

De relatie tussen alopecia areata en voedingsstoffen

Een explorerende literatuurstudie

Door: Sieuwke de Vries & Juliette Bosch
Studentnummers: 1624208 & 1623505
Opleiding: Huidtherapie
Groep: H4A/H4LC2
Plaats: Utrecht
1^o beoordelaar: Hania Bojanowicz
2^o beoordelaar: Marisa van de Mortel
Datum: 23-05-2016

AUTEURSRECHTEN



© 2016, Siewwke de Vries & Juliette Bosch

De auteur verklaart het volledige auteursrecht op haar werk te bezitten. Zij vrijwaart de Opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

INHOUDSOPGAVE

Samenvatting	4
Inleiding.....	5
Materiaal en methode.....	9
Resultaten.....	12
Associaties tussen AA en voedingsstoffen/voedingsstofgehalten.....	17
Rangschikking op basis van level of evidence	22
Discussie.....	24
Conclusie	27
Aanbevelingen	28
Literatuurlijst.....	29
Bijlagen	32
Bijlage I. Zoektermenoverzicht.....	32
Bijlage II. Zoekstrategietabel.....	35
Bijlage III. Flowchart.....	42
Bijlage IV. Zoekstrings	43
Bijlage V. Datapreparatietabel	54
Bijlage VI. Beoordeling volgens de CBO-beoordelingsformulieren.....	70
Bijlage VII. CBO-beoordelingsformulier II Randomized Controlled Trial	81
Bijlage VIII. CBO-beoordelingsformulier IV patiënt-controleonderzoek.....	90
Bijlage IX. Discussie Sieuwke de Vries	97
Bijlage X. Discussie Juliette Bosch	99

SAMENVATTING

Achtergrond: Alopecia areata (AA) is een auto-immuunziekte zonder effectieve behandelmethode. Voeding wordt geassocieerd met het terugdringen van symptomen bij auto-immuunziektes. Het is onduidelijk of voeding die rol ook speelt bij AA. Dit leidt tot de vraag: welke relaties tussen het ziekteverloop van alopecia areata en voeding, voedingsstoffen of een verlaagd voedingsstofgehalte worden in wetenschappelijke literatuur aangetoond en/of vermoed?

Doel: Het doel is de wetenschappelijke kennis in kaart te brengen omtrent de relatie tussen voedingsstoffen/een verlaagd voedingsstofgehalte en AA, om te ontdekken of een dieet mogelijk een effectieve interventie is voor AA-patiënten.

Methode: Het betreft een beschrijvende, explorerende literatuurstudie, waarin gezocht is naar studies met de zoektermen AA en verscheidene voedingsstoffen op Pubmed en Cochrane, voor het inzichtelijk maken van een mogelijke relatie tussen AA en voedingsstoffen/voedingsstofgehalten. Een vergelijking van studies is gemaakt op basis van bewijskracht.

Resultaten: Er zijn acht patiënt-controleonderzoeken, twee case reports, een CCT en een gerandomiseerde, gecontroleerde dierenstudie gevonden over het onderwerp met gemiddeld een lage level of evidence, waarin significante relaties aangetoond worden tussen AA en een verlaagd lichamelijke zink-, vitamine D- en vitamine E-gehalte. Tevens zijn er aanwijzingen dat zinkgluconaat-suppletie en quercetine-toediening (bij muizen) bijdragen aan nieuwe haargroei bij AA-patiënten.

Conclusie: Er zijn aanwijzingen voor een verband tussen AA en quercetine, een verlaagd zinkgehalte, vitamine D-gehalte en vitamine E-gehalte. Echter is de bewijskracht laag en is het effect van suppletie van deze stoffen op het verloop van AA niet bekend.

Key words: alopecia areata, auto-immuunziekte, voeding, voedingsstof, verlaagd voedingsstofgehalte

Aanleiding

Vanuit de Alopecia Vereniging (AV), een patiëntenvereniging voor mensen met alopecia, is een verzoek gedaan om een onderzoek te starten naar wetenschappelijk bewijs omtrent de relatie tussen voeding/voedingsstoffen en het ziekteverloop van alopecia areata (AA). Op basis van eigen ervaring wordt door de patiëntengroep vermoed dat het verloop van AA mogelijk beïnvloed wordt door voeding. Welke voedingsstoffen wellicht een rol spelen en met wat voor reden, is bij hen niet bekend, waardoor het verzoek tevens is om het onderwerp zo open mogelijk te benaderen en zowel supplementie van voedingsstoffen als een verlaagd voedingsstofgehalte te onderzoeken. De bijdrage die geleverd kan worden om de kennis van deze patiëntengroep te vergroten over dit onderwerp, evenals het hiaat in kennis van de onderzoekers, leidde tot de interesse om te starten met dit onderzoek.

Probleembeschrijving

Alhoewel de exacte pathogenese van AA nog niet is vastgesteld, wordt AA in de literatuur beschouwd als een auto-immuunziekte. Redenen daarvoor zijn dat er T-celgemedeerde immuunreacties gezien worden en AA veelal gepaard gaat met andere auto-immuunziektes (Amin & Sachdeva, 2013; Islam, Leung, Huntley & Gershwin, 2015). Het klinisch beeld van AA kan per persoon erg variëren, maar betreft in 90% van de gevallen tenminste één of meerdere geïsoleerde, circumscripte, kale plek(ken) op de hoofdhuid (Amin & Sachdeva, 2013; Islam et al., 2015). Het verloop van de klachten is zeer onvoorspelbaar (Islam et al., 2015). De kale gebieden laten geen ontstekingsreacties of littekens zien. Doordat er geen littekenvorming optreedt, kan er spontaan weer nieuwe haargroei ontstaan. Zeer typisch voor AA zijn de zogenoemde 'uitroeptekenharen' die in de kale gebieