases, and atopy, personal history of atopy, and nail involvement did not affect Hair regrowth.	kein progn. Faktor
Muhaidat JM, et al. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2020;13:795-803.	Family history of AA OR 0.7 95% CI 0.1-3.5 p 0.664 Outcome: complete hair regrowth follow up: 2-3 months	kein progn. Faktor
Suchonwanit P, et al. The Journal of dermatological treatment.2020:1-21.	HR 0.55 (95% CI 0.27-1.12) p value 0.10 Outcome significant hair regrowth: (adjusted model) mean time to achieve endpoint of treatment: 124 d - 134 d	kein progn. Faktor
Vano-Galvan S, et al. JEADV. 2017;31(3):550-6.	Family history of AA OR 3.73 (95 CI 0.7–42.8) p value 0.089	kein progn. Faktor
Kazan et al. 2024 Update-Suche	presence of a family member with AA: OR 16.3 (95% CI 2.792-95.189) p= 0.002	prognostischer Faktor für recurrence of disease, aber nicht für das Outcome response to treatment

Keine der eingeschlossenen Studien belegt das Merkmal der Familienanamnese als prognostischen Faktor für die Antwort auf die Therapie, in den Studien gemessen durch das Nachwachsen der Haare. Alle Effektschätzer sind entweder statistisch nicht signifikant oder die Effektschätzer OR oder HR liegen um den Wert 1, das heißt, es ist kein Effekt vorhanden.

Die Studie von Kazan et al. 2024 aus der Update-Suche bringt kein zusätzliches Ergebnis, weil das Outcome nicht Antwort auf Therapie ist und das Ergebnis darüber hinaus auch wenig Vertrauen in den Effektschätzer zeigt. Das Konfidenzintervall ist sehr breit (43).

Sieben Studien (Chanprapaph et al. 2022, El-Zawahry et al. 2010, Friedland et al. 2013, Lalosevic et al. 2019, Muhaidat et al. 2020, Suchonwanit et al. 2020, Vano-Galvan S, et al. 2017) haben einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument), die Studie von Kazan et al.2024 hat einen low risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Chanprapaph et al. 2022 (LoE 4), El-Zawahry et al. 2010 (LoE 4), Friedland (LoE 4), Lalosevic et al.2019 (LoE 4), Muhaidat et al. 2020 (LoE 4), Suchonwanit et al. 2020 (LoE 4), Vano-Galvan

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

S, et al. 2017 (LoE 4). Die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in diesen Studien. Kazan et al. 2024 (LoE 3).

Organ-spezifische Autoimmunerkrankung/Atopie

Die Metaanalyse von Lee et al. 2018 schließt für den Faktor Autoimmunerkrankung/Atopie 10 Studien mit 251 Patienten, die mit einer Form der Kontakt-Immunotherapie (diphenylcyclopropenone oder squaric acid dibutyl ester behandelt wurden) und 353 Kontrollfälle ein. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Autoimmunerkrankung einen prognostischen Einfluss auf das Ansprechen der Therapie hat, ist um das 1,6fache erhöht (OR 1.61; 95% CI 1.03-2.50). Endpunkt ist in der Metaanalyse ein schlechteres Nachwachsen der Haare (41).

Risk of Bias: low confidence (Amstar)

<p>Chanprapaph K, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2022;16:107-16.</p>	<p>Autoimmune thyroid diseases HR 1.91 (95% CI 0.83–3.28) p value 0.142</p> <p>Atopy HR 0.68 (95% CI 0.13–5.16) p value 0.621</p>	<p>kein progn. Faktor</p> <p>kein progn. Faktor</p>
<p>El-Zawahry BM, et al. JEADV. 2010;24(3):264-9.</p>	<p>History of Atopy: P-value 0.90; Exp(β) 1.07</p> <p>History of DM: P-value: 0.84; Exp (β) 0.81</p> <p>History of thyroid disease: P-value 0.73; Exp(β) 1.56</p>	<p>keine prognostischen Faktoren</p>
<p>Friedland R, et al. Dermatology. 2013;227(1):37-44.</p>	<p>No other variables were significantly associated with complete response in the multivariate model.</p> <p>Hypothyroidism</p> <p>Atopic dermatitis</p> <p>Atopic diathesis</p> <p>Hypothyroidism</p>	<p>keine prognostischen Faktoren</p>
<p>Lalosevic J, et al. Dermatologic therapy. 2019:e13092.</p>	<p>In both groups, age, gender, family history of AA, systemic autoimmune diseases, and atopy, personal history of atopy, and nail involvement did not affect Hair regrowth.</p>	<p>keine prognostischen Faktoren</p>
<p>Muhaidat JM, et al. Clinical, Cosmetic</p>	<p>Atopy (Yes vs No)</p>	<p>kein prognostischer Faktor</p>

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

and Investigational Dermatology. 2020;13:795-803.	OR 1.2 (95% CI 0.3 - 4.1) p value 0.0790	
Suchonwanit P, et al. The Journal of dermatological treatment. 2020;1-21.	Atopic diseases: HR 1.80 (95% CI 0.81-3.98) p value 0.15 Autoimmun thyroid diseases: HR 0.86 (95% CI 0.32-2.25) p value 0.75	keine prognostischen Faktoren

Die sechs aktuelleren Einzelstudien, die nicht in der MA von Lee et al. 2018 enthalten sind, zeigen keine prognostische Bedeutung einer Autoimmunerkrankung oder Atopie in Bezug auf das Nachwachsen der Haare.

Diese sechs Studien (Chanprapaph et al. 2022, El-Zawahry et al. 2010, Friedland et al. 2013, Lalosevic et al. 2019, Muhaidat et al. 2020, Suchonwanit et al. 2020,) haben einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Chanprapaph et al. 2022 (LoE 4), El-Zawahry et al. 2010 (LoE 4), Friedland (LoE 4), Lalosevic et al.2019 (LoE 4), Muhaidat et al. 2020 (LoE 4), Suchonwanit et al. 2020 (LoE 4). Die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in diesen Studien.

Individuelle Anamnese einer Autoimmunerkrankung

Chanprapaph K, et al. Drug Design, Development and Therapy. 2022;16:107-16.	Autoimmune thyroid diseases HR 1.91 (95% CI 0.83–3.28) p value 0.142	kein progn. Faktor
El-Zawahry BM, et al. JEADV. 2010;24(3):264-9.	History of DM: P-value: 0.84; Exp (β) 0.81 History of thyroid disease: P-value 0.73; Exp(β) 1.56	keine prognostischen Faktoren
Friedland R, et al.	No other variables were significantly associated with complete response in the multivariate model.	keine prognostischen Faktoren

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Dermatology. 2013;227(1):37-44.	Hypothyroidism Atopic dermatitis Atopic diathesis Hypothyroidism	
Lalosevic J, et al. Dermatologic therapy. 2019:e13092.	In both groups, age, gender, family history of AA, systemic autoimmune diseases , and atopy, personal history of atopy, and nail involvement did not affect Hair regrowth.	keine prognostischen Faktoren
Suchonwanit P, et al. The Journal of dermatological treatment. 2020:1-21.	Autoimmun thyroid diseases: HR 0.86 (95% CI 0.32-2.25) p value 0.75	kein prognostischer Faktor

Fünf Einzelstudien (Chanprapaph et al. 2022, El-Zawahry et al. 2010, Friedland et al. 2013, Lalosevic et al. 2019, Suchonwanit et al. 2020,) zeigen keine prognostische Bedeutung einer individuellen Anamnese einer Autoimmunerkrankung oder Atopie in Bezug auf das Nachwachsen der Haare (34-36, 40, 44).

Diese fünf Studien (Chanprapaph et al. 2022, El-Zawahry et al. 2010, Friedland et al. 2013, Lalosevic et al. 2019, Suchonwanit et al. 2020,) haben einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Chanprapaph et al. 2022 (LoE 4), El-Zawahry et al. 2010 (LoE 4), Friedland (LoE 4), Lalosevic et al.2019 (LoE 4), Suchonwanit et al. 2020 (LoE 4). Die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in diesen Studien.

Typ 1 Diabetes

Zwei Einzelstudien (El-Zawahry et al. 2010, Lalosevic et al. 2019) zeigen keine prognostische Bedeutung einer individuellen Anamnese eines Typ 1 Diabetes in Bezug auf das Nachwachsen der Haare (35, 44).

Diese zwei Studien (El-Zawahry et al. 2010, Lalosevic et al. 2019) haben einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: El-Zawahry et al. 2010 (LoE 4), Lalosevic et al.2019 (LoE 4). Die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in diesen Studien.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

El-Zawahry BM, et al. JEADV. 2010;24(3):264-9.	History of DM: P-value: 0.84; Exp (β) 0.81	kein prognostischer Faktor
Lalosevic J, et al. Dermatologic therapy. 2019:e13092.	In both groups, age, gender, family history of AA, Family history of systemic autoimmune diseases, and atopy, personal history of atopy, and nail involvement did not affect Hair regrowth.	kein prognostischer Faktor

Psoriasis

Eine Einzelstudie (Friedland et al. 2013) zeigt keine prognostische Bedeutung einer individuellen Anamnese von Psoriasis in Bezug auf das Nachwachsen der Haare (36).

Die Studie von Friedland et al. 2013 hat einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Friedland et al. 2013 (LoE 4), die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in diesen Studien.

Friedland R, et al. Dermatology. 2013;227(1):37-44.	No other variables were significantly associated with complete response in the multivariate model.	kein prognostischer Faktor
---	--	----------------------------

Lupus

Eine Einzelstudie (Lalosevic et al. 2019) zeigt keine prognostische Bedeutung einer individuellen Anamnese von Lupus in Bezug auf das Nachwachsen der Haare (44).

Die Studie von Lalosevic et al. 2019 hat einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Lalosevic et al. 2019 (LoE 4), die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in der Studie.

Lalosevic J, et al. Dermatologic therapy. 2019:e13092.	In both groups, age, gender, family history of AA, systemic autoimmune diseases (Family history of systemic autoimmune disease (Diab. Mell.Ty I, lupus erythematosus), and atopy, personal history of atopy, and nail involvement did not affect Hair regrowth.	kein prognostischer Faktor
--	---	----------------------------

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Asthma

Eine Einzelstudie (Friedland et al. 2013) zeigt keine prognostische Bedeutung einer individuellen Anamnese von Asthma in Bezug auf das Nachwachsen der Haare (36).

Die Studie von Friedland et al. 2013 hat einen hohen Risk of Bias (Quips-Instrument).

Level of Evidence: Friedland et al. 2013 (LoE 4), die Einstufung als LoE -4-Stufe und nicht als LoE-3-Stufe erfolgte wegen des hohen Risk of Bias in diesen Studien.

Friedland R, et al. Dermatology. 2013;227(1):37-44.	No other variables were significantly associated with complete response in the multivariate model.	kein prognostischer Faktor
---	--	----------------------------

Zu den folgenden Faktoren wurden keine Studien identifiziert, die deren prognostische Bedeutung untersuchen.

Myasthenia gravis

Perniziöse Anämie

Rheumatoide Arthritis

Zöliakie

Allergische Rhinokonjunktivitis

Nahrungsmittelallergie

Allergische Kontaktdermatitis

Schwangerschaft

Vitamin D-Mangel

Virale Erkrankung

Therapie

Topische Therapie

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die topische Applikation von Kortikosteroiden?

Metaanalysen zu der Schlüsselfrage wurden nicht identifiziert. Es wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten in die Evidenzsynthese eingeschlossen:

Das Cochrane Review von Delamere et al. 2008 (Amstar 9,5 von 13) enthält nur RCT, keine Beobachtungsstudien: Zentrale Aussage ist: Nur wenige Behandlungen für Alopecia areata wurden gut in RCT untersucht. Es gibt keine RCT-Beweise dafür, dass Steroide, ob topisch, intraläsional oder systemisch, bei der Behandlung von AA von Vorteil sind (45).

Die zweite Übersichtsarbeit von Waskiel-Burnat et al. 2021 (Amstar 1 von 13) führt zur Anwendung von topischen Kortikosteroiden Folgendes aus: In der Übersichtsarbeit wurden zwei Studien aus den Jahren 1970 und 2014 mit insgesamt 52 Kindern eingeschlossen. Die Autoren beschreiben die Response-Rate der Monotherapie mit 81% (n=35/43) und die Relapse Rate bei 53% (n=9/17). Als adverse events berichten sie das Auftreten einer Atrophie von 5% (n=1/20) (46).

Einzelstudien (RCT)

Insgesamt wurden 13 RCT mit 715 Teilnehmern im Alter von 2 bis 65 Jahren eingeschlossen. Eine Studie hat Kinder im Alter von 2-15 Jahren untersucht. Das durchschnittliche Alter lag in den Studien zwischen 26 und 40 Jahren, teilweise waren auch Kinder mit eingeschlossen, so lag der Altersrange z.B. zwischen 3 und 65 Jahren oder zwischen 15 und 40 Jahren. Es waren mehr Männer als Frauen in den Studien eingeschlossen (410 Männer, 281 Frauen (bezogen auf Studien mit Angaben zum Geschlecht). In allen Studien waren Teilnehmer mit einer leichten Form der Alopecia areata eingeschlossen. Eine Studie hat Teilnehmer mit einer moderaten bis schweren Form der AA eingeschlossen, 55% der Teilnehmer davon hatten eine Alopecia totalis. Die Endpunkte in den Studien wurden in 8 Studien nach 12 Wochen (3 Monaten) gemessen, in einer Studie nach 20 Wochen, in drei Studien nach 24 Wochen und in einer Studie nach 6 Monaten.

Topische kortikoid-haltige Präparate wurden in den Studien mit 11 verschiedenen topischen Interventionen vergleichen, am häufigsten mit Calcineurin-Inhibitoren (5 Studien). Zwei Studien verglichen ein weiteres Steroid-haltiges Medikament, alle weiteren Studien verglichen jeweils ein Prostaglandin-Präparat, ein Vitamin-D-haltiges Präparat oder Minoxidil oder Anthralin mit einem Kortikoid-haltigen Präparat. Eine Studie verglich die zusätzliche Anwendung von Laser oder Microneedling bei der Anwendung eines Kortikoid haltigen Präparates.

Wirksamkeit der Studien mit dem Vergleich topisches Kortison versus Calcineurin-Inhibitoren bei leichter AA

Insgesamt untersuchten 5 Studien mit insgesamt 293 eingeschlossenen Teilnehmern die topische Anwendung einer Kortikoid haltigen Lotion oder eines Schaums gegenüber Calcineurin-haltigen Salben.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Eingeschlossen waren überwiegend Teilnehmer mit einer lokalen (patchy) AA im Alter zwischen 3 und 69 Jahren, mit einem mittleren Alter zwischen 30 und 40 Jahren. Nur in der Studie von Tosti et al. hatten 55% der Teilnehmer eine Alopecia totalis (47-51).

4 von 5 Studien zeigten eine Überlegenheit der Betamethason-Therapie im Vergleich zur Calcineurin-Therapie bezüglich des Endpunktes des Nachwachsens der Haare von mehr als 50%, eine Studie zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit. Die Konzentration der Calcineurin-haltigen Präparate lag zwischen 0,03% und 0,1% bei Tacrolimus-haltigen Präparaten. Pimecrolimus-haltige Präparate hatten eine 1%ige Konzentration.

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen war bei beiden Therapien zahlenmäßig vergleichbar, wobei bei Betamethason die Follikulitis und der Juckreiz dominierte, bei der Calcineurin-Inhibitoren-Therapie war Brennen der Haut vorherrschend.

Zusammenfassung der Wirksamkeit der Einzelstudien

Der Clobetasol-Schaum war bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare der Placebo-Anwendung überlegen (52). Der Betamethason-Schaum war in der Wirksamkeit der Dipropionat-Lösung überlegen (53), aber im Vergleich zur ILC unterlegen (48). Wenn die Clobetasol-Lotion mit Vitamin-D angereichert war, war sie der Monotherapie mit Clobetasol überlegen (54). Clobetasol zeigte in der Studie mit Kindern eine Überlegenheit im Vergleich zur Hydrokortison-Therapie (55). Die Betamethason-Therapie zeigte eine Überlegenheit im Vergleich zu Minoxidil- und Anthralin-Therapie (56).

Die Konzentration der Clobetasol-Präparate hatte eine 0,05%ige Konzentration in allen Studien. Das Betamethason-haltige Präparat hatte entweder eine 0,05%ige oder eine 0,1%-ige Konzentration. Wenn Hydrokortison-haltige Präparate getestet wurden, waren sie 1%ig.

Bei der Anwendung von topischen Kortikoid-haltigen Präparaten traten in zwei Studien keine unerwünschten Ereignisse auf (53, 54).

Eine Follikulitis berichteten 8 Patienten in den eingeschlossenen Studien (49, 51, 52), eine Atrophie wurde bei 2 Teilnehmern festgestellt, die aber nach Ende der Studie sich zurückgebildet hatte (55). Von allgemein milden Irritationen wurden bei 8 Patienten berichtet, wobei nicht näher definiert wurde, was darunter verstanden wurde (57).

Referenzen der Einzelstudien RCT topische Kortikosteroide und deren Bewertung

Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. . Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. ; 2006.

LoE: 2, RoB: low risk

Moosavi ZB, Aliabdi M, Golfakhrabadi F, Namjoyan F. The comparison of therapeutic effect of Clobetasol propionate lotion and squill extract in alopecia areata: a randomized, double-blind clinical trial. . Archives of dermatological research. ; 2020

LoE: 2, RoB: some concerns

Mancuso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Saffa M, Valenti L, et al.. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial.. International journal of dermatology. ; 2003.

LoE: 2, RoB: low risk

Alahari S, Reena Prasoona G, Raj Kumar K, Anil Kumar P. A. Comparative Study of the Effectiveness of Topical Betamethasone Dipropionate and Tacrolimus in the Treatment of Alopecia Areata. . International journal of pharmaceutical and clinical research.; 2022.

LoE: 2, RoB: high risk

Kuldeep CM, Singh H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A.. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. . International journal of trichology; 2011.

LoE: 2, RoB: high risk

Ucak H, Kandi B, Cicek D, Halisdemir N, Dertlioğlu S B. The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata. Journal of dermatological treatment; 2012.

LoE: 2, RoB: low risk

Ullah F, Dawood M, Noor N, Hameed S .. Efficacy of Topical Clobetasol Propionate 0.05% Ointment and Topical Tacrolimus 0.1% Ointment in Treatment of Alopecia Areata: RCT. . Pakistan journal of medical and health sciences. ; 2022.

LoE: 2, RoB: high risk

Saleem A, Khan M, Mashori GR, Samsdani A, Kazmi AJ.. Comparison of effectiveness of topical tacrolimus and betamethasone with soft paraffin in the treatment of patchy alopecia areata.. Pak j med sci.; 2009

LoE: 2, RoB: high risk

Zaher H, Gawdat HI, Hegazy RA, Hassan M.. Bimatoprost versus mometasone furoate in the treatment of scalp alopecia areata: a pilot study.. Dermatology (Basel, Switzerland). ; 2015.

LoE: 2, RoB: low risk

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Gupta M, Singh S, Khan BH. Comparative evaluation of efficacy between topical calcipotriol used along with topical clobetasol and topical clobetasol monotherapy in treatment of alopecia areata: a randomised clinical trial. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2021;15(4):WC05-WC8.

LoE: 2: RoB: high risk

Lenane P, Macarthur C, Parkin PC, Krafchik B, DeGroot J, Khambalia A, et al. Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: a randomized clinical trial. *JAMA dermatology*. 2014;150(1):47-50.

LoE: 2: RoB: low risk

Omar MM, Obaid ZM, Sayedahmed OME. Comparative study between topical application of triamcinolone acetonide after fractional carbon dioxide laser versus microneedling in the treatment of resistant alopecia areata. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(12):e15913.

LoE: 2: RoB: low risk

Sardesai VR, Prasad S, Agarwal TD. A study to evaluate the efficacy of various topical treatment modalities for alopecia areata. *International journal of trichology*. 2012;4(4):265-70.

LoE: 2: RoB: some concerns

Halim, D. A., Nayer, M., El-Samanoudy, S. I., Raheem, H. M. A., & Ragab, N. (2023). Evaluation of fractional carbon dioxide laser alone versus its combination with betamethasone valerate in treatment of alopecia areata, a clinical and dermoscopic study. *Archives of Dermatological Research*, 315(3), 505-511.

LoE: 2: RoB: high risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die intraläsionale Applikation von Kortikosteroiden?

Das Cochrane-Review von Mateos-Haro 2023 wurde zur Beantwortung der Schlüsselfrage identifiziert. Mateo-Haro et al. 2023 (Amstar-Bewertung: 15,5 von 16) berichten für den Vergleich von Intraläsionalen klassischen Immunsuppressiva vs placebo für das Outcome „Short-term hair regrowth >75%“ ein Risk Ratio RR: 13.84 [95% CI 0.87, 219.76], das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant und zusätzlich ist das 95% Konfidenzintervall sehr weit, daher ist das Vertrauen in den Effektschätzer eher gering (58). Darüber hinaus einschränkend ist, dass das Ergebnis nur auf einer Studie (Ustuner et al. 2017) mit 83 Patienten basiert (59).

Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit in die Evidenzsynthese eingeschlossen: Waskiel-Burnat et al. 2021 (Amstar 1 von 13) berichten über eingeschlossene 280 Teilnehmer, wo bei der Monotherapie der ILC 75% der TN auf die Therapie angesprochen haben (n=211/280). Eine Relapse-Rate wurde nicht berichtet. Diese Daten basieren auf nur einer Studie der systematischen Übersichtsarbeit, es wurden keine weiteren Studien zu ILC bei Kindern identifiziert. 11 % (32/280) der Patienten brachen die Therapie wegen Schmerzen, fehlendes Ansprechen oder Fortschreiten der Krankheit (46).

Zusammenfassung der Einzelstudien – Beschreibung der Studienmerkmale

Insgesamt wurden 10 RCT mit 586 Teilnehmern im Alter von 10 bis 60 Jahren eingeschlossen. Keine Studie hat nur Kinder untersucht. Das durchschnittliche Alter lag in den Studien zwischen 21 und 34 Jahren, teilweise waren auch Kinder mit eingeschlossen, so lag der Altersrange z.B. zwischen 11 und 41 Jahren oder zwischen 13 und 60 Jahren. Es waren mehr Männer als Frauen in den Studien eingeschlossen (425 Männer, 148 Frauen (bezogen auf Studien mit Angaben zum Geschlecht)). In allen Studien waren Teilnehmer mit einer Alopecia areata <50% Schwere der Erkrankung eingeschlossen. Die Endpunkte in den Studien wurden in einer Studie nach 10 Wochen, in 2 Studien nach 12 Wochen (3 Monaten), in zwei Studien nach 5 Monaten und in fünf Studien nach 6 Monaten gemessen.

Die intraläsionale Therapie (ILC) wurden in den Studien mit 7 verschiedenen topischen Interventionen verglichen. In zwei Studien wurde die ILC-Therapie mit der PRP-Therapie verglichen, in einer Studie mit der intraläsionalen MTX-Therapie, in einer Studie mit der PUVA-Therapie, in einer Studie mit der Carboxy-Therapie, in einer Studie mit der Candida Antigen-Therapie, und in einer Studie mit der Cryotherapie. In zwei Studien wurden unterschiedliche Konzentrationen der ILC-Medikation untersucht.

Beschreibung der Wirksamkeit

Bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare (>75% Hair Regrowth) zeigt sich ein heterogenes Bild für die Wirksamkeit der Vergleichstherapien im Vergleich zur ILC, außerdem sind die Therapien oftmals nur in einer oder maximal zwei Studien untersucht. Für die ILC-Therapie im Vergleich zur PRP-Therapie zeigt sich kein Vorteil für die PRP-Therapie, die beiden Studien sind in ihren Ergebnissen widersprüchlich (60, 61). Darüber hinaus sind Ausgangswerte des SALT-Scores waren in beiden Studie eher gering, sodass auch eine Spontanheilung evtl. in Frage kommen kann. Die unerwünschten Ereignisse sind aber in der PRP-Gruppe jeweils zahlreicher vorhanden (60, 61). Der Vergleich mit intraläsionalem MTX zeigt eine ähnliche Wirksamkeit wie die ILC-Therapie, in der Studie sind aber die Baseline-Salt-Werte sehr gering, sodass evtl. auch eine Spontanheilung in Frage kommen

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

kann (62). Die PUVA-Therapie zeigt eine ähnliche Wirksamkeit, es treten aber mehr unerwünschte Ereignisse auf (63). Die Kombinationstherapie von ILC plus Carboxy ist wirksamer als die jeweiligen Monotherapien, grundsätzlich berichten aber die TN der Studien von unerwünschten Ereignissen durch die intraläsionale Behandlungsform (60, 63, 64). Im Vergleich von ILC mit der intraläsionalen Candida-Antigen-Therapie ist die ILC der Candida-Behandlung überlegen (65). Die Zufriedenheit der Studienteilnehmer war vom Nachwachsen der Haare anhängig und weniger von den unerwünschten Ereignissen, die meistens nur während der Therapie auftraten und anschließend verschwanden.

Referenzen der Einzelstudien RCT und deren Bewertung

Albalat W, Ebrahim HM. Evaluation of platelet-rich plasma vs intralesional steroid in treatment of alopecia areata. *Journal of cosmetic dermatology*. 2019;18(5):1456-62.

LoE: 2, RoB: low risk

Hamdino M, El-Barbary RA, Darwish HM. Intralesional methotrexate versus triamcinolone acetonide for localized alopecia areata treatment: A randomized clinical trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(2):707-15.

LoE: 2, RoB: low risk

El-Mofty M, Rasheed H, El-Eishy N, Hegazy RA, Hafez V, Shaker O, et al. A clinical and immunological study of phototoxic regimen of ultraviolet A for treatment of alopecia areata: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019;30(6):582-7.

LoE: 2, RoB: low risk

Metwally D, Abdel-Fattah R, Hilal RF. Comparative study for treatment of alopecia areata using carboxy therapy, intralesional corticosteroids, and a combination of both. *Arch Dermatol Res*. 2022;314(2):167-82.

LoE: 2, RoB: some concerns

Ali S, Ibrahim AM, El Sayed N. Candida antigen immunotherapy versus steroid in the treatment of alopecia areata. *Dermatologic therapy*. 2021;34(2):e14802.

LoE: 2, RoB: low risk

Ustuner P, Balevi A, Özdemir M. Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. *Journal of dermatological treatment*. 2017;28(8):753-61.

LoE: 2, RoB: high risk

El-Mofty M, Rasheed H, El-Eishy N, Hegazy RA, Hafez V, Shaker O, et al. A clinical and immunological study of phototoxic regimen of ultraviolet A for treatment of alopecia areata: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019;30(6):582-7.

LoE: 2, RoB: low risk

de Sousa VB, Arcanjo FP, Aguiar F, Vasconcelos J, Oliveira AF, Honório A, et al. Intralesional betamethasone versus triamcinolone acetonide in the treatment of localized alopecia areata: a within-patient randomized controlled trial. *Journal of dermatological treatment*. 2022;33(2):875-7.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

LoE 2, RoB: low risk

Devi M, Rashid A, Ghafoor R. Intralesional Triamcinolone Acetonide Versus Topical Betamethasone Valsecurate in the Management of Localized Alopecia Areata. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2015;25(12):860-2.

LoE 2, RoB: high risk

Kapoor P, Kumar S, Brar BK, Kukar N, Arora H, Brar SK. Comparative evaluation of therapeutic efficacy of intralesional injection of triamcinolone acetonide versus intralesional autologous platelet-rich plasma injection in alopecia areata. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2020;13(2):103-11.

LoE 2, RoB: high risk

Rajan MB, Bhardwaj A, Singh S, Budania A, Bains A, Thirunavukkarasu P, et al. Identification of novel step-up regimen of intralesional triamcinolone acetonide in scalp alopecia areata based on a double-blind randomized controlled trial. *Dermatologic Therapy*. 2021;34(1) (no pagination).

LoE 2, RoB: high risk

Sardana S, Goyal T, Kushwaha P, Jha P. A prospective study to compare the efficacy of cryotherapy versus intralesional steroid in alopecia areata. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2022;15(2):175-8.

LoE 2, RoB: some concerns

Shome D, Kapoor R, Doshi K, Patel G, Vadera S, Kumar V. Effectiveness of QR678 and QR678 Neo with intralesional corticosteroid vs. intralesional corticosteroid alone in the treatment of alopecia areata -A randomized, comparative, prospective study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(1):358-67.

LoE 2, RoB: some concerns

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die topische Kontakt-Immuntherapie? (z.B. DCP)

Das Cochrane-Review von Mateos-Haro 2023 wurde zur Beantwortung der Schlüsselfrage identifiziert. Die Metaanalyse (Amstar-Bewertung: 15,5 von 16) berichtet für den Vergleich der Kontakt-Immuntherapie vs placebo bezogen auf das Outcome „Short-term hair regrowth >75%“ ein Risk Ratio RR: 1.16 [95% CI 0.79, 1.71], allerdings ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant und die Berechnung der Vergleiche basiert nur auf einer Studie (Tosti et al. 1986) mit insgesamt 119 Patienten, wovon insgesamt 79 Patienten mit einer Kontakt-Immuntherapie behandelt wurden. Der Vergleich der Kontakt-Immuntherapie mit Minoxidil zeigt zwar einen Vorteil der Kontaktimmuntherapie bei einem Risk Ratio RR: 1.16 [95% CI 0.79, 1.71] für das Outcome „Short-term hair regrowth >75%“, jedoch ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant und damit nur eingeschränkt vertrauenswürdig. Der Vergleich der Kombination zwischen Kontakt-Immuntherapie plus Minoxidil versus Kontakt-Immuntherapie allein zeigt ein Risk Ratio RR: 0.67 [95% CI 0.13, 3.44], das heißt einen Vorteil für diese Kombinationstherapie, jedoch ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant und damit nur eingeschränkt vertrauenswürdig (58).

In dem ersten Cochrane-Review zur Wirksamkeit von Therapien zur AA aus dem Jahr 2008 von Delamere et al. 2008 (Amstar 9,5 von 13) schlussfolgern die Autoren damals, dass es keine ausreichenden Belege für die topische Anwendung von Haarwuchsstimulanzien oder anderen Immuntherapien zur Behandlung von AA gäbe (45).

Die systematische Übersichtsarbeit von Egeberg et al. 2023 (Amstar-Bewertung 7,5 / 13) ermittelte keine placebokontrollierten Studien. Es wurden Daten aus 13 Studien der Kategorie 2 (nicht-randomisierte Studien und Beobachtungsstudien sowie RCTs ohne Placebo-Arm, deren Interventionen für die Behandlung von Erwachsenen mit mittelschweren bis schweren Formen von AA empfohlen wurden) extrahiert, in denen überwiegend Diphenylcyclopropenon untersucht wurde (12 Studien), wobei die ursprüngliche Stichprobengröße zwischen 10 und 64 variierte. Insgesamt war das Ansprechen in den Studien sehr unterschiedlich, wobei die Raten des vollständigen Ansprechens (sofern berichtet) zwischen 0 und 52 % der Studienteilnehmer lagen. Der Ausgangsschweregrad der Erkrankung und die Definition des Ansprechens waren in den Studien nicht einheitlich. In einer Studie war die Wirksamkeit bei Patienten mit AT/AU geringer als bei Patienten mit weniger starkem Haarausfall auf der Kopfhaut, in einer anderen Studie war dies jedoch nicht der Fall. Die Rückfallquote nach Absetzen der Behandlung lag zwischen 22 und 69 % (66).

Egeberg et al. 2023 berichten die folgenden unerwünschten Wirkungen: Zu den unerwünschten Wirkungen in den eingeschlossenen Studien gehörten Lymphadenopathie, Kontaktdermatitis im Gesicht oder am Hals, generalisierte Dermatitis, Ekzem, Pruritus, Hyperpigmentierung und Urtikaria. Die Rate der Abbrüche aufgrund von unerwünschten Wirkungen reichte von 6 bis 25 % in den Studien, die AE'S berichtet haben.

Die Metaanalyse von Lee et al. 2018 (Amstar 4,5 von 16) schließt nur Beobachtungsstudien ein, RCT waren zum Zeitpunkt der Erstellung der MA nicht verfügbar. 31 Studien untersuchten DCP und 15 Studien untersuchten die SADBE-Therapie. Die Studien stammen aus den Jahren 1982-2017. Insgesamt sind Daten von 2.227 Patienten mit einer Lokalen AA, AT und AU in die MA eingeflossen, davon 589 Patienten mit der SADBE-Therapie und 1638 mit der DCP-Therapie (41).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Für alle eingeschlossenen Patienten mit einer AA ohne differenzierte Betrachtung von Subgruppen ergab die Metaanalyse eine generelle Rate beim Nachwachsen der Haare von 65,5%, ein komplettes Nachwachsen hatten 32,3%. Die Raten beim Nachwachsen der Haare unterscheiden sich nicht wesentlich in den beiden Therapieformen, wenn man die generelle Rate, die minimale Rate oder die überwiegende Rate des Nachwachsens betrachtet. Bei der Rate des kompletten Nachwachsens zeigen sich deutliche Unterschiede: 41,6% (95% CI 27,9-56,8) Patienten mit einer lokalen AA, die mit DCP behandelt wurden, hatten ein komplettes Nachwachsen der Haare im Vergleich zu 50,5% (17,2-83,4) in der SADBE-Gruppe. 22,0% (95% CI 15,2-30,6) der Patienten mit einer AT oder AU hatten ein komplettes Nachwachsen der Haare in der DCP-Gruppe im Vergleich zu 35,0% (95% CI 18,6-55,9) in der SADBE-Gruppe. Betrachtet man alle eingeschlossenen Patienten pro Therapie zeigt ein Anteil von 30,7% (95% CI 22,9-39,6) in der DCP-Gruppe im Vergleich zu 38,4 (23,1-56,5) in der SADBE-Gruppe ein komplettes Nachwachsen der Haare (41).

48,5% (95% CI, 39,7%-57,3%) der Patienten aus beiden Therapieformen zeigten ein Wiederkehren der AA (General Recurrence rate after hair regrowth in AA), wobei der Anteil der Patienten, die eine Erhaltungstherapie bekamen, bei 38,3% (95% CI, 18,4%-58,2%) lag. Bei Patienten ohne Erhaltungstherapie lag der Anteil bei 49,0% (95% CI, 35,5%-62,6%) (41).

Außer für leichte bis mittelschwere Ekzeme, Erytheme und Juckreiz, war ein schweres Ekzem (30,8 %) (z. B. Blasenbildung, Schuppenbildung oder Exsudation) die häufigste Nebenwirkung, gefolgt von Lymphadenopathie (25,7 %), obwohl die Inzidenz insgesamt heterogen in den Studien war. Ein generalisiertes Ekzem (15,8 %), Hyperpigmentierung (12,7 %) und grippeähnliche Symptome (11,1 %) traten ebenfalls als häufige Nebenwirkungen einer Kontaktimmuntherapie auf. (41)

Andere unerwartete Ereignisse, wie z. B. Anaphylaktische Reaktion und eine Lockenentwicklung der Haare wurden ebenfalls festgestellt. Im Vergleich zu anderen für AA verwendete Therapeutika, hatte die Kontaktimmuntherapie verschiedene und häufige behandlungsbedingte Nebenwirkungen, manchmal mit tödlichen oder irreversiblen Folgen. Daher ist eine ausreichende Aufklärung und unterstützende Betreuung für verschiedene unerwünschte Ereignisse erforderlich (41).

Darüber hinaus erleben viele Ärzte während der Behandlungsverfahren eine allergische Kontaktdermatitis, wobei die genaue Inzidenz nicht abgeschätzt werden kann aufgrund fehlender konkreter Daten dazu (underreporting). Jedoch sollte eine mögliche Selbstsensibilisierung bei Ärzten niemals ignoriert werden, da sie über Jahre den therapeutischen Verfahren ausgesetzt sind.

Zusätzlich in die Evidenzsynthese eingeschlossen wurde die systematische Übersichtsarbeit von Behrangi et al. 2022, Amstar 4,5 von 13

In der Übersichtsarbeit von Behrangi 2022 wurden ausschließlich Studien mit pädiatrischen Patienten eingeschlossen. Die systematische Übersichtsarbeit (ohne Metaanalyse) schließt 10 Studien aus den Jahren 1996-2019 mit insgesamt n=329 Kindern, davon n=91 Jungen und n=90 Mädchen, mit einem Durchschnittsalter von 9,3 Jahren bei einer schweren Form einer AA (totalis, universalis, multilocular, subtotal, and ophiasis) ein. Das Design der Studien umfasste drei retrospektive Studien, eine prospektive Studie, ein RCT, eine Open-Label Studie und eine vergleichende Kohortenstudie. Bei drei Studien war das Studiendesign nicht berichtet. Drei Studien wurden zur Squaric acid dibutylester (SADBE)-Therapie eingeschlossen, DCP-Therapie-Studien bei Kindern wurden nicht gefunden. Als Ergebnisse gibt es keine errechneten Gesamtwerte, sondern es werden die jeweils höchsten oder niedrigsten Ergebnisse für die SADBE-Therapie dargestellt: Ein komplettes Nachwachsen der Haare

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

wurde mit einem Anteil zwischen 30,3% und 79,6% der eingeschlossenen Kinder erreicht. Durchschnittlich hatten 53,8% ein Ansprechen der Therapie, aber nach Absetzen der Therapie erlebten zwei Drittel der Kinder einen Rückfall der AA (67).

Die systematische Übersichtsarbeit von Kuin et al. 2015 (Amstar 6,5 von 13) enthält im Vergleich zur Metaanalyse von Lee et al. 2018 einige andere Publikationen, daher wird sie in die Analyse der Ergebnisse mit einbezogen.

In die systematische Übersichtsarbeit von Kuin et al. 2015 sind 11 Studien mit insgesamt 500 Patienten eingeschlossen, keine RCT, nur Beobachtungsstudien aus dem Jahren 1989-2011. Zumeist waren es Patienten im Alter von 5-72 Jahren (durchschnittliches Alter zwischen 21 und 27 Jahren) mit einer schweren Form der AA, die zudem auch schon lange andauert. Eine Studie hatte ausschließlich Kinder (n=26) eingeschlossen, das durchschnittliche Alter betrug 11 Jahre. In sechs Studien wurde bei durchschnittlich 48,5 % der Patienten ein Haarnachwuchs von > 50 % berichtet, mit einer Spanne von 30–50 % in den einzelnen Studien. Eine vollständige Remission gab es bei 32,8 % der Patienten (68).

Unerwünschte Ereignisse in den eingeschlossenen Studien waren: schweres Kontaktekzem, starke Blasenbildung, Kopfschmerzen, grippeähnliche Symptome, Ödeme der Augenlider, Urtikaria und Vitiligo (68).

Waskiel-Burnat et al. 2021 (Amstar 1 von 13) schließen in der systematischen Übersichtsarbeit nur Kinder mit einer AA ein. Für die topische Immuntherapie liegen Daten von 351 Kindern aus 18 Beobachtungsstudien vor, keine RCT. 54% der eingeschlossenen Kinder zeigten eine Antwort auf die Therapie, 41 von 78 Kindern zeigten einen Rückfall der AA nach der Behandlung (46).

Zu den Nebenwirkungen der topischen Immuntherapie gehörten Ekzeme, Urtikaria und zervikale oder okzipitale Lymphadenopathien. In der Übersichtsarbeit wurde ein Anteil an Kindern mit unerwünschten Ereignissen von 54 % (58/108) berichtet (46). In einer Einzelstudie wurde über eine lokale Lymphadenopathie als unerwünschtes Ereignis bei fast allen Probanden berichtet, das jedoch als günstiges Zeichen gewertet wurde (46).

Zusammenfassung der Einzelstudien

In drei RCT wird die Wirksamkeit der DCP-Therapie bei insgesamt 110 Patienten untersucht. Eingeschlossen werden Patienten mit AA (Al Bazzal et al., hier werden Patienten mit AT oder AU explizit ausgeschlossen) (69), Patienten mit schwerer AA (Abd El-Magid et al., hat zwischen 53% und 55% Anteil Pat. mit AU oder AT) (70) und bei Ghandi et al. werden Pat. mit Salt >25% eingeschlossen, wobei 58% einen Salt score von >75% zu Beginn der Studie hatten (71).

Die eingeschlossenen Patienten in den drei Studien hatten ein durchschnittliches Alter zwischen 21 und 31 Jahren, in einer Studie waren die TN zwischen 18 und 56 Jahre alt. Kinder waren in keiner Studie eingeschlossen.

In einer Studie werden unterschiedliche DCP-Therapie-Regime verglichen (69), die beiden anderen Studien vergleichen DCP als Monotherapie mit jeweils einer Kombinationstherapie aus DCP plus PRP oder DCP plus Anthralin (70, 71).

Das modifizierte Anwendungsschema der DCP-Therapie ist in der Wirksamkeit dem standardisierten DCP-Schema überlegen (69). Die Kombination von PRP mit der DCP-Therapie zeigt keine Überlegenheit in der Wirksamkeit bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare im Vergleich zur DCP-

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Monotherapie (70). Eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie von DCP plus Anthralin in der Wirksamkeit bezogen auf das Nachwachsen der Haare im Vergleich mit der DCP-Monotherapie liegt nicht vor (71).

Die Kombinationstherapien zeigen bei den unerwünschten Ereignissen mehr AE's bei den Kombinationstherapien, am häufigsten treten Erytheme und Juckreiz auf (70, 71).

Die durchschnittliche Symptomschwere wird in einer Studie von den TN in beiden Gruppen ähnlich bewertet, 4,86 in der Gruppe D und 4,33 in der Gruppe DA (71).

Referenzen der Einzelstudien und Bewertung

Al Bazzal A, Hatami P, Abedini R, Etesami I, Ayanian Z, Ghandi N. A prospective comparative study of two regimens of diphenylcyclopropenone (DPCP) in the treatment of alopecia areata. *International Immunopharmacology*. 2021;101(Pt B):108186.

LoE 2, RoB some concern

Abd El-Magid WM, Mohamed RA, Elsharkawy RE. Diphenylcyclopropenone and platelet-rich plasma in the management of severe or recalcitrant alopecia areata. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2023;14:14.

LoE 2, RoB some concerns

Ghandi N, Daneshmand R, Hatami P, Abedini R, Nasimi M, Aryanian Z, et al. A randomized trial of diphenylcyclopropenone (DPCP) combined with anthralin versus DPCP alone for treating moderate to severe alopecia areata. *International Immunopharmacology*. 2021;99:107971.

LoE 2, RoB high risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die topische Reiztherapie? (Dithranol)

Ergebnisse aus einer Metaanalyse liegen nicht vor.

Die systematische Übersichtsarbeit ohne Metaanalyse von Behrangi et al. 2022 (Amstar 4,5 von 13) zu den folgenden Therapien (topical immunotherapy or Anthralin (contactsensitization) or low-levellight/laser therapy (LLLT) schließt 10 Studien aus den Jahren 1996-2019 mit insgesamt n=329 Kindern, davon n=91 Jungen und n=90 Mädchen, mit einem Durchschnittsalter von 9,3 Jahren bei einer schweren Form einer AA (totalis, universalis, multilocular, subtotal, and ophiasis) ein. Das Design der Studien umfasste drei retrospektive Studien, eine prospektive Studie, ein RCT, eine Open-Label Studie und eine vergleichende Kohortenstudie. Bei drei Studien war das Studiendesign nicht berichtet. Die Therapien wurden über 12 Monate angewendet und die Kinder wurden insgesamt 2 Jahre oder 2,5 Jahre nachbeobachtet (67).

Zur topischen Reiztherapie sind in der Übersichtsarbeit eine Half-head-Vergleichsstudie und eine retrospektive Aktenanalyse mit insgesamt 67 eingeschlossenen Kindern mit einer schweren Form der AA beschrieben. 33,4% und 32% der Kinder jeweils erreichten mit der Anthralin-Therapie ein komplettes Nachwachsen der Haare in einem Zeitraum von 6-12 Monaten seit Therapiebeginn. 30% der Kinder zeigten keine Reaktion beim Nachwachsen der Haare (67).

In einer der beiden Studien erreichten 68% der Kinder ein Nachwachsen der Haare von mind. 50% Obwohl Anthralin die niedrigste Haarnachwuchsrate zeigte, waren Anthralin-bedingt akzeptable Antworten auf die Therapie die langlebigsten und nachhaltigsten, was von großer Bedeutung zur Behandlungsauswahl für jeden individuellen Fall ist.

In beiden Studien wurden keine ernsthaften unerwünschten Ereignisse berichtet, aber alle Patienten hatten Reizungen und Juckreiz an den behandelten Stellen. Außerdem wurde bei allen Patienten eine zervikale Lymphadenopathie beobachtet. Es kam auch zu vorübergehender Hyperpigmentierung an anderen Körperstellen nach Kontakt mit Anthralin bei sieben Patienten (23,3 %). Nach Ende der Behandlung wurde kein Wiederauftreten der AA berichtet (67).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Waskiel-Burnat 2021 (Amstar 1 von 13) sind insgesamt 89 Artikel eingeschlossen, davon untersuchten drei Studien die Wirksamkeit von Anthralin bei insgesamt 111 Kindern im Alter bis 17 Jahre. Die Autoren ermittelten eine mittlere Antwortrate auf Anthralin (response rate in monotherapy) von 42% (31/74), eine allgemeine Antwortrate (global response rate) von 52% (58/111); und eine Rückfall quote von 51% (18/35). Zwei der drei Studien sind auch in der systematischen Übersichtsarbeit von Beranghi 2022 enthalten.

Als unerwünschte Ereignisse berichten die Autoren die AE's aus Wu et al. 2018 (auch in Beranghi et al. enthalten), dass Irritationen und regionale Lymphadenopathien aufgetreten sind.

Zusammenfassung der Einzelstudien

Zwei RCT mit insgesamt 81 Teilnehmern mit einem durchschnittlichen Alter von 25 oder 31 Jahren bei einem Range von 18-56 Jahren untersuchten die Wirksamkeit von jeweils 0,5%igem Anthralin in der

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

topischen Anwendung. Die eingeschlossenen Patienten waren Patienten mit einer lokalen AA (patchy AA) oder sie hatten einen SALT-Score von mehr als 25%. Verglichen wurde die Anthralin-Therapie entweder mit Azelainsäure (72) oder Anthralin wurde zusätzlich zur DCP-Behandlung eingesetzt. Es gab keine Vergleiche von Anthralin gegenüber Placebo (71).

Eine Überlegenheit einer der beiden der Therapien beim Vergleich Azelainsäure gegenüber Anthralin liegt nicht vor, auch zeigte die zusätzliche Verwendung von Anthralin bei gleichzeitiger DCP-Behandlung keinen Vorteil gegenüber der DCP-Monotherapie (71, 72).

Erytheme, Brennen und Juckreiz sind die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den untersuchten Gruppen gewesen (71, 72).

Referenzen Einzelstudien und Bewertung

Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata: A pilot study. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2005;6(6):403-6.

LoE 2, RoB some concerns

Ghandi N, Daneshmand R, Hatami P, Abedini R, Nasimi M, Aryanian Z, et al. A randomized trial of diphenylcyclopropenone (DPCP) combined with anthralin versus DPCP alone for treating moderate to severe alopecia areata. *International Immunopharmacology*. 2021;99:107971.

LoE 2, RoB high risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die topische Anwendung von Minoxidil?

Die Autoren des Cochrane Review (Mateo-Haro et al. 2023) (Amstar 15,5 von 16) berichten für den Vergleich von „Topical hair growth stimulants vs placebo für das Outcome „Short-term hair regrowth >75%“ ein Risk Ratio RR: 2.31 [1.34, 3.96], das Ergebnis unterstützt die Überlegenheit von „topical hair growth stimulants“ gegenüber Placebo. Die Basis für diese Auswertung bilden zwei Studien von Luo 1991 (Minoxidil 2%) und Tosti 1986 (Minoxidil 1%) mit insgesamt 202 Patienten (58).

Die Metaanalyse von Freire et al. 2019 (Amstar Bewertung 5,5 von 16) schließt 15 RCT ein, davon sind 6 RCT für die Metaanalyse zur Analyse geeignet. Die eingeschlossenen Studien schließen RCT aus den Jahren 1983 bis 2018 ein. Insgesamt werden Daten von 255 Patienten mit einer lokalen AA, einer AT oder einer AU, ausgewertet. In den Studien sind sowohl Kinder als auch Erwachsene eingeschlossen. Die Studien vergleichen die topische Anwendung von Minoxidil 1%, 3% und 5% gegenüber einer Placebo-Anwendung. Für die 1%ige Minoxidil-Anwendung wurden Daten eines RCT mit 30 Kindern und Erwachsenen ausgewertet. Die Wirksamkeit hinsichtlich des Endpunktes Hair regrowth >50% zeigt ein Risk Ratio von 11.0 (95% CI 1.62–74.88), d.h. die Anwendung von 1% Minoxidil ist 11-fach wirksamer im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Allerdings ist das 95% CI extrem breit, daher ist das Vertrauen in diesen Effektschätzer eingeschränkt. In die Metaanalyse des 3%igen Minoxidil wurden zwei Studien mit 74 Patienten eingeschlossen. Die Wirksamkeit hinsichtlich des Endpunktes >50% HRG zeigt ein RR 4.73 (95% CI 0.86-25.86), d.h. die Anwendung von 3% Minoxidil ist 4,7-fach wirksamer im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Allerdings fehlt die statistische Signifikanz und das 95% CI ist sehr breit, sodass das Vertrauen in den Effektschätzer eingeschränkt ist. In die Metaanalyse des 5%igen Minoxidil wurden drei Studien mit 151 Patienten eingeschlossen. Die Wirksamkeit hinsichtlich des Endpunktes >50% HRG zeigt ein RR 8.37, 95% CI 3.16–22.14, d.h. die Anwendung von 5% Minoxidil ist 8,3fach wirksamer im Vergleich zur Placebo-Gruppe, wobei das 95% CI sehr breit ist, sodass das Vertrauen in den Effektschätzer eingeschränkt ist (73). Die Metaanalyse aller sechs eingeschlossenen RCT mit allen drei verschiedenen Konzentrationen des Minoxidil zeigt hinsichtlich des Endpunktes >50% HRG ein RR von 7,86 (95% CI 3,74 – 16,5), das heißt eine 7,8 fache Wirksamkeit für Minoxidil im Vergleich zu Placebo (73).

In den Studien werden keine schweren unerwünschten Ereignisse berichtet (73).

Zur Wirksamkeit von topischem Minoxidil liegen in der systematischen Übersichtsarbeit von Waskiel et al. (Amstar 1 von 13) Daten aus vier Studien vor. Die Autoren berechnen einen Anteil von 44% (n=4/9), die positiv mit Nachwachsen der Haare auf die Anwendung reagieren. In den eingeschlossenen Studien des Reviews gab es keinen Fall eines Rückfalls der AA. Als unerwünschte Ereignisse wurden in den eingeschlossenen Studien eine generalisierte Hypertrichosis (11%; 1/9) und Arrhythmien (33%; 3/9) berichtet. Minoxidil wurde in den Studien in Konzentrationen zwischen 1% und 5% angewendet (46).

Zusammenfassung der Einzelstudien

In der Studie von Abdallah 2022 wurden 20 Patienten eingeschlossen, die mindestens fünf lokale Stellen einer AA, die mindestens 3cm groß waren und weniger als eine 50% Salt Score hatten. Die Patienten waren im Durchschnitt 30 Jahre alt bei einem Range von 16-45 Jahren. Es waren 19 Männer und eine Frau in der Studie eingeschlossen. Nach 20 Wochen wurden die Ergebnisse evaluiert. Die

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

ausgewählten Kopfstellen wurden u.a. mit intradermalen Minoxidil 5%-injektionen, TrA oder placebo behandelt, in eine der Stellen wurde ein Mix aus 5% Minoxidil und TrA-Lösung injiziert. Am Ende der Studie führten sowohl die intraläsionale Steroid- als auch die Steroid/Minoxidil-Behandlung zu einem fast gleichmäßigen Nachwachsen der Haare mit einem Median von 85 %, das statistisch signifikant war im Vergleich zu einem Median von 50 % spontanem Nachwachsen bei den Kontrollstellen. Die intradermale Minoxidil-Injektion und das Micro-Needling führten zu vergleichbaren medianen Nachwuchsraten von 75 % bzw. 65 %. Allerdings waren diese Raten im Vergleich zur Kontrolle nicht signifikant (74).

Alle Behandlungen waren im Allgemeinen gut verträglich mit leichten Nebenwirkungen, die hauptsächlich aus einem leichten brennenden Schmerzgefühl während des Eingriffs bestanden, sie machten einen Abbruch der Behandlung nicht erforderlich (74).

In der Studie von Lee et al. 2014 waren n=39 Patienten mit einer Augenbrauen Hypotrichosis eingeschlossen, davon 26 Frauen und 13 Männer in einem durchschnittlichen Alter von 30 Jahren. Behandelt wurden die TN mit einer 2%igen Minoxidil-Lösung und mit Placebo, die jeweils auf eine der beiden Augenbrauen aufgetragen wurden. Zwei Drittel der Teilnehmenden in der Minoxidil-Gruppe erreichten eine minimale bis moderate Verbesserung, keiner erreichte eine bedeutende Verbesserung, ein Drittel der eingeschlossenen Patienten hatte keine Änderung beim Nachwachsen. In der Placebo-Gruppe erreichten 23% eine minimale Verbesserung, 77% hatten keine Veränderung (14).

Unerwünschte Ereignisse traten bei 12% in der Minoxidil-Gruppe auf und bei 5% in der Placebo-Gruppe. Alle unerwünschten Ereignisse waren leicht bis mäßig und verschwanden spontan innerhalb weniger Tage nach dem Auftreten der Symptome (14).

In der Studie von Toma et al. 2022 zeigte die Anwendung von topischem Minoxidil im Vergleich zur topischen Anwendung von MTX-Gel eine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit. Bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare >51% erreichten in der Minoxidil-Gruppe 76% ein sehr gutes oder exzellentes Nachwachsen im Vergleich zu 56% in der MTX-Gruppe nach 12 Wochen (75).

Hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der MTX- und der Minoxidil-Gruppe in Bezug auf Erytheme und Juckreiz (75).

Referenzen der Einzelstudien und Bewertung

Abdallah MAER, Shareef R, Soltan MY. Efficacy of intradermal minoxidil 5% injections for treatment of patchy non-severe alopecia areata. *Journal of Dermatological Treatment*. 2022;33(2):1126-9.

LoE 2, RoB some concerns

Lee S, Tanglertsampan C, Tanchotikul M, Worapunpong N. Minoxidil 2% lotion for eyebrow enhancement: a randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face comparative study. *Journal of Dermatology*. 2014;41(2):149-52.

LoE 2, RoB low risk

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Toma DM, Atallah RB, Eldahshan RM. Comparative study between topical methotrexate 1% gel and minoxidil 5% gel in the treatment of localized alopecia areata. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(9):e15696.

LoE 2, RoB low risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die topische Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren?

In der systematischen Übersichtsarbeit von Waskiel et al. 2021 (Amstar 1 von 13) sind drei Studien mit 37 Kindern und Erwachsenen mit einer milden Form der AA im Alter von 5-59 Jahren eingeschlossen. Die Autoren ermittelten eine Gesamt-Antwort auf die Therapie mit 0,1%iger Tacrolimus-Salbe von 42% (8/19); Zur Rückfall-Quote lagen keine Ergebnisse in den Studien vor. Allerdings hatten nur 2 der 3 Studien positive Ergebnisse, so zeigte z.B. in der dritten Studie nur eine Person von elf ein Nachwachsen der Haare (46).

Zusammenfassung der Einzelstudien

Sieben Studien mit 554 Patienten mit einer milden Form der AA (patchy AA), Patienten mit AU oder AT wurden teilweise explizit aus den Studien ausgeschlossen untersuchen die Wirksamkeit von topischen Calcineurin-Inhibitoren. Die Teilnehmer waren im Alter von 3 bis 65 Jahre, die Angaben zum durchschnittlichen Alter lagen zwischen 21 Jahren und 32 Jahren. Getestet wurden Produkte mit unterschiedlichen Konzentrationen des Wirkstoffes: 0.03% Tacrolimus Creme, 0.05% Tacrolimus Creme, 0,1% Tacrolimus Creme, und 1% Pimecrolimus Creme (47-51, 76, 77).

Die Vergleiche in den eingeschlossenen Studien wurden gegenüber Placebo und/oder einem Kortikoid-haltigen Präparat durchgeführt, dabei zeigte sich in 6 von 7 Studien eine Überlegenheit in der Anwendung der Kortikoid-haltigen Präparate im Vergleich zu den Calcineurin-Inhibitoren-haltigen Präparaten, bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare, egal in welcher Konzentration (47-51, 76).

Unerwünschte Ereignisse hatten im Vergleich zur Behandlung mit Kortikoid-haltigen Präparaten mehr Patienten, die eine Calcineurin-haltigen Therapie erhielten in Form von Brennen, Juckreiz, Rötung und Kribbeln der Haut (47-49, 51).

Referenzen Einzelstudien und Bewertung

Alahari S, Reena Prasoon G, Raj Kumar K, Anil Kumar P. A Comparative Study of the Effectiveness of Topical Betamethasone Dipropionate and Tacrolimus in the Treatment of Alopecia Areata. International journal of pharmaceutical and clinical research. 2022;14(7):414-7.

LoE 2, RoB high risk

Kuldeep CM, Singhal H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. International journal of trichology. 2011;3(1):20-4.

LoE 2, RoB high risk

Ucak H, Kandi B, Cicek D, Halisdemir N, Dertlioğlu SB. The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata. Journal of dermatological treatment. 2012;23(6):410-20.

LoE 2, RoB low risk

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Ullah F, Dawood M, Noor N, Hameed S. Efficacy of Topical Clobetasol Propionate 0.05% Ointment and Topical Tacrolimus 0.1% Ointment in Treatment of Alopecia Areata: RCT. Pakistan journal of medical and health sciences. 2022;16(6):133-4.

LoE 2, RoB high risk

Saleem A, Khan M, Mashori GR, Samdani A, Kazmi AJ. Comparison of effectiveness of topical tacrolimus and betamethasone with soft paraffin in the treatment of patchy alopecia areata. Pak j med sci. 2009;25(5):833-6.

LoE 2, RoB high risk

Jalali MHA, Mobasher P, Rabbani R, Jazi GA. Comparing the efficiency of elidel cream and elidel accompanied with tretinoin cream in treatment of alopecia areata. Journal of skin and stem cell. 2014;1(2).

LoE 2, RoB high risk

Nassar A, Elradi M, Radwan M, Albalat W. Comparative evaluation of the efficacy of topical tacrolimus 0.03% and topical calcipotriol 0.005% mixed with betamethasone dipropionate versus topical clobetasol 0.05% in treatment of alopecia areata: a clinical and trichoscopic study. Journal of cosmetic dermatology. 2023;22(4):1297-303.

LoE 2, RoB some concerns

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die topische Anwendung von Prostaglandin F_{2α}-Analoga?

Systematische Übersichtsarbeiten

Delamere et al. 2008 (Amstar 9,5 von 13) schlussfolgern in ihrem Cochrane Review von 2008, dass es für den Einsatz von Prostaglandinen keine ausreichenden Erkenntnisse gibt. Sie weisen jedoch auf eine Studie hin (Ross et al. 2005), in der Lanatoprost zur Therapie der Augenbrauen-AA eingesetzt wurde. Nur einer der 8 TN, die die Studie abgeschlossen haben, hatte ein Nachwachsen der Augenbrauen. Dieser TN hatte aber gleichzeitig eine begleitende Prednison-Therapie, sodass der Effekt nicht eindeutig dem Lanatoprost zugeordnet werden konnte (45).

Die Übersichtsarbeit von Waskiel-Burnat et al. 2021 (Amstar 1 von 13) enthält einen Fallbericht eines Kindes mit einer AT, das nach der Behandlung mit topischem Bimatoprost 0,03 % ein komplettes Nachwachsen der Haare hatte (46).

Zusammenfassung der Einzelstudien

In fünf RCT nahmen insgesamt 229 Patienten im Alter von 14 bis 52 Jahren teil. Ergebnisse für Kinder und Jugendlichen <18 Jahren wurden nicht extra berichtet, sie sind in den Gesamtergebnissen enthalten.

Die Behandlungsregime unterscheiden sich hinsichtlich Applikationsart und ihrer Konzentration. Prostaglandin-Analoga werden als Lösung aufgetragen oder in Kombination mit Micronadelung verabreicht. Als Konzentrationen kommt Bimatoprost (0.3 mg/ml eye drops), (Lumigan®) oder Latanoprost 0.005% (ophthalmic solution) zum Einsatz. Die Mikronadelung erfolgt alle 2 Wochen für maximal 6 Sitzungen, die Tropfen werden zweimal pro Tag auf die Kopfhaut aufgebracht. Auch wurde die Anwendung einer topische Bimatoprost Lösung allein oder in Kombination mit einer Laser-Anwendung untersucht.

Die topische Anwendung von Bimatoprost in Kombination mit der Mikro-Punktierung zeigte eine Überlegenheit im Vergleich zur Mikropunktierung allein oder auch zur topischen Anwendung von einem Vitamin-D-haltigen Präparat bezogen auf die Reduzierung des SALT-Scores (78).

In der Studie von Meymandi et al. 2024 lag der Baseline SALT-Score in beiden Vergleichsgruppen bei 8,3. Nach dem Follow up lag der Salt Score bei 7.05 (SD 3.88) in der Monotherapiegruppe und bei 4.9 (SD 4.11) in der Kombinationstherapiegruppe (Laser plus Bimatoprost) Die Unterschiede im Verlauf pro Gruppe und auch zwischen den Gruppen war jeweils statistisch signifikant (p=0,00). Ob jedoch die Unterschiede im erreichten SALT-Score klinisch bedeutsam sind, bleibt offen, sodass die Ergebnisse dieser Studie eher als wenig bedeutsam eingeordnet werden können (79).

Die Anwendung der Bimatoprost-Therapie zeigt widersprüchliche Ergebnisse im Vergleich gegenüber der topischen Betamethason-Therapie bezüglich des Nachwachsens des Haare nach drei Monaten.

Zaher et al. 2015 konnten eine Überlegenheit in der Wirksamkeit der Behandlung mit Lanatoprost im Vergleich zur Betamethason-Behandlung zeigen bezogen auf die Reduzierung der von AA betroffenen Fläche und bezogen auf den Endpunkt des kompletten Nachwachsens der Haare (80). Allerdings war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen im jeweiligen Salt Score-Wert statistisch nicht signifikant und klinisch nicht sehr deutlich ausgeprägt. Die mit Bimatoprost Behandelten zeigten eine niedrigere Rückfallquote (4%) im Vergleich zur Betamethason-Gruppe (11,8%). Die Zufriedenheit der

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

TN war in der Bimatoprost-Gruppe mit einem Anteil von 83,3% höher als in der Betamethason-Gruppe mit einem Anteil 56,7% (80).

In der Studie von Bhat et al. 2021 zeigte die Betamethason-Behandlung eine Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit Lanatoprost bezogen auf die Reduzierung der von AA betroffenen Fläche und bezogen auf den Endpunkt des kompletten Nachwachsens der Haare. Die Reduzierung der betroffenen Fläche lag in der Lanatoprost-Gruppe bei 11% und in der Betamethason-Gruppe bei 100%. 56% in der Betamethason-Gruppe erreichten ein komplettes Nachwachsen der Haare im Vergleich zu 24% in der Lanatoprost-Gruppe ($p=0,02$). In keiner Gruppe kam es nach 24 Wochen zu einem Rückfall der AA (81).

Die Anteile der TN mit unerwünschten Ereignissen waren in beiden Gruppen gleich, wobei die unerwünschten Ereignisse in der Betamethason-Gruppe vielfältiger und schwerer waren (81).

Die Anwendung von Lanatoprost-Tropfen auf die Augenlider zeigte im Vergleich zu keiner Therapie für die Wimpern eine Überlegenheit der Lanatoprost-Anwendung. 17,5% der TN erreichten ein komplettes Nachwachsen der Wimpern, bei 25% der TN gab es keine Antwort auf die Therapie nach 2 Jahren. In der Kontrollgruppe hatte keiner der TN ein Nachwachsen der Wimpern (82).

Im Vergleich zur Behandlung mit topischen Kortikoid haltigen Anwendungen hatte die Behandlung mit Prostaglandin-F-Analoga weniger schwere, bzw. keine unerwünschten Ereignisse im untersuchten Zeitraum (82)

Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt, weil sich alle therapeutischen Prozeduren voneinander unterscheiden.

Zwei weitere Studien wurden identifiziert, wurden jedoch auf Grund unklarem Berichtens der Baseline-SALT-Score-Werte in der Studie aus der Evidenzsynthese ausgeschlossen. Bei Ghassemi et al. stimmten sie nicht mit den Einschlusskriterien der Studie überein, sodass auch die Verbesserung der SALT-Score-Werte nicht sicher beurteilt werden kann (83, 84). Bei Rafati et al. liegen die Baseline-SALT-Score-Werte bei 1,3 und 1,7 in den beiden Vergleichsgruppen, und die Werte nach Therapie nach 12 Wochen liegen bei 0,6 und bei 1,2, sodass die klinische Relevanz (Verbesserung im Schweregrad der AA) fragwürdig erscheint (84).

Referenzen der Einzelstudien und Bewertung

Meymandi, S. S., Safari, A., Meymandi, M. S., & Aflatoonian, M. (2024). The role of fractional laser-assisted drug delivery in enhancing the efficacy of topical bimatoprost solution in the treatment of alopecia areata: An intra-patient comparative randomized clinical trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*.

LoE 2, RoB low risk

Ali MS, Hafiz HSA, Ahmed NA, Galal SA. Combined microneedling with topical vitamin D3 or bimatoprost versus microneedling alone in the treatment of alopecia areata: a comparative randomized trial. *Journal of cosmetic dermatology*. 2023;22(4):1286-96.

LoE 2, RoB low risk

Zaher H, Gawdat HI, Hegazy RA, Hassan M. Bimatoprost versus mometasone furoate in the treatment of scalp alopecia areata: a pilot study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2015;230(4):308-13.

LoE 2, RoB low risk

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Bhat S, Handa S, De D. A randomized comparative study of the efficacy of topical latanoprost versus topical betamethasone dipropionate lotion in the treatment of localized alopecia areata. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2021;87(1):42-8.

LoE 2, RoB low risk

Coronel-Pérez IM, Rodríguez-Rey EM, Camacho-Martínez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(4):481-5.

LoE 2, RoB high risk

Ghassemi M, Yazdanian N, Behrangi E, Jafari M, Goodarzi A. Comparison of efficacy, safety and satisfaction of latanoprost versus minoxidil, betamethasone and in combination in patients with alopecia areata: A blinded multiple group randomized controlled trial. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(12):e15943.

LoE 2, RoB some concerns

Rafati M, Mahmoudian R, Golpour M, Kazeminejad A, Saeedi M, Nekoukar Z. The effect of latanoprost 0.005% solution in the management of scalp alopecia areata, a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Dermatologic therapy*. 2022;35(6):e15450.

LoE 2, RoB low risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die Anwendung von thrombozytenreichem Plasma (PRP)?

Die Autoren der Metaanalyse von Meznerics et al. 2022 (Amstar 9 von 16) identifizierten 6 RCT, die den Einschlusskriterien ihres PICO-Schemas entsprachen und davon konnten sie vier Studien in die Metaanalyse einschließen. Die MA enthält Daten von 201 Patienten mit dem Vergleich von PRP und Triamcinolone Acetonide (TrA) bezogen auf den Endpunkt des SALT-Scores nach 12 Wochen. Die Auswertung des Vergleichs im SALT-Score nach 12 Wochen zeigt eine mittlere Differenz des SALT-Scores von -2.04 (95% CI -4.72 – 0.65). Der Effekt zeigt eine Überlegenheit der TrA-Behandlung, ist jedoch statistisch nicht signifikant (85).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Tejapira et al. 2022 (Amstar 7,5 von 13) wurden 23 randomisierte und nicht randomisierte Studien von 2013 bis 2022 mit insgesamt 621 Patienten mit einer AA eingeschlossen. Die Herstellung des Platelet-rich plasma (PRP) erfolgte durch unterschiedliche Verfahren (Single-Spin-Methode, Double-Spin-Methode, Calciumchlorid als Aktivator, Calciumgluconat als Aktivator, Calciumcarbonat als Aktivator, Verhältnis von Aktivator zu PRP 1:9). Es erfolgten 3-4 Behandlungssitzungen. Die Intervalle zwischen den Sitzungen lagen zwischen 2-6 Wochen oder mehr als 6 Wochen. Der Vergleich in den Studien erfolgte gegenüber Placebo, topischem 5% Minoxidil, intraläsionalem Triamcinolone acetonide (TA) 5mg/ml oder TA 10mg/ml, der „low level laser Therapie (LLLT) dreimal wöchentlich oder der Anwendung von topischen Steroiden (86).

Die systematische Übersichtsarbeit berichtet folgende Therapie-Vergleiche:

PRP-Monotherapie bei AA:

Mehrere Studien haben das Nachwachsen der Haare bei AA nachgewiesen. Bei den eingeschlossenen Studien zeigte PRP eine Überlegenheit in der Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo für die Endpunkte: Reduzierung des Alopecia Tool (SALT)-Scores, Nachwachsen der Haare und Rückgang dystrophischer Haare in leichten Fällen von AA, unabhängig von der Krankheitsdauer.

Für schwerere AA-Fälle (Alopecia totalis) wird berichtet, dass PRP als Monotherapie relativ unwirksam ist. Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Verabreichungsmethoden der PRP-Therapie wurde deutlich, dass die Wirksamkeit von PRP bei der Reduzierung des SALT-Scores vergleichbar war im Vergleich zur intradermalen Injektion, der fraktionierten CO₂-Laser – Therapie und Mikronadelung. Die Ergebnisse der klinischen Beurteilung und der Patientenzufriedenheit zeigten keine Unterschiede (86).

PRP im Vergleich zu anderen Behandlungen für Alopecia areata:

Vergleich von PRP mit intraläsionalem Triamcinolonacetonid (TA)

In fünf Studien wurde festgestellt, dass PRP der intraläsionalen TA bei einer TA-Konzentration von 10 mg/ml bei Patienten mit einer AA < 25 % oder < 6 Monate Krankheitsdauer nicht unterlegen ist. Beide Behandlungen hatte eine vergleichbare Wirksamkeit. In zwei eingeschlossenen Studien hatten die mit TrA behandelten Gruppen eine stärkere Reduktion im SALT-Score und stärkerem Nachwachsen der Haare. Bei der Betrachtung weiterer Endpunkte in den Studien erwies sich PRP als überlegen gegenüber der Anwendung von 5 %igem topischem Minoxidil hinsichtlich der Verbesserung von dystrophischem Haar und hatte einen größeren Effekt auf die Verbesserung des Haardurchmessers im Vergleich zur Low Level Laser Therapie (LLLT) (86).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

PRP als Zusatzbehandlung

Für die PRP-Behandlung der AA als zusätzliche Therapie liegen nur Aussagen aus Fallberichten in der Übersichtsarbeit von Tejapira et al. 2022 vor mit folgenden Einzelergebnissen:

- vergrößerter Haardurchmesser auf der mit PRP und TA injizierten Kopfhautseite
- gewisse Wirksamkeit von PRP als adjuvante Therapie beim Haarnachwuchs bei AT-Patienten
- Signifikantes Haarwachstum nach 4 Monaten einer kombinierten Behandlung bei einer 31-jährigen Frau mit Plaque-Psoriasis, die sich mit einer leichten Form der AA vorstellte, aus der sich Alopecia universalis entwickelt hatte

Als unerwünschte Wirkungen wurde in der systematischen Übersichtsarbeit von Tejapira et al. 2022 über erträgliche Schmerzen, Kopfhautbeschwerden, Brennen und vorübergehendes Erythem berichtet. In den eingeschlossenen Studien wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet (86).

Die Autoren der systematischen Übersichtsarbeit diskutieren kritisch die folgenden Nachteile in den eingeschlossenen Studien: sie sehen in der kurzen Nachbeobachtungsdauer der Studien, dass die Sicherheit der PRP- Therapie nicht angemessen beurteilt werden kann. Zusätzlich verweisen die Autoren auf die Kontraindikationen für die PRP-Behandlung hin: hämodynamische Instabilität und Gerinnungserkrankungen und Infektionen an der behandelten Kopfhautstelle. Die Autoren schlussfolgern daher, dass obwohl PRP in vielen Studien wirksam ist, die klinische Anwendung durch den fehlenden Konsens der Vorbereitungs- und Behandlungsprotokolle und der unterschiedlichen Anzahl und Intervalle der Sitzungen und in der Dosierung erschwert wird. Belege, die eine langfristige Wirksamkeit der Therapie zeigen, stehen noch aus ebenso wie geeignete Kriterien zur Auswahl der Patienten, die sich für die Therapie eignen. Hier sollten zukünftige Studien die aktuelle Heterogenität in der PRP-Therapie in den Blick nehmen (86).

Zusammenfassung der Einzelstudien, die nicht in den Übersichtsarbeiten enthalten waren

In vier RCT mit insgesamt 310 Patienten bei einem durchschnittlichen Alter zwischen 19 Jahren und 54 Jahren waren 142 TN weiblich und 158 TN männlich. Eingeschlossen waren jeweils TN mit einer leichten bis moderaten Form der AA oder auch TN mit einer AT. In einer Studie wird die PRP-Injektion mit der TrA-Injektion verglichen, eine weitere vergleicht PRP mit der DCP-Therapie und zwei Studien testen ein neuartiges kosmetisches Produkt, (genannt TR-M-PRP plus), das Biomimetika (Peptide) enthält, die spezifisch für das Haarwachstum sind und die PRP-Zusammensetzung nachahmen, bzw. zusätzlich „postbiotics“ enthält und als Gel angewendet werden kann.

Die Kombination von PRP mit der DCP-Therapie zeigt keine Überlegenheit in der Wirksamkeit bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare im Vergleich zur DCP-Monotherapie (70). 54,5% der Teilnehmer, die die Kombinationstherapie PRP plus –DCP erhielten, hatten ein Nachwachsen der Haare zwischen 25 und 100% im Vergleich zu 53,8% in der Monotherapie-Gruppe DCP alleine. Der Anteil der Teilnehmenden in beiden Gruppen ohne Antwort auf die Therapie ist in beiden Gruppen ähnlich hoch, 46,15% in der DCP-Monotherapiegruppe im Vergleich zu 45,5% in der Kombination von DCP plus PRP. Die Unterschiede beim Nachwachsen der Haare sind statistisch nicht signifikant ($p=0,691$). Auch die Zufriedenheitswerte unterscheiden sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen. Den jeweils höchsten Anteil mit 30,7% in der Monotherapiegruppe und 36,3% in der Kombinationsgruppe hatten die

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Teilnehmer, die sehr unzufrieden mit dem Erfolg der Behandlung waren. Diese Ergebnisse zeigen eine statistische Signifikanz ($p < 0,001$) (70).

Laut der Studie von Khan et al. 2022 ist die PRP-Therapie in der Wirksamkeit der TrA-Therapie unterlegen. Der Anteil der TN, die auf die TrA-Therapie angesprochen haben ist höher als in der PRP-Gruppe. In der TrA-Gruppe haben 27 von 30 Patienten (90%) auf die Therapie angesprochen, in der PRP-Gruppe haben 22 von 30 Patienten (73%) auf die Therapie angesprochen ($p < 0,05$). Laut Khan et al. wurden die folgenden unerwünschten Wirkungen berichtet: zu PRP: vorübergehende und erträgliche Schmerzen während des Eingriffs und leichte Kopfschmerzen, die sich in der Regel mit Paracetamol bessern. Bei der intraläsionalen Applikation traten Schmerzen und Atrophie auf, während signifikante Komplikationen nicht beobachtet wurden (87).

Die beiden neuartigen kosmetischen Produkte, die die PRP-Zusammensetzung nachahmen, zeigen eine Überlegenheit gegenüber der Placebo-Anwendung, wurden aber bisher nicht in RCT mit einem bislang getesteten Verfahren wie der topischen Steroid-Therapie verglichen. Es traten keine unerwünschten Ereignisse in den beiden Studien auf, die die TR-M-PRP plus-Therapie untersucht haben (88, 89).

Referenzen der Einzelstudien und Bewertung

Abd El-Magid WM, Mohamed RA, Elsharkawy RE. Diphenylcyclopropenone and platelet-rich plasma in the management of severe or recalcitrant alopecia areata. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2023;14:14.

LoE 2, RoB some concerns

Khan FA, Hussain M, Khan BM, Afsar S, Shafique M, Haq SU, et al. Comparative Study Between Intralesional Injection Of Platelet Rich Plasma And Intra Lesional Triamcinolone For The Treatment Of Alopecia Areata. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*. 2022;34(4):762-5.

LoE 2, RoB: low risk

Rinaldi F, Marzani B, Pinto D, Sorbellini E. Randomized controlled trial on a PRP-like cosmetic, biomimetic peptides based, for the treatment of alopecia areata. *Journal of dermatological treatment*. 2019;30(6):588-93.

LoE 2, RoB: low risk

Rinaldi F, Trink A, Pinto D. Efficacy of Postbiotics in a PRP-Like Cosmetic Product for the Treatment of Alopecia Area Celsi: A Randomized Double-Blinded Parallel-Group Study. *Dermatology And Therapy*. 2020;10(3):483-93.

LoE 2, RoB: low risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die Behandlung mit einem topischen JAK-Inhibitor

Für den Vergleich der topischen JAK-Inhibitoren versus Placebo beschreibt das Cochrane Review inkl. Metaanalyse von Mateos-Haro et al. 2023 zwar ein Risk Ratio RR: 5.00 [95% CI 0.25, 100.89] für das Outcome „Short-term hair regrowth \geq 75%“, jedoch ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant, außerdem ist das 95% CI sehr weit, daher ist das Vertrauen in den Effektschätzer eher gering (58).

Die Wirksamkeit von topischen JAK's wurde in insgesamt sechs Metaanalysen in insgesamt 6 Studien, davon 1 RCT, und 5 Nicht-RCT mit 70 Patienten untersucht, davon 2 Studien mit Kindern im Alter von 3 bis 18 Jahren. In der topischen Anwendung wurden Tofacitinib als 2%ige Lösung, Ruxolitinib als 0,6%ige oder 1,5%ige Creme und Delgocitinib Salbe mit der Dosierung von 30 mg/g in ihrer Wirksamkeit untersucht. Die Behandlungsdauer reichte von drei bis 17 Monate. Eingeschlossen waren Patienten mit einer AA, einer AT oder AU. Als Endpunkte wurden in den Metaanalysen das Nachwachsen der Haare, Antwort auf die Therapie (Responders/Non-Responders) und unerwünschte Ereignisse berichtet.

Für den Endpunkt „gute Antwort“, definiert als 50% Verbesserung im SALT-Score ergibt die Metaanalyse von Yan et al. 2022 (Amstar 8,5 von 16) ein RR: 1.00, 95% CI: 0.31–3.18), Basis der Berechnung sind die eingeschlossenen RCT. Für den Endpunkt „gute Antwort“, definiert als 50% Verbesserung im SALT-Score ist das RR 0,28 (95% CI 0,01 – 0,72). n=22 Fälle, wovon sieben eine mindestens 50%ige Verbesserung im SALT-Score hatten (Non-RCT-Metaanalyse). Für den Endpunkt der kompletten Antwort auf die Therapie (definiert als mehr als 90% Verbesserung im SALT-Score) sind die Ergebnisse aus einem RCT (Ruxolitinib) mit insgesamt 78 Patienten eingeflossen, davon hatten 2 Fälle von 39 aus der Interventionsgruppe eine Verbesserung von mehr als 90% im SALT-Score (RR 5,0 95% CI 0,25 – 100,85). Dieser Effektschätzer ist statistisch nicht signifikant und das Konfidenzintervall ist sehr weit, sodass das Vertrauen in den Effektschätzer gering ist. Für den Endpunkt der kompletten Antwort auf die Therapie (definiert als mehr als 90% Verbesserung im SALT-Score) zeigt sich in den Nicht-RCT-Studien der topischen Anwendung der JAK's ein Vorteil in der Wirksamkeit für den JAK-Inhibitor Ruxolitinib, allerdings gibt es keine Vergleichsgruppe in der Studie der Metaanalyse. Zwei von 12 Patienten hatten eine Verbesserung im SALT-Score von mehr als 90%, (0,17 (95% CI 0,02 – 0,42) (90).

In die systematische Übersichtsarbeit inkl. Metaanalyse von Behrangi et al. 2022 (Amstar 5 von 16) wurden sieben Studien mit insgesamt 59 Kindern im Alter von 3-19 Jahren aus den Jahren 2017 bis 2021 eingeschlossen. Die Übersichtsarbeit bewertet die Wirksamkeit des oralen und topischen JAK-Inhibitors Tofacitinib bei Kindern mit einer schweren Form der AA, AT und AU. Die Erkrankungsdauer der Kinder lag zwischen 1 und 15 Jahren. Die eingeschlossenen Studien waren Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppen im Vorher-Nachher Design. RCT wurden in der Suche nicht identifiziert (91).

Die topische Anwendung von Tofacitinib erfolgte als 2%ige Lösung 2x tgl. mit einer Behandlungsdauer zwischen drei und 17 Monaten. Dazu lagen Ergebnisse aus zwei Studien mit insgesamt 17 Kindern vor. Die Eventrate (Nachwachsen der Haare) lag bei 4 von 17 Kindern (23%; 95% CI 4-48%), p=0,04.

Als unerwünschte Ereignisse (AE's) berichten die Autoren eine Gesamtrate in allen sieben Studien von 21% (15%-29%), im Einzelnen Durchfall (67%), Eosinophilie (36%), erhöhte Leberenzyme Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (33%), Infektionen der oberen Atemwege (30 %), und

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Kopfschmerzen (23%). Es erfolgte jedoch keine getrennte Betrachtung der AE's nach Applikationsform, sodass die AE's für die topische Anwendung nicht deutlich werden (91).

In die systematische Übersichtsarbeit inkl. Metaanalyse von Chen et al. 2022 (Amstar Bewertung 6 von 16) wurden 10 Studien mit insgesamt 69 Kindern im Alter von 3-18 Jahren aus den Jahren 2017 bis 2021 eingeschlossen. Die Übersichtsarbeit bewertet die Wirksamkeit von oralen und topischen JAK-Inhibitoren (Tofacitinib und Ruxolitinib) bei Kindern mit einer schweren Form der AA, AT und AU. Die Erkrankungsdauer der Kinder lag zwischen 1 und 15 Jahren. Acht Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppen im Vorher-Nachher Design und zwei klinische Vergleichsstudien wurden in die Übersichtsarbeit eingeschlossen (92).

Die topische Anwendung von Tofacitinib erfolgte als 2%ige Lösung 2x tgl. mit einer Behandlungsdauer von durchschnittlich 5 oder 9 Monaten. Dazu liegen Ergebnisse aus zwei Studien von insgesamt 17 Kindern vor. Es gibt keine getrennte Analyse für die topischen JAK-Applikation, Ergebnisse der oralen und topischen Therapie sind zusammengefasst, aber: Beim Vergleich der Responder versus Non-Responder gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Alopezie-Subtyp, AA-Dauer, **Verbreichungsart** oder Behandlungsdauer zwischen diesen beiden Patientengruppen.

Beim Vergleich der Kinder, die auf die topische Therapieform reagiert haben, liegt der Anteil der Kinder mit einer Reaktion (Nachwachsen der Haare) bei 71% und der Anteil der Kinder ohne Reaktion auf die Therapie liegt bei 28%. Die Einzelergebnisse der beiden eingeschlossenen Studien zeigen, dass bei 80% (0-95%) bzw. 62% (52-79%) eine Verbesserung im SALT-Score erreicht wurde. Die orale Verabreichung war effektiver als die topische Anwendung (88.64% vs. 50%, $p=.017$; OR 7.8 (95%CI 1.655–36.76). Bei der topischen Applikation von Tofacitinib traten als unerwünschte Ereignisse je ein Fall von lokaler Hautirritation auf und ein Fall von erhöhten Lebertransaminasen auf (92).

In die Metaanalyse von Guo et al. 2020 (Amstar 7 von 16) wurden 6 klinische Studien und 8 Beobachtungsstudien eingeschlossen, wobei sich 11 (vier klinische Studien und sieben Beobachtungsstudien) davon für die Metaanalyse eigneten. Die Studien aus den Jahren 2016-2019 schließen 243 TN mit einer AA, AT oder AU im Alter von 3 bis 69 Jahren ein (93).

Die topische Anwendung von Tofacitinib erfolgte als 2%ige Lösung mit einer Behandlungsdauer von durchschnittlich 5 oder 9 Monaten. Dazu liegen Ergebnisse aus drei Studien von insgesamt 24 Kindern vor. Die topische Anwendung von Tofacitinib erfolgte 2x tgl. mit einer Behandlungsdauer zwischen 2 und 19 Monaten. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind nicht getrennt nach oraler oder topischer Applikationsart berichtet. In einer Subgruppenanalyse für die Antwort auf die Therapie zeigt sich, dass ein gutes bzw. komplettes Nachwachsen der Haare in durchschnittlich 20,8% der Studienteilnehmer erreicht wurden im Vergleich zu 46,5% bei der oralen Applikation, die Unterschiede sind aber statistisch nicht signifikant ($p=0,19$) (93).

In der Metaanalyse von Phan et al. 2019 (Amstar 4,5 von 16) wurden 30 Studien identifiziert, wobei vier Kohortenstudien mit 221 Patienten und 26 Fallberichte oder –serien mit 92 Patienten in die Metaanalyse eingeschlossen wurden. Die Studien aus den Jahren 2015-2018 schließen insgesamt 313 TN mit einer AA, AT oder AU mit einem durchschnittlichen Alter von 30 bis 37 Jahren ein. Die topische Anwendung von Tofacitinib erfolgte als 2%ige Lösung, Ruxolitinib als 0,6%ige Creme. Zur topischen

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Anwendung liegen Ergebnisse von insgesamt 29 Fällen vor, 25 davon wurden mit Tofacitinib behandelt und vier mit Ruxolitinib. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind nicht getrennt nach oraler oder topischer Applikationsart. In einer Subgruppenanalyse für die Antwort auf die Therapie zeigt sich, dass es 14 Responder und 15 Non-Responder auf die topische Therapie gibt. Die Autoren berichten nicht getrennt über die unerwünschten Wirkungen für die topischen JAK's (94).

In der Metaanalyse von Sedeh et al. 2023 (Amstar 3,5 von 16) werden insgesamt 37 Studien aus den Jahren 2016 bis 2022 eingeschlossen, davon sieben RCT, fünf nicht randomisierte Studien und 25 Beobachtungsstudien. Das durchschnittliche Alter in den Studien liegt zwischen 4 und 66 Jahren. Fünf der 37 eingeschlossenen Studien untersuchten die Wirksamkeit der topischen JAK's: Topisches 2%iges Tofacitinib 1x tgl. oder 2x tgl. wurde in drei Studien untersucht, die topische Delgocitinib Salbe 2x tgl. mit der Dosierung von 30 mg/g wurde in einer Studie untersucht und topisches 0,6%iges Ruxolitinib 1x tgl. wurde in einer Studie untersucht. Es gibt keine getrennte Darstellung der Ergebnisse für die topische Therapie, daher werden hier keine Ergebnisse berichtet (95).

Unerwünschte Ereignisse werden in der Metaanalyse jedoch nach Applikationsart berichtet: In einer Studie werden in 11 Fällen (11%) unerwünschte Ereignisse (Irritation der Kopfhaut) bei der topischen Anwendung von Tofacitinib beschrieben. In der Studie, die die Wirksamkeit von Delgocitinib untersucht, werden zwei Fälle einer Folliculitis beschrieben. Bei der Anwendung von Ruxolitinib werden keine unerwünschten Ereignisse berichtet (95).

Steele et al. 2021 werten in ihrer Analyse die registrierten Studien zur Testung von topischen JAK aus und stellen fest, dass vier von acht Studien vorzeitig gestoppt wurden wegen fehlender Effektivität. Diese Analyse liefert zusätzlich zu den Ergebnissen der Metaanalysen Hinweise auf die fehlenden Effektivität der topischen JAK (96).

Weitere fünf systematische Übersichtsarbeiten werten die Wirksamkeit der topischen JAK aus. Deren Ergebnisse werden hier nicht im Einzelnen beschrieben, weil sie keine weiteren oder andere Studien eingeschlossen haben im Vergleich zu den beschriebenen Metaanalysen.

de Oliveira AB, The role of Janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2019;32(5):e13053. Amstar 1 von 13

Gupta AK. Systematic review of newer agents for the management of alopecia areata in adults: Janus kinase inhibitors, biologics and phosphodiesterase-4 inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(4):666-79. Amstar 2,5 von 13

Hosking AM, Topical Janus kinase inhibitors: A review of applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(3):535-44. Amstar 2,5 von 13

Sechi A, Adverse events in patients treated with Jak-inhibitors for alopecia areata: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;04:04. Amstar 6 von 13

Tegtmeyer K, Off-label studies on tofacitinib in dermatology: a review. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(4):399-409. Amstar 2,5 von 13

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Darüber hinaus wurden keine weiteren RCT zur Wirksamkeit der topischen JAK identifiziert.

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher sind andere topische oder intraläsionale Therapien, die in RCTs untersucht wurden?

Dupilumab s.c.

Das Cochrane Review inkl. Metaanalyse von Mateos-Haro et al. 2023 berichtet für den Vergleich der subkutan verabreichten Biologica vs placebo für das Outcome „Short-term hair regrowth $\geq 75\%$ “ ein Risk Ratio RR: 3.59 [95% CI 0.19, 66.22], das zeigt eine Überlegenheit von Dupilumab im Vergleich zu Placebo, das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant und zeigt ein sehr breites Konfidenzintervall, sodass das Vertrauen in den Effektschätzer eher gering ist (58).

Das Ergebnis basiert auf nur einer Studie, (Guttman-Yassky et al. 2021), die ist in der systematischen Übersichtsarbeit von Gupta et al. 2023 auch beschrieben, aber nicht mit dem Effektschätzer Risk ratio RR.

Gupta et al. 2023 (Amstar 2,5 von 13) berichten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit Ergebnisse zur Anwendung von Dupilumab als subkutane Injektion von 300 mg/Woche für 24 Wochen: in Woche 24 erreichten 10% (4/40) der Patienten im Dupilumab-Arm einen SALT50 im Vergleich zu keinem Patienten im Placebo-Arm. Als unerwünschte Ereignisse traten bei Dupilumab milde oder milde-bis-moderate Ereignisse auf, einschließlich Infektionen im oberen respiratorischen Bereich (5.0% [2/40]), (7.5% [3/40]), Reaktionen an den Injektionsstellen (5% [2/40]), gastrointestinale Symptome (2.5% [1/40]), orthopädische Verletzungen (5% [2/40]), eosinophile Dermatitis (2.5% [1/40]) und Fatigue (2.5% [1/40]) (97).

Für den Wirkstoff Secukinumab, verabreicht als subkutane Injektion von 300mg Secukinumab, 1x pro Woche für 5 Wochen und dann alle 4 Wochen bis einschließlich Woche 20 liegen Ergebnisse aus einem RCT vor: Keiner der 11 Patienten erreichte den primären Endpunkt von SALT50 in Woche 24 (97).

Es wurden keine unerwünschten Ereignisse und keine dosisabhängigen unerwünschten Ereignisse berichtet (97).

Olbrich H, **Dupilumab** in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. Biomolecules. 2023;13(4) (no pagination).

Olbrich et al. 2023 (Amstar 2,5 von 13) berichten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit die Ergebnisse des einzigen RCT zu Dupilumab, diese sind schon bei Gupta et al. beschrieben, daher hier keine erneute Darstellung der Ergebnisse (98).

Pflanzliche Wirkstoffe

Mao et al. 2022 untersuchen in einer Stichprobe von insgesamt 60 Patienten mit einem mittleren Alter zwischen 42 und 44 Jahren und einem SALT-Score von unter 25 ein Mischpräparat, das 0,03% Capsaicin (Alkaloid in Paprika), 0,1% Curcumin (natürlich vorkommende chemische Verbindung aus der Gruppe der Diarylheptanoide) und 0,1% Piperin (Alkaloid in schwarzem Pfeffer) enthält. Die topische Anwendung erfolgte zweimal täglich über 3 Monate. Die Kontrollgruppe wendete eine 5%ige Minoxidil-Tinktur einmal täglich für 3 Monate an. Der mittlere SALT-Werte zu Beginn lag bei $4,01 \pm 4,29$ und am Ende der 12 Wochen in der Gruppe mit gemischten Präparaten bei $2,20 \pm 3,09$, ($p = 0.000$). In der Minoxidil-Gruppe betrug der mittlere SALT-Scores zu Beginn $3,91 \pm 3,00$ und am Ende von 12 Wochen $1,99 \pm 1,97$ ($p = 0.000$). Die Wirksamkeitsrate der Mischpräparatgruppe lag bei 63,33 % und die der Minoxidilgruppe bei 70 % ($p = 0,117$). Die beiden getesteten Wirkstoffe haben eine ähnliche Wirksamkeit (63%/ 70%), allerdings ist der Unterschied statistisch nicht signifikant. Als unerwünschte Ereignisse traten Brennen der Kopfhaut bei 21 Patienten in der Anfangsphase der Anwendung des gemischten Präparats auf. Allerdings waren die unerwünschten Ereignisse vorübergehend und es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Einschränkend sind sicherlich die eher niedrigen Ausgangswerte des Salt Scores und sehr geringe absolute Veränderung im SALT-Score zu bewerten, sodass die Wirksamkeit nur sehr eingeschränkt gezeigt werden kann (99).

Mao Y, Xu Z, Song J, Xie Y, Mei X, Shi W. Efficacy of a mixed preparation containing piperine, capsaicin and curcumin in the treatment of alopecia areata. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(10):4510-4.

LoE, RoB low risk

Azelainsäure

Sasmaz et al. 2005 testen in ihrer Studie mit Patienten mit einer lokalisierten AA (n=31) im Alter zwischen 13 und 43 Jahren die topische Anwendung von 20% iger Azelainsäure zweimal täglich über 12 Wochen im Vergleich zu einer Anwendung von 0.5%igem Anthralin über 12 Wochen. Beide Wirkstoffe erzielen eine vergleichbare Wirksamkeit, der Hair Regrowth Score (HRG) ($1,27$ SD $0,9/1,37$ SD $0,8$) ($p = 0,72$) und auch das komplette Nachwachsen der Haare (53%/56%) ($p > 0.05$) als Endpunkte zeigen ähnliche Ergebnisse. Es werden keine SALT-Score-Ergebnisse vor der Behandlung beschrieben, nur eine Beschreibung der betroffenen Kopfstellen in cm^2 , die liegt für alle bei $10,3 \text{ cm}^2$ vor der Therapie, ein entsprechender Wert pro Untersuchungsgruppe nach der Therapie wird nicht berichtet. In beiden Behandlungsgruppen wurden während der Studie keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet. Allerdings berichteten zwei Patienten in der Anthralin- und ein Patient in der Azelainsäuregruppe über Juckreiz, Brennen und Rötungen in den behandelten Bereichen (72).

Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata: A pilot study. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2005;6(6):403-6.

LoE 2, RoB some concerns

Candida antigen Immuntherapie

In der Studie von Ali et al. 2021 wurden 48 Patienten mit einer AA in einem Alter von 11-41 Jahren mit einem SALT-Score vor der Behandlung in der intraläsionalen Candida-Antigen-Gruppe von 24.86 /SD 35.16 und einem mit einem SALT-Score vor der Behandlung in der intraläsionalen Kortikosteroid-Gruppe von 17.63 /SD25.14 untersucht. Die Injektion mit 0,1 ml Candida albicans-Antigenlösung erfolgte intradermal mit einer Insulinspritze in einer Lokalisation der Alopezie. Die Injektionen erfolgten monatlich mit maximal fünf Behandlungssitzungen. Triamcinolonacetonid in einer Konzentration von 8 mg/ml wurde monatlich in maximal 5 Sitzungen intradermal verabreicht. Die Therapie mit ILC zeigt eine Überlegenheit bezogen auf die Verbesserung des SALT-Scores nach 5 Monaten im Vergleich zur Candida-Antigen-Therapie. Die Teilnehmer in der ILC-Gruppe erreichten eine Verringerung des SALT-Scores um 60% im Vergleich zu einer Verringerung um 56% in der Candida-Gruppe. Auch für den Endpunkt der Antwort auf die Therapie zeigte die ILC-Therapie eine Überlegenheit. 42% in der ILC-Gruppe erreichten einen kompletten Nachwuchs der Haare im Vergleich zu 33% in der Candida-Gruppe ($p=0,446$). Nach dem 3-monatigen Follow-Up hatten je ein Teilnehmer pro Gruppe jeweils neue Läsionen an neuen Stellen. In der Candida-Antigen-Gruppe wurden vorübergehende Vergrößerungen des zervikalen Lymphknotens für etwa 4 Tage bei drei Patienten nach den ersten beiden Behandlungssitzungen berichtet und leichte Schmerzen während der Injektion, die geringer waren als in der Triamcinolon-Gruppe (65).

Ali S, Ibrahim AM, El Sayed N. Candida antigen immunotherapy versus steroid in the treatment of alopecia areata. *Dermatologic therapy*. 2021;34(2):e14802.

LoE 2, RoB low risk

Methotrexat Intraläsional oder topisch

Hamdino et al. 2022 untersuchen in ihrer Studie die intraläsionale Anwendung von Methotrexat im Vergleich zu ILC mit Triamcinolon Acetonid bei insgesamt 40 Patienten mit einer AA mit einer milden oder moderaten Form und einem Alter zwischen 19 und 50 Jahren. Methotrexat MTX 25 mg/m wurde intradermal in Abständen von 1 cm mit einem Injektionsvolumen von 0,02 ml pro Stelle verabreicht. Pro Sitzung wurden maximal 0,1-0,2 ml (2,5-5 mg) injiziert. Verdünntes Triamcinolonacetonid (TrA) zu einem Viertel (10 mg/ml TrA) wurde intradermal in Abständen von 1 cm injiziert mit einem Injektionsvolumen von 0,05-0,1ml pro Stelle injiziert. Maximal 2 ml (20 mg) wurden pro Sitzung injiziert. Beide Therapien erfolgten alle drei Wochen mit maximal vier Sitzungen. Beide Therapien zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit in der Reduktion des SALT-Scores, mit beiden Therapien erreichten Teilnehmer ein vollständiges Nachwachsen der Haare. In der MTX-Gruppe erreichten 60% das vollständige Nachwachsen und in der TrA-Gruppe waren es 50%, die Unterschiede zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,525$). Als unerwünschtes Ereignis trat in der MTX-Gruppe bei neun Teilnehmern eine Hyperpigmentierung auf, bei zwei Teilnehmern ein Erythem, und bei einem Teilnehmer eine Erosion. In der TrA-Gruppe hatten zwei Teilnehmern eine Hypopigmentierung, ein Teilnehmer hatte ein Erythem und ein Teilnehmer eine Atrophie. Die Ausgangs-SALT-Scores sind sehr niedrig in beiden Gruppen, keiner der Teilnehmer hatte einen SALT-Score $>25\%$. Die Verbesserung eines SALT-Scores von 2,4 oder 2,7 bei Baseline auf 0, bzw. 0,3 nach 12 Wochen erscheint klinisch kaum relevant zu sein. Daher sind die Ergebnisse nur eingeschränkt vertrauenswürdig (62).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Hamdino M, El-Barbary RA, Darwish HM. Intralesional methotrexate versus triamcinolone acetonide for localized alopecia areata treatment: A randomized clinical trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(2):707-15.

LoE 2, RoB low risk

In der Studie von Toma et al. 2022 wird bei insgesamt 50 Patienten mit einer lokalisierten AA und einem mittleren Alter von 31,64 Jahren in der MTX-Gruppe und einem mittleren Alter von 29,28 Jahren in der Minoxidil-Gruppe die Anwendung von MTX als 1%iges Gel (10 mg/g) zweimal täglich bis zur vollständigen Besserung oder für maximal 12 Wochen mit der Anwendung von Minoxidil als 5%iges Gel (50 mg/g) zweimal täglich bis zur vollständigen Besserung oder für maximal 12 Wochen verglichen. Die Anwendung von topischem Minoxidil zeigte im Vergleich zur topischen Anwendung von MTX-Gel eine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit. Bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare >51% erreichten in der Minoxidil-Gruppe 76% ein sehr gutes oder exzellentes Nachwachsen im Vergleich zu 56% in der MTX-Gruppe nach 12 Wochen ($p=0,084$). Das Ansprechen auf die Therapie wird per Hair regrowth score berechnet, allerdings ohne Berichten der Baseline-Ausgangswerte, sodass eine transparente Einschätzung der absoluten Verbesserung offen bleibt. Hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen gab es keinen wesentlichen Unterschiede zwischen der MTX- und der Minoxidil-Gruppe in Bezug auf Erytheme und Juckreiz (75).

Toma DM, Atallah RB, Eldahshan RM. Comparative study between topical methotrexate 1% gel and minoxidil 5% gel in the treatment of localized alopecia areata. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(9):e15696.

LoE 2, RoB low risk

Vitamin D3 Intraläsional oder Creme

In der Studie von Rashad et al. 2022 wurde bei insgesamt 60 Patienten mit lokalisierter AA im Alter zwischen 25 - 36 Jahren die Anwendung von intraläsionalem Vitamin D3 Präparat im Vergleich zu einer Placebo-Anwendung getestet. Das Präparat wurde alle 4 Wochen für maximal 3 Sitzungen mit einer maximalen Gesamtmenge an Vitamin D3 pro Sitzung von 2,5 mg (1 ml) injiziert. Die Anwendung von intraläsionalem Vit-D zeigte im Vergleich zur Placebo-Anwendung eine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit. Bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare mehr als 51% (HRG 3 und 4), erreichten in der mit Vitamin D-behandelten Gruppe 70% der Patienten dieses Ziel im Vergleich zu 3,3% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Bei keinem der untersuchten Patienten, die nach der 3-monatigen Nachbeobachtungszeit ein vollständiges Haarwachstum aufwiesen, wurde ein Wiederauftreten der Alopecia areata beobachtet (100).

Unerwünschte Ereignisse waren laut Autoren leicht und unbedeutend und erforderten bei keinem der untersuchten Patienten einen Abbruch der Behandlung. Minimale, erträgliche Schmerzen während der Injektion wurden bei 66,7 % der mit intraläsionalem Vitamin D3 behandelten Patienten und bei 60 % der Patienten in der Kontrollgruppe festgestellt. Punktförmige Blutungen an der Injektionsstelle wurden bei 33,3 % der mit intraläsionalem Vit D3 behandelten Patienten und bei 43 % in der Kontrollgruppe beobachtet. Es kam bei 4 (13,3 %) Patienten in der intraläsionalen Vitamin-D3-Gruppe zu einem vasovagalen Anfall (100).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Rashad AF, Elgamal E, Fouda I. Intralesional vitamin D3 in treatment of alopecia areata: a randomized controlled clinical trial. *Journal of cosmetic dermatology*. 2022;21(10):4617-22.

LoE 2, RoB low risk

Die Studie von El Taieb et al. 2019 untersucht die Wirksamkeit von topischem Calcipotriol im Vergleich zu einer UVB-Behandlung als jeweilige Monotherapie und auch als Kombinationstherapie bei 60 Patienten im Alter zwischen 14 - 40 Jahren mit Baseline-SALT-Score-Werten zwischen 3,5 und 4,2. Gruppe I wurde mit der Calcipotriol-Salbe (0,005%) behandelt. Die betroffenen Stellen wurden 3 Monate lang zweimal täglich mit Calcipotriol-Salbe behandelt. Gruppe II erhielt NB-UVB (311 nm) zwei Sitzungen wöchentlich über 3 Monate mit acht Schmalband-UVB-Lampen (TL01) vom Waldman-Typ F 85/100W-01 (Waldman, Villingen- Schwenningen, Deutschland). Die Anfangsdosis betrug 0,25 J/cm², dann wurde die Dosis bei jeder Sitzung um 10-20% erhöht mit einer Höchstdosis von 740 mJ/cm² entsprechend der minimalen Erythemdosis. Gruppe III erhielt beide NB-UVB-Sitzungen (nach demselben Zeitplan wie Gruppe 2) und topisches Calcipotriol. Calcipotriol wurde 2 Stunden nach der Behandlung an den Tagen der NB-UVB-Bestrahlung aufgetragen, um eine UV-Inaktivierung zu verhindern. Gruppe IV erhielt die gleiche Menge einer identisch aussehenden Salbe als Placebo. Die kombinierte Behandlung von NB-UVB-Sessions mit topischem Calcipotriol zeigte im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien eine Überlegenheit in der Wirksamkeit bezogen auf den Endpunkt des SALT-Scores nach drei Monaten. Die Reduzierung im SALT-Score war in der Kombinationsgruppe am höchsten (4,2 bei Baseline zu 1,7 bei 3 Monaten, p=0,004). In der Placebo-Gruppe erhöhte sich der SALT-Score von 3,5 auf 4,1; p=0,140). Es wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet. Die Baseline-SALT-Score-Werte lagen in den vier Vergleichsgruppen zwischen 3,5 und 4,27 und erreichten nach drei Monaten Werte von 1,73 bis 4,14. Diese sehr niedrigen Werte im Schweregrad der AA erschweren die Beurteilung einer Verbesserung im SALT-Score (101).

El Taieb MA, Hegazy EM, Ibrahim HM, Osman AB, Abualhamd M. Topical calcipotriol vs narrowband ultraviolet B in treatment of alopecia areata: a randomized-controlled trial. *Archives of dermatological research*. 2019;311(8):629-36.

LoE 2, RoB low risk

Gupta et al. 2021 untersuchten in ihrer Studie 60 Patienten mit einer leichten bis moderaten Form der AA mit einem mittleren Alter zwischen 26 und 27 Jahren. Gruppe 1 hat die Clobetasol 0,05% Lotion zweimal täglich auf die betroffene Stelle aufgetragen über die Dauer von 24 Wochen. Die Vergleichsgruppe (Gruppe 2) hat die 0,005%ige topische Calcipotriol-Lotion zusammen mit der 0,05%igen Clobetasol-Lotion zweimal täglich auf die betroffene Stelle für 24 Wochen angewendet. Die Monotherapie mit Clobetasol-Lotion ist in der Wirksamkeit im Vergleich mit der Therapie mit einer Clobetasol-Lotion plus Calcipotriol-Lotion unterlegen. Teilnehmer, die die Clobetasol-Lotion anwendeten, erzielten eine geringere Verbesserung im SALT-Score im Vergleich zu den Teilnehmern, die eine Calcipotriol-Lotion zusätzlich zur Clobetasol-Lotion anwendeten. Gruppe 1 (Monotherapie) erreichte einen SALT-Score von 5,98 (SD 4,32) nach 24 Wochen im Vergleich zu 10,45 (SD 5,25) bei Baseline. Gruppe 2 (Kombinationstherapie) erreichte einen SALT-Score von 3,66 (SD 3,53) nach 24 Wochen im Vergleich zu 9,85 (SD 4,95) bei Beginn der Studie. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet. Die sehr niedrigen Werte im Schweregrad der AA bei Baseline erschweren die Beurteilung einer Verbesserung im SALT-Score (54).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Gupta M, Singh S, Khan BH. Comparative evaluation of efficacy between topical calcipotriol used along with topical clobetasol and topical clobetasol monotherapy in treatment of alopecia areata: a randomised clinical trial. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2021;15(4):WC05-WC8.

LoE 2, RoB high risk

Jaiswal et al. 2018 vergleichen in ihrer Studien mit 57 Patienten mit AA, aber ohne Au oder AT mit einem mittleren Alter zwischen 21 und 24 Jahren die Therapie mit einer Calcipotriolcreme (0.005%) als Monotherapie (Gruppe A) oder in Kombination mit der NBUVB Therapie (Gruppe B) im Vergleich zu Placebo (Gruppe C). Die Therapie in den drei Gruppen dauerte jeweils 12 Wochen. Der SALT-Score zu Beginn der Studie lag in Gruppe A bei 8.6 (SD 1.8), in Gruppe B bei 16.5 (SD 4.3) und in Gruppe C bei 8.6 (SD 2.1). In den Gruppen A, B und C wurden Verbesserungen der SALT-Scores um 52,8, 69,6 bzw. 3,9 % festgestellt ($p < 0,05$). Die Kombinationstherapie der topischen Calcipotriolcreme (0.005%) mit der NBUVB Therapie ist in der Wirksamkeit im Vergleich zur Monotherapie mit Calcipotriolcreme überlegen bezogen auf den Endpunkt des Verbessern des SALT-Scores. 52% der Patienten mit der Kombinationstherapie erreichten nach 12 Wochen ein komplettes Nachwachsen der Haare im Vergleich zu 33% in der Gruppe, die nur die Calcipotriolcreme angewendet haben. In der Placebogruppe erreichte niemand ein komplettes Nachwachsen der Haare ($p = 0.003$) (102).

Als unerwünschte Wirkungen traten Erytheme, Brennen und Peeling der Kopfhaut in den Behandlungsgruppen der Studie auf, jedoch ohne weitere Differenzierung berichtet. Im Verlauf dieser Studie wurden keine schwerwiegenden oder ernsten unerwünschten Reaktionen berichtet, und keiner der Patienten musste wegen unerwünschter Wirkungen der Behandlungen aus der Studie genommen werden (102).

Jaiswal C, Mehta HH, Barvaliya M. Effectiveness of topical calcipotriol (0.005%) ointment with or without narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with alopecia areata: a randomized evaluator-blinded placebo-controlled trial. *Journal of the egyptian women's dermatologic society*. 2018;15(3):127-32.

LoE 2, RoB low risk

Kryotherapie

In dem Cochrane review von Mateos-Haro et al. 2023 zeigt die Metaanalyse für den Vergleich der fraktionalen CO₂ Lasertherapie und der Kryotherapie für das Outcome „Short-term hair regrowth >75%“ ein Risk Ratio RR: 0.31 [0.11, 0.86], das heißt eine Überlegenheit der Lasertherapie im Vergleich zur Kryotherapie. Basis dieser Auswertung ist eine Studie mit insgesamt 80 Patienten (58).

Eine weitere Studie von Aboeldahab et al. 2021 mit 80 Patienten mit einer leichten Form der AA, einem mittleren Alter von 22,08 (SD 1,5) Jahren und einem mittleren Baseline-SALT-Score von 7.39 (SD 6.2) untersuchte den Vergleich der oberflächlichen Kryotherapie mit einem Dimethylether-Propan-Gemisch (DMEP) in drei Gefrier-Auftau-Zyklen von jeweils 5 Sekunden mit der Behandlung des Microneedlings mit dem Dermapen, der unter vollständig aseptischen Vorsichtsmaßnahmen 4-5 Mal in jeder Richtung diagonal, vertikal und horizontal über die AA-Patches bewegt wurde. In beiden Gruppen wurde jede Läsion alle 2 Wochen in 6 Sitzungen behandelt. Die Anwendung der Kryotherapie zeigt im Vergleich zur

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Dermapen-Nadelung keine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit. Bezogen auf den Endpunkt Veränderung im SALT-Score gibt es keinen Unterschied (54%/55%-Veränderung im SALT-Score, $p=0,041$), ebenso bezogen auf den Endpunkt der hervorragenden Antwort auf die Therapie (>75% Nachwachsen der Haare) unterscheiden sich die Anteile der Patienten, die diesen Wert erreichten nicht wesentlich (37,5%/35%, $p=0,29$). Auch in der Selbsteinschätzung der Patienten gab es keine wesentlichen Unterschiede (62%/59%). In beiden Gruppen kam es bei keinem der Responder zu einem Wiederauftreten der AA (103).

Unerwünschte Ereignisse erlebten 6 Patienten in der Kryotherapiegruppe (Bläschenbildung, Krustenbildung und vorübergehende Pigmentveränderungen), diese waren vorübergehend und verschwanden während des Nachbeobachtungszeitraums.

Aboeldahab S, Nada EEA, Assaf HA, Gouda ZA, Abu El-Hamd M. Superficial cryotherapy using dimethyl ether and propane mixture versus microneedling in the treatment of alopecia areata: a prospective single-blinded randomized clinical trial. *Dermatologic therapy*. 2021;34(5):e15044.

LoE 2, RoB low risk

Sayed DS, Allam AA, Abdel-Majid EM. Superficial cryotherapy versus topical psoralen and ultraviolet A in the treatment of alopecia areata: A randomized, controlled trial. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2020;17(2):98-103.

LoE 2, RoB low risk

Sayed et al. 2020 untersuchten in ihrer Studie den Vergleich zwischen der Anwendung einer oberflächlichen Flüssigstickstoff-Kryotherapie-Spray, alle 2 Wochen für maximal sechs Sitzungen und einer topische PUVA-Anwendung zweimal wöchentlich für maximal 6 Wochen bei 52 Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einer milden bis moderaten Form der AA und einem mittleren Alter von 27 Jahren. Die Anwendung der Kryotherapie zeigt im Vergleich zur PUVA-Behandlung keine Überlegenheit in der Wirksamkeit. Bezogen auf den Endpunkt Nachwachsen der Haare von mehr als 50%, so ist der Anteil der Patienten, die diesen Wert erreichten in der mit PUVA behandelten Gruppe höher als in der Kryotherapiegruppe (80%/ 62,9%). Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen sind statistisch nicht signifikant. Ein Wiederauftreten der AA nach 12 Wochen erlebten 15% in der Kryotherapiegruppe und 8,7% in der PUVA-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse traten in Form von leichten Schmerzen, vorübergehenden Erythemen oder Schwellungen bei Patienten, die mit Kryotherapie behandelt wurden, ohne dass die Behandlung abgebrochen werden musste.

Abdel Motaleb et al. 2020 untersuchten in ihrer Studie mit 75 Patienten mit rezidivierender AA und einem mittleren Alter von 25,51 (SD 9,63) Jahre unterschiedliche Einsprühzeiten in der Anwendung der Kryotherapie. In Gruppe A wurde jede Läsion 3 bis 5 Sekunden lang besprüht. Die Läsion wurde aufgetaut, dann wurde in ähnlicher Weise ein zweites Mal gesprüht. Die Läsionen in den Gruppen B und C wurden auf die gleiche Weise behandelt, wobei die Dauer des Kryosprühens länger war, 8 bis 10 und 13 bis 15 Sekunden. Die längere Einsprühzeit von 8 bis 10 oder 13 bis 15 Sekunden hatte einen Vorteil in der Wirksamkeit gegenüber der kürzeren Einsprühzeit von flüssigem Nitrogen Kryospray hinsichtlich des Endpunktes einer moderaten bis guten Verbesserung des SALT-Scores. Jeweils 76% in den Gruppen B und C erreichten ein Nachwachsen der Haare von mindestens 50% und besser im

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Vergleich zu 65% in der Gruppe mit 3 bis 5 Sekunden Einsprühzeit, die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Ein Wiederauftreten der AA nach 4 Monaten nach Ende der Therapie erlebten weniger Patienten in den Gruppen mit der längeren Einsprühzeit 21.7% (5/23), 12% (3/25), und 9.5% (2/21) der Patienten in den Gruppen A, B, und C. Alle Patienten verspürten Unbehagen und leichte Schmerzen, die wenige Minuten nach dem Eingriff abklangen. In der Gruppe C traten bei 19 % der Patienten vorübergehende hypopigmentäre Veränderungen auf, außerdem kam es bei 52,4 % der Patienten zu Bläschenbildung und Erosionen, für die eine topische antiseptische Lösung und ein topisches heilungsförderndes Präparat verschrieben wurden (104).

Abdel Motaleb AA, Sayed DS. Different freezing time of superficial liquid nitrogen cryotherapy in treatment of recalcitrant alopecia areata: randomized clinical trial. *Dermatologic therapy*. 2020;33(4):e13640.

LoE 2, RoB low risk

UVA Phototherapie

In der Studie von Herz-Ruelas et al. 2017 wird die Eskalation in der Dosimetrie der UVA-1-Bestrahlung bei 22 erwachsenen Patienten mit AA und einem mittleren Alter von 32 Jahren, die seit mindestens 3 Monaten nicht mehr auf die Erstlinienbehandlung ansprechen, einschließlich derjenigen mit einem Rückfall einer zuvor behobenen AA untersucht. Alle Patienten waren mit topischen, intraläsionalen und systemischen Steroiden behandelt worden, andere mit Retinsäure oder Minoxidil, und einige mit Cyclosporin. Alle Patienten erhielten die UVA-Phototherapie mit der niedrigen Dosis von 30 J/cm² für 25 Sitzungen. Wenn nach diesem Zeitraum das Haarwachstum <75 % betrug, wurde die Dosis auf 60 J/cm² erhöht. Wenn die Haarverbesserung weiterhin <75 % betrug, waren weitere 25 Sitzungen mit einer Dosis von 120 J/cm² angezeigt. Die Behandlung wurde drei- bis fünfmal wöchentlich durchgeführt, so dass in einem Zeitraum von 6 Monaten 75 Sitzungen absolviert wurden. Die Kontrollgruppe wurde mit 75 Sitzungen der UVA-1 Phototherapie mit 30 J/cm² behandelt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate. Die Reduzierung des SALT-Scores wurde am deutlichsten in der Gruppe mit 60J/cm² erreicht, in den beiden Vergleichsgruppen fiel die Reduzierung geringer aus. Allerdings ist die Reduzierung des SALT-Score um einen oder zwei Punkte eher als gering zu bewerten, daher fraglich klinisch relevant. Eine leichte Xerose wurde bei allen Patienten beobachtet. 6 der 22 Patienten (28,6%) entwickelten eine vorübergehende leichte Hyperpigmentierung der behandelten Bereiche, während sie eine Dosis von 120 J/cm² erhielten (105).

Herz-Ruelas ME, Gomez-Flores M, Miranda-Maldonado I, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Escalating dosimetry of UVA-1 in the treatment of alopecia areata. *International journal of dermatology*. 2017;56(6):653-9.

LoE 2, RoB high risk

Trichloressigsäure (trichloroacetic acid, TCA)

In der Studie von Mahgoub et al. 2021a waren insgesamt 19 Patienten im Alter von 6 bis 43 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 20,8 (SD 12,7) Jahren eingeschlossen. Sie zeigten einen durchschnittlichen SALT-Score von 13.32 ± 8.49 bei Baseline. 0,5 ml des jeweiligen Peelingmittels wurden aufgetragen, wobei ein dünner Wattestäbchen-Applikator eingetaucht und vorsichtig in 1–2 gleichmäßigen Schichten bis zum Mattwerden der Haut aufgetragen wurde. Die TCA-35% Therapie ist in der Wirksamkeit bezogen auf den Endpunkt der klinischen Verbesserung des SALT-Scores der Phenol-88% Therapie nicht sicher überlegen. Die Patienten in der TCA 35% Gruppe erreichten zwar eine durchschnittliche Verbesserung (gemessen anhand der Anzahl an Terminal-Haaren) von 54% im Vergleich zu 42% in der Phenol-88% Gruppe, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,063$). Es zeigte sich für alle Patienten eine Reduzierung im durchschnittlichen SALT-Score von 14.68 (SD 9.3) auf 7.13 (SD 10.2) ($p<0.001$). Hier erfolgte keine weitere Differenzierung der Ergebnisse im SALT-Score zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Es gab kein Wiederauftreten der AA nach sechs Monaten Nachbeobachtung. Alle Patienten hatten während der Anwendung der beiden Wirkstoffe in allen behandelten Bereichen anfängliche brennende Schmerzen verspürt. Die durch die Anwendung von 88 % Phenol verursachten Beschwerden waren signifikant höher als bei 35 % TCA ($p<0,001$) (106).

Mahgoub D, Mohye Eldeen R, Saadi D, El-Samanoudy S, Ibrahim S. Clinical and trichoscopic evaluation of trichloroacetic acid 35% vs phenol 88% peels in treatment of alopecia areata. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021a;20(1):143-9.

LoE 2, RoB some concerns

Mahgoub et al. 2021b haben 22 Patienten mit einer lokalen Form der AA (zwei Patches) und einem durchschnittlichen Alter von $25,55 \pm 10,62$ (Range von 10 bis 43 Jahren) in ihrer Studie eingeschlossen. Triamcinolonacetonid wurde intradermal in Form von mehreren 0,1-ml-Injektionen im Abstand von 1 cm mit einer Konzentration von 5 mg/ml (maximales Volumen von 3 ml pro Sitzung) injiziert. 1 ml Trichloressigsäure (TCA 35 %) wurde in einen Behälter gegeben, in den ein Wattestäbchen getaucht wurde. Dieses wurde dann auf die Läsion aufgetragen, bis eine leichte Vereisung oder ein leichtes Brennen zu spüren war. Der Endpunkt der Studie (Antwort auf die Therapie) wurde mit dem „Mac Donald Hull und Norris grading system“ erfasst. Nach dem follow up lag der Grading score in der ILC-Gruppe bei 3.36 (SD 1,00) und in der TCA-Gruppe bei 3,09 (SD 1,11), $p=0,340$. Der Anteil der Patienten, die die ILC-Behandlung erhielten, und sehr zufrieden waren, war höher als in der mit TCA-behandelten Patientengruppe (72%/63%), der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,15$). Während der Peeling-Behandlung (beide Formen) traten keine Schmerzen auf (107).

Mahgoub DA, Dhannoon TI, El-Mesidy MS. Trichloroacetic acid 35% as a therapeutic line for localized patchy alopecia areata in comparison with intralesional steroids: Clinical and trichoscopic evaluation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021b;20(6):1743-9.

LoE 2, RoB low risk

Pflanzen

In der Studie von Moosavi et al. 2020 wurden 42 Patienten mit einem Haarverlust von mindestens 25% und mehr mit einem durchschnittlichen Alter zwischen 26 und 31 Jahren eingeschlossen. Eine Gruppe wurde mit einer 2%igen Squill-(Meerzwiebel)-Lösung zweimal pro Tag über einen Zeitraum von 12 Wochen behandelt. Die zweite Gruppe erhielt eine Clobetasol-Lotion 0.05% ebenfalls über 12 Wochen. Folgende Endpunkte wurden festgelegt: die klinische Bewertung umfasste die Größe der AA-Läsionen (unter Verwendung einer 1 × 1 cm² großen Schablone), die Gesamtzahl der gewachsenen Haare und die Anzahl der Terminalhaare (Zählung unter Verwendung einer Lupe) und wurde alle zwei Wochen durchgeführt. Das Nachwachsen der terminalen Haare wurde alle zwei Wochen anhand eines semiquantitativen Haar-Nachwachs-Scores (RGS) bewertet (0: kein Nachwachsen, 1: Wachstum von <25 %, 2: Wachstum von 25–50 %, 3: Wachstum von 51–75 %, 4: Wachstum von >75 %). Die durchschnittliche Größe des betroffenen Bereichs verringerte sich in der Squill-Gruppe von 974,45 cm² auf 766,29 cm² und in der Clobetasol-Gruppe von 985,35 cm² auf 725,95 cm², p>0,05. In beiden Gruppen zeigte sich, dass Haare nachgewachsen sind, der Effekt war nach 3 Monaten in beiden Gruppen etwa gleich stark ausgeprägt. Das Ergebnis war aber statistisch nicht signifikant. In der Squill-Gruppe wurden bei 2 Patienten (10 %) Juckreiz und bei 4 Patienten (20 %) ein Brennen beobachtet. In der Clobetasol-Gruppe wurde bei 8 Patienten (40 %) eine leichte Reizung berichtet (57).

Moosavi ZB, Aliabdi M, Golfakhrabadi F, Namjoyan F. The comparison of therapeutic effect of Clobetasol propionate lotion and squill extract in alopecia areata: a randomized, double-blind clinical trial. Archives of dermatological research. 2020;312(3):173-8.

LoE 2, RoB some concerns

Schilddrüsenhormon

In der Studie von Nasiri et al. 2012 wurden 10 Patienten mit einer lokalen AA in einem Alter zwischen 15 und 45 Jahren eingeschlossen. Pro Patient wurde die rechte und linke Hälfte des Kopfes mit den jeweiligen Läsionen zufällig der Behandlung mit der Schilddrüsenhormonhaltigen Creme bzw. einer Placebo-Creme zugewiesen. Die Behandlung mit beiden Präparaten erfolgte zweimal täglich über 12 Wochen. Endpunkte waren die Durchmesser der Läsionen, Anzahl der Haare und Anzahl der Terminalhaare. Die Wirksamkeit der Schilddrüsenhormonhaltigen Lösung ist der Placebo-Anwendung unterlegen. Bezogen auf den Endpunkt des Gesamt-Scoring der AA, den die Autoren wählten, zeigt sich in der medianen Differenz ein höherer Rückgang im Gesamt score in der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Testgruppe, die Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant (-3.0 (5.5) vs. -2.0 (6.0), p=0,102. Während der Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse festgestellt (108).

Nasiri S, Haghpanah V, Taheri E, Heshmat R, Larijani B, Saeedi M. Hair regrowth with topical triiodothyronine ointment in patients with alopecia areata: a double-blind, randomized pilot clinical trial of efficacy. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2012;26(5):654-6.

LoE 2, RoB low risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die Laser-Therapie?

Die Metaanalyse von Lee et al. 2020 (Amstar 6,5 von 16) schließt neun prospektive Studien aus den Jahren 2004 bis 2016 mit insgesamt 129 Patienten ein. 109 der Patienten hatten eine AA, 18 eine AT und 2 eine AU. In den Studien wurden Kinder und Erwachsene eingeschlossen, im medianen Alter zwischen 6 und 43 Jahren. Die Excimer - Therapie erfolgte in unterschiedlichen Regimen:

Excimer laser (Talos, Wavelight Laser Technology AG, Erlangen, Germany) Kumulative Dosis, J/cm² 8,9 - 16,0 oder Excimer light (Excilite; Deka Medical Lasers, Florence, Italy) Kumulative Dosis, J/cm² 4,7 - 67,3.

Vergleichsgruppen lagen in den eingeschlossenen Studien nicht immer vor (5 Studien n=86 mit Vergleichsgruppen, die eine Placebo-Behandlung erhielten, 4 Studien n=43 ohne Vergleichsgruppe). Die Anwendung erfolgte in fünf Studien 2x wöchentlich, einmal wöchentlich in zwei Studien oder alle zwei Wochen in zwei Studien. Die Behandlungsdauer lag im Median bei 12 Wochen und reichte von 4 bis 62 Wochen. In die Berechnungen der Metaanalyse werden Daten der Excimer-Laser-Behandlung und der Excimer-Licht-Behandlung eingeschlossen ohne eine Differenzierung der beiden Methoden. Ein Nachwachsen der Haare von mehr als 75% erreichten (in der MA berechnet) 50,2% (95% CI 31.5%-68.9%) der eingeschlossenen Patienten. 64% (95% CI 52.3%-75.7%) erreichten ein Nachwachsen von mehr als 50%. Nur für die Gruppe der Patienten mit einer lokalen AA berechnet, erreichen in dieser Gruppe 56,8% (95% CI 34.7%-79.1%) der Patienten ein Nachwachsen der Haare von mehr als 75%. Ein Nachwachsen von mehr als 50% erreichten 75% (95% CI 61.4%-88.7%). Die Wahrscheinlichkeit für ein Nachwachsen der Haare von mehr als 75% nach einer Excimer-Behandlung ist 7,8 mal so hoch im Vergleich zur Placebo-Behandlung (RR 7.83; 95% CI 2.11-29.11) für alle AA-Subgruppen einschließlich AU und AT und genauso hoch für Patienten mit einer lokalen AA (RR 7.84; 95% CI 2.13-28.84) (109).

In acht der neun Studien werden folgende unerwünschte Ereignisse berichtet: Anhaltende Erytheme, Hyperpigmentierung, Juckreiz, leichtes Abschälen der Haut, leichte Schmerzen, und Blasenbildung. In einer Studie schieden fünf Patienten wegen anhaltender Rötung der Haut aus der Studie aus. Kein Ereignis erforderte eine Unterbrechung der Behandlung oder eine zusätzliche Behandlung. Die Metaanalyse unterscheidet nicht zwischen Excimer-Laser und Excimer Licht-Gruppen (109).

Die Metaanalyse von Shen et al. 2023 (Amstar 6 von 16) schließt 14 Studien (10 RTC und 4 prospektive klinische Studien) aus den Jahren 2014 bis 2022 ein, die Studien stammen vorwiegend aus China, aber auch aus Ägypten, Belgien und der Türkei. Insgesamt werden Daten von 890 Patienten mit einer AA eingeschlossen mit einem durchschnittlichen Alter in den Studien zwischen 24 und 43 Jahren. In die Metaanalyse fließen Daten aus 12 Studien ein. Angaben zum Schweregrad der AA werden nicht berichtet.

Die folgenden Behandlungsoptionen wurden in den Einzelstudien getestet.

10600 nm ultra-pulsed fractional CO₂ Laser, kombiniert mit Minoxidil oder kombiniert mit Kortikosteroiden, 1565 nm non-ablative fractional Laser, 1550 nm non-ablative fractional Laser, 2940 nm fractional erbium yttrium aluminum garnet Laser, non-ablative Laser. Die Laser-Behandlungen wurden alle zwei Wochen durchgeführt, teilweise lagen auch Intervalle von bis zu 6 Wochen vor. Die Dauer der Behandlung lag zwischen 6 und 18 Wochen, am häufigsten waren es 12 Wochen. Die

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

kombinierte Lasertherapie mit Minoxidil war der Monotherapie mit Minoxidil überlegen. Die Chance bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von mehr als 50% war um das 1,32fache erhöht im Vergleich zur Monotherapie mit Minoxidil (RR 1.32, 95% CI 1.17–1.49, $p < 0.00001$). Die Kombinationstherapie Laser plus Cortisol (ILC) war der Monotherapie mit Cortisol überlegen. Die Chance bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von mehr als 50% war um das 1,39fache erhöht im Vergleich zur Monotherapie mit Cortisol (RR 1.39, 95% CI 1.15–1.67, $p = 0.00006$). Bei dem Vergleich der Lasertherapie gegenüber keiner Therapie ist die Chance bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von mehr als 50% um das 10fache erhöht (RR 10.33, 95% CI 2.07–51.36, $p = 0.004$). Der Vergleich der Laser-Therapie versus Cortisol-Monotherapie zeigt eine um das 1,86fach erhöhte Chance bezogen auf das Nachwachsen der Haare von mehr als 50% für die Laser-Therapie (RR 1.86, 95% CI 1.36–2.52, $p < 0.00001$). Die Einbeziehung eines fraktionierten Lasers in die Behandlung unterschied sich hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (Erytheme, Exfoliation) von der Behandlung ohne fraktionierten Laser (RR 1.20, 95% CI 0.71–2.02; $p = 0.49$) (110).

Die Metaanalyse von Zhang et al. 2023 (Amstar 10,5 von 16) schließt 10 Studien (RCT) aus dem Zeitraum von 2014 bis 2022 mit insgesamt 784 Patienten mit einer Altersgruppe in den jeweiligen Studien zwischen 4 und 64 Jahren ein. Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine lokalisierte Form der AA (patchy AA). Die eingeschlossenen RCT wurden in China durchgeführt. Die Behandlungsdauer lag bei 3 Monaten in den einzelnen Studien.

Die Kombinationstherapie von Laser plus topische Anwendung von Minoxidil 5% ist der Monotherapie mit Minoxidil überlegen in der Wirksamkeit. Bezogen auf den Endpunkt der Verringerung des SALT-Scores zeigt sich eine durchschnittliche Verringerung um 5,8 Punkte (MD= -5.88, 95% CI [-9.79, -1.98], $p=0.003$ bei der Kombinationstherapie. Der aggregierte Endpunkt „Antwort auf die Therapie“ wurde in der MA zusammengefasst, egal wie die Autoren der Einzelstudien ihn definiert hatten. Bezogen auf diesen Endpunkt ist die Chance auf Antwort auf Therapie für die Kombinationstherapie um das 1,33 fache erhöht im Vergleich zur Monotherapie mit Minoxidil (RR= 1.33, 95% CI [1.22, 1.46], $P < 0.00001$). Die Subgruppenanalyse für die unterschiedlichen Laserarten zeigt für die Kombinationstherapie mit dem „fractional CO2 laser“ (RR=1.29, 95% CI [1.14, 1.46], $P < 0.0001$), dem 308-nm excimer laser/light-Laser (RR=1.32, 95% CI [1.12, 1.55], $P=0.001$), dem He-Ne Laser (RR=1.69, 95% CI [1.07, 2.69], $P=0.03$) und der NB-UVB-Therapie (RR=1.35, 95% CI [1.07,1.70], $P=0.01$) eine ähnliche Wirksamkeit. Für die Kombinationstherapie zeigt sich eine um das 0,39fache reduzierte Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten der AA nach drei Monaten (RR=0.39, 95% CI [0.08, 1.97], $P=0.26$), allerdings ohne statistische Signifikanz. Bei der Überprüfung nach 12 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit in der Kombinationstherapiegruppe ebenfalls niedriger im Vergleich zur Monotherapie (RR=0.54, 95% CI [0.31, 0.93], $P=0.03$) (111).

Systematische Übersichtsarbeiten ohne Metaanalysen

In der systematischen Übersichtsarbeit von Darwin et al. 2018 (Amstar 1 von 13) sind insgesamt 17 Studien von 2004 bis 2016 eingeschlossen, 10 klinische Studien mit oder ohne Randomisierung und sieben Fallberichte mit 32 Patienten in den klinischen Studien und 10 Patienten in den Fallberichten. Acht klinische Studien untersuchen die Wirksamkeit von 308-nm excimer laser oder light, eine Studie untersuchte die Anwendungsform des LLLT, und eine Studie untersuchte zwei verschiedene „distinct

fractional lasers“. Kinder und Erwachsene waren in den Studien eingeschlossen, allerdings ohne Altersangaben in der Übersichtsarbeit. Die folgenden unterschiedlichen Laserarten wurden in den eingeschlossenen klinischen Studien untersucht: 308-nm excimer laser 50 mJ/cm², 308-nm excimer lamp. Darüber hinaus wurden die 904-nm pulsed infrared diode laser-Methode (Average energy 1.2 mW) und das Verfahren: Neodymium:yttrium aluminum garnet (Nd:YAG laser) Nd:YAG laser: power 10 J/cm² eingeschlossen. Die Ergebnisse für das 308-nm Excimer Laser oder Excimer-Lamp-Verfahren aus den klinischen Studien zeigen, dass die Wirksamkeit bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von mehr als 50% zwischen 36,9% und 100% lag. Für die LLLT (low - level Laser therapy) zeigten sich bei 32 von 34 untersuchten lokalen Kopfstellen (treated patches) in einer Studie ein Nachwachsen der Haare, davon wuchsen an 29 Stellen (90,6 %) die Haare als Terminalhaare in ihrer ursprünglichen Farbe nach, während an drei Stellen (9,4 %) weiße Vellushaare auftraten. In einer Studie zu Fractional lasers gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied (nur eine Studie) zwischen den Baseline Daten und den Ergebnissen am Ende der Studie bezogen auf die Haaranzahl. 22% der Patienten zeigten einen Anstieg im SALT-Score, aber ein Nachwachsen der Haare wurde auch in den nicht behandelten Arealen gesehen. Rückfälle wurden teilweise in den Studien nicht evaluiert, eine Studie zum 308-nm Excimer Laser berichtet, dass eine durchschnittliche Verbesserung von 47,5 % nach 3 Monaten erreicht wurde, aber nur 23,7 % Verbesserung nach 6 Monaten. Diese Verringerung erklärten die Autoren aufgrund von Rückfällen. Von 4 Rückfällen der AA bei 7 Kindern (with recalcitrant AA) wird berichtet. Für die LLLT und fractional laser-Therapie wurden Rückfälle in den Studien nicht evaluiert. Unerwünschte Ereignisse in Studien waren im Excimer-Laser/Lamp-Verfahren: Leichte Rötungen und Hyperpigmentierungen sowie Blasenbildung, Juckreiz und Hautabschälungen. Keine beobachteten Nebenwirkungen wurden für das Nd:YAG-Laser-Verfahren berichtet, vorübergehende Schmerzen waren die einzige Nebenwirkung der fraktionierten Laserbehandlung (112).

Zur Wirksamkeit der Laser-Therapie liegen aus der systematischen Übersichtsarbeit von Waskiel – Burnat et al. 2021 (Amstar 1 von 13) Ergebnisse einer Fallserie mit 11 Kindern zum 308-nm excimer laser vor: Die Responserate der Laser-Monotherapie lag bei 77% (10/13); die total response rate lag bei 79% (11/14) und die Rückfallrate bei 50% (4/8). Die „Fractional carbon dioxide lasertherapie wird in einem Fallbericht evaluiert: Die „response rate der Monotherapie lag bei 100% (1/1); Angaben zum Rückfall wurden nicht berichtet. Als unerwünschte Ereignisse der 308-nm excimer laser-Therapie werden folgende genannt: Erytheme, Hyperpigmentation, Juckreiz, mildes Peeling der Haut, in dem Casereport zur Fractional carbon dioxide laser-Methode werden keine unerwünschten Ereignisse berichtet (46).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Behrangi et al. 2022 (Amstar 4,5 von 13) werden insgesamt 10 Studien aus den Jahren 1996-2019 bei insgesamt 329 Kindern bei einem durchschnittlichen Alter von 9,3 Jahren zusammengefasst. Davon sind drei retrospektive Studien, eine prospektive Studie, ein RCT, eine Open-Label-Studie und eine Kohortenstudie. Bei drei eingeschlossenen Studien gab es keine Zuordnung zu einem Studiendesign. Die eingeschlossenen Studien untersuchten Kinder mit einer schweren Form der AA: AT, AU, multilokaler AA, subtotaler AA und AA ophiasis oder Kinder mit einer AA mit >30-50% Haarverlust. Dabei kamen die folgenden Laser-Behandlungsarten zum Einsatz: low-level light/laser therapy (LLLT), 308- nm excimer lamp, mit einer minimalen Intensität von 50 MJ/cm². Die Behandlungen erfolgten zweimal pro Woche für maximal 24 Sitzungen. In zwei Studien in der

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Übersichtsarbeit mit insgesamt 29 Kindern wird die Wirksamkeit des Excimer-Lasers untersucht. Das komplette Nachwachsen der Haare wurde in einer der beiden Studien von 63,6% der Kinder erreicht, in der zweiten Studie erreichten 41,5% ein Nachwachsen der Haare (ohne genauere Definition). In beiden Studien war die Nachbeobachtungszeit sechs Monate und in beiden Studien gab es kein Wiederauftreten der AA. Als unerwünschte Ereignisse werden Erytheme, Hyperpigmentation, Juckreiz, mildes Peeling der Haut bei 4/11 Kindern berichtet (67).

Einzelstudien RCT, die nicht in den Systematischen Übersichtsarbeiten enthalten sind

Halim, D. A., Nayer, M., El-Samanoudy, S. I., Raheem, H. M. A., & Ragab, N. (2023). Evaluation of fractional carbon dioxide laser alone versus its combination with betamethasone valerate in treatment of alopecia areata, a clinical and dermoscopic study. *Archives of Dermatological Research*, 315(3), 505-511.

LoE 2, RoB high risk

Eingeschlossen in der Studie von Halim et al. 2023 waren 30 AA Patienten mit einem SALT-Score von weniger als 25 und einem mittleren Alter von 31.23 (SD 8.62) Jahren. Verglichen wurden in drei Gruppen die folgenden Verfahren: Fraktionierter Kohlendioxidlaser (FRCO₂) allein im Vergleich zu FRCO₂-Laser in Kombination mit topischer Betamethasonvalerat-Creme im Vergleich zu topischer Betamethasonvalerat-Creme als Monotherapie.

Gruppe A: fraktionierter CO₂-Laser, Gruppe B: fraktionierter CO₂-Laser plus Betamethasonvalerat-Crème, Gruppe C: nur Betamethasonvalerat-Creme. Die Behandlungsdauer betrug 4 Monate. Die Patienten wurden nicht randomisiert. Gruppe A hatte einen SALT-Score vor der Behandlung von 22,60 (SD 14,93) und nach der Behandlung von 7,35 (SD 8). Gruppe B mit einem SALT-Score vor der Behandlung von 18,05 (SD 11,10) erreichte nach der Behandlung einen SALT-Score von 6,52 ± 7,95. Gruppe C hatte einen SALT-Score vor der Behandlung von 6,13 (SD 4,14) und nach der Behandlung von 3,30 (SD 3,64). Die Laser-Monotherapie und die Laser-Kombinationstherapie zeigen eine Überlegenheit im Vergleich zur Betamethason-Monotherapie bezogen auf den Endpunkt des erreichten SALT-Scores. In der Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse erhoben/berichtet (113).

Abd Elkawy FAE, Aly SHM, Ibrahim SMA. Fractional CO₂ laser versus microneedling as a transepidermal drug delivery system for the treatment of alopecia areata: a clinical dermoscopic evaluation. *Dermatologic therapy*. 2022;35(7):e15553.

LoE 2, RoB low risk

In der vergleichenden prospektiven klinische Studie (split side) wurden 30 Patienten mit lokaler AA (keine AU oder AT) im Alter zwischen 15 und 45 Jahren (mean ± SD of 29.03 ± 9.47) eingeschlossen. Der fractionalen CO₂ Laser-Intervention folgte die TrA Applikation (10 mg/ml, 0.1 ml/1 cm²). Die Laser Applikation wurde periläsional um 1–2 cm ausgeweitet. Die Kontrollgruppe wurde mit der Mikronadelungsmethode behandelt mit anschließender TrA-Applikation. Die Patienten wurden sechs

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Monate nachverfolgt. Die Lasertherapie-Behandlung in Kombination mit der TrA-Applikation war der Mikronadelung mit TrA-Applikation in der Wirksamkeit unterlegen. Bezogen auf den Endpunkt des kompletten Nachwachsens der Haare erreichten 56,7% den Endpunkt in der Laser-Gruppe und 86,7% in der Mikronadelungsgruppe. 20% in der Lasergruppe erreichten kein Nachwachsen der Haare im Vergleich zu 6,7% in der Mikronadelungsgruppe. Es gab keine Angaben in der Studie, welche unerwünschten Ereignisse aufgetreten waren (114).

Kianfar N, Dasdar S, Mahmoudi H, Abedini R, Fahim S, Hosseini SA, et al. Comparison of the efficacy and safety of 308-nm excimer laser with intralesional corticosteroids for the treatment of alopecia areata: A randomized controlled study. *Lasers in Surgery & Medicine*. 2022;54(4):502-10.

LoE 2, RoB some concerns

In der Studie von Kianfar et al. 2022 wurden Daten von n=16 Patienten im Alter von durchschnittlich 32,9 Jahren mit einer Alopecia areata multioocularis (87,5%) oder Ophiasis (12,5%) ausgewertet. Die Patienten hatten im Durchschnitt n=6 Patches der AA (range: 2–12 Stück), n=39 auf dem Kopf und n=60 im Bartbereich. Die Patienten wurden 4 Monate lang nachverfolgt. Verglichen wurde das 308-nm-Excimer-Laser-Verfahren (XTRAC®; Ultra PhotoMedex) mit der Verabreichung von intraläsionalem Kortikosteroid. Die mit Laser behandelten Hautstellen wurden in regelmäßigen Abständen einmal pro Woche über einen Zeitraum von 12 Sitzungen (3 Monate) bestrahlt. Die anfängliche Bestrahlungsdosis betrug je nach Hauttyp 100–200 mJ. Wenn keine unerwünschten Ereignisse auftraten, wurde die Bestrahlungsdosis bei jeder Sitzung um 100 mJ erhöht. Sobald das Erythem 24 bis 48 Stunden lang anhielt, wurde die Dosis konstant gehalten. Wenn das Erythem länger als 48 Stunden anhielt oder mit Juckreiz einherging, wurde die Dosis in der nächsten Sitzung um 100 mJ reduziert. Wenn das Erythem schmerzhaft wurde oder mit Bläschen oder Blasen einherging, wurde die weitere Behandlung verschoben. Die ILC-Injektionen (Triamcinolon 5 mg/ml) wurden alle 4 Wochen in den Sitzungen 1, 5 und 9 (3 Mal) verabreicht; im Allgemeinen wurden 0,1–0,2 ml pro Quadratzentimeter der betroffenen Haut injiziert. Die Patienten kamen einen Monat nach der Behandlung zur Nachuntersuchung in die Klinik zurück. Die Lasertherapie ist in der Wirksamkeit der ILC-Therapie unterlegen. Bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von mehr als 50% erreichten 47% der mit Laser behandelten AA-Patches eine positive Antwort auf die Therapie im Vergleich zu 66% der Patches, die mit ILC behandelt wurden (OR 0,45, p=0,088). Die Zufriedenheit mit der Behandlung war in der ILC-Gruppe größer als in der Laser-Gruppe. 25% in der Lasergruppe bezeichneten ihre Zufriedenheit als gut oder exzellent im Vergleich zu 62,4% in der ILC-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse traten unter der ILC-Behandlung mehr auf als in der Lasergruppe: n= 4 (25 %) laserbehandelt (Schuppung, anhaltendes Erythem und starker Juckreiz) und n= 8 (50 %) ILC-Gruppe (Atrophie und Hypopigmentierung) (115).

Mowafy ZME, Monem MA, Hamed HAA, Mahmud ASE. Effect of polarized light therapy on hair regrowth in alopecia. *International Journal of PharmTech Research*. 2016;9(10):40-7.

LoE 2, RoB high risk

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Die Stichprobe in der Studie von Mowafy et al. 2016 sind Patienten mit AA und auch Patienten mit AGA, deren Anteile nicht extra ausgewiesen sind, und die Ergebnisse sind nicht für die beiden Erkrankungen separat dargestellt. Daher erfolgt hier keine separate Beschreibung der Studie .

Omar MM, Obaid ZM, Sayedahmed OME. Comparative study between topical application of triamcinolone acetonide after fractional carbon dioxide laser versus microneedling in the treatment of resistant alopecia areata. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(12):e15913.

LoE 2, RoB low risk

In der Studie werden n=30 Patienten mit der Form einer resistenten AA auf dem Kopf, am Bart und den Augenbrauen eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter in den beiden Gruppen liegt bei 31.07 ± 13.27 Jahren in der Lasergruppe und bei 29.67 ± 9.32 Jahren in der Microneedlinggruppe. Folgende Verfahren kommen zum Einsatz: Fraktionierter CO₂-Laser (DEKA Smartxide) mit folgenden Parametern: DOT-Fraktionierter Scanmodus, ein Impuls, Spotgröße 15 mm, Leistung 7 W, Verweilzeit 500 s, Stapel 3, Emissionsmodus Deka-Impuls (DP), Abstand 700 m, Dichte 8,7 %, Fluenz 4, 68 7 J/cm², Pulsenergie 51,6 mJ und Scanmodus Smart Track, gefolgt von einer topischen Anwendung von Triamcinolonacetonid in einer Konzentration von 10 mg/ml. Es wurden vier Nachsorgetermine im Abstand von jeweils drei Wochen vereinbart. Ein Dermapen mit 36 Nadeln von 1,5 mm Länge, gefolgt von der Anwendung von Triamcinolonacetonid Acetonid in einer Konzentration von 10 mg/ml. Der Dermapen wurde 5–6 Mal in jeder Richtung diagonal, vertikal und horizontal über die Kopfhautpartien bewegt. Dies führte zu punktförmigen Blutungen, die als Endpunkt verwendet wurden. Die Behandlungen erfolgten jeweils über 12 Wochen mit einem anschließenden Follow up von weiteren drei Monaten. Die kombinierte Lasertherapie mit anschließender TrA-Applikation ist in der Wirksamkeit der kombinierten Mikronadelungstherapie unterlegen. Bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare (gemessen mit dem MacDonald Hull and Norris grading score) haben 53,3% der Patienten in der Lasergruppe mit einem kompletten Nachwachsen der Haare und dem Nachwachsen von pigmentiertem Haar auf die Therapie reagiert. Im Vergleich dazu reagierten 60% in der Micronadelungsgruppe mit einem kompletten Nachwachsen der Haare und dem Nachwachsen von pigmentiertem Haar. Die Patienten in der Mikronadelungsgruppe hatten einen durchschnittlich höheren Schmerz während der Therapie im Vergleich zur Lasergruppe (MN Gruppe 2.33 ± 0.76 , Laser Gruppe 1.67 ± 0.76). Die Baseline Daten des Mac Donald gradings fehlen für beide Gruppen, daher ist die Aussage, wie hoch der Effekt der Interventionen ist, nur eingeschränkt möglich. Außerdem gibt es keine Daten zum Follow up nach 3 Monaten nach Ende der Therapie, z.B. Anzahl recurrence/relapse (116).

In die Studie wurden 30 Patienten mit einer lokalen Form der AA (patchy) im Alter von 14 bis 52 Jahren bei einem durchschnittlichen Alter von 32 Jahren eingeschlossen. Folgende Behandlungen wurden miteinander verglichen: die fraktionierte CO₂-Laser-Behandlung, gefolgt von topischer Triamcinolonacetonid-Behandlung auf die Hautoberfläche (Gruppe 1). Die betroffene Stelle wurde einmalig mit dem Laser behandelt. Es wurde ein fraktionierter CO₂-Laser (ALT-250; Advanced Technology Laser Company Ltd., Shanghai, China) verwendet. Der Eingriff wurde mit einer Leistung von 18–20 W, einer Zeit von 3 ms und 5 Impulsen pro Zoll durchgeführt. Das intraläsionale Triamcinolonacetonid wurde mit einer 0,5 Zoll langen 30-G-Nadel an den Stellen im Abstand von 1 cm

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

und 0,1 ml pro Stelle in die tiefe Dermis oder das obere Unterhautgewebe injiziert (Gruppe 2). Bei jedem Patienten wurde je ein Patch mit beiden Methoden behandelt. Die Patienten wurden drei Monate lang nachuntersucht. Die Lasertherapie ist in der Wirksamkeit der ILC-Therapie unterlegen. Bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare (MacDonald Hull and Norris grading) wurde das durchschnittliche Nachwachsen im 4. Follow-up in der ILC-Gruppe höher bewertet (3.73 (SD 0.58), $p=0.032$) im Vergleich zur Lasergruppe (3.37 (SD 0.76)). In der ILC-Gruppe hatten 80% der Patienten eine Grad-4-Antwort auf die Therapie (complete regrowth of terminal hair over alopecia patch) im Vergleich zu 53% in der Lasergruppe. Die Patienten in der ILC-Gruppe erlebten während der Therapie einen höheren Schmerz im Vergleich zur Lasergruppe. In der Lasergruppe trat einmal eine leichte Teleangiektasie auf, während in Gruppe II eine leichte Atrophie und Teleangiektasie und eine Hypopigmentierung auftraten. Es liegen keine Baseline-Daten vor, die den Schweregrad der AA beschreiben, es gibt nur Vergleiche vom ersten Follow up bis zur 12. Woche, daher ist die Aussage, wie hoch der Effekt der Interventionen ist, nur eingeschränkt möglich. Außerdem gibt es keine Daten nach Ende der Therapie, z.B. Anzahl recurrence/relapse (117).

Soror O, Abdel-Bary A, Khalil B. Fractional carbon dioxide laser-assisted topical steroid delivery versus intralesional steroid in the treatment of alopecia areata. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2021;18(1):43-51.

LoE 2, RoB high risk

Systemische Therapie

Schlüsselfrage: Wie wirksam und sicher ist die Gabe von systemischen Kortikosteroiden?

Die Autoren des Cochrane Review (Mateos-Haro et al. 2023) (Amstar 15,5 von 16) berichten für den Vergleich von oralen Immunsuppressiva vs placebo für das Outcome „Short-term hair regrowth >75%“ ein Risk Ratio RR: 4.38 (95% CI 0.22 , 86.08), das Ergebnis gilt als statistisch nicht signifikant, unterstützt daher nicht die Überlegenheit der Immunsuppressiva gegenüber Placebo. Die Basis für diese Auswertung bildet eine Studie von Kar 2005 mit insgesamt 43 Patienten (58).

Beim Vergleich von oralem Prednisolon vs Azathioprine berechnen die Autoren ein Risk Ratio RR von: 1.67 (95% CI 0.96, 2.88), statistisch allerdings nicht signifikant, unterstützt daher nicht die Überlegenheit von Prednisolon. Die Basis für diese Auswertung bilden zwei Studien von Goyal et al. 2000 und Gupta 2019 mit insgesamt 80 Patienten (58).

Schon in dem Cochrane-Review von 2008 (45) schlussfolgern die Autoren, dass nur wenige Behandlungen für Alopecia areata in randomisierten Studien gut untersucht worden sind: Es gibt keine RCT-Beweise dafür, dass Steroide, ob topisch, intraläsional oder systemisch, bei der Behandlung von Alopecia areata von Nutzen sind. Systemische Steroide haben das Potenzial, schwerwiegende Nebenwirkungen zu verursachen.

Lai et al. 2019a (Amstar 7 von 13) schließen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit fünf RCT mit insgesamt 265 Patienten ein, die systemische Glukokortikoide untersuchten: ein Placebo-kontrollierter RCT und vier vergleichende RCTs mit mindestens einem Behandlungsarm mit einem systemischen Glukokortikoid. Es wurde eine Ansprechrates von 40 % (8/20) bei den Teilnehmern (allgemeine Response-rate: $p < 0,03$) in einem RCT, die drei Monate lang mit einer oralen Prednisolon-Pulstherapie (200 mg einmal wöchentlich) behandelt wurden, erreicht. Größere Ansprechrates wurden bei der intramuskulären Verabreichung von Triamcinolon, intravenösem Methylprednisolon und oraler Betamethason-Minipulstherapie mit flüssigem Phenol im Vergleich zu oralem Dexamethason, oraler Prednisolon-Pulstherapie und flüssigem Phenol mit bzw. ohne topisches Minoxidil erreicht (118).

In den Studien wurden unerwünschte Ereignisse mit Anteilen zwischen 10% und 55 % der Patienten berichtet: Akne, Sodbrennen, Striae, allgemeine Schwäche, Gewichtszunahme, Magen-Darm-Beschwerden, Mondgesicht, Oligomenorrhoe, Unterleibsbeschwerden, Müdigkeit. Alle Nebenwirkungen klangen während der 3-monatigen Nachbeobachtungszeit allmählich ab (118).

Waskiel-Burnat et al. 2021 (Amstar 1 von 13) stellten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit Ergebnisse zur systemischen Kortikosteroid-Therapie vor: Von insgesamt 223 Kindern lagen Ergebnisse aus acht Studien (kein RCT, nur Beobachtungsstudien) mit einer systemischen Kortikoid-Therapie vor. Orale, intravenöse und intramuskuläre Glukokortikosteroide wurden bei Kindern eingesetzt. Am häufigsten wurden die orale Prednisolon-Impulstherapie (5 mg/kg oder 300 mg einmal im Monat) oder die Dauertherapie (0,5-2 mg/kg/Tag oder 5-10 mg/Tag) und die intravenöse Methylprednisolon-Impulstherapie (8-30 mg/kg für drei Tage einmal im Monat oder 500 mg für einen Tag einmal im Monat) verordnet. Die Ansprechrates bei Monotherapie lag bei 73% (102/140) und die Rückfallrate 63% (61/97).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Nebenwirkungen traten nur selten auf und umfassten Gewichtszunahme, Steroidakne, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Verhaltensänderungen, Cushing-Syndrom, hoher Augendruck, Striae distensae, Dysmenorrhoe, Pseudoacanthosis nigricans und Hypertrichose (46).

Zusammenfassung von weiteren Einzelstudien (1 weitere Studie Kinder, zwei weitere Studien Erwachsene, die jeweils nicht in den Systematischen Übersichtsarbeiten enthalten waren)

Kinder:

In dem indischen open-label-RCT von Mahajan et al. 2023 mit 30 eingeschlossenen Kindern mit einem durchschnittlichen Alter von 10 Jahren und mittleren SALT-Score-Werten von 77.4 ± 19.4 bzw. 81.9 ± 21.4 bei Baseline wurde die Gabe von Dexamethason (5 mg/Woche) oral mini pulse (OMP) als fünf Tabletten zu 0,5 mg mit der DPCP-Kontaktsensibilisierung verglichen. Die durchschnittliche Veränderung im SALT-Score betrug in der OMP-Gruppe $76,3 \pm 30,9$ Punkte und in der DCPC-Gruppe $19,4 \pm 26,1$ Punkte, der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,000$). Ein vollständiges Nachwachsen der Haare erreichten 20% in der OMP-gruppe im Vergleich zu 0% in der DCPC-Gruppe. Alle Patienten in der OMP-Gruppe antworteten auf die Therapie im Vergleich zu 53% in der DCPC-Gruppe (119).

Insgesamt hatten 50% der OMP-Gruppe unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu 73% in der DCPC-Gruppe. In der OMP-Gruppe wurden Gewichtszunahme bei 21%, erhöhter Appetit und Gastritis bei 21%, Hypertrichose, und das sogenannte Mondgesicht bei 14,2% der Patienten festgestellt. In der DCPC-Gruppe zeigte sich folgende Verteilung von unerwünschten Ereignissen: Reizung (62%), Brennen (50%), Schmerzen (37%), Rötung (37%) und Blasenbildung (25%), Pigmentierung (12%) und Lymphadenopathie. Keine der unerwünschten Ereignisse war schwerwiegend genug, um einen Abbruch der Behandlung zu rechtfertigen (119).

Erwachsene

In zwei RCT wird die systemische Gabe von Kortikosteroiden mit der Gabe von MTX alleine oder in Kombination verglichen. In beiden Studien waren insgesamt 135 Patienten mit einer AU oder AT eingeschlossen (120, 121). Die Behandlungsregime waren unterschiedlich:

Gruppe A wurde mit einer oralen **Betamethason-Pulstherapie** in Form von 0,5-mg-Tabletten (Iran Hormone Company, Iran) in einer Dosierung von 1 mg dreimal täglich an einem Tag in der Woche samstags behandelt, wobei freitags ein entsprechendes Placebo mit Methotrexat eingenommen wurde. Diese Behandlung wurde sechs Monate lang einmal pro Woche durchgeführt. Gruppe B wurde sechs Monate lang mit wöchentlich 15 mg Methotrexat in Form von 2,5-mg-Tabletten (Ebetrex, Firma EBEWE, Österreich) in einer Dosierung von 5 mg dreimal täglich an einem Tag in der Woche freitags behandelt, wobei samstags ein entsprechendes Placebo mit Betamethason eingenommen wurde (120).

Die zweite Studie war zwei-phasig angelegt: die Anfangsphase ging über 6 Monate: Gr. 1: orales Methotrexat in einer wöchentlichen Dosis von 20 oder 25 mg je nach Gewicht des Patienten, Gr. 2: Placebo von Methotrexat Phase II nach 6 Monaten: Patienten, die im Monat 6 ein Nachwachsen der

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Haare von mehr als 25 % erreichten, setzten ihre Anfangsbehandlung in der gleichen Dosierung bis zum Ende der Studie im Monat 12 fort. Patienten, die in Monat 6 kein Nachwachsen der Haare oder ein Nachwachsen von weniger als 25 % aufwiesen, wurden erneut randomisiert und erhielten entweder Methotrexat (in derselben Dosierung wie in der Anfangsphase) in Kombination mit oralem Prednison (20 mg/d für 3 Monate, dann 15 mg/d für 3 Monate) oder Methotrexat plus ein Placebo von Prednison von Monat 6 bis zum Ende der Studie in Monat 12 (121).

In beiden Studien war die Kombinationstherapie von MTX plus oralem Kortison den jeweiligen Monotherapien überlegen. Die Kombinationstherapiegruppe erreichte einen durchschnittlichen SALT-Score von 57% im Vergleich zu 74% bzw. 77% in den Monotherapiegruppen (120). 31% der Patienten mit der Kombinationstherapie hatten nach 12 Monaten ein vollständiges Nachwachsen der Haare. 60% der Patienten mit der Kombinationstherapie erreichten ein Nachwachsen der Haare ohne weitere Differenzierung des Nachwachsens (121).

Bei keinem Patienten in der Studie von Asilian et al. 2021 traten ernsthafte Komplikationen auf, die zum Abbruch der Behandlung oder zum Ausschluss aus der Studie führten. Nur ein Patient in der Methotrexat-Gruppe und ein weiterer Patient in der Gruppe, die Betamethason und Methotrexat erhielten, zeigten gastrointestinale Symptome, die alle durch die tägliche Einnahme von Folsäure behandelt werden konnten (120).

Bei 45 Patienten wurden insgesamt 103 unerwünschte Ereignisse (UE) des Grades 1 bis 2 registriert. Während der Studie traten keine schwerwiegenden behandlungsbedingten UE auf. Zwei Patienten in der Methotrexat-Gruppe brachen die Studie wegen Müdigkeit und Übelkeit ab. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen in der Methotrexat-Gruppe waren Müdigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen und gutartige Infektionen. Ein Patient in der Methotrexat-Gruppe hatte eine vorübergehende Lymphopenie (980/ μ L; zur Umrechnung in $\times 10^9/L$ mit 0,001 multiplizieren), und 6 Patienten hatten eine vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme (3 Patienten in der Methotrexat-Gruppe allein und 3 in der Methotrexat-plus-Prednison-Gruppe). Diese Blutanomalien bildeten sich spontan zurück, ohne dass die Behandlung abgesetzt werden musste (120).

Mahajan R, Daroach M, Handa S, De D. Randomized controlled trial to compare the effectiveness and safety of low dose dexamethasone oral mini-pulse versus diphenylcyclopropenone contact sensitisation in severe pediatric alopecia areata. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(11):e15810.

RoB: Some concerns

Asilian A, Fatemi F, Ganjei Z, Siadat AH, Mohaghegh F, Siavash M. Oral Pulse Betamethasone, Methotrexate, and Combination Therapy to Treat Severe Alopecia Areata: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2021;20(1):267-73.

RoB: Low risk

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Joly P, Lafon A, Houivet E, Donnadieu N, Richard MA, Dupuy A, et al. Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 2023;159(4):403-10.

RoB: Low risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die systemische Gabe von Methotrexat?

In die Metaanalyse von Phan et al. 2019 (Amstar 4 von 16), die die Wirksamkeit und Sicherheit von MTX in der Behandlung von Kindern und/oder Erwachsenen untersucht, wurden 16 Studien aus den Jahren 2006 – 2018 mit insgesamt 419 Patienten eingeschlossen, 2 prospektive Beobachtungsstudien und 14 retrospektive Beobachtungsstudien, randomisierte Studien wurden nicht gefunden (94).

Die Kinder erhielten die folgenden unterschiedlichen Behandlungsregimen:

2.5-5 mg MTX, dann erhöht auf 7.5-15 mg/Woche. 12 von 14 Kinder erhielten Prednisolon vor oder während der MTX-Therapie oder 3 Tage IV Methylprednisolon 10 mg/kg/d über 3 mo, anschließend MTX 0.2 mg/kg/d. oder Maximale Dosis von MTX 0.38 mg/kg/Woche oder 7.5-17.5 mg/Woche MTX oder 15-25 mg/Woche MTX, 8 von 14 Kindern nahmen zusätzlich Kortikosteroide.

Die Erwachsenen erhielten die folgenden unterschiedlichen Behandlungsregimen:

Start mit 10 mg/Woche MTX, Erhöhung der Dosis um 2.5 mg alle 2 Wochen oder MTX 10-25 mg/Woche, Kombination mit Minoxidil, ILCS, und systemischen Cortisol oder 3 Tage IV Methylprednisolon 500 mg/d, dann monatlich für 3 Monate, dann MTX mit 10 mg/Woche erhöht auf 20 mg/Woche für 6 Monate oder Start mit 15-20 mg/Woche MTX mit Prednison (initial 20 mg/d, dann reduziert) oder 15-20 mg/Woche MTX \pm 1 mg/kg/d oral Prednisolon oder Start mit 10-25 mg MTX \pm Corticosteroid oder 5-10 mg/Woche MTX und 0.5 mg/kg/d Prednisolon reduziert oder Start 12.5-25 mg/Woche, mit 3 d einer high-pulse IV 500 mg Methylprednisolon oder 3 Zyklen von 500 mg/d Methylprednisolon für 3 d, mit 1-Monatsintervallen, dann MTX 10 mg/Woche mit oralem Prednisolon 15 mg/d für 1 Jahr oder Start 15-25 mg/Woche mit oralen Corticosteroiden, 19 Kombinationstherapie vs 14 MTX alleine oder Start 15-25 mg/Woche MTX plus low dose Corticosteroid (16 Kombination vs 6 MTX alleine).

Über alle Studien hinweg mit Kindern und Erwachsenen wurde ein komplettes Antworten auf die MTX-Therapie von 35.8% (95% CI 25.0%-48.3%) errechnet.

Bezogen nur auf Erwachsene betrug der Anteil der Patienten mit einer kompletten Antwort auf die Therapie 44.7% (95% CI 32.9%-57.1%), bei Kindern lag dieser Anteil bei 11.6% (95% CI 5.1%-24.5%)

Beim Vergleich der Kombination MTX plus Corticosteroide versus stand-alone MTX-Therapie zeigen die Ergebnisse eine Überlegenheit in der Wirksamkeit für die Kombinationstherapie (OR 2.73, 95% CI 1.19-6.27). Die durchschnittliche Zeitdauer von einem diffusen Nachwachsen bis zum vollständigen Nachwachsen lag zwischen 3,1 Monaten (95% CI 2,3 - 4,0) und 9,9 Monaten (95% CI 6.0-13.8).

Über alle Studien hinweg mit Kindern und Erwachsenen lag die Rate des Wiederauftretens des Haarausfalls bei 47.7% (95% CI 35.2%-60.5%), 52.0% (95% CI 37.5%-66.2%) bei den Erwachsenen und 31.7% (95% CI 16.3%-52.6%) bei den Kindern.

Über alle Studien hinweg mit Kindern und Erwachsenen lag die Rate der Komplikationen bei 22.1% (95% CI 14.8%-31.7%), 24.2% (95% CI 15.2%-36.4%) bei den Erwachsenen und 14.5% (95% CI 6.6%-28.9%) bei den Kindern.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von MTX waren hämatologischer und hepatischer Natur (94).

Egeberg, A., et al. (2023). "Treatments for Moderate-to-Severe Alopecia Areata: A Systematic Narrative Review." Dermatology and Therapy **13(12)**: 2951-2991.

Egeberg et al. 2023 (Amstar 7,5 von 13) konnten für ihre systematische narrative Übersichtsarbeit ein RCT ermitteln, das ihren Einschlusskriterien entsprach. In dem RCT randomisierten die Autoren 36 Patienten mit einer schweren AA in drei Behandlungsgruppen: Orales Methotrexat, orale Betamethason-Pulstherapie oder eine Kombination aus beiden. Im 6. Monat (Ende der Behandlung) betrug der mittlere SALT-Score 78 % für Methotrexat, 63 % für Betamethason und 62 % für die Kombination; der mittlere SALT-Score blieb 3 Monate nach Abschluss der Methotrexat-Behandlung unverändert. Gruppenübergreifende Vergleiche waren statistisch nicht signifikant, und kein Patient erreichte ein vollständiges Nachwachsen der Kopfhaare (66).

Die systematische Übersichtsarbeit von van Huizen et al. 2022 (Amstar 8.5 von 13) schließt 14 Studien ein: es wurden keine RCTs gefunden, eingeschlossen wurden sieben retrospektive Fallserien und vier Fallserien, die nur Kinder einschlossen in der Zeit von 2006-2019 mit insgesamt 285 Patienten. Die Dosierung von MTX reichte von 0,2 mg/kg täglich bis 37,5mg wöchentlich. Bei Kindern wurde MTX in der Regel nach dem Körpergewicht verordnet: mg/kg oder mg/m². Die maximal berichtete Behandlungsdauer lag bei 132 Monaten, die meisten Studienpatienten wurden für eine durchschnittliche Dauer von <24 Monaten behandelt. In allen Fallserien wuchs bei etwa der Hälfte der Patienten das Haar um mindestens 50 % nach. In den Fallserien, die über ein 100%iges Nachwachsen der Haare berichteten, wurde die MTX-Behandlung mit mindestens einem topischen oder systemischen Kortikosteroid kombiniert. Rückfälle waren häufig nicht vorhanden, aber in den Studien, die darüber berichtet haben, reichten sie von 1 bis 104 Wochen (Zeit bis zur Wirkung) und von 2,5 bis 121 Monaten (mittlere Dauer der Krankheitsremission).

Die meisten Studien berichteten über unerwünschte Ereignisse und einige Studien auch über schwere unerwünschte Ereignisse. Die am häufigsten unerwünschten Ereignisse betrafen Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall sowie eine Erhöhung der Leberenzyme.

Folgende schwere unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien berichtet: eine schwere Pyelonephritis, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte, eine viral bedingte Asthmaexazerbation, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte, bullöser Impetigo, Engegefühl in der Brust/Heiserkeit, Krankenhausaufenthalt wegen einer in der Gemeinschaft erworbenen Lungenentzündung, Post-Streptokokken-Glomerulonephritis, Cholera, Exazerbationen von Alzheimer, Myokardinfarkt, Atemprobleme, Krankenhausaufenthalt aus sozialen Gründen nach Trauma, Krankenhausaufenthalt wegen psychiatrischer Komorbidität, Follikulitis, Herpesrezidive, sechs Todesfälle (einer MTX-bedingt aufgrund einer Atemwegsinfektion im Rahmen einer MTX-bedingten Panzytopenie, andere unbekannt), Herpes-Enzephalitis, Panzytopenie, Urothelkarzinom, Dermohypodermatitis, Paronychie, Erhöhung der Leberenzyme, Dehydratation/Gastroenteritis, Tod durch Bronchopneumonie, Leukopenie, die einen Krankenhausaufenthalt erfordert, Nierenkrise, plötzlicher Tod, zerebrovaskulärer Schlaganfall und instabile Angina. Insgesamt wurden 17 schwere unerwünschte Ereignisse mit unbekanntem Ursprung registriert (122).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Zusammenfassung der Einzelstudien (eine Studie Erwachsene, die nicht in den oben genannten Systematischen Übersichtsarbeiten enthalten waren)

Erwachsene

In zwei RCT wird die systemische Gabe von Kortikosteroide mit der Gabe von MTX alleine oder in Kombination verglichen. In beiden Studien waren insgesamt 135 Patienten mit einer AU oder AT eingeschlossen. Die Behandlungsregime waren unterschiedlich (120, 121):

Gruppe A wurde mit einer oralen **Betamethason-Pulstherapie** in Form von 0,5-mg-Tabletten (Iran Hormone Company, Iran) in einer Dosierung von 1 mg dreimal täglich an einem Tag in der Woche samstags behandelt, wobei freitags ein entsprechendes Placebo mit Methotrexat eingenommen wurde. Diese Behandlung wurde **sechs Monate** lang einmal pro Woche durchgeführt. Gruppe B wurde sechs Monate lang mit wöchentlich 15 mg Methotrexat in Form von 2,5-mg-Tabletten (Ebetrex, Firma EBEWE, Österreich) in einer Dosierung von 5 mg dreimal täglich an einem Tag in der Woche freitags behandelt, wobei samstags ein entsprechendes Placebo mit Betamethason eingenommen wurde (120).

Die zweite Studie war zwei-phasig angelegt: die Anfangsphase ging über 6 Monate: Gr. 1: orales Methotrexat in einer wöchentlichen Dosis von 20 oder 25 mg je nach Gewicht des Patienten, Gr. 2: Placebo von Methotrexat Phase II nach 6 Monaten: Patienten, die im Monat 6 ein Nachwachsen der Haare von mehr als 25 % erreichten, setzten ihre Anfangsbehandlung in der gleichen Dosierung bis zum Ende der Studie im Monat 12 fort. Patienten, die in Monat 6 kein Nachwachsen der Haare oder ein Nachwachsen von weniger als 25 % aufwiesen, wurden erneut randomisiert und erhielten entweder Methotrexat (in derselben Dosierung wie in der Anfangsphase) in Kombination mit oralem Prednison (20 mg/d für 3 Monate, dann 15 mg/d für 3 Monate) oder Methotrexat plus ein Placebo von Prednison von Monat 6 bis zum Ende der Studie in Monat 12 (121).

In beiden Studien war die Kombinationstherapie von MTX plus oralem Kortison den jeweiligen Monotherapien überlegen. Die Kombinationstherapiegruppe erreichte einen durchschnittlichen SALT-Score von 57% im Vergleich zu 74% bzw. 77% in den Monotherapiegruppen (120). 31% der Patienten mit der Kombinationstherapie hatten nach 12 Monaten ein vollständiges Nachwachsen der Haare. 60% der Patienten mit der Kombinationstherapie erreichten ein Nachwachsen der Haare ohne weitere Differenzierung des Nachwachsens (121).

Bei keinem Patienten in der Studie von Asilian et al. 2021 traten ernsthafte Komplikationen auf, die zum Abbruch der Behandlung oder zum Ausschluss aus der Studie führten. Nur ein Patient in der Methotrexat-Gruppe und ein weiterer Patient in der Gruppe, die Betamethason und Methotrexat erhielten, zeigten gastrointestinale Symptome, die alle durch die tägliche Einnahme von Folsäure behandelt werden konnten.

Bei 45 Patienten in der Studie von Joly et al. 2023 wurden insgesamt 103 unerwünschte Ereignisse (UE) des Grades 1 bis 2 registriert. Während der Studie traten keine schwerwiegenden behandlungsbedingten UE auf. Zwei Patienten in der Methotrexat-Gruppe brachen die Studie wegen Müdigkeit und Übelkeit ab. Die wichtigsten unerwünschten Wirkungen in der Methotrexat-Gruppe waren Müdigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen und gutartige Infektionen. Ein Patient in der Methotrexat-Gruppe hatte eine vorübergehende Lymphopenie (980/ μ L; zur Umrechnung in $\times 10^9$ /L mit 0,001 multiplizieren), und 6 Patienten hatten eine vorübergehende Erhöhung der Leberenzyme (3 Patienten in der Methotrexat-Gruppe allein und 3 in der Methotrexat-plus-Prednison-Gruppe). Diese

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Blutanomalien bildeten sich spontan zurück, ohne dass die Behandlung abgesetzt werden musste (121).

Asilian A, Fatemi F, Ganjei Z, Siadat AH, Mohaghegh F, Siavash M. Oral Pulse Betamethasone, Methotrexate, and Combination Therapy to Treat Severe Alopecia Areata: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2021;20(1):267-73.

RoB: Low risk

Joly P, Lafon A, Houivet E, Donnadiou N, Richard MA, Dupuy A, et al. Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 2023;159(4):403-10.

RoB: Low risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die systemische Gabe von Cyclosporin A?

Durch die Updatesuche vom 09.04.2024 wurde die systematische Übersichtsarbeit von Egeberg et al. 2023 identifiziert, sie enthielt jedoch keine aktuelleren Studien im Vergleich zu den in der Primärsuche identifizierten Studien.

Die Suche zur Schlüsselfrage ergab keine Treffer für eine Metaanalyse.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Waskiel-Burnat et al. 2021 (Amstar 1 von 13) wurden Daten von 32 Kindern aus drei Beobachtungsstudien aus den Jahren 1996 bis 2013 eingeschlossen. Cyclosporin (100-200 mg/Tag oder 5-7,5 mg/kg/Tag) wurde als wirksame Behandlungsoption bei Kindern mit Alopecia areata in Monotherapie oder in Kombination mit systemischen Glukokortikosteroiden oder PUVA-Therapie beschrieben, wobei keine Nebenwirkungen von Cyclosporin bei Kindern mit Alopecia areata beschrieben wurden. Die Ansprechrate lag bei 83% bei der Monotherapie (n=5/6); die globale Ansprechrate aus allen drei Studien lag bei 59% (n=19/32); die Rückfallrate der Monotherapie lag bei 100% (n=5/5) (46).

Einzelstudien, die nicht in den Übersichtsarbeiten enthalten waren

In einem australischen Doppel-Blind-RCT mit 36 Teilnehmenden mit einer moderaten bis schweren Form der AA bei einem durchschnittlichen Alter von 41 Jahren (SD 14,5) und einem Anteil von 80,6% Frauen lag der Ausgangswert des SALT-Scores bei 79,4%. Die Teilnehmenden in der Interventionsgruppe erhielten über drei Monate Cyclosporine (4 mg/kg/d) im Vergleich zu einer Placebobehandlung. Eine Veränderung des SALT-Scores von 14,8% in der Cyclosporin-Gruppe vs 2,3% in der Placebogruppe (p = 0,23) im Vergleich zum Ausgangswert wurde nach drei Monaten erreicht. Im Detail erreichten in der Cyclosporine Gruppe n= 5 (31,3%) der Teilnehmenden eine 50%ige Reduktion im SALT-Score nach drei Monaten im Vergleich zu n=1 (6,3%) in der Placebogruppe, das Ergebnis war allerdings statistisch nicht signifikant (p = 0,07). Eine 100% Verbesserung des SALT- Scores nach drei Monaten erreichte n=1 (6,3%) in der Cyclosporin-Gruppe im Vergleich zu keinem TN in der Placebogruppe, das Ergebnis war allerdings statistisch nicht signifikant (p = 0,31).

Anteil der Teilnehmer, die eine Verbesserung von mindestens 1 Stufe in den Bewertungsskalen für Wimpern und Augenbrauen erreichen:

Cyclosporin-Gruppe: Drei TN erreichten nach 3 Monaten eine Verbesserung der Wimpernbeurteilungsskala um 1 Stufe im Vergleich zu keinem der TN in der Placebo-Gruppe (18,8% vs. 0,0% (p = 0.07).

In der Cyclosporin-Gruppe erreichten n =5 TN nach 3 Monaten eine Verbesserung der Augenbrauen-Bewertungsskala um 1 Grad, im Vergleich zu niemandem in der Placebo-Gruppe (31,3% vs. 0,0%).

Lebensqualität:

Die Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Cyclosporin- und der Placebogruppe bei den Veränderungen der Lebensqualität nach 3 Monaten gegenüber dem Ausgangswert. Teilnehmer, die Cyclosporin erhielten, hatten im Durchschnitt eine größere Verbesserung bei allen QOL-Messungen.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

83 % der Teilnehmer berichteten über insgesamt 47 unerwünschte Ereignisse während der Studie, wobei die häufigsten Beschwerden Kopfschmerzen (n = 11) und Hirsutismus (n = 9) waren - keine ernsthaften unerwünschten Ereignisse wurden registriert (123).

Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019b;81(3):694-701.

RoB some concerns

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die systemische Gabe von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) α -Inhibitoren?

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage wurde weder eine Metaanalyse noch eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert. Das narrative Review von Hong et al. 2021 wurde eingeschlossen, weil die Autoren eine systematische Suche durchgeführt haben, allerdings nur in einer Datenbank. Es erfolgte keine AMSTAR-Bewertung.

In der narrativen Übersichtsarbeit wurden drei Studien identifiziert, eine prospektive open-label-Studie und zwei Fallberichte. In der prospektiven Studie wurden 17 Patienten mit moderater und schwerer Form der AA 24 Wochen mit Etanercept behandelt. Keiner der eingeschlossenen Patienten hatte eine Verbesserung im Salt-Sore von mehr als 10%, einige Patienten erlebten eine Verschlechterung der Erkrankung. Als unerwünschte Ereignisse traten Infektionen an Einstichstellen auf, Fatigue und Infektionen der oberen Atemwege (124).

Die open-label-Studie in der Übersichtsarbeit ist die Fallserie von Strober et al. 2005 (125). Die Autoren beschreiben, dass nach einer kontinuierlichen Behandlung mit 50 mg Etanercept, das zweimal wöchentlich subkutan verabreicht wurde, über einen Zeitraum von 8 bis 24 Wochen, sich bei keinem der behandelten Probanden ein signifikantes Nachwachsen der Haare zeigte. Auf Grundlage dieser Ergebnisse, so schlussfolgern die Autoren, scheint Etanercept bei der Behandlung von Probanden mit therapieresistenter, mittelschwerer bis schwerer Alopecia areata, Alopecia totalis oder Alopecia universalis unwirksam zu sein.

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die systemische Gabe von weiteren monoklonalen Antikörpern (z.B. insbes. Dupilumab, IL17, IL23)?

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage wurde keine Metaanalyse identifiziert.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Olbrich et al. 2023 (Amstar 2,5 von 13) wurden 28 Studien von 2018-2023 eingeschlossen, davon 1 RCT mit 60 Patienten, 6 Fallserien mit 45 Patienten und 21 Fallberichte mit 21 Patienten. In dem RCT wurde Dupilumab 300 mg sc. vs. Placebo getestet, in den Fallserien Dupilumab mit der Dosierung zwischen 300mg und 600 mg s.c., teilweise noch 300 mg q2w und in den Fallberichten Dupilumab 200 mg s.c. q2w. In Woche 48 erreichten 32.5% der Dupilumap-Gruppe einen SALT-Score von 30 im Vergleich zu 20 in der Placebo-Gruppe ($p = 0,067$). In Woche 48 erreichten 22.5% der Dupilumap-Gruppe einen SALT-Score von 50 im Vergleich zu 15% in der Placebo-Gruppe ($p = 0,02$). In den Fallberichten waren die Ergebnisse sehr heterogen, sie umfassten kein Nachwachsen der Haare bis zum kompletten Nachwachsen nach vier Monaten (98).

Ein Phase-2-RCT, das Dupilumab bei moderater bis schwerer AA testet, ist zur Zeit bei [clinical trials.gov](https://clinicaltrials.gov) angemeldet. Einschlusskriterium ist, dass die Patienten einen atopischen Hintergrund haben und/oder hohe IgE-Werte. Das Ende der Studie wird bis 12/25 angestrebt.

Für Dupilumab werden leichte oder leichte bis mittelschwere Ereignisse berichtet:

Infektionen der oberen Atemwege (5,0 % [2/40]), (7,5 % [3/40]), Reaktionen an der Injektionsstelle (5 % [2/40]), gastrointestinale Symptome (2,5 % [1/40]), andere orthopädische Verletzungen/Verfahren (5 % [2/40]), eosinophile Dermatitis (2,5 % [1/40]) und Müdigkeit (2,5 % [1/40]) (98).

Gupta et al. 2023 (Amstar 2,5 von 13) schlossen in ihre Übersichtarbeit ein RCT ein, das Secukinumab (antagonist of interleukin-17A (IL-17A)) untersucht. In dem eingeschlossenen Doppel-Blind RCT von Guttman-Yassky et al. mit 11 Patienten erhielten sieben Patienten im Secukinumabarm ($n = 7$) subcutane Injektionen von jeweils 300 mg in Woche 0, 1, 2, 3, 4, dann alle vier Wochen bis zur Woche 20. Die Vergleichsgruppe erhielt in den entsprechenden Wochen subcutane Injektionen mit Placebo. Keiner der Teilnehmenden erreichte eine SALT-Score von 50 nach 24 Wochen, weder im Secukinumab Arm noch im Placebo Arm. Bei einem Patienten in der Secukinumab-Gruppe kam es außerdem zu einer Verschlimmerung der AA. In der klinischen Studien für AA mit 11 Patienten wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet, die auf die Verabreichung von Secukinumab zurückgeführt werden konnten (97).

Gupta et al. 2023 schlossen in ihre Übersichtarbeit ein RCT ein, das Aldesleukin (recombinant interleukin- 2 (IL-2)) untersucht. In der nicht verblindeten klinischen Studie von le Duff et al. wurde im Aldesleukin arm ($n = 21$) folgendes Therapieschema getestet:

Cycle 1: 1.5 million IU/day sc. Injektionen für fünf Tage, gefolgt von 16 Tagen „washout Phase“.

Cycle 2–4: 3 million IU/day sc. Injektionen für fünf Tage, gefolgt von 16 Tagen „washout Phase per cycle

Im Placebo arm ($n = 22$) erhielten die Patienten vier Zyklen mit sc. Injektion von Kochsalzlösung für jeweils 5 Tage, inklusive 16 Tage washout Phase in jedem Zyklus.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Eine Verbesserung im SALT-Score von 50 % (SALT 50) erreichten in der Aldesleukingruppe 14,3% der Teilnehmenden im Vergleich zu 9,1% in der Placebogruppe (97).

In der Aldesleukin-Studie mit 43 AA-Patienten sind folgende unerwünschte Ereignisse aufgetreten: Grippe-ähnliche Symptome (66,7 % [14/21]), Eosinophilie (38,1 % [8/21]), Reaktionen an der Injektionsstelle (71,4% [15/21]), Asthenie (61,9% [13/21]), erhöhte Leberenzyme (33,3% [7/21]), Verdauungssymptome (42,9% [9/21]), Infektionen der oberen Atemwege (38,1% [8/21]) und Kopfschmerzen (47,6% [10/21]) (97).

Waskiel-Burnat et al. 2021 (Amstar 1 von 13) schlossen in ihrer Übersichtsarbeit einen Fallbericht mit einem Kind ein, das mit Dupilumab behandelt wurde. In einem Fallbericht wurde das komplette Nachwachsen von Haaren bei einem Kind mit atopischer Dermatitis und gleichzeitig bestehender Alopecia areata nach einer Therapie mit Dupilumab (300 mg s.c.) beschrieben. Waskiel-Burnat A et al. schlossen in ihrer Übersichtsarbeit eine Fallserie mit drei Kindern ein, die mit Ustekinumab behandelt wurden. In der Fallserie zeigte sich bei drei Kindern mit Alopecia areata ein komplettes Nachwachsen der Haare und keine Nebenwirkungen nach einer Ustekinumab-Therapie (90 mg i.m.) (46). In der Übersichtsarbeit wurde ein Fallbericht über ein Kind mit AA eingeschlossen, bei dem die Haare nach einer Efalizumab-Therapie bei atopischer Dermatitis komplett nachwachsen.

Adverse events/unerwünschte Ereignisse wurden in der Übersichtsarbeit für keines der drei Präparate beschrieben (46).

Einzel RCT, die nicht in den Übersichtsarbeiten enthalten waren:

In einem amerikanischen RCT von Price et al. 2008 mit 62 Patienten (82,3% Frauen) mit einer aktiven moderaten bis schweren Form der AA im Alter zwischen 18 und 59 Jahren (Durchschnittsalter 35,7 (SD 10,9)) wurde den Teilnehmenden eine anfängliche Konditionierungsdosis von subkutanem Efalizumab 0,5 mg/kg zu Beginn der Behandlung verabreicht. Danach erhielten sie wöchentlich 1,0 mg/kg. An die Doppelblindphase (DB) schloss sich unmittelbar eine offene Behandlungsphase (OL) an, in der alle Patienten in Woche 1 subkutanem Efalizumab 0,5 mg/kg erhielten, gefolgt von subkutanem Efalizumab 1,0 mg/kg einmal wöchentlich über die nächsten 11 Wochen. Eine abschließende Visite fand 12 Wochen nach der letzten Dosis statt. In der Placebo-Efalizumab-Gruppe (n=25) erreichte 1 Patient eine SALT-Score von 75% oder mehr, 2 Patienten erreichten einen SALT-Score von 50% bis 75% und 3 Patienten erreichten einen SALT-Score von 25% bis 50% in Woche 24. Alle anderen Patienten erreichten einen SALT-Score von weniger als 25%. Von den 37 Patienten, die über 24 Wochen Efalizumab erhielten, erreichten 2 Patienten einen SALT-Score von mehr als 75% und einer einen SALT-Score zwischen 50 und 75%. Alle anderen Patienten erreichten einen SALT-Score von weniger als 25%. Die Ergebnisse des Vergleichs der Gruppen waren statistisch nicht signifikant (126).

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in allen Behandlungsgruppen waren Kopfschmerzen, Fieber, Infektionen, Übelkeit, Hautausschlag, Myalgie und Pharyngitis. Mit Ausnahme von Kopfschmerzen während der Doppel-Blind-Periode gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen den Efalizumab- und Placebo-Behandlungsgruppen.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Price VH, Hordinsky MK, Olsen EA, Roberts JL, Siegfried EC, Rafal ES, et al. Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(3):395-402.

RoB high risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die systemische Gabe von Azathioprin?

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage wurde keine Metaanalyse identifiziert.

Systematische Übersichtsarbeiten

Systemisches Azathioprin:

In die systematische Übersichtsarbeit von Waskiel-Burnat et al. 2021 Amstar 1 von 1 wurden Daten von zwei Studien mit insgesamt vier Kindern eingeschlossen. Azathioprin (100 mg/Tag) in Kombination mit Methotrexat oder Anthralin hat sich bei den untersuchten Kindern mit Alopecia areata als wirksam erwiesen. Bei Kindern mit Alopecia areata, die mit Azathioprin behandelt wurden, wurden keine Nebenwirkungen oder Rückfälle berichtet. Drei von Kindern (75%) sprachen auf die Therapie an, wobei aus der Übersichtsarbeit nicht deutlich wurde, wie ausgeprägt das Ansprechen war (46).

Zusammenfassung der zwei Einzel-RCT (Erwachsene)

Zwei RCT mit insgesamt 80 Patienten mit einer milden Form der AA oder einer schweren Form der AA untersuchten die Wirksamkeit von Azathioprin. Die Teilnehmer hatten ein durchschnittliches Alter von 25 bzw. 32 Jahren in den jeweiligen Studien. Getestet wurden 300 mg Azathioprin (WAP) einmal wöchentlich für mindestens 4 Monate bzw. Azathioprin oral (1–2 mg/kg/ Tag) für 3-6 Monate. Die Behandlung in dieser Studie wurde nach vollständiger Remission 3-6 Monate lang fortgesetzt, um das Risiko eines Rückfalls zu minimieren. Während dieser Zeit wurde die Dosis schrittweise reduziert (127, 128). Die Vergleiche in den eingeschlossenen Studien wurden gegenüber Betamethason oder Mesalazine durchgeführt. Dabei zeigte sich eine Überlegenheit der Betamethason-Therapie im Vergleich zur Azathioprin-Therapie bezogen auf den Endpunkt des SALT-Scores 50 nach 4 Monaten. In der WAP-Gruppe erreichten 40% (n=8) einen SALT-Score von 50% nach vier Monaten im Vergleich zu 61,9% (n=13) in der Betamethasongruppe. Ein komplettes Nachwachsen der Haare erreichten nach 4 Monaten Behandlung 33% (n=7) in der Betamethason-Gruppe im Vergleich zu niemandem in der WAP-Gruppe. Nach neun Monaten im Follow-Up erreichten ein komplettes Nachwachsen der Haare 50% (n=10) in der WAP-Gruppe im Vergleich zu 62% (n=13) in der Betamethasongruppe. In beiden Gruppen kam es zu je einem Rückfall im Follow-Up Zeitraum nach einem vollständigen Nachwachsen der Haare. Beim Vergleich zwischen Azathioprin und Mesalazine zeigte sich keine Überlegenheit einer Behandlungsoption. Die durchschnittliche Verbesserung im SALT-Score betrug in der Azathioprin-Gruppe 48.47 ± 17.41 Punkte im Vergleich zu 50.20 ± 10.8 in der Mesalazine-Gruppe.

Adverse events/unerwünschte Ereignisse

In der Studie von Gupta et al. 2019 entwickelten n=16 (76,2%) in der Betamethason-Gruppe und (n=21) in der WAP-Gruppe Gesichtsschwellung/Mondgesicht, 7 hatten eine Gewichtszunahme, 5 jeweils eine Refluxgastritis und Steroidakne, 2 hatten Striaedistensae und 1 Patient hatte eine dermatophytische Infektion, wohingegen bei 7 (35%) Patienten in der WAP-Gruppe (n=20) eine vorübergehende Übelkeit beobachtet wurde, die nach den ersten 1-2 Dosen einen Tag lang anhielt. In beiden Gruppen wurden keine signifikanten Veränderungen der biochemischen Parameter festgestellt (127).

In der Studie von Mahgoob et al. 2022 hatten n=4 Patienten (26,66 %) in der Azathioprin-Gruppe Durchfall, Übelkeit und Magenschmerzen; außerdem hatten zwei von ihnen Kopfschmerzen und einer

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

von ihnen eine Anämie, aber die Nebenwirkungen waren leicht, erträglich und machten einen Abbruch der Behandlung nicht erforderlich. Drei Patienten (20 %) in der Melasazine-Gruppe hatten Übelkeit und Magenschmerzen; außerdem hatten zwei von ihnen Schläfrigkeit und einer von ihnen eine Hypoglykämie, aber die Nebenwirkungen waren leicht, erträglich und machten einen Abbruch der Behandlung nicht erforderlich (128).

Gupta P, Verma K, Khandpur S, Bhari N. Weekly azathioprine pulse versus betamethasone oral mini-pulse in the treatment of moderate-to-severe alopecia areata. *Indian journal of dermatology*. 2019;64(4):292-8.

RoB: Some concerns

Mahgoob RAS, Elgamal EE, Elshahat OM, Almetwaly SA. Comparative study between the efficacies of azathioprine and mesalazine in the treatment of severe alopecia areata. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(8):3444-50.

RoB: Some concerns

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die UV-Therapie (UVA, UVB, Creme/Turban-PUVA?)

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage wurde keine Metaanalyse in der Suche identifiziert.

PUVA

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der systematischen Übersichtsarbeit von Waskiel-Burnat et al. 2021 (Amstar 1 von 13) vorgestellt: Zur PUVA-Therapie liegen aus einer Fallserie Ergebnisse von 15 Patienten vor. Die konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit Alopecia subtotalis (mindestens 70 % des Kopfharausfalls), totalis und universalis wurden in der kleinen Fallserie mit der sogenannten Turban-PUVA behandelt. Die Altersverteilung reichte von 14 bis 45 Jahre, die meisten der Patienten waren Jugendliche und junge Erwachsene. Die Patienten wurden gebeten, 1 ml 8-Methoxypsoralen-Lösung in zwei Liter Wasser zu mischen. Ein Baumwollhandtuch wurde in die vorbereitete Lösung getaucht und eingeweicht. Dann wurde es wie ein Turban um den Kopf des Patienten gewickelt. Nach 30 Minuten wurde der Patient zwei Stunden lang dem Sonnenlicht ausgesetzt. Der mittlere SALT-Score vor der Behandlung lag bei 75.36 ± 19.10 , nach der Behandlung lag er bei 44.41 ± 33.88 , der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0.0002$). In 86 % (6/7) der Fälle wurde ein teilweises Nachwachsen der Haare beobachtet. Zwei Patienten wiesen kleine Flecken eines AA-Rezidivs auf, die mit intraläsionalen Kortikosteroiden behandelt wurden und gut ansprachen.

Die bei Kindern mit Alopecia areata beobachteten Nebenwirkungen der PUVA waren Juckreiz, Reizung, Schuppung und Hyperpigmentierung (46).

Lai et al. 2019a (Amstar 7 von 13) berichten in ihrer Übersichtsarbeit über ein RCT aus 1991 (Tosti et al.), in dem bei $n=8$ Patienten eine Photochemotherapie (PUVA) 3x pro Woche über einen Zeitraum von neun Monaten getestet wurde. Keiner der eingeschlossenen acht Patienten hatte ein Nachwachsen der Haare (118).

In dem Cochrane Review von Delamere et al. von 2008 (Amstar 9,5 von 13) ist das oben genannte RCT von Tosti et al. auch eingeschlossen, gleiches Fazit: Keiner der eingeschlossenen acht Patienten hatte ein Nachwachsen der Haare (45).

UVA-Phototherapie

Herz-Ruelas et al. 2017 untersuchten 22 Patienten mit einer AA, die bisher auf keine Therapie angesprochen haben mit einer Dosis-eskalierenden UVA-Phototherapie: niedrige Dosis von 30 J/cm^2 für 25 Sitzungen. Wenn nach diesem Zeitraum das Haarwachstum $<75\%$ betrug, wurde die Dosis auf 60 J/cm^2 erhöht. Wenn die Haarverbesserung $<75\%$ blieb, wurden weitere 25 Sitzungen mit einer Dosis von 120 J/cm^2 angezeigt. Die Behandlung wurde drei- bis fünfmal pro Woche durchgeführt, sodass innerhalb von 6 Monaten insgesamt 75 Sitzungen absolviert wurden. Die Kontrollgruppe wurde mit 30 J/cm^2 mit 75 Sitzungen behandelt. Nach einer Follow-Up-Zeit von 6 Monaten wurden die folgenden absoluten Differenzen in der SALT-Scores berichtet: $30 \text{ J/cm}^2 \quad -1.09 \pm 4,02 \quad p=0,21$; $60 \text{ J/cm}^2 \quad -2.6$

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

$\pm 5,05$ $p=0,02$; 120 J/cm^2 $-1,42 \pm 3,73$ $p=0,08$. Die Reduzierung des SALT-Scores wurde am deutlichsten in der Gruppe mit 60 J/cm^2 erreicht, in den beiden Vergleichsgruppen fiel die Reduzierung geringer aus.

Bei allen Patienten wurde eine leichte Xerose beobachtet. Bei $n=6$ (28,6 %) kam es während der Behandlung mit einer Dosis von 120 J/cm^2 zu einer vorübergehenden leichten Hyperpigmentierung der behandelten Bereiche (105).

Herz-Ruelas ME, Gomez-Flores M, Miranda-Maldonado I, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Escalating dosimetry of UVA-1 in the treatment of alopecia areata. International journal of dermatology. 2017;56(6):653-9.

RoB high risk

Schlüsselfrage

Wie wirksam und sicher ist die Behandlung mit einem systemischen JAK-Inhibitor?

Das Cochrane Review inkl. Metaanalyse von Mateos-Haro et al. 2023 (Amstar 15,5 von 16) berichtet die beiden Endpunkte "Oral small molecule inhibitors vs placebo, Short-term hair regrowth > 75% (Zeitpunkt 24. Woche) und Long-term hair regrowth > 75% (Zeitpunkt 36. Woche) (58). Die Autoren berechnen ein Risk Ratio RR: 7.54 [95% CI 3.90, 14.58], und belegen damit die Überlegenheit der "oral small molecule inhibitors" (Jak-Inhibitoren, in dem Fall *oral baricitinib 2 mg und oral baricitinib 4 mg*) gegenüber Placebo zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn. Die Metaanalyse basiert auf Daten aus zwei Studien (King et al. 2022a, King et al. 2022b) mit insgesamt 1200 Patienten. Für den Zeitpunkt 36 Wochen nach Therapiebeginn berichten sie ein Risk Ratio RR: 8.49 [95% CI 4.70, 15.34], was ebenfalls die Überlegenheit der JAK-Inhibitoren gegenüber Placebo belegt. Diese Analyse basiert ebenfalls auf den Studiendaten von King et al. 2022a und King et al. 2022b.

In die Metaanalyse von Mao et al. 2023 (Amstar 7 von 16) haben die Autoren insgesamt 32 Studien aus den Jahren 2016-2022 eingeschlossen, davon sechs RCT und 26 Fallserien oder Fallberichte (129). In den klinischen Studien waren es insgesamt 1455 Patienten und in den Fallserien, -berichten waren es 563 Patienten. Die Typen der AA waren nicht immer berichtet, es waren auch Patienten mit einer AU oder AT eingeschlossen.

Die folgenden oralen JAK-Inhibitoren wurden untersucht:

- Baricitinib (2mg, 4mg QD)
 - Ritlecitinib (200mg QD)
 - ATI-501 (400-800mg BID)
 - Tofacitinib (2,5mg bis 15 mg QD)
 - Ruxolitinib (10mg bis 25mg BID)
- QD=once a day, BID=twice a day

Die Dauer der Behandlung reichte von 2 Wochen bis 39 Monate, abhängig von Dosis, je niedriger desto länger. In die Metaanalyse wurden die Ergebnisse von fünf der eingeschlossenen sechs RCT eingeschlossen (King et al. 2021a, King et al. 2021b, King et al. 2022a, King et al. 2022b, Guttman-Yassky et al. 2021a, Guttman-Yassky et al. 2021b, Gold et al. 2020a, Gold et al. 2020b, Gold et al. 2020c, King et al. 2021c, King et al. 2021d). Die gepoolten Ergebnisse der Metaanalyse zeigen, dass mit der Therapie der JAK-Inhibitoren eine um das Fünffache erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung des SALT-Scores (Salt₅₀) erzielt wurde (OR 5.08 (95% CI, 3.49-7.38) im Vergleich zur Placebo-Behandlung. Für eine Verbesserung im SALT-Score (Salt₉₀) lag die Wahrscheinlichkeit noch höher (OR 7.40 (95% CI, 4.34-12.67)). Die gewichtete mittlere Differenz in der Veränderung des SALT-Scores nach der Behandlung mit einem JAK-Inhibitor im Vergleich zu Placebo lag bei 5.55 (95% CI 2.60-8.50) (129).

In den Beobachtungsstudien zeigte sich ebenfalls eine Verbesserung im SALT-Score nach der JAK-Behandlung im Vergleich zu Placebo-Therapie: der mittlere gewichtete SALT-Score zeigte eine Reduzierung von -2.18 Punkten (95% CI -3.12 to -1.23) im Vergleich zu Baseline-Daten. Die Wahrscheinlichkeiten für eine Verbesserung (Salt₅₀) lag bei 54% (0.54% ([95% CI 0.46-0.63]), für eine noch deutlichere Verbesserung (Salt₉₀) bei 33% (0.33% (95% CI 0.24- 0.42])). Die Heterogenität der Ergebnisse der RCT war gering (I² = 0.0%), bei den Beobachtungsstudien hoch: I² = 75.7%, und I² = 71.1%). Der Test auf einen möglichen Publikationsbias zeigte, dass kein Publikationsbias für RCTs (p=0.961, >0.05) und für die Beobachtungsstudien vorlag (p=0.652, >0.05) (129).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Nicht alle eingeschlossenen Studien berichten über unerwünschte Ereignisse: von den 1508 Patienten, die an 20 Studien teilnahmen, wurden in 921 bzw. etwa 61,1 % der Fälle unerwünschte Wirkungen registriert. Von 1776 Patienten in 27 Studien entwickelten nur 31 oder etwa 1,7 % schwerwiegende unerwünschte Wirkungen. 30 Patienten brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Wirkungen ab. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Infektionen, abnormale Laborwerte, neurologischer Symptome, gastrointestinale Reaktionen und Hautsymptome. Während des Zeitraums der Studien traten keine Fälle von Malignität oder Tuberkulose auf (129).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Sedeh et al. 2023 (Amstar 3,5 von 16) wurden 37 Studien (n= 7 randomized trials, n= 5 non-randomized trials, n= 4 retrospective studies, n= 21 caseseries) aus 2016-2022 eingeschlossen.

Die fünf eingeschlossenen RCT in der Metaanalyse sind:

- a. King B, Mesinkovska N, Mirmirani P, Bruce S, Kempers S, Guttman-Yassky E, et al. Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective Janus Kinase inhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87: 306–313.
- b. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med* 2022; 386: 1687–1699.
- c. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Diaz A, Zhang N, Del Duca E, Estrada Y, et al. Ritlecitinib and brepocitinib demonstrate significant improvement in scalp alopecia areata biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149: 1318–1328.
- d. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Sinclair R, Pavel AB, et al. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85: 379–387.
- e. King B, Ko J, Forman S, Ohyama M, Mesinkovska N, Yu G, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85: 847–853.

Sie werden an dieser Stelle nochmal erwähnt, weil Sedeh et al. ausführlicher darüber berichten im Vergleich zu Mao et al. 2023.

In vier Studien waren nur Kinder eingeschlossen, in 28 Studien nur Erwachsene und fünf Studien haben sowohl Kinder als auch Erwachsene teilgenommen. Die durchschnittlichen Altersangaben in den Studien reichten von 4,3 - 66 Jahren.

Die folgenden systemischen JAK-Inhibitoren wurden untersucht:

- Ruxolitinib
- Tofacitinib
- Baricitinib
- Ritlecitinib
- Brepocitinib

In der Metaanalyse werden die Ergebnisse je nach Schweregrad der AA berichtet: Berechnet wurde die Risiko-Differenz (RD risk difference) für die jeweiligen Endpunkte Salt₃₀ (heißt: Verbesserung um 30 Punkte im SALT-Score), Salt₅₀, Salt₇₅ und Salt₁₀₀.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Für Patienten mit einer AA: Den Endpunkt Salt₃₀ haben zwei Studien (n=247) die Behandlung mit Brepocitinib und Ritlecitinib untersucht: Brepocitinib war in der Wirksamkeit der Behandlung mit Ritlecitinib überlegen: Brepocitinib: RD 69%, 95% CI 44–93 im Vergleich zu Ritlecitinib: RD 48%, 95% CI 33–63. Den Endpunkt Salt₅₀ haben drei Studien (n = 357) untersucht, sie vergleichen die Behandlung mit Baricitinib, Brepocitinib und Ritlecitinib: Baricitinib 4 mg 1x täglich war den anderen beiden Behandlungsoptionen in der Wirksamkeit überlegen: Baricitinib: RD 63%, 95% CI 44–82 im Vergleich zu Brepocitinib: RD 47, 95% CI 32–62; und Ritlecitinib: RD 33%, 95% CI 19–47.

Den Endpunkt Salt₇₅ haben drei Studien (n = 357) untersucht, sie vergleichen die Behandlungen mit Baricitinib, Brepocitinib und Ritlecitinib: Baricitinib 4 mg 1x täglich war den anderen beiden Behandlungsoptionen in der Wirksamkeit überlegen: Baricitinib: RD 45%, 95% CI 25–65 im Vergleich zu Brepocitinib: RD 38%, 95% CI 24–53 und Ritlecitinib: RD 25%, 95% CI 12–38).

Der Endpunkt Salt₁₀₀ wurde in drei Studien (n = 357) untersucht, sie vergleichen die Behandlungen mit Baricitinib, Brepocitinib und Ritlecitinib:

Baricitinib 4 mg und Brepocitinib (nur 1 Studie für Brepocitinib) zeigte ähnliche Ergebnisse im Vergleich mit den Kontrollgruppen, wobei Baricitinib täglich den anderen beiden Behandlungsoptionen in der Wirksamkeit überlegen war: Baricitinib: RD 26%, 95% CI 1–43 im Vergleich zu Brepocitinib: RD 13%, 95% CI 0.3–23.

Für Patienten mit einer schweren AA (>SALT-Score 50):In zwei Studien (n = 1.782) wurde das Erreichen des SALT50-Scores untersucht: Die Therapie mit Deuruxolitinib 12 mg 2 x tgl. war in der Wirksamkeit der Therapie mit Baricitinib überlegen: Deuruxolitinib 12 mg: RD 48%, 95% CI 30–66 im Vergleich zu Baricitinib 4 mg: RD 42%, 95% CI 35–49.

Zwei Studien (n = 1.782) untersuchten das Erreichen des Salt₇₅: Die Therapie mit Deuruxolitinib 12 mg 2 x tgl. war in der Wirksamkeit der Therapie mit Baricitinib überlegen: Deuruxolitinib 12 mg: RD 34%, 95% CI 16–51 im Vergleich zu Baricitinib 4 mg: RD 31%, 95% CI 25–37.

Zwei Studien (n = 1.782) untersuchten das Erreichen des Salt₉₀:

Die Therapie mit Deuruxolitinib 12 mg 2 x tgl. war in der Wirksamkeit der Therapie mit Baricitinib überlegen: Deuruxolitinib 12 mg: RD 33%, 95% CI 17–49 im Vergleich zu Baricitinib 4 mg: RD 22%, 95% CI 17–28.

Tofacitinib: Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Herpes-Zoster-Infektionen, Konjunktivitis, Anstieg der Alanin-Transaminase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST), des Cholesterins, der Triglyceride und Abnahme des Hämoglobins sowie niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen. Zu den kutanen Ereignissen gehörten Akne, akneiforme Eruptionen und Follikulitis.

Sublinguales Tofacitinib: keine unerwünschten Ereignisse

Deuruxolitinib: Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Husten, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Akne, Follikulitis und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut

Baricitinib: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Herpes-simplex-Infektionen, Herpes-Zoster-Infektionen, Anstieg der Kreatinkinase im Blut, Kopfschmerzen, Übelkeit und Akne

Delgocitinib: Follikulitis

Ritlecitinib und Brepocitinib: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Durchfall, Akne und Follikulitis

Ruxolitinib: Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Herpes-Zoster-Infektionen, Leukopenie, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Akne und Follikulitis (95).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

In die Netzwerk-Metaanalyse von Wie et al. 2023 (Amstar 8,5 von 16) haben die Autoren vier RCT, zwei prospektive und zwei retrospektive Studien aus den Jahren 2019 bis 2022 mit insgesamt 1689 Patienten eingeschlossen. Ziel der Netzwerk-Metaanalyse ist ein Ranking der untersuchten JAK's vorzustellen bezogen auf die Endpunkte Wirksamkeit und Sicherheit der JAK-Inhibitoren.

Die 8 eingeschlossenen Studien in der Netzwerk-Analyse sind:

- a) Lai VWY, Bokhari L, Sinclair R. Sublingual tofacitinib for alopecia areata: a rollover pilot clinical trial and analysis of pharmacokinetics. *Int J Dermatol* (2021) 60 (9):1135–9. doi: 10.1111/ijd.15657
- b) Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata: an open-label comparative study. *Dermatology*. (2019) 235 (2):130–6. doi: 10.1159/000494613
- c) Zhang W, Li X, Chen B, Zhang J, Torres-Culala KMT, Zhou C. Oral tofacitinib and systemic corticosteroids, alone or in combination, in patients with moderate-to-Severe alopecia areata: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)*. (2022) 9:891434. doi: 10.3389/fmed.2022.891434
- d) Shin JW, Huh CH, Kim MW, Lee JS, Kwon O, Cho S, et al. Comparison of the treatment outcome of oral tofacitinib with other conventional therapies in refractory alopecia totalis and universalis: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* (2019) 99 (1):41–6. doi: 10.2340/00015555-3057
- e) Olsen EA, Kornacki D, Sun K, Hordinsky MK. Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: a 2-part, double-blind, randomized, vehicle-controlled phase 2 study. *J Am Acad Dermatol* (2020) 82(2):412–9. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.016
- f) King B, Ko J, Forman S, Ohyama M, Mesinkovska N, Yu G, et al. Efficacy and safety of the oral janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: phase 2 results from a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* (2021) 85(4):847–53. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.05
- g) King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med* (2022) 386(18):1687–99. doi: 10.1056/NEJMoa2110343
- h) King B, Mesinkovska N, Mirmirani P, Bruce S, Kempers S, Guttman-Yassky E. et al. Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective janus kinase inhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* (2022) 87 (2):306–13. doi: 10.1016/j.jaad.2022.03.045

Die mittlere Differenz (MD) und 95 % CI wurden als Indikatoren für die Effektgröße bei kontinuierlichen Variablen (prozentuale Veränderung des SALT-Scores vom Ausgangswert) betrachtet.

Die wichtigsten Behandlungsergebnisse/Outcomes waren gutes Ansprechen (definiert als ein Rückgang des SALT-Scores um mehr als 50%), vollständiges Ansprechen (definiert als ein Rückgang des SALT-Scores um mehr als 90%) und die prozentuale Veränderung des SALT-Scores im Vergleich zum Ausgangswert.

JAK-Inhibitoren in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit für das Outcome „gutes Ansprechen“:

orales Baricitinib: Die mittlere Differenz in der Antwort-Rate von Baricitinib im Vergleich zu Placebo liegt bei MD = 8.44 (95% CI 3.63 - 19.63)

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

orales Ruxolitinib: Die mittlere Differenz in der Antwort-Rate von Ruxolitinib im Vergleich zu Placebo liegt bei MD = 6.94 (95% CI 1.72 - 28.05).

Orales Baricitinib: Die mittlere Differenz in der Antwort-Rate von Baricitinib im Vergleich non-oraler JAK-Inhibitor-Therapie MD =7.56 (95% CI 1.32 - 43.36).

JAK-Inhibitoren in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit für das Outcome „vollständiges Ansprechen“:

Orales Baricitinib

Die mittlere Differenz in der Antwortrate von Baricitinib im Vergleich zu Placebo liegt bei MD = 12.21 (95% CI 3.41 - 43.79)

Tofacitinib

Die mittlere Differenz in der Antwortrate von Tofacitinib im Vergleich zu Placebo liegt bei MD = 10.16 (95% CI 1.02 - 101.54)

Ruxolitinib

Die mittlere Differenz in der Antwortrate von Ruxolitinib im Vergleich zu Placebo liegt bei MD = 9.79 (95% CI 1.29 -74.27)

JAK-Inhibitoren in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit für das Outcome „prozentuale Veränderung im SALT-Score von Baseline“:

beliebige Dosis der oralen Baricitinib

Die mittlere Differenz in der Veränderung von Baseline im Vergleich zu Placebo liegt bei MD = 86.5 (95% CI 4.31 – 1737.70)

Für alle anderen Therapien waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant.

Bei der oralen Baricitinib-, Tofacitinib- und Ruxolitinib-Behandlung treten signifikant geringere Raten behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur herkömmlichen Steroidbehandlung auf:

MD = 0.08, 95% CI (0.02, 0.42) Baricitinib

MD = 0.14, 95% CI (0.04, 0.55) Tofacitinib

MD = 0.35, 95% CI, (0.14, 0.88) Ruxolitinib (130).

In die Metaanalyse von Behrangi et al. 2022 (Amstar 5 von 16) wurden sieben Studien aus dem Zeitraum von 2017-2021 mit insgesamt 59 Kindern im Alter von 3-19 Jahren und mit AA, AT, oder AU eingeschlossen, die den JAK-Inhibitor Tofacitinib oral oder topisch getestet haben. Die Erkrankungsdauer reichte von 1-15 Jahren an einer AA erkrankt. Es wurden alle Studien eingeschlossen, die ein Vorher-Nachher-Design hatten und auch Single-Arm-Beobachtungsstudien. Keine der eingeschlossenen Studien hatte eine Vergleichsgruppe.

Getestet wurden in den Studien Tofacitinib oral in einer Dosierung von 2,5 bis 15 mg täglich (meist 5 mg zweimal täglich) für 2 bis 38 Monate oder Tofacitinib in Form einer 2%igen topischen Lösung für 3-17 Monate.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Die Metaanalyse ergab einen durchschnittlichen Anteil der Patienten mit Nachwachsen der Haare von 49% (95% CI 29%–69%). Differenziert nach Ansprechen auf die Therapie zeigt sich ein gutes bis komplettes Nachwachsen der Haare für 55%, 95% CI 23%–86%), und ein teilweise Nachwachsen bei 41% (95% CI 23%–59%). Kaum bis kein Nachwachsen hatten 19% (95% CI: 6%–36%) und bei 12% (95% CI: 1%–29%) kam es zu einer Verstärkung der AA-Erkrankung unter der Therapie (91).

Die durchschnittliche Rate von unerwünschten Ereignissen in allen Studien lag bei 21% (15%–29%) bei folgenden Ereignissen: Durchfall (67%), Eosinophilie (36%), erhöhte Leberenzyme Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (33%), Infektionen der oberen Atemwege (30%), Kopfschmerzen (23%) (91).

In die Metaanalyse haben Chen et al. 2022 (Amstar 6 von 16) 10 Studien eingeschlossen, n=7 aus den USA, n=1 aus China, n=1 aus Australien und n=1 aus Mexiko. Sie stammen aus den Jahren 2017-2022 mit insgesamt 69 Patienten mit AA, AU oder AT im Alter von 3-18 Jahre.

- a) Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):29–32.
- b) Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, et al. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):167–170.
- c) Castelo-Soccio L. Experience with oral tofacitinib in 8 adolescent patients with alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):754–755.
- d) Craiglow BG, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):568–570.
- e) Dai Y-X, Chen C-C. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4): 1164–1166.
- f) Jerjen R, Meah N, Trindade de Carvalho L, et al. Treatment of alopecia areata in pre-adolescent children with oral tofacitinib: a retrospective study. *Pediatr Dermatol.* 2021; 38(1):103–108.
- g) Kibbie J, Kines K, Norris D, et al. Oral tofacitinib for the treatment of alopecia areata in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(1):31–34.
- h) Liu LY, King BA. Ruxolitinib for the treatment of severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):566–568.
- i) Morales-Miranda AY, Bueno-Arias GM, Aguirre-Felix OG, et al. Tofacitinib as a treatment of alopecia areata in adolescents. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2019;76(4):182–187.
- j) Putterman E, Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(6): 1207–1209.e1.

Die Erkrankungsdauer reichte von 1-15 Jahre. Zwei klinische Studien und acht Beobachtungsstudien wurden eingeschlossen. In den Studien gab es keine Kontrollgruppen.

In der Metaanalyse wurde eine generelle Antwort („any positive response“) auf die Therapie von 81.9% (95%CI: 69.9–91.9%) der Patienten berechnet. Mit einer guten Antwort auf die Therapie reagierten 68.5% (95%CI: 50.1–84.8%) und mit einer teilweisen Antwort lag der Anteil bei 7.7% (95%CI 0.1–21.7%) (92).

Als unerwünschte Ereignisse werden erhöhte Lebertransaminasen(n=9/49, 18.4%), Infektionen der oberen Luftwege (n=7/49, 14.3%) und Eosinophilie berichtet (n=5/49, 10.2%) (92).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

In die systematische Übersichtsarbeit von Yan et al. 2022 (Amstar 8,5 von 16) wurden 14 Studien aus den Jahren 2016-2021 (5 RCTs und 9 non-RCT's) mit insgesamt n=1845 Patienten mit AA, AU, oder AT eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter lag in den Studien bei 27,8 Jahren bis zu 47,6 Jahren. In die Metaanalyse wurden 5 RCTs und 8 non-RCT eingeschlossen (90).

Die Wirksamkeit der folgenden Medikamente wurde in der MA berechnet:

Topische und orale JAK:

Baricitinib 2 mg QD PO

Baricitinib 4 mg QD PO

Baricitinib 1 mg QD PO

Ritlecitinib 200 mg QD PO for 4 weeks, then 50 mg QD PO for 20 weeks

Brepocitinib 60 mg QD PO for 4 weeks, then 30 mg QD PO for 20 weeks

topische 1.5% Ruxolitinib Creme BID

Sublinguales Tofacitinib 5mg BID

Tofacitinib 5 mg BID PO

Topical tofacitinib 2% ointment BID

Tofacitinib 5 mg–10 mg BID PO

Ruxolitinib 20 mg BID PO

Tofacitinib 5 mg BID PO

Ruxolitinib 20 mg BID PO

Tofacitinib 5 mg BID PO

Ergebnisse aus den RCT:

Outcome: Gutes Ansprechen (das Erreichen von Salt₅₀-Werten)

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielten 5x so viele Patienten eine gute Ansprechrate bei der Analyse aller JAK-Inhibitoren (topische und orale Verabreichung), d.h. eine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit der JAK's ohne Unterscheidung der Applikationsform (RR: 5.06, 95% CI:1.87–13.70).

Subgruppenanalyse:

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielten fast 7x so viele Patienten eine gute Ansprechrate bei der Analyse bei oraler Verabreichung von JAK Inhibitoren, d.h. eine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit der oralen JAK's: RR: 6.86, 95% CI: 2.91–16.16.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielten genauso viele Patienten eine gute Ansprechrate bei der Analyse bei topisch verabreichtem JAK-Inhibitor, d.h. keine Überlegenheit in der Wirksamkeit der topischen JAK'S RR: 1.00, 95% CI: 0.31–3.18

Ergebnisse aus non-RCT's:

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass die Hälfte der Patienten, die mit JAK's (topische und orale Verabreichung) behandelt wurden, eine gute Ansprechrate erreichten 50% (95% CI: 30%–70%).

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass 63% der Patienten, die einen oralen JAK Inhibitor einnahmen, gut auf die Therapie angesprochen haben 63% (95% CI: 44%–80%).

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass 28% der Patienten, die einen topisch verabreichten JAK Inhibitor angewendet haben, gut auf die Therapie angesprochen haben (28%, 95% CI: 1%–72%).

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass 11% der Patienten, die einen sublingual verabreichten JAK Inhibitor einnahmen, gut auf die Therapie angesprochen haben (11%, 95% CI: 1%–29%).

in RCT's:

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielten 10x so viele Patienten eine komplette Ansprechrate bei der **Analyse aller JAK-Inhibitoren (topische und orale Verabreichung)**, d.h. eine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit der JAK's ohne Unterscheidung der Applikationsform RR: 9.57, 95% CI: 4.07–22.51

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Subgruppenanalyse auf Basis der Verabreichung ($p = 0.62$) (alle analysierten RCT). Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielten 11x so viele Patienten eine komplette Ansprechrate bei der Analyse oral verabreichter JAK-Inhibitoren, d.h. eine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit der oral verabreichten JAK's (RR: 11.13, 95% CI: 4.02–30.84).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielten 5x so viele Patienten eine komplette Ansprechrate bei der Analyse topisch verabreichter JAK-Inhibitoren, d.h. eine deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit der topisch verabreichten JAK's scheint es zu geben, das 95%CI weist aber auf eine fehlende statistische Signifikanz hin und das 95%CI ist extrem weit, sodass eine Überlegenheit der topischen JAK's nicht gezeigt werden kann (RR: 5.00, 95% CI: 0.25–100.85).

In non-RCTs:

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass 25% der Patienten, die einen oralen oder topischen JAK Inhibitor einnahmen, komplett auf die Therapie angesprochen haben. 25% (95% CI: 15%–36%)

Subgruppenanalyse:

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass 27% der Patienten, die einen oralen JAK Inhibitor einnahmen, komplett auf die Therapie angesprochen haben (27%, 95% CI: 14%–42%).

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass 17% der Patienten (17%, 95% CI: 2%–42%), die einen topischen JAK Inhibitor angewendet haben, komplett auf die Therapie angesprochen haben, aber der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0.46$).

In RCT's:

Die durchschnittliche prozentuale Veränderung seit Baseline im SALT-Score für alle Verabreichungsformen der JAK's liegt bei etwa 30% (MD: 31.77, 95% CI: 19.86–43.67).

Subgruppenanalyse:

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

In der Subgruppenanalyse zeigt sich, dass die durchschnittlich prozentuale Veränderung seit Baseline im SALT-Score bei den oral verabreichten JAK's bei 36% liegt. Im Vergleich dazu fällt auf, dass es bei den topisch verabreichten JAK's quasi keine Veränderung im SALT-Score gibt.

oral (MD: 36.05, 95% CI: -31.69–40.42), topisch (MD: -0.30, 95% CI: -20.88 - 20.28, $p < 0.01$)

In non-RCT:

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass Patienten, die einen oralen oder topischen JAK Inhibitor einnahmen, eine Veränderung seit Baseline im SALT-Score von über 50% hatten (53.17%, 95% CI: 25.69%–80.64%).

Subgruppenanalyse:

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass Patienten, die einen oralen JAK Inhibitor einnahmen, eine Veränderung seit Baseline im SALT-Score von über 80% hatten (81.18%, 95% CI: 62.65%– 99.70%).

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass Patienten, die einen topischen JAK Inhibitor einnahmen, eine Veränderung seit Baseline im SALT-Score von etwa 10% hatten (10.89%, 95% CI: 1.70%–20.09%).

In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass Patienten, die einen sublingualen JAK Inhibitor einnahmen, eine Veränderung seit Baseline im SALT-Score von 15% hatten (15.57%, 95% CI: 4.76%–26.38%, $p < 0.01$). Der Anteil der Patienten, bei denen die AA wieder aufgetreten ist, (Recurrence rate) liegt bei 54% (95% CI: 39%–69%). Die Hauptursache für das Wiederauftreten der Krankheit war das Absetzen der JAK-Inhibitoren.

Adverse events/unerwünschte Ereignisse

in RCTs: Akne trat unter Baricitinib 3x häufiger auf als unter Placebo (RR: 3,48, 95% CI: 1,55 - 7,82, $p < 0,01$), alle anderen unerwünschten Ereignisse hatten einen nicht statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zum Auftreten in der Kontrollgruppe (Auftreten von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE, RR: 1,05, 95% CI: 0,96-1,14), schwerwiegenden AE (RR: 1,61, 95% CI: 0,70-3. 68), Infektionen der oberen Atemwege (RR: 1,12, 95% CI: 0,76-1,67), Kopfschmerzen (RR: 1,13, 95% CI: 0,72-1,77), Nasopharyngitis (RR: 1,00, 95% CI: 0,64-1,58).

In non-RCTs: Unerwünschte Ereignisse wurden in den Beobachtungsstudien mit folgenden Inzidenzen registriert: Infektionen der oberen Atemwege 37.05% (95% CI 7.39 - 81.28), Durchfall 19,65% (95% CI 0.00 -43.24), Akne 9,31% (95% CI (3.39 -15.24), Harnwegsinfektion (6,98%, (95% CI 0.23 -13.73), Kopfschmerzen 6,33% (95% CI 2.48 - 10.19), Follikulitis 4,48% (95% CI (1.19 - 7.76) (90).

Die drei folgenden Metaanalysen wurden in der Suche identifiziert, bestätigen die Ergebnisse der aktuelleren oben beschriebenen Referenzen, werden aber nicht ausführlich berichtet, weil sie alle älter sind und keine aktuelleren Studien einschließen.

1. Yu DA, Kim YE, Kwon O, Park H. Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021;87(5):621-7.
Amstar 10,5 von 16

2. Guo L, Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(1):192-201.
Amstar 7 von 16
3. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):850-6.
Amstar 4,5 von 16

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Die systematische Übersichtsarbeit von Papierzewska et al. 2023 (Amstar 2,5 von 13) untersucht unerwünschte Ereignisse in den eingeschlossenen Studien. Diese sind aus den Jahren 2016-2022, umfassen 36 Studien mit Kindern und Erwachsenen, ohne dabei Details der Altersangaben zu berichten (131). Die systemischen JAK-Inhibitoren bei Erwachsenen waren:

Tofacitinib (JAK 1/3 inhibitor),

Ruxolitinib (JAK 1/2 inhibitor),

Baricitinib (JAK 1/2 inhibitor),

Ritlecitinib (JAK 3 inhibitor),

Brepocitinib (JAK 1/TYK2 inhibitor),

Deuruxolitinib (JAK 1/2 inhibitor)

Bei Kindern wurde orales Tofacitinib untersucht.

Adverse Events von Tofacitinib in AA

In den Tofacitinib-Studien traten am häufigsten bei Erwachsenen Infektionen der oberen Atemwege (12,9 %), Akne (7,4 %), Kopfschmerzen (4,1 %) und Hyperseborrhoe (4,1 %) auf, während bei Kindern Infektionen der oberen Atemwege (17,4 %), erhöhte Leberenzyme (14,5 %) und Eosinophilie (7,2 %) auftraten (131).

Adverse Events von Ruxolitinib

Bei Erwachsenen, die Ruxolitinib oral erhielten, wurden am häufigsten Infektionen der oberen Atemwege (17,2 %), Allergiesymptome (12,1 %) und Harnwegsinfektionen (10,3 %) beobachtet.

Adverse Events von Baricitinib

Bei Erwachsenen, die mit Baricitinib behandelt wurden traten am häufigsten auf: Hypercholesterolemie (18.2% vs 10.5%, OR = 1.9), Infektionen der oberen Atemwege (7.3% vs 7.0%, OR = 1.0), Kopfschmerzen (6.1% vs 5.1%, OR = 1.2).

Adverse Events von Brepocitinib

Bei Erwachsenen, die mit Brepocitinib behandelt wurden traten am häufigsten auf:

erhöhte Kreatininwerte (27.7% vs 4.3%, OR = 8.6), Akne (10.6% vs 4.3%, OR = 2.7)

Adverse Events von Ritlecitinib

Bei Erwachsenen, die mit Ritlecitinib behandelt wurden traten am häufigsten auf:

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Akne (10.4% vs 4.3%, OR = 2.6), Kopfschmerzen (12.5% vs 10.6%, OR = 1.2)

Adverse Events von Deuruxolitinib

Bei Erwachsenen, die mit Deuruxolitinib behandelt wurden traten am häufigsten auf

Kopfschmerzen (21.4% vs 9.1%, OR = 2.7), Akne (13.6% vs 4.5%, OR = 3.3)

Serious adverse events/schwere unerwünschte Ereignisse

Die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse traten bei vier Patienten in vier Studien auf:

- Bluthochdruckkrise bei einem Patienten, der orales Tofacitinib erhielt (0,2%) [12],
- Zellulitis bei einem Patienten, der Deuruxolitinib erhielt (1,0% gegenüber 0% in der Placebogruppe, Odds Ratio (OR) = 1,3),
- Rhabdomyolyse bei 2 Patienten, die Brepocitinib erhielten (4,3% gegenüber 0%, OR = 5,21)

In zwei Phase-3-Studien mit Baricitinib traten bei n=22 Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (2,4% vs. 1,6%, OR = 1,5):

akuter Myokardinfarkt bei 1 Patient (0,1% vs 0%, OR = 1,23), ventrikuläre Tachykardie bei 1 Patient (0,1% vs 0%, OR = 1,23), kongestives Herzversagen bei 1 Patient (0,1% vs 0%, OR = 1,23), Bluthochdruck bei 1 Patient (0,1% vs 0%, OR = 1,23), Lebensmittelvergiftung bei 1 Patient (0,1% vs. 0%, OR = 1,23), Hernie bei 2 Patienten (0,2% vs. 0%, OR = 2,1), Brustschmerzen bei 1 Patient (0,1% vs. 0%, OR = 1,23), Asthenie bei 1 Patient (0,1% vs. 0%, OR = 1,23), akute Cholezystitis bei 2 Patienten (0,2% vs 0,3%, OR = 0,8), Pyelonephritis bei 2 Patienten (0,2% vs 0%, OR = 2,1), COVID-19-Pneumonie bei 1 Patienten (0,1% vs 0%, OR = 1,23), Knochenbrüche bei 6 Patienten (0,7% vs 0,3%, OR = 2,5), SARS-CoV-2-Test positiv bei 1 Patienten (0,1% vs 0%, OR = 1,23), B-Zell-Lymphom bei 1 Patientin (0,1% vs 0%, OR = 1,23), Guillain-Barre-Syndrom bei 1 Patientin (0,1% vs 0%, OR = 1,23), verpasster Abort bei 1 Patientin (0,1% vs 0%, OR = 1,23), Gerätedislokation bei 1 Patientin (0,1% vs 0%, OR = 1,23)

Bei allen Patienten, die in den klinischen Studien BRAVE-AA1 und BRAVE-AA2 zu irgendeinem Zeitpunkt eine Baricitinib-Dosis erhielten, gab es insgesamt: 1 Myokardinfarkt (Inzidenzverhältnis, IR = 0,1), 1 Lungenembolie (IR = 0,1), 3 bösartige Erkrankungen außer nicht-melanomatösem Hautkrebs (IR = 0,2), 1 gastrointestinale Perforation (IR = 0,1). In diesen Studien gab es keine Todesfälle (131).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

In der systematischen Übersichtsarbeit von Nwosu et al. 2023 (Amstar 2,5 von 13) sind insgesamt 25 Studien enthalten, 11 Reviews, 11 klinische Studien und drei Fallberichte mit Daten von insgesamt 1310 Patienten (132). Es geht in den Studien um die Wirksamkeit von Therapien der Bart-Alopecia areata (BAA).

Als Interventionen wurden die folgenden Behandlungen untersucht:

Topische und orale Kortikosteroide, Minoxidil, und Anthralin, Anthralin in Kombination mit Diphenylcyclopropenone, Lasertherapien, Tofacitinib 5mg oral, topisches Tofacitinib, und Ruxolitinib 20mg oral.

Retrospektive Studien:

Intraläsionale Steroide hatten die höchste Nachwachsrate (44 %) im Vergleich zu topischen Steroiden (30 %) und topischem Minoxidil (18,8 %). Rückfälle innerhalb von 4 Monaten nach Absetzen der Behandlung sind häufig.

Retrospektive Fallserie:

Bei 6/67 Patienten wuchs der Bart vollständig nach, mit DCP für die Kopfhaut und Anthralin für den Bart.

Lasertherapien wie der 308-nm-Excimerlaser für BAA erbrachten in verschiedenen Studien uneinheitliche Ergebnisse: Eine Studie berichtete über den Erfolg in einigen Fällen und eine andere über verbesserte Ergebnisse nur bei Patienten mit Alopecia areata der Kopfhaut. Eine Studie mit 45 Patienten mit aktiver BAA zeigte, dass orales Tofacitinib den Bart erfolgreich nachwachsen ließ.

Topisches Tofacitinib wurde zu 2 % in ein Poloxamer-Gel eingearbeitet und zweimal täglich über einen Zeitraum von 3 bis 22 Monaten verabreicht. 22 % der Männer erzielten ein vollständiges Nachwachsen, während 55 % ein teilweises Nachwachsen der Barthaare erreichten.

Ruxolitinib: In einem Fall führte die zweimal tägliche Einnahme von 20 mg Ruxolitinib über einen Zeitraum von 4 Monaten zu einem unvollständigen Nachwachsen des Bartes.

Adverse events/unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien nicht berichtet (132).

Einzel-RCT, die in den oben genannten Übersichtsarbeiten bisher nicht eingeschlossen waren:

Ko et al. 2023 untersuchen in ihrer Studie (BRAVE-AA1 und BRAVE-AA2, multizentrische, placebokontrollierte, randomisierte klinische Studien der Phase 3), die am 24. September 2018 bzw. am 8. Juli 2019 begonnen wurden und eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 200 Wochen umfassen (Datenstichtage sind der 11. November 2021 bzw. der 5. November 2021) die Wirksamkeit einer Dosiserhöhung auf 4 mg Baricitinib über einen Zeitraum von 24 Wochen bei Patienten, die zuvor nicht auf 2 mg Baricitinib angesprochen hatten (Severity of Alopecia Tool [SALT]-Score > 20) (133). Diese gepoolte Analyse berichtet über Langzeit-Verlängerungsdaten bis zur Woche 76. Zu Beginn der Studie wurden 1200 erwachsene Patienten mit schwerer AA (SALT-Score 50) im Verhältnis 3:2:2 randomisiert und erhielten entweder 4 mg Baricitinib, 2 mg Baricitinib oder Placebo. Die mit Baricitinib behandelten

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Patienten erhielten bis Woche 52 die gleiche Behandlungsdosis. Patienten wurden als Nicht-Responder auf Baricitinib 2 mg eingestuft, wenn sie nach 52 Wochen Therapie einen SALT-Score von mehr als 20 hatten.

In Woche 52 hatten von den 340 Patienten (Durchschnittsalter [SD]: 38,4 [12,9] Jahre; 212 [62,4 %] weiblich) mit Baricitinib 2 mg behandelt wurden, hatten 212 (62,4 %) einen SALT-Score von über 20 und erhielten eine Dosiserhöhung auf Baricitinib 4 mg. Zwei Drittel dieser Patienten (142 von 212 [67,0 %]) hatten einen SALT-Score von 95 bis 100 zu Beginn der Studie, was auf eine sehr schwere AA hinweist. In Woche 76 hatten 55 der 212 Patienten (25,9 %) einen SALT-Score von 20 oder weniger erreicht. Im gleichen Zeitraum stieg die Ansprechrate für die von Ärzten gemeldeten Ergebniswerte von 0 oder 1 von 19,3 % (31 von 161 Patienten) auf 37,9 % (61 von 161 Patienten) für Augenbrauen und von 24,1 % (33 von 137 Patienten) auf 40,9 % (56 von 137 Patienten) für Wimpern. In dieser gepoolten Analyse der Studien BRAVE-AA1 und BRAVE-AA2 führte die Dosiserhöhung von Baricitinib von 2 mg auf 4 mg bei denjenigen, die auf die 2-mg-Dosis nicht angesprochen hatten, zu einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten über die folgenden 24 Wochen hinsichtlich des Haarausfalls an Kopfhaut, Augenbrauen und Wimpern (133).

Ko, J. M., Mayo, T. T., Bergfeld, W. F., Dutronc, Y., Yu, G., Ball, S. G., Craiglow, B. G. (2023). Clinical Outcomes for Uptitration of Baricitinib Therapy in Patients With Severe Alopecia Areata: A Pooled Analysis of the BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2 Trials. *JAMA Dermatology*, 159(9), 970-976.

RoB: low risk

Ziele der Studie von Senna et al. 2024 war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Baricitinib bei schwerer AA über einen Zeitraum von 104 Wochen kontinuierlicher Therapie (134). Die integrierten Daten aus den Phase-3-Studien BRAVE-AA1 und BRAVE-AA2 umfassten Erwachsene mit einem SALT-Score von ≥ 50 (≥ 50 % Haarausfall auf der Kopfhaut), die randomisiert wurden und bis Woche 104 kontinuierlich mit 2 mg oder 4 mg Baricitinib behandelt wurden. Zu den Patienten, die sich für eine kontinuierliche Behandlung qualifizierten, gehörten Probanden, die in Woche 52 einen SALT-Score von ≤ 20 erreichten (Week-52-Responder; 2 mg: N = 65; 4 mg: N = 129) und mit 4 mg Baricitinib behandelte Patienten, die in Woche 52 einen SALT-Score > 20 hatten, aber bei früheren Besuchen einen SALT-Score ≤ 20 erreicht hatten und/oder bis Woche 52 eine signifikante Verbesserung des Augenbrauen- oder Wimpernwachstums im Vergleich zum Ausgangswert aufwiesen (Mixed-Responder in Woche 52; N = 110). Die Ergebnisse in Woche 104 umfassten den Anteil der Patienten, die einen SALT-Score ≤ 20 (≤ 20 % Haarausfall auf der Kopfhaut) erreichten. Die Daten wurden nach Absetzen der Behandlung zensiert. Ergebnisse: Unter den mit 4 mg Baricitinib und 2 mg Baricitinib behandelten Respondern in Woche 52 behielten 90,7 % bzw. 89,2 % einen SALT-Score ≤ 20 in Woche 104 bei. Unter den gemischten Respondern in Woche 52 erreichten 39,1 % bis Woche 104 einen SALT-Score ≤ 20 . In allen Gruppen wurde eine anhaltende Verbesserung des Nachwachsens von Augenbrauen und Wimpern beobachtet. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren COVID-19, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Akne, Harnwegsinfektionen und ein Anstieg der Kreatinphosphokinase. Baricitinib zeigte bei Patienten mit schwerer AA über 104 Wochen eine hohe Wirksamkeitserhaltung. Die Wirksamkeit stieg bei den Mixed-Respondern in Woche

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

52 an, was zeigt, dass bei einigen Patienten eine Langzeitbehandlung erforderlich ist, um den maximalen Nutzen zu erzielen. Es wurden keine neuen unerwünschte Ereignisse beobachtet (134).

Senna, M., Mostaghimi, A., Ohyama, M., Sinclair, R., Dutronc, Y., Wu, W. S., King, B. (2024). Long-term efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata: 104-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 38(3), 583-593.

RoB: low risk

Die Analysen der Autoren Senna et al. 2023 berichten über Ergebnisse aus BRAVE-AA1 (NCT03570749) und BRAVE-AA2 (NCT03899259) zu den klinischen Vorteilen einer Behandlung mit Baricitinib auf der Grundlage des Nachwachsens der Kopfhaare über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen (135). Die Post-hoc-Analyse wurde mit Daten von Patienten durchgeführt, die 52 Wochen lang kontinuierlich mit 4 mg oder 2 mg Baricitinib behandelt wurden. Die klinischen Ergebnisse wurden anhand des Severity of Alopecia Tool (SALT) und des Clinician-Reported Outcome (ClinRO) für Augenbrauen- (EB) und Wimpernhaar (EL) bewertet. Sekundäre Messgrößen waren die Hospital Anxiety and Depression Scale und der Skindex-16, angepasst für Alopecia areata. In Woche 52 wurden die Patienten in drei Untergruppen eingeteilt: SALT B 20-Ansprechen, intermediäres Ansprechen (Erreichen einer 30-prozentigen Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert (Salt₃₀) ohne einen SALT-Score B 20) oder Nichtansprechen (nie Salt₃₀ erreicht). Das Kriterium Salt₃₀ entspricht in etwa einem minimalen klinisch bedeutsamen Ansprechen auf die Therapie. In Woche 52 wurde unter der Behandlung mit 4 mg Baricitinib die größte Verbesserung (70 %) bei EB und EL bei den Respondern beobachtet, aber etwa 50 % der Patienten mit intermediärem Ansprechen und 20 % der Non-Responder erlebten ein vollständiges/fast vollständiges Nachwachsen von EB und EL. Die Verbesserung der emotionalen Belastung stand in direktem Zusammenhang mit der Verbesserung des Nachwachsens der Kopfhaare, während die Auswirkungen auf die Lebensqualität bei der Responder-Untergruppe proportional größer waren. Ein klinisch bedeutsames Nachwachsen der Augenbrauen- und Wimpernhaare kann bei der Ausbleiben eines vollständigen Nachwachsens der Kopfhaare nach der Behandlung mit Baricitinib. Emotionale Belastung und Verbesserung der Lebensqualität stehen in engem Zusammenhang mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des Kopfhhaarwachstums (135).

Senna, M. M., Kwon, O., Piraccini, B. M., Sinclair, R., Ball, S., Ding, Y., King, B. (2023). Clinical Benefits of Baricitinib Therapy According to Scalp Hair Regrowth in Patients with Severe Alopecia Areata. *Dermatology and Therapy*, 13(12), 3209-3220.

RoB: low risk

Taylor et al. 2023 untersuchen in ihrer Studie Unterschiede in der Reaktion bis zur Woche 52 zwischen Untergruppen, basierend auf dem Ausgangswert der Schwere der AA, der mit dem Severity of Alopecia Tool (SALT)-Score bewertet wurde (136). Dazu nutzen sie Daten aus BRAVE-AA1 und BRAVE-AA2, zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studien, in denen Erwachsene mit einem SALT-Score >50 eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden nach dem Schweregrad der AA zu Studienbeginn unterteilt. Bei den 855 Patienten, die mit 2 mg und 4 mg Baricitinib behandelt wurden, hielt die Verbesserung des Haarwachstums auf der Kopfhaut bis Woche 52 an. Bei Patienten mit einem SALT-

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Score von 50–94 wurde ein besseres Ansprechen beobachtet als bei Patienten mit einem Score von 95–100. Patienten, die Baricitinib 4 mg erhielten, zeigten eine schnellere und höhere Ansprechrate als Patienten, die Baricitinib 2 mg erhielten. Über alle Schweregrade hinweg war bei den Dosierungen von 2 mg und 4 mg Baricitinib der Anteil der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, bis Woche 52 noch nicht stabilisiert. Die Ansprechrate auf die Behandlung war bei Patienten mit einem SALT-Ausgangswert von 95–100 länger (136).

Taylor, S., Korman, N. J., Tsai, T. F., Shimomura, Y., Feely, M., Dutronc, Y., Tosti, A. (2023). Efficacy of Baricitinib in Patients with Various Degrees of Alopecia Areata Severity: Post-Hoc Analysis from BRAVE AA1 and BRAVE AA2. *Dermatology and Therapy*, 13(12), 3181-3191.

RoB: low risk

Zhou et al. 2023 untersuchen in ihrer Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivarmacitinib bei erwachsenen Patienten mit AA, die einen Haarausfall von 25 % auf der Kopfhaut aufweisen. Die geeigneten Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert und erhielten 24 Wochen lang einmal täglich 2, 4 oder 8 mg Ivarmacitinib oder ein Placebo. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung des SALT-Scores gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24. Es wurden 94 Patienten randomisiert. In Woche 24 betrug die kleinste mittlere Differenz der prozentualen Veränderung des SALT-Scores gegenüber dem Ausgangswert für die Gruppen mit 2, 4 und 8 mg Ivarmacitinib und Placebo 30,51 % (90 % CI, 45,25, 15,76), 56,11 % (90 % CI, 70,28, 41,95), 51,01 % (90 % CI, 65,20, 36,82) bzw. 19,87 % (90 % CI, 33,99, 5,75). Es wurden zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet: 1 follikuläres Lymphom und 1 COVID-19-Pneumonie. Laut Autoren ist die Behandlung mit 4 und 8 mg Ivarmacitinib bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer AA über einen Zeitraum von 24 Wochen wirksam und wurde im Allgemeinen gut vertragen (137).

Zhou, C., Yang, X., Yang, B., Yan, G., Dong, X., Ding, Y., Zhang, J. (2023). A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to evaluate the efficacy and safety of ivarmacitinib (SHR0302) in adult patients with moderate-to-severe alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 89(5), 911-919.

Risk of Bias: High risk

Waskiel-Burnat et al. 2023 untersuchen in ihrer Studie Marker zu venösen Thromboembolien. Insgesamt nahmen 51 Patienten mit AA (35 Frauen und 16 Männer; Durchschnittsalter: 38 (19–54) Jahre) und 26 Kontrollpersonen (18 Frauen und 8 Männer; Durchschnittsalter: 37 (29–51) Jahre) an der Studie teil. Die Serumkonzentrationen der Thromboembolismus-Marker wurden mit einem Enzymimmunoassay (ELISA)-Kit gemessen. Bei Patienten mit AA wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhter SFMC-Spiegel festgestellt [25,66 (20–34,86) gegenüber 21,46 (15,38–29,48) Ig/ml; $p \leq 0,05$]. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit Alopecia areata im Vergleich zur Kontrollgruppe ein höherer F1+2-Spiegel beobachtet [70150 (43720–86070) gegenüber 38620 (31550–58840) pg/ml; $p \leq 0,001$]. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen SFMC oder F1+2 und dem SALT-Score, der Krankheitsdauer oder der Anzahl der Haarausfall-Episoden festgestellt. AA kann mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien verbunden sein. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen und präventive Maßnahmen gegen venöse Thromboembolien können bei Patienten mit AA von Vorteil sein,

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

insbesondere vor und während einer systemischen Behandlung mit Januskinase (JAK)-Inhibitoren oder Glukokortikoiden (138).

Waskiel-Burnat, A., Rakowska, A., Zaremba, M., Maciejewska, M., Blicharz, L., Starace, M., Rudnicka, L. (2023). Markers of Venous Thromboembolism Risk in Patients with Alopecia Areata: Is There Anything to Worry about? *Dermatology and Therapy*, 13(8), 1847-1855.

Risk of Bias: Acceptable +

Einzel RCT, die nicht in den Übersichtsarbeiten enthalten waren:

In dem sogenannten ALLEGRO-trial (multicentre, phase 2b–3 trial) von King et al. 2023a wurden 718 Patienten aus Argentinien, Australien, Kanada, Chile, China, Kolumbien, der Tschechischen Republik, Deutschland, Ungarn, Japan, Korea, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, UK, und der USA eingeschlossen (139). Patienten mit AA und mindestens 50% Kopfharausfall wurden in die Studie eingeschlossen. n=330 (46%) hatten eine Alopecia totalis oder eine Alopecia universalis. n=105 (15%) waren Jugendliche und n= 613 (85%) waren Erwachsene, n=446 (62%) waren weiblich. Die Dauer der aktuellen Alopecia areata-Episode lag zwischen in den sechs Untersuchungsgruppen zwischen 3,2 und 3,4 Jahren. Der SALT-Score vor Therapie lag im Durchschnitt in den sechs Untersuchungsgruppen zwischen 88,3 bis 93,0.

Die folgenden Therapieoptionen von Oralem Ritlecitinib wurden in der Studie verglichen:

- 200 mg Ladedosis für 4 Wochen, gefolgt von 50 mg (im Folgenden 200 mg + 50 mg),
- 200 mg Ladedosis für 4 Wochen, gefolgt von 30 mg (im Folgenden 200 mg + 30 mg),
- 50 mg, oder 30 mg, oder 10 mg, oder Placebo für 24 Wochen

In Woche 24 zeigte sich das folgende Ergebnis zum SALT score 20 oder weniger:

n=38 (31%) der 124 Patienten in der Ritlecitinib 200 mg + 50 mg-Gruppe

n=27 (22%) der 121 Patienten in der Ritlecitinib 200 mg + 30 mg -Gruppe

n=29 (23%) der 124 Patienten in der Ritlecitinib 50 mg -Gruppe

n=17 (14%) der 119 Patienten in der Ritlecitinib 30 mg -Gruppe

n=2 (2%) der 130 Patienten in der Placebo-Gruppe

Alle Unterschiede zu Placebo waren statistisch signifikant.

AEs wurden bei 108 (82%) von 131 Patienten in der Ritlecitinib200 mg + 50 mg Gruppe, 105 (81%) von 129 Patienten in der 200 mg + 30 mg Gruppe, 110 (85%) von 130 Patienten in der 50 mg Gruppe gemeldet, 106 (80 %) von 132 Patienten in der 30-mg-Gruppe, 47 (76 %) von 62 Patienten in der 10-mg-Gruppe, 54 (83 %) von 65 Patienten, die im Verlängerungszeitraum von Placebo auf Ritlecitinib 200 mg + 50 mg umgestellt wurden, und 57 (86 %) von 66 Patienten in der Placebo-auf-50-mg-Gruppe.

Die Häufigkeit der einzelnen AEs war zwischen den Gruppen ähnlich, und es gab keine Todesfälle. Die meisten AEs waren leicht oder mittelschwer. Während des Placebo-kontrollierten Zeitraums (Wochen

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

0-24) brachen 14 Patienten die Studie aufgrund von AEs dauerhaft ab, und bei 55 Patienten wurde die Dosis aufgrund von AEs unterbrochen.

Häufigste AE: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Kopfschmerzen.

n=16 schwerwiegende AE wurden bei 14 Patienten gemeldet, darunter n=2 maligne Erkrankungen (Brustkrebs in der 50-mg-Gruppe, in Verbindung mit der Behandlung nach Aussage des Prüfarztes und Brustkrebs in der 200 mg + 50 mg Gruppe, die nicht in Verbindung mit der Behandlung gesehen wird), n= 8 Herpes Zoster-Erkrankungen, n=30 Patienten hatten neurologische Ereignisse von Interesse.

Insgesamt gab es insgesamt n=104 Patienten, die aus der Studie ausgetreten sind:

34 Abbrüche, 19 AE's, 12 ärztliche Entscheidungen, 12 fehlende Wirksamkeit, 13 nicht erfolgte Nachuntersuchungen, fünf Übertragungen in die Langzeitstudie, vier Schwangerschaften, zwei Protokollabweichungen, eine Ablehnung der Teilnahme an der Nachuntersuchung aufgrund von COVID-19, eine sehr späte Teilnahme an der letzten Untersuchung aufgrund von COVID-19 und eine Nichteinhaltung der Anforderungen des Studienprotokolls.

King B, Zhang X, Harcha WG, Szepietowski JC, Shapiro J, Lynde C, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet* (London, England). 2023a;401(10387):1518-29.

Risk of bias: high

In dem BRAVE-AA2 –trial von Kwon et al. 2023 nahmen Patienten aus Asia (South Korea, Japan, Taiwan, China) und Israel, Australien, Brasilien, Argentinien sowie den USA teil. BRAVE AA 1: n=281+184=465 Patienten, BRAVE AA2: n=234+156=390 Patienten. In dem RCT wurden Erwachsene mit einem SALT-Score >50 und einem aktuellen Schub der AA, der länger als 6 Monate und weniger als 8 Jahre anhält ohne spontane Verbesserung, eingeschlossen. In der BRAVE-AA1-Studie lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 37 Jahren und der Anteil der Frauen lag bei 58,9%. In der BRAVE-AA2-Studie lag das durchschnittliche Alter bei 38,4 Jahren und der Frauenanteil lag bei 63,3%. Die Augenbrauen waren bei 69.7% und Wimpern bei 59.8% in der BRAVE-AA1-Studie von Haarausfall mit einem Score von 2-3 betroffen und in der BRAVE-AA2-Studie bei 67.9% und 58.7% mit einem Score von 2-3. Gemessen wurde der Haarausfall bei Augenbrauen und Wimpern mit dem ClinRO-Instrument. Die durchschnittliche Dauer des aktuellen Schubs lag in der BRAVE-AA1-Studie in der Baricitinib 2 mg-Gruppe bei 3.9 (SD 4.7) Jahren, in der Baricitinib 4 mg-Gruppe bei 3.5 (SD 3.4) Jahren. In der BRAVE-AA2-Studie lag die durchschnittliche Dauer des aktuellen Schubs in der Baricitinib 2 mg-Gruppe bei 4.4 (SD 6.1) Jahren und in der Baricitinib 4 mg-Gruppe 3.9 (SD 3.4) Jahren. Der durchschnittliche SALT-Score bei Baseline lag in der BRAVE AA1-Studie bei 85.9 und in der BRAVE AA2-Studie bei 85,1.

In der ersten Phase der Studien erhielten die Patienten 1xtgl. orales Placebo, Baricitinib 2 mg oder Baricitinib 4 mg über 36 Wochen.

Alle Patienten, die den 36-wöchigen placebokontrollierten Zeitraum abschlossen, traten in eine Verlängerungsphase ein, in der sie bis zu 68 Wochen lang zusätzlich behandelt wurden. In Woche 36

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

wurden Patienten, die nicht auf Placebo ansprachen (SALT-Score > 20), auf Baricitinib umgestellt, während Patienten, die auf Placebo ansprachen (SALT-Score ≤ 20), bis Woche 52 Placebo erhielten.

Der Anteil der Patienten, die einen SALT-Wert ≤ 20 nahm im Laufe der Behandlung kontinuierlich zu, wobei die Ansprechraten für Patienten, die mit Baricitinib 4 mg bzw. 2 mg behandelten Patienten auf 40,9 % bzw. 21,2 % in BRAVE-AA1 und 36,8% und 24,4% in BRAVE-AA2 in Woche 52 anstiegen.

Bei Patienten mit einer schwerer Form der AA (SALT-Score 50-94), die mit Baricitinib 4 mg bzw. 2 mg behandelt wurden, wurde ein SALT-Score ≤ 20 bei 55,6 % bzw. 36,4 % in der BRAVE-AA1-Studie und 46,1% und 35,7% in der BRAVE-AA2-Studie erreicht. Unter den Patienten mit einer sehr schweren Form der AA bei Studienbeginn (SALT-Score 95-100) in der Baricitinib 4 mg- bzw. 2 mg-Gruppe, erreichten 27,7% und 10,3% in der BRAVE-AA1-Studie und 27,7% und 15,1% in der BRAVE-AA2-Studie einen SALT-Score ≤ 20.

In den Baricitinib-4-mg- bzw. 2-mg-Gruppen, erreichten 29,9% und 14,1% in der BRAVE-AA1-Studie und 27,8% und 16,7% in der BRAVE-AA2-Studie einen SALT-Wert ≤ 10.

Mit den Baricitinib-Dosen 4 mg und 2 mg erreichten 52,0% und 31,0% in der BRAVE-AA1-Studie und 52,6% und 37,2% in der BRAVE-AA2-Studie den SALT50-Wert in Woche 52.

28,5% und 11,4% in der BRAVE-AA1-Studie und 26,1% und 14,1% in der BRAVE-AA2-Studie erreichten den SALT90-Wert in Woche 52.

Patienten mit einem ClinRO Ausgangs-Score von 2 oder 3, die mit Baricitinib 4 mg bzw. 2 mg behandelt wurden, verbesserten sich 39,4% und 27,9% in der BRAVE-AA1-Studie und 49,7% und 16,3% in der BRAVE-AA2-Studie um ≥ 2 Punkte und erreichten 0 oder 1 in Woche 52. Von denjenigen mit ClinRO Scores von 2 oder 3 in der Baricitinib-4-mg- bzw. 2-mg-Gruppe, hatten 40,7% und 21,6% in der BRAVE-AA1-Studie und 50,7% und 30,3% in der BRAVE-AA2-Studie ≥ 2-Punkt-Verbesserungen und erreichten Scores von 0 oder 1 in Woche 52 (140).

Die meisten behandlungsbezogenen AEs waren leicht oder mittelschwer. Die am häufigsten berichteten behandlungsbezogenen AEs waren Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Akne, Harnwegsinfektionen, erhöhte Kreatininphosphokinase (CPK) im Blut und COVID-19-Infektion.

Bei den verschiedenen Arten von schweren unerwünschten Ereignissen (SUEs) gab es keine Muster, die häufigsten SUEs waren Knochenbrüche aufgrund von Verletzungen.

Bösartige Erkrankungen

Malignitäten, die während der Verlängerungszeiträume der Studie gemeldet wurden, waren ein (0,5%, IR = 0,5) Plattenepithelkarzinom nach 16 Monaten mit Baricitinib 2 mg und ein (0,4%, IR = 0,3) duktales Karzinom in situ nach 10 Monaten mit Baricitinib 4 mg in der BRAVEAA1-Studie, der letztgenannte Patient brach die Behandlung gemäß Protokoll ab.

In beiden Studien wurden während des Beobachtungszeitraums keine venöse Thromboembolie, opportunistische Infektionen, Fälle von Tuberkulose, gastrointestinale Magen-Darm-Perforationen oder Todesfälle berichtet.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin CY, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *American Journal of Clinical Dermatology*. 2023;24(3):443-51.

Risk of Bias: low risk

Schlüsselfrage

Welche Wirksamkeit haben weitere steroid-sparende Therapien?

Glycyrrhizin-Tabletten als Mono- oder Kombinationstherapie

In dem chinesischen RCT von Yang et al. 2013 wurden 117 Kinder mit einer AA des Schweregrades S3 im Alter von 2 bis 14 Jahren untersucht. 36 Jungen und 24 Mädchen in der IG nahmen oral 3xtgl. über 12 Monate 300mg Total glucosides of paeony capsule (TGPC)-Kapseln (Glykoside der Pfingstrose) plus 25 mg compound glycyrrhizin tablets (CGT) ein. 32 Jungen und 25 Mädchen in der KG nahmen 25 mg Glycerin-Tbl. als Monotherapie (compound glycyrrhizin tablets) (CGT) ein. Beide Gruppen bekamen zweimal täglich 5 mg Vitamin B2. Der SALT-Score nach 12 Monaten lag in der IG bei 1.5 ± 0.9 bei einem Ausgangswert von 6.4 ± 1.1 . In der KG lag der SALT-Score in der IG nach 12 Monaten bei 2.4 ± 1.3 bei einem Ausgangswert von 6.6 ± 1.3 . In der IG hatten 13 der 60 Patienten ein komplettes Nachwachsen der Haare, in der Placebogruppe waren es 5 von 57. Ein Nachwachsen von mehr als 50% der Haare erreichten insgesamt 81% in der IG und 54% in der KG.

In der IG gab es 7 Fälle von unerwünschten Ereignissen (11.6%) und in der KG 6 Fälle (10.5%). Alle unerwünschten Ereignisse waren leicht und verschwanden, nachdem die Medikamentendosis verringert wurde. Folgende AE's wurden registriert: Unterleibsschmerzen, Durchfall, Zunahme der Stuhlfrequenz, Hypokaliämie, Ausschlag, Ödeme, Gewichtszunahme, Verringerung der Muskelkraft (141)

Yang D, Zheng J, Zhang Y, et al. Total glucosides of paeony capsule plus compound glycyrrhizin tablets for the treatment of severe alopecia areata in children: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013:378219.

Risk of Bias low risk

In dem chinesischen RCT von Yang et al. 2012 wurden 86 Patienten im Alter zwischen 20 und 60 Jahren mit einer milden bis moderaten Form der AA untersucht. Patienten der IG nahmen oral 3xtgl. 600mg Total glucosides of paeony capsule (TGPC)-Kapseln (Glykoside der Pfingstrose) plus 3 x tgl. 50 mg compound glycyrrhizin tablets (CGT) ein. Patienten der KG nahmen 50 mg Glycerin-Tbl. als Monotherapie (compound glycyrrhizin tablets) (CGT) ein. Beide Gruppen bekamen zweimal täglich 10 mg Vitamin B2, und massierten für 10 Minuten zweimal täglich die Stellen mit Haarausfall. Die Behandlung dauerte 3 Monate. Nach drei Monaten erreichten 12 Patienten in der IG und 14 Patienten in der KG ein vollständiges Nachwachsen der Haare. Ein Nachwachsen von mehr als 50% der Haare erreichten in der IG 68% und in der KG 71% (142).

In der IG hatten 13.6% (n=6) der Patienten unerwünschte Ereignissen und in der KG 16,6% (n=7). Alle unerwünschten Ereignisse waren leicht und verschwanden, nachdem die Medikamentendosis verringert wurde (142).

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

Yang DQ, You LP, Song PH, Zhang LX, Bai YP. A randomized controlled trial comparing total glucosides of paeony capsule and compound glycyrrhizin tablet for alopecia areata. Chinese journal of integrative medicine. 2012;18(8):621-5.

Risk of Bias low risk

Glycyrrhizin als Monotherapie

In dem chinesischen RCT von Qi et al. 2019 wurden 135 Patienten mit einer milden bis moderaten Form der AA mit einem durchschnittlichen Alter von 42 Jahren und einem Anteil von Frauen von 49,6% untersucht. Die Patienten in der IG erhielten 3 x tgl. 2 Tabletten des compound glycyrrhizin mit je 25 mg, zusätzlich erhielten sie eine topische lokale Behandlung mit 0.05%iger Halometasone Creme, die sie 2 x tgl. anwendeten. Die Patienten in der KG erhielten 3 x tgl. 2 Tabletten Cystine 25 mg. Auch sie erhielten eine topische lokale Behandlung mit 0.05%iger Halometasone Creme, die sie 2 x tgl. anwendeten. Die Therapiedauer war 12 Wochen, wobei die Wirksamkeit nach 24 Wochen durch eine Befragung per Telefonanruf erfasst wurde. In der IG hatten 16,9% ein komplettes Nachwachsen der Haare im Vergleich zu 5,3% in der KG. Ein Nachwachsen von mehr als 50% erreichten in der IG 63% und in der KG 30% ($p < 0.05$). Einen Rückfall der AA erlebten 12% in der IG und 23% in der KG (143).

Es wurden $n=6$ (9,23%) Fälle mit unerwünschten Reaktionen in der Testgruppe beobachtet, (drei Fälle von leichten Ödemen der unteren Extremitäten, 1 Fall von erhöhtem Blutdruck und zwei Fälle von Juckreiz auf der Kopfhaut). Es traten $n=6$ (10,71%) Fälle mit unerwünschten Wirkungen in der Kontrollgruppe auf (drei Fälle von Follikulitis der Kopfhaut, 2 Fälle von Appetitlosigkeit und 1 Fall von Schlaflosigkeit). Keiner der Studienteilnehmer entwickelten in dieser Studie schwere unerwünschte Wirkungen, ebenso brach niemand der Teilnehmer die Studie wegen unerwünschter Wirkungen ab (143).

Qi SS, Shi WD, Xu F, Sheng YY, Hu RM, Miao Y, et al. The clinical efficacy and safety of oral compound glycyrrhizin in adult patients with mild-to-moderate active alopecia areata: a randomized controlled study. European journal of integrative medicine. 2019;32.

Risk of Bias Some concerns

Inosiplex

Definition von Inosiplex laut NCBI-database: Ein Alkylaminoalkoholkomplex von Inosin, der zur Behandlung verschiedener Virusinfektionen eingesetzt wird. Im Gegensatz zu anderen antiviralen Wirkstoffen wirkt er nicht direkt auf das Virus, sondern modifiziert oder stimuliert zellvermittelte Immunprozesse.

In der Studie von Georgala et al. 2006 wurden 32 Probanden mit rezidivierender Alopecia areata, im Alter von 16-48 Jahren (Mittelwert $30,3 \pm 5,1$ Jahre), nach dem Zufallsprinzip in zwei Behandlungsgruppen mit je 16 Probanden aufgeteilt. Sie erhielten entweder orales Inosiplex (Gruppe 1) oder ein Placebo (Gruppe 2). Die Dosierung von Inosiplex betrug 50 mg/kg/Tag in fünf geteilten Dosen über 12 Wochen. Von den 15 auswertbaren Patienten in Gruppe 1 hatten 5 (33,3 %) eine vollständige Remission, 8 (53,3 %) sprachen teilweise an und 2 (13,3 %) sprachen nicht an. Von den 14 auswertbaren Patienten in der Placebogruppe hatte keiner eine vollständige Remission, 4 (28,5 %)

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

sprachen teilweise an und 10 (71,4 %) sprachen nicht an. Der therapeutische Unterschied zwischen Patienten, die eine aktive und eine Placebobehandlung erhielten, war statistisch signifikant ($\chi^2=7,82$, $p<0,01$). Im Vergleich zu Placebo, zeigte orales Inosiplex eine beträchtliche Wirksamkeit bei Alopecia areata bei unbedeutenden Nebenwirkungen (144).

Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Georgala K, Stavropoulos PG. Inosiplex for treatment of alopecia areata: A randomized placebo-controlled study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2006;86(5):422-4.

Risk of Bias Bewertung: low risk

Alefacept

Strober et al. 2009 bewerteten in ihrer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie die Wirksamkeit von Alefacept bei der Behandlung von schwerer Alopecia areata (AA). Sie schlossen 45 Personen mit chronischer und schwerer AA, die 50 % bis 95 % der Kopfhare betrifft und auf bisherige Therapien nicht anspricht, in ihre Studie ein. Alefacept, ein von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassener biologischer T-Zell-Hemmer zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, sollte auf seine Wirksamkeit bei AA getestet werden. Als Ergebnismaß diente ein verbesserter SALT-Score über 24 Wochen. Die Teilnehmer, die 12 Wochen lang Alefacept erhielten, zeigten im Vergleich zur Placebo-Gruppe keine statistisch signifikante Verbesserung der AA ($p = 0,70$). Die Autoren schlussfolgerten, dass Alefacept zur Behandlung von schwerer AA unwirksam ist (145).

Strober BE, Menon K, McMichael A, Hordinsky M, Krueger G, Panko J, et al. Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of dermatology*. 2009;145(11):1262-6.

Risk of Bias low risk

Im Jahr 2011 beschlossen die Hersteller, die Werbung, die Herstellung, den Vertrieb und den Verkauf von Amevive (Wirkstoff Alefacept) aufgrund einer Lieferunterbrechung einzustellen. Nach Angaben von Astellas Pharma US, Inc. war die Entscheidung, den Verkauf von Amevive einzustellen, weder das Ergebnis spezifischer Sicherheitsbedenken noch das Ergebnis eines von der FDA angeordneten oder freiwilligen Produktrückrufs. Andererseits wurde die Verwendung von Amevive mit einem gewissen Risiko für die Entwicklung systemischer Krankheiten wie Malignome in Verbindung gebracht. Dieses Medikament wurde nie für den europäischen Arzneimittelmarkt zugelassen.

Supportive Maßnahmen

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage konnten keine Metaanalysen oder systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen werden.

Vitamine und Mineralstoffe

Von den untersuchten Vitaminen und Mineralstoffen gibt es laut Adelman et al. 2021 für Vitamin A, Vitamin D, Biotin, Niacin und Selen keine klinischen Nachweise, die ihre Verwendung als alleinige orale Ergänzung unterstützen. Für Vitamin C und Eisen gibt es schwache Belege, die ihre Verwendung bei Patienten mit Eisenmangel als orale Nahrungsergänzung unterstützen. Für Vitamin E und Zink gibt es leichte Hinweise, die ihre Verwendung bei Haarausfall unterstützen, größere Studien sind erforderlich, um ihren Mechanismus, ihre Sicherheit und ihre Wirksamkeit vollständig zu untersuchen. Für Ashwagandha, Curcumin und Capsaicin gibt es keine klinischen Beweise, die ihre Verwendung als orale Nahrungsergänzungsmittel bei Haarausfall unterstützen (146).

Adelman MJ, Bedford LM, Potts GA. Clinical efficacy of popular oral hair growth supplement ingredients. *International Journal of Dermatology*. 2021;60(10):1199-210.

keine Amstar-Bewertung, da narrativ

Einzel RCT:

In dem irakischen cross-over-RCT wurden 76 Patienten (60 Männer und 40 Frauen) mit einer leichten Form (patchy AA) der AA in einem Alter von 1-68 Jahren bei einem durchschnittlichen Alter von 22 Jahren untersucht. Die Anzahl der Läsionen reichte von 1-11 Läsionen mit einer durchschnittlichen Anzahl von 2,5 Läsionen. Die Gruppe A erhielt Zinksulfatkapseln in einer Dosis von 5 mg/kg/Tag 3 x tgl., die Gruppe B erhielt Placebo-Kapseln für 3 Monate. Nach drei Monaten erhielten die Gruppe-A-Patienten kein Zink mehr, sie erhielten Placebo und die Placebo-Patienten der Gruppe B erhielten die Zink-Kapseln. In Gruppe A wurden am Ende des dritten Monats wuchsen die Haare bei 22 (59,45 %) Patienten vollständig nach. Nach der Umstellung auf die Placebobehandlung wuchs das Haar ohne Rückfall weiter, und am Ende des sechsten Monats war das Haar bei 23 (62,16 %) Patienten vollständig nachgewachsen. In Gruppe B war das Haar am Ende des dritten Monats bei 3 (10%) Patienten vollständig nachgewachsen. Nach der Umstellung auf Zinksulfat wuchsen die Haare bei 20 (66,67 %) Patienten vollständig nach. Abgesehen von leichten Magenverstimmungen bei 8 (11,9 %) Patienten wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen gemeldet (147).

Sharquie KE, Noaimi AA, Shwail ER. Oral Zinc Sulphate in Treatment of Alopecia Areata (Double Blind; Cross Over Study). *Journal of clinical & experimental dermatology research*. 2012;3(2):1-4.

Risk of Bias Bewertung: high risk

Lebensqualität

Lebensqualität bei Kindern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf:

In der systematischen Übersichtsarbeit werden Daten aus insgesamt acht Studien aus den Jahren 2014-2022 mit n=358 pädiatrischen AA Patienten im Alter von 5-18 Jahren und n=64 gesunden Kindern in Kontrollgruppen zusammengefasst. Die Daten wurden in fünf Querschnittstudien, einer Fallstudie mit 2 Fällen, einer prospektive Kohortenstudie und einer qualitativen Studie erhoben. Es kamen drei verschiedene Instrumente zur Messung der Lebensqualität in den Studien zum Einsatz: -Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), -ein nicht-validierter selbst-konstruierter Fragebogen, -Children's Dermatology Life Quality Index (cDLQI).

Alle eingeschlossenen Studien berichteten über eine Beeinträchtigung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen durch die AA. Die gemessenen Mittelwerte des cDLQI beispielsweise lagen zwischen 2.25 (SD 0,96) oder 4.4 (SD 4.9) mit einem Range von 0-22 oder bei 6.3 (SD 5.9). Bei einem Maximalwert von 30 Punkten des cDLQI liegen diese Werte in einem Bereich, der als geringe oder moderate Beeinträchtigung bewertet wird.

Die Querschnittstudien, in denen der cDLQI verwendet wurde, berichteten über geringe bis mäßige negative Auswirkungen von AA auf die Lebensqualität, wobei bei etwa drei Vierteln der eingeschlossenen Patienten die Lebensqualität durch AA negativ beeinflusst wurde. In der Fallstudie hingegen wurden die Auswirkungen auf die Lebensqualität größer eingeschätzt. Darüber hinaus berichteten pädiatrische Patienten mit AA über eine signifikant schlechtere Lebensqualität im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen mittels des PedsQL.

Weitere wichtige psychosoziale Auswirkungen von AA waren das Mobbing, die Beeinflussung von Bekleidungsentscheidungen und die Einschränkung der Teilnahme an Schul- oder Freizeitaktivitäten. Die Ergebnisse der einbezogenen Studien zum Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität waren begrenzt: in einer Studie wurde festgestellt, dass Jungen im Vergleich zu Mädchen eine deutlich schlechtere Lebensqualität haben, und in einer anderen Studie wurde berichtet, dass Jungen häufiger Opfer von Mobbing werden. Die Lebensqualität scheint sich im Allgemeinen mit der Pubertät zu verschlechtern, aber die Belege für die negativen Auswirkungen von AA auf die Lebensqualität betroffener Kinder oder Jugendlicher in Abhängigkeit vom Alter waren in den eingeschlossenen Studien widersprüchlich. Auch die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses des Schweregrads von AA auf die Lebensqualität waren widersprüchlich: Es gab entweder keinen Effekt, oder ein höherer AA-Schweregrad war mit einer besseren Lebensqualität assoziiert, oder der Schweregrad war ein Prädiktor für eine geringere Lebensqualität oder der Schweregrad stand im Zusammenhang mit einem erhöhten Auftreten von Mobbing.

Prendke M, Kanti-Schmidt V, Wilborn D, Hillmann K, Singh R, Vogt A, et al. Quality of life in children and adolescents with alopecia areata-A systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;06:06.

Amstar Bewertung 9 von 13 Punkten

Die Studien zu Ergebnissen der Lebensqualität bei Kindern in der MA von Van Dalen sind in dem Review von Prendke enthalten, daher hier nicht nochmal extra aufgeführt. Es wurden allerdings die Kinder-Daten nicht in die Metaanalyse eingeschlossen, die MA wurde nur für die Erwachsenen berechnet.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

van Dalen M, Muller KS, Kasperkovitz-Oosterloo JM, Okkerse JME, Pasmans S. Anxiety, depression, and quality of life in children and adults with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1054898.

Lebensqualität im Verlauf

Es konnten keine Daten zur Lebensqualität im Verlauf bei Kindern durch die Literatursuche identifiziert werden.

Lebensqualität bei Erwachsenen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf:

In der Metaanalyse von van Dalen et al. 2022 werden Daten des DLQI-Score von Erwachsenen mit einer AA aus 14 Studien von 3978 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter zwischen 23 und 51 Jahren zusammengeführt. Der gepoolte Wert des DLQI liegt bei 6,67 (95% CI 5,54 – 7,81). Dieser Wert wird als moderate Beeinträchtigung gewertet. Die Autoren der Metaanalyse stellten bei den eingeschlossenen Studien eine hohe Heterogenität in den Ergebnissen fest, die durchschnittlichen DLQI-Werte reichten von 2,1 (95% CI 1,91 – 2,29) bis 10,6 (95% CI 9,53 – 11,85) (148).

van Dalen M, Muller KS, Kasperkovitz-Oosterloo JM, Okkerse JME, Pasmans S. Anxiety, depression, and quality of life in children and adults with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1054898.

Amstar Bewertung 7 von 16 Punkten

Lebensqualität im Verlauf

Die systematische Übersichtsarbeit von Maloh et al. 2023 schließt zwei Studien mit 37 Patienten ein, in denen Lebensqualität als Endpunkt nach Hypnotherapie oder „Mindfulness-Based Stress Reduction“-Therapie evaluiert wurde.

"Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion" (Mindfulness-Based Stress Reduction):

In der MBSR-Gruppe: Signifikante Verbesserung der subjektiven AA-QLI-Symptome und der Auswirkungen auf die Beziehung (nach 6 Monaten beibehalten)

„Hypnotherapie“:

Nach 6 Monaten verbesserten sich die Werte der Symptom-Checkliste, der Alexithymie und des Kindex-17 (dermatologiebezogene Lebensqualität). Dies blieb auch 6 Monate nach der Behandlung so.

Nur wenige Studien berichten Lebensqualität als Endpunkt. In dem australischen RCT von Lai et al. 2021 mit 32 Patienten mit einer moderaten bis schweren Form der AA bei einem Durchschnittsalter von 41 Jahren, einem Frauenanteil von 80% und einem durchschnittlichen Salt-Wert vor Beginn der Therapie mit Cyclosporin im Vergleich zu Placebo von 79,4% wird Lebensqualität mit dem Assessment of Quality of Life-8D (AQoL-8D) und Alopecia Areata Symptom Impact Scale (AASIS) gemessen. Die AQoL-8D-Skala misst die Lebensqualität auf einer Skala von 0 (Tod) bis 1 (vollständige Gesundheit). Auf der AASIS Skala werden die Items der Skala von 0 bis 10 bewertet. Vor Beginn der Therapie lag der AQoL-8D-Wert bei 0,739 in der Cyclosporin-Gruppe und bei 0,756 in der Placebo-Gruppe. Die Lebensqualität verbesserte sich in beiden Studiengruppen, in der mit Cyclosporin behandelten Gruppe aber größer (0,064 versus

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

0,050, $p=0,763$), das Ergebnis ist allerdings statistisch nicht signifikant. Im Vergleich zur australischen Bevölkerung lag die Lebensqualität in der Cyclosporin-Gruppe bei Studienbeginn sowie nach 1 und 2 Monaten durchweg unter der australischen Bevölkerungsnorm und verbesserte sich nach 3 Monaten über die australische Bevölkerungsnorm, während sich die Lebensqualität in der Placebo-Gruppe nach dem ersten Behandlungsmonat über die australische Bevölkerungsnorm verbesserte.

Die Einschätzung der AA-Symptome mit dem AASIS-Instrument zeigte, dass die Cyclosporin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine stärkere Tendenz zur Verbesserung der AA-Symptome hatte, mit Verbesserungen in fünf von sieben Symptombereichen: Haarausfall am Körper oder an den Wimpern, juckende oder schmerzende Haut, gereizte Haut, Angst- oder Sorgengefühle und Traurigkeit. In der Placebogruppe hingegen war nach drei Monaten nur eine Verbesserung bei juckender oder schmerzhafter Haut zu verzeichnen (149).

Maloh J, Engel T, Natarelli N, Nong Y, Zufall A, Sivamani RK. Systematic Review of Psychological Interventions for Quality of Life, Mental Health, and Hair Growth in Alopecia Areata and Scarring Alopecia. *J. 2023;12(3):26.*

Amstar 2,5 von 13 Punkten

Einzelstudien, die nicht in den Übersichtsarbeiten enthalten waren:

In dem RCT von Renert-Yuval, Y., et al. (2022) mit 60 Patienten mit einer moderaten bis schweren Form der AA bei einem durchschnittlichen Alter von 43 Jahren zeigten die Teilnehmenden vor der Therapie mit Dupilumab mittlere AASIS-Wert (SD) von 56,1 (33,8) in der Placebo-Gruppe und 48,4 (30,7) in der Dupilumab-Gruppe. Die AASIS-Werte zeigten eine mäßige und signifikante Korrelation mit dem Schweregrad der AA auf ($r=0,34$, $p=0,007$), während AA-QLI keine Korrelation mit dem Ausgangswert von SALT zeigte ($r=-0,004$, $p=0,978$).

Nach der Therapie korrelierten die AASIS-Werte stark und signifikant mit der Verbesserung des SALT-Scores ($r=0,48$, $p=0,016$). Das heißt, dass mit der Verbesserung der Schwere der AA die Lebensqualität sich entsprechend verbesserte (150).

Renert-Yuval Y, Correa da Rosa J, Garcet S, et al. Analysis of alopecia areata surveys suggests a threshold for improved patient-reported outcomes. *Br J Dermatol. 2022;187(4):539-47.*

Im sogenannten ALLEGRO-Trial von Winnette et al. 2022, der bei 142 Patienten den JAK-Inhibitor Ritlecitinib und Brepocitinib testete, wurde nach 24 Wochen die Lebensqualität der Teilnehmenden evaluiert. Der mittlere AASIS-Gesamtscore und der SALT-Score zeigten in beiden aktiven Behandlungsgruppen einen Abwärtstrend (Verbesserung), nicht aber in der Placebogruppe. In Woche 24 korrelierten der SALT-Score und der AASIS-Gesamtscore bei allen Teilnehmenden ($r = 0,51$; $P < 0,0001$) (151).

Winnette R, Banerjee A, Sikirica V, et al. Characterizing the relationships between patient-reported outcomes and clinician assessments of alopecia areata in a phase 2a randomized trial of ritlecitinib and brepocitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(4):602-9.*

Risk of bias low risk

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

In dem RCT von Joly et al. 2023 (89 Patienten mit AT oder AU im durchschnittlichen Alter von 36 bzw. 41 Jahren) zeigten die Patienten mit komplettem/fast komplettem Nachwachsen der Haare (SALT-Score <10) eine größere Verbesserung der DLQI-, Skindex- und Scalpdex-Scores im Vergleich zu den Patienten, die auf die Therapie mit MTX mit und ohne Prednisolon nicht ansprachen. So lag z.B. der durchschnittliche DLQI-Wert bei Baseline in der Respondergruppe bei 5.6 ± 4.7 und nach 12 Monaten bei 2.4 ± 2.3 . Für Erwachsene bedeutet die AA-Erkrankung eine Einschränkung in der Lebensqualität. Die Auswertung der Fragebögen in den Studien zur Lebensqualität zeigt eine geringe bis moderate Einschränkung, die sich unter Therapie jedoch verbessert. So gleichen sich z. B. die Lebensqualitätsergebnisse von Patienten mit einer AA in Australien den Werten der australischen Bevölkerung an. Bei Erwachsenen zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang mit dem Therapieerfolg, je stärker die Haare nachwachsen, desto stärker steigt die Lebensqualität an.

Für Kinder bedeutet die AA-Erkrankung ebenfalls eine Einschränkung in der Lebensqualität, die im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen sogar deutlich eingeschränkter ist. Einen deutlichen Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Lebensqualität zeigt sich bei Kindern nicht (121).

Joly P, Lafon A, Houivet E, et al. Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2023;159(4):403-10.

Risk of bias low risk

Referenzen

1. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj*. 2010;182(18):E839-42.
2. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
3. Network SIG. Methodology checklist 4: case-control studies 2021 [Available from: <https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>] Zugriff 04.12.2024.
4. Network SIG. Methodology checklist 3: cohort studies 2021 [Available from: <https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>] Zugriff 04.12.2024.
5. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5.
6. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280-6.
7. Lee H, Jung SJ, Patel AB, Thompson JM, Qureshi A, Cho E. Racial characteristics of alopecia areata in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(4):1064-70.
8. Kinoshita-Ise M, Martinez-Cabrales SA, Alhusayen R. Chronological association between alopecia areata and autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatology*. 2019;46(8):702-9.
9. Dai YX, Tai YH, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Bidirectional association between alopecia areata and thyroid diseases: a nationwide population-based cohort study. *Archives of Dermatological Research*. 2021a;313(5):339-46.
10. Moseley IH, Thompson JM, George EA, Ragi SD, Kang JH, Reginato AM, et al. Immune-mediated diseases and subsequent risk of alopecia areata in a prospective study of US women. *Archives of Dermatological Research*. 2023;315(4):807-13.
11. You HR, Kim SJ. Factors Associated with Severity of Alopecia Areata. *Ann Dermatol*. 2017;29(5):565-70.
12. Lu Z, Zeng N, Cheng Y, Chen Y, Li Y, Lu Q, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2021;17(1):96.
13. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(4):581-91.
14. Lee NR, Kim BK, Yoon NY, Lee SY, Ahn SY, Lee WS. Differences in Comorbidity Profiles between Early-Onset and Late-Onset Alopecia Areata Patients: A Retrospective Study of 871 Korean Patients. *Annals of Dermatology*. 2014;26(6):722-6.
15. Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and autoimmune disorders in US adults and children: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):382-9.
16. Wei YH, Tai YH, Dai YX, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Bidirectional association between alopecia areata and atopic dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *Clinical and Experimental Allergy*. 2020;50(12):1406-14.
17. Dai YX, Tai YH, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Association between major depressive disorder and subsequent autoimmune skin diseases: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 2020c;274:334-8.
18. Dai YX, Tai YH, Chen CC, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Bidirectional association between alopecia areata and major depressive disorder among probands and unaffected siblings: A nationwide population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020a;82(5):1131-7.
19. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Assessment of a Bidirectional Association between Major Depressive Disorder and Alopecia Areata. *JAMA Dermatology*. 2019;155(4):475-9.

20. Tzur Bitan D, Berzin D, Kridin K, Sela Y, Cohen A. Alopecia Areata as a Proximal Risk Factor for the Development of Comorbid Depression: A Population-based Study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2022;102 adv00669.
21. Mahamid M, Abu-Elhija O, Samamra M, Mahamid A, Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Israel Medical Association Journal*. 2014;16(6):367-70.
22. Thompson JM, Li T, Park MK, Qureshi AA, Cho E. Estimated serum vitamin D status, vitamin D intake, and risk of incident alopecia areata among US women. *Archives of Dermatological Research*. 2016a;308(9):671-6.
23. Ghazvini K, Yamaoka Y, Karbalaeei M, Keikha M. Extragastric infection of *Helicobacter pylori* and alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *Reviews and Research in Medical Microbiology*. 2022;33(1):E114-E8.
24. Dai YX, Tai YH, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Posttraumatic Stress Disorder and the Associated Risk of Autoimmune Skin Diseases: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Psychosom Med*. 2021b;83(3):212-7.
25. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, Gaetano P, Baliva G, Melchi CF, et al. Psychosomatic factors in first-onset alopecia areata. *Psychosomatics*. 2003;44(5):374-81.
26. Christensen RE, Jafferany M. Association between alopecia areata and COVID-19: A systematic review. *JAAD International*. 2022;7:57-61.
27. Czech T, Sugihara S, Nishimura Y. Characteristics of hair loss after COVID-19: A systematic scoping review. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(9):3655-62.
28. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAAD International*. 2022;7:67-77.
29. Ma SH, Tai YH, Dai YX, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Association between hepatitis C virus infection and subsequent chronic inflammatory skin disease. *Journal of Dermatology*. 2021;48(12):1884-91.
30. Morales-Sanchez MA, Dominguez-Gomez MA, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML. Immunization and bacterial pathogens in the oropharynx as risk factors for alopecia areata. [Spanish]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2010;101(5):437-43.
31. Nielsen PR, Kragstrup TW, Deleuran BW, Benros ME. Infections as risk factor for autoimmune diseases - A nationwide study. *Journal of Autoimmunity*. 2016;74:176-81.
32. Tu TY, Chang R, Lai JN, Tseng CC, Chen ML, Yip HT, et al. Human papillomavirus symptomatic infection associated with increased risk of new-onset alopecia areata: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Autoimmunity*. 2021;119:102618.
33. Howick J Cl, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H. . "Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)". : Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.; 2011 [Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocedb-levels-of-evidence/Zugriff> am 12.10.2024.
34. Chanprapaph K, Pomsoong C, Kositkuljorn C, Suchonwanit P. Intramuscular Corticosteroid Therapy in the Treatment of Alopecia Areata: A Time-to-Event Analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022;16:107-16.
35. El-Zawahry BM, Bassiouny DA, Khella A, Zaki NS. Five-year experience in the treatment of alopecia areata with DPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(3):264-9.
36. Friedland R, Tal R, Lapidot M, Zvulunov A, Amitai DB. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: A retrospective study. *Dermatology*. 2013;227(1):37-44.
37. Jang YH, Hong NS, Moon SY, Eun DH, Lee WK, Chi SG, et al. Long-Term Prognosis of Alopecia Totalis and Alopecia Universalis: A Longitudinal Study with More than 10 Years of Follow-Up: Better than Reported. *Dermatology*. 2017;233(2-3):250-6.
38. Uchiyama M, Egusa C, Hobo A, Irisawa R, Yamazaki M, Tsuboi R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with rapidly progressive alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(6):1163-73.

39. Muhaidat JM, Al-Qarqaz F, Khader Y, Alshiyab DM, Alkofahi H, Almalekh M. A retrospective comparative study of two concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of patchy alopecia areata on the scalp. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2020;13:795-803.
40. Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Mahasaksiri T, Leerunyakul K. A comparison of the efficacy and tolerability of three corticosteroid treatment regimens in patients with alopecia areata. *The Journal of dermatological treatment*. 2020:1-21.
41. Lee S, Kim BJ, Lee YB, Lee WS. Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(10):1145-51.
42. Huang J, Qian P, Tang Y, Li J, Liu F, Shi W. Effectiveness and Predictive Factors of Response to Tofacitinib Therapy in 125 Patients with Alopecia Areata: A Single-centre Real-world Retrospective Study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2023;103.
43. Kazan D. Evaluating the Effect of the Demographic, Trichoscopic and Laboratory Characteristics on The Recurrence of Alopecia Areata. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2024;14(1):e2024068.
44. Lalosevic J, Gajic-Veljic M, Bonaci-Nikolic B, Stojkovic Lalosevic M, Nikolic M. Combined intravenous pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: comparison of two regimens. *Dermatologic therapy*. 2019:e13092.
45. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):Cd004413.
46. Waśkiel-Burnat A, Kołodziejak M, Sikora M, Stochmal A, Rakowska A, Olszewska M, et al. Therapeutic management in paediatric alopecia areata: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021a;35(6):1299-308.
47. Alahari S RPG, Raj Kumar K, Anil Kumar P. A. Comparative S tudy of the Effectiveness of Topical Betamethasone Dipropionate and Tacrolimus in the Treatment of Alopecia Areata. . *International Journal of Pharmaceutical and Clinical research* 2022;14(7):414-17.
48. Kuldeep C, Singhal H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. *Int J Trichology*. 2011;3(1):20-4.
49. Ucak H, Kandi B, Cicek D, Halisdemir N, Dertlioğlu SB. The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(6):410-20.
50. Ullah F, Dawood M, Noor N, Hameed S. Efficacy of Topical Clobetasol Propionate 0.05% Ointment and Topical Tacrolimus 0.1% Ointment in Treatment of Alopecia Areata.: RCT. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2022;16(6):133-34.
51. Saleem A KM, Mashori GR, Samdanl A, Kazmi SAJ. . Comparison of effectiveness of topical tacrolimus and betamethasone with soft paraffin in the treatment of patchy alopecia areata. *Pak J Med Sci* 2009;25(5):833-6.
52. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(10):1243-7.
53. Mancuso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Staffa M, Valenti L, et al. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol*. 2003;42(7):572-5.
54. Gupta M, Singh S, Khan BH. Comparative Evaluation of Efficacy Between Topical Calcipotriol Used Along With Topical Clobetasol And Topical Clobetasol Monotherapy In Treatment Of Alopecia Areata: A Randomised Clinical Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021.
55. Lenane P, Macarthur C, Parkin PC, Krafchik B, DeGroot J, Khambalia A, et al. Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2014;150(1):47-50.

56. Sardesai VR, Prasad S, Agarwal TD. A study to evaluate the efficacy of various topical treatment modalities for alopecia areata. *Int J Trichology*. 2012;4(4):265-70.
57. Moosavi ZB, Aliabdi M, Golfakhrabadi F, Namjoyan F. The comparison of therapeutic effect of Clobetasol propionate lotion and squill extract in alopecia areata: a randomized, double-blind clinical trial. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(3):173-8.
58. Mateos-Haro M, Novoa-Candia M, Sánchez Vanegas G, Correa-Pérez A, Gaetano Gil A, Fernández-García S, et al. Treatments for alopecia areata: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10(10):Cd013719.
59. Ustuner P, Balevi A, Özdemir M. Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. *Journal of dermatological treatment*. 2017;28(8):753-61.
60. Albalat W, Ebrahim HM. Evaluation of platelet-rich plasma vs intralesional steroid in treatment of alopecia areata. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1456-62.
61. Kapoor P, Kumar S, Brar BK, Kukar N, Arora H, Brar SK. Comparative Evaluation of Therapeutic Efficacy of Intralesional Injection of Triamcinolone Acetonide versus Intralesional Autologous Platelet-rich Plasma Injection in Alopecia Areata. *J Cutan Aesthet Surg*. 2020;13(2):103-11.
62. Hamdino M, El-Barbary RA, Darwish HM. Intralesional methotrexate versus triamcinolone acetonide for localized alopecia areata treatment: A randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(2):707-15.
63. El-Mofty M, Rasheed H, El-Eishy N, Hegazy RA, Hafez V, Shaker O, et al. A clinical and immunological study of phototoxic regimen of ultraviolet A for treatment of alopecia areata: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019;30(6):582-7.
64. Metwally D, Abdel-Fattah R, Hilal RF. Comparative study for treatment of alopecia areata using carboxy therapy, intralesional corticosteroids, and a combination of both. *Archives of Dermatological Research*. 2022;314(2):167-82.
65. Ali S, Ibrahim AM, El Sayed N. Candida antigen immunotherapy versus steroid in the treatment of alopecia areata. *Dermatologic therapy*. 2021;34(2):e14802.
66. Egeberg A, Linsell L, Johansson E, Durand F, Yu G, Vañó-Galván S. Treatments for Moderate-to-Severe Alopecia Areata: A Systematic Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(12):2951-91.
67. Behrangi E, Roohaninasab M, Sadeghzadeh-Bazargan A, Najjar Nobari N, Ghassemi M, Seirafianpour F, et al. A systematic review on the treatment of pediatric severe alopecia areata by topical immunotherapy or Anthralin (contact sensitization) or low-level light/laser therapy (LLLT): focus on efficacy, safety, treatment duration, recurrence, and follow-up based on clinical studies. *J Cosmet Dermatol*. 2022b;21(7):2727-41.
68. Kuin RA, Spuls PI, Limpens J, van Zuuren EJ. Diphenylcyclopropenone in patients with alopecia areata. A critically appraised topic. *Br J Dermatol*. 2015;173(4):896-909.
69. Al Bazzal A, Hatami P, Abedini R, Etesami I, Ayanian Z, Ghandi N. A prospective comparative study of two regimens of diphenylcyclopropenone (DPCP) in the treatment of alopecia areata. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):108186.
70. Abd El-Magid WM, Mohamed RA, Elsharkawy RE. Diphenylcyclopropenone and platelet-rich plasma in the management of severe or recalcitrant alopecia areata. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(11):2971-81.
71. Ghandi N, Daneshmand R, Hatami P, Abedini R, Nasimi M, Aryanian Z, et al. A randomized trial of diphenylcyclopropenone (DPCP) combined with anthralin versus DPCP alone for treating moderate to severe alopecia areata. *Int Immunopharmacol*. 2021;99:107971.
72. Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata: a pilot study. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(6):403-6.
73. Freire PCB, Riera R, Martimbianco ALC, Petri V, Atallah AN. Minoxidil for patchy alopecia areata: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1792-9.
74. Abdallah MAE, Shareef R, Soltan MY. Efficacy of intradermal minoxidil 5% injections for treatment of patchy non-severe alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):1126-9.

75. Toma DM, Atallah RB, Eldahshan RM. Comparative study between topical methotrexate 1% gel and minoxidil 5% gel in the treatment of localized alopecia areata. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15696.
76. Nassar A, Elradi M, Radwan M, Albalat W. Comparative evaluation of the efficacy of topical tacrolimus 0.03% and topical calcipotriol 0.005% mixed with betamethasone dipropionate versus topical clobetasol 0.05% in treatment of alopecia areata: A clinical and trichoscopic study. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(4):1297-303.
77. Jalali MHA, Mobasher P, Rabbani R, Jazi GA. Comparing the efficiency of elidel cream and elidel accompanied with tretinoin cream in treatment of alopecia areata. *Journal of skin and stem cell.* 2014;1(2):e20108.
78. Ali MS, Hafiz HSA, Ahmed NA, Galal SA. Combined microneedling with topical vitamin D3 or bimatoprost versus microneedling alone in the treatment of alopecia areata: A comparative randomized trial. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(4):1286-96.
79. Meymandi SS, Safari A, Meymandi MS, Aflatoonian M. The role of fractional laser-assisted drug delivery in enhancing the efficacy of topical bimatoprost solution in the treatment of alopecia areata: An intra-patient comparative randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(5):1663-8.
80. Zaher H, Gawdat HI, Hegazy RA, Hassan M. Bimatoprost versus Mometasone Furoate in the Treatment of Scalp Alopecia Areata: A Pilot Study. *Dermatology.* 2015;230(4):308-13.
81. Bhat S, Handa S, De D. A randomized comparative study of the efficacy of topical latanoprost versus topical betamethasone dipropionate lotion in the treatment of localized alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021;87(1):42-8.
82. Coronel-Pérez IM, Rodríguez-Rey EM, Camacho-Martínez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(4):481-5.
83. Ghassemi M, Yazdanian N, Behrangi E, Jafari M, Goodarzi A. Comparison of efficacy, safety and satisfaction of latanoprost versus minoxidil, betamethasone and in combination in patients with alopecia areata: A blinded multiple group randomized controlled trial. *Dermatol Ther.* 2022;35(12):e15943.
84. Rafati M, Mahmoudian R, Golpour M, Kazeminejad A, Saeedi M, Nekoukar Z. The effect of latanoprost 0.005% solution in the management of scalp alopecia areata, a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15450.
85. Meznerics FA, Illés K, Dembrovsky F, Fehérvári P, Kemény LV, Kovács KD, et al. Platelet-Rich Plasma in Alopecia Areata-A Steroid-Free Treatment Modality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomedicines.* 2022;10(8):1829.
86. Tejapira K, Yongpisarn T, Sakpuwadol N, Suchonwanit P. Platelet-rich plasma in alopecia areata and primary cicatricial alopecias: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1058431.
87. Khan FA, Hussain M, Khan BM, Afsar S, Shafique M, Haq SU, et al. Comparative Study Between Intralesional Injection Of Platelet Rich Plasma And Intra Lesional Triamcinolone For The Treatment Of Alopecia Areata. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2022;34(4):762-5.
88. Rinaldi F, Trink A, Pinto D. Efficacy of Postbiotics in a PRP-Like Cosmetic Product for the Treatment of Alopecia Area Celsi: A Randomized Double-Blinded Parallel-Group Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(3):483-93.
89. Rinaldi F, Marzani B, Pinto D, Sorbellini E. Randomized controlled trial on a PRP-like cosmetic, biomimetic peptides based, for the treatment of alopecia areata. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(6):588-93.
90. Yan D, Fan H, Chen M, Xia L, Wang S, Dong W, et al. The efficacy and safety of JAK inhibitors for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Front Pharmacol.* 2022;13:950450.
91. Behrangi E, Barough MS, Khoramdad M, Hejazi P, Koltapeh MP, Goodarzi A. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of alopecia areata in children: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2022a;21(12):6644-52.
92. Chen Y, Zhu H, Shen Y, Zhu Y, Sun J, Dai Y, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata in children: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(8):3143-9.

93. Guo L, Feng S, Sun B, Jiang X, Liu Y. Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(1):192-201.
94. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):120-7.e2.
95. Barati Sedeh F, Michaelsdóttir TE, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors Used in Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv00855.
96. Steele L, Lee HL, Maruthappu T, O'Toole EA. The status and outcomes of registered clinical trials for Janus kinase inhibitors in alopecia areata: are unpublished trials being overlooked? *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(7):1290-2.
97. Gupta AK, Wang T, Polla Ravi S, Bamimore MA, Piguat V, Tosti A. Systematic review of newer agents for the management of alopecia areata in adults: Janus kinase inhibitors, biologics and phosphodiesterase-4 inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(4):666-79.
98. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, Thaçi D, Boch K. Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Biomolecules.* 2023;13(4):634.
99. Mao Y, Xu Z, Song J, Xie Y, Mei X, Shi W. Efficacy of a mixed preparation containing piperine, capsaicin and curcumin in the treatment of alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(10):4510-4.
100. Rashad AF, Elgamel E, Fouda I. Intralesional vitamin D3 in treatment of alopecia areata: A randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(10):4617-22.
101. El Taieb MA, Hegazy EM, Ibrahim HM, Osman AB, Abualhamd M. Topical calcipotriol vs narrowband ultraviolet B in treatment of alopecia areata: a randomized-controlled trial. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(8):629-36.
102. Jaiswal CSRP, Mehta HH, Barvaliya MJ. Effectiveness of topical calcipotriol (0.005%) ointment with or without narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with alopecia areata: a randomized evaluator-blinded placebo-controlled trial. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society.* 2018;15:127-32.
103. Aboeldahab S, Nada EEA, Assaf HA, Gouda ZA, Abu El-Hamd M. Superficial cryotherapy using dimethyl ether and propane mixture versus microneedling in the treatment of alopecia areata: A prospective single-blinded randomized clinical trial. *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15044.
104. Abdel Motaleb AA, Sayed DS. Different freezing time of superficial liquid nitrogen cryotherapy in treatment of recalcitrant alopecia areata: Randomized clinical trial. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13640.
105. Herz-Ruelas ME, Gomez-Flores M, Miranda-Maldonado I, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Escalating dosimetry of UVA-1 in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol.* 2017;56(6):653-9.
106. Mahgoub D, Mohye Eldeen R, Saadi D, El-Samanoudy S, Ibrahim S. Clinical and trichoscopic evaluation of trichloroacetic acid 35% vs phenol 88% peels in treatment of alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2021a;20(1):143-9.
107. Mahgoub DA, Dhannoon TI, El-Mesidy MS. Trichloroacetic acid 35% as a therapeutic line for localized patchy alopecia areata in comparison with intralesional steroids: Clinical and trichoscopic evaluation. *J Cosmet Dermatol.* 2021b;20(6):1743-9.
108. Nasiri S, Haghpanah V, Taheri E, Heshmat R, Larijani B, Saeedi M. Hair regrowth with topical triiodothyronine ointment in patients with alopecia areata: a double-blind, randomized pilot clinical trial of efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(5):654-6.
109. Lee JH, Eun SH, Kim SH, Ju HJ, Kim GM, Bae JM. Excimer laser/light treatment of alopecia areata: A systematic review and meta-analyses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020;36(6):460-9.
110. Shen Y, Sun J, Zhu Y, Chen Y, Hu Y, Luo H, et al. Effect of fractional laser alone or in combination on alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(5):1528-35.
111. Zhang J, Lin P, Lin H, Ma C, Hu Y, Wang Y, et al. Laser and light therapy combined with topical minoxidil for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci.* 2023;38(1):74.

112. Darwin E, Arora H, Hirt PA, Wikramanayake TC, Jimenez JJ. A review of monochromatic light devices for the treatment of alopecia areata. *Lasers Med Sci.* 2018;33(2):435-44.
113. Halim DA, Nayer M, El-Samanoudy SI, Raheem HMA, Ragab N. Evaluation of fractional carbon dioxide laser alone versus its combination with betamethasone valerate in treatment of alopecia areata, a clinical and dermoscopic study. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(3):505-11.
114. Abd Elkawy FAE, Aly SHM, Ibrahim SMA. Fractional CO2 laser versus microneedling as a transepidermal drug delivery system for the treatment of alopecia areata: A clinical dermoscopic evaluation. *Dermatologic Therapy.* 2022;35(7):e15553.
115. Kianfar N, Dasdar S, Mahmoudi H, Abedini R, Fahim S, Hosseini SA, et al. Comparison of the efficacy and safety of 308-nm excimer laser with intralesional corticosteroids for the treatment of alopecia areata: A randomized controlled study. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2022;54(4):502-10.
116. Omar MM, Obaid ZM, Sayedahmed OME. Comparative study between topical application of triamcinolone acetonide after fractional carbon dioxide laser versus microneedling in the treatment of resistant alopecia areata. *Dermatol Ther.* 2022;35(12):e15913.
117. Soror O, Abdel-Bary A, Khalil B. Fractional carbon dioxide laser-assisted topical steroid delivery versus intralesional steroid in the treatment of alopecia areata. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society.* 2021;18:43.
118. Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Systemic treatments for alopecia areata: A systematic review. *Australas J Dermatol.* 2019a;60(1):e1-e13.
119. Mahajan R, Daroach M, Handa S, De D. Randomized controlled trial to compare the effectiveness and safety of low dose dexamethasone oral mini-pulse versus diphenylcyclopropenone contact sensitisation in severe pediatric alopecia areata. *Dermatol Ther.* 2022;35(11):e15810.
120. Asilian A, Fatemi F, Ganjei Z, Siadat AH, Mohaghegh F, Siavash M. Oral Pulse Betamethasone, Methotrexate, and Combination Therapy to Treat Severe Alopecia Areata: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial. *Iran J Pharm Res.* 2021;20(1):267-73.
121. Joly P, Lafon A, Houivet E, Donnadiou N, Richard MA, Dupuy A, et al. Efficacy of Methotrexate Alone vs Methotrexate Plus Low-Dose Prednisone in Patients With Alopecia Areata Totalis or Universalis: A 2-Step Double-Blind Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2023;159(4):403-10.
122. van Huizen AM, Vermeulen FM, Bik C, Borgonjen R, Karsch SAT, Kuin RA, et al. On which evidence can we rely when prescribing off-label methotrexate in dermatological practice? - a systematic review with GRADE approach. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1947-66.
123. Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol.* 2019b;81(3):694-701.
124. Hong JJ, Haderler EK, Mosca ML, Brownstone ND, Bhutani T, Liao WJ. Off-label uses of TNF- α inhibitors and IL-12/23 inhibitors in dermatology. *Dermatol Online J.* 2021;27(11):10.5070/D3271156085.
125. Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A, et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(6):1082-4.
126. Price VH, Hordinsky MK, Olsen EA, Roberts JL, Siegfried EC, Rafal ES, et al. Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):395-402.
127. Gupta P, Verma KK, Khandpur S, Bhari N. Weekly Azathioprine Pulse versus Betamethasone Oral Mini-Pulse in the Treatment of Moderate-to-Severe Alopecia Areata. *Indian J Dermatol.* 2019;64(4):292-8.
128. Mahgoob RAS, Elgamal EE, Elshahat OM, Almetwaly SA. Comparative study between the efficacies of azathioprine and mesalazine in the treatment of severe alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(8):3444-50.
129. Mao MQ, Ding YX, Jing J, Tang ZW, Miao YJ, Yang XS, et al. The evaluation of JAK inhibitors on effect and safety in alopecia areata: a systematic review and meta-analysis of 2018 patients. *Front Immunol.* 2023;14:1195858.

130. Wei D, Chen Y, Shen Y, Xie B, Song X. Efficacy and safety of different JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata: a network meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1152513.
131. Papierzewska M, Waśkiel-Burnat A, Rudnicka L. Safety of Janus Kinase inhibitors in Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review. *Clin Drug Investig.* 2023;43(5):325-34.
132. Nwosu A, Miteva M. Alopecia Areata Barbae in a Nutshell. *Skin Appendage Disord.* 2023;9(3):179-86.
133. Ko JM, Mayo TT, Bergfeld WF, Dutronc Y, Yu G, Ball SG, et al. Clinical Outcomes for Uptitration of Baricitinib Therapy in Patients With Severe Alopecia Areata: A Pooled Analysis of the BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2 Trials. *JAMA Dermatol.* 2023;159(9):970-6.
134. Senna M, Mostaghimi A, Ohyama M, Sinclair R, Dutronc Y, Wu WS, et al. Long-term efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata: 104-week results from BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(3):583-93.
135. Senna MM, Kwon O, Piraccini BM, Sinclair R, Ball S, Ding Y, et al. Clinical Benefits of Baricitinib Therapy According to Scalp Hair Regrowth in Patients with Severe Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(12):3209-20.
136. Taylor S, Korman NJ, Tsai TF, Shimomura Y, Feely M, Dutronc Y, et al. Efficacy of Baricitinib in Patients with Various Degrees of Alopecia Areata Severity: Post-Hoc Analysis from BRAVE AA1 and BRAVE AA2. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(12):3181-91.
137. Zhou C, Yang X, Yang B, Yan G, Dong X, Ding Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to evaluate the efficacy and safety of ivarmacitinib (SHR0302) in adult patients with moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(5):911-9.
138. Waśkiel-Burnat A, Rakowska A, Zaremba M, Maciejewska M, Blicharz L, Starace M, et al. Markers of Venous Thromboembolism Risk in Patients with Alopecia Areata: Is There Anything to Worry about? *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(8):1847-55.
139. King B, Zhang X, Harcha WG, Szepietowski JC, Shapiro J, Lynde C, et al. Efficacy and safety of ritlicitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet.* 2023a;401(10387):1518-29.
140. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin CY, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(3):443-51.
141. Yang D, Zheng J, Zhang Y, Jin Y, Gan C, Bai Y. Total glucosides of paeony capsule plus compound glycyrrhizin tablets for the treatment of severe alopecia areata in children: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013:378219.
142. Yang DQ, You LP, Song PH, Zhang LX, Bai YP. A randomized controlled trial comparing total glucosides of paeony capsule and compound glycyrrhizin tablet for alopecia areata. *Chin J Integr Med.* 2012;18(8):621-5.
143. Qi SS, Shi WD, Xu F, Sheng YY, Hu RM, Miao Y, et al. The clinical efficacy and safety of oral compound glycyrrhizin in adult patients with mild-to-moderate active alopecia areata: a randomized controlled study. *European journal of integrative medicine.* 2019;32:100975.
144. Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Georgala K, Stavropoulos PG. Inosiplex for treatment of alopecia areata: a randomized placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(5):422-4.
145. Strober BE, Menon K, McMichael A, Hordinsky M, Krueger G, Panko J, et al. Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol.* 2009;145(11):1262-6.
146. Adelman MJ, Bedford LM, Potts GA. Clinical efficacy of popular oral hair growth supplement ingredients. *Int J Dermatol.* 2021;60(10):1199-210.
147. Sharquie KE, Noaimi AA, Shwail ER. Oral Zinc Sulphate in Treatment of Alopecia Areata (Double Blind; Cross- Over Study). *Journal of clinical & experimental dermatology research.* 2014;3:1-4.
148. van Dalen M, Muller KS, Kasperkovitz-Oosterloo JM, Okkerse JME, Pasmans S. Anxiety, depression, and quality of life in children and adults with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine.* 2022;9:1054898.

Evidenzbericht zur S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AWMF-Reg.Nr. 013-104)

149. Maloh J, Engel T, Natarelli N, Nong Y, Zufall A, Sivamani RK. Systematic Review of Psychological Interventions for Quality of Life, Mental Health, and Hair Growth in Alopecia Areata and Scarring Alopecia. J Clin Med. 2023;12(3).

150. Renert-Yuval Y, Correa da Rosa J, Garcet S, Pavel AB, Bares J, Chima M, et al. Analysis of alopecia areata surveys suggests a threshold for improved patient-reported outcomes. Br J Dermatol. 2022;187(4):539-47.

151. Winnette R, Banerjee A, Sikirica V, Peeva E, Wyrwich K. Characterizing the relationships between patient-reported outcomes and clinician assessments of alopecia areata in a phase 2a randomized trial of ritlecitinib and breprocitinib. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(4):602-9.

Versionsnummer:	1.0
Erstveröffentlichung:	18.09.2025
Nächste Überprüfung geplant:	17.09.2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online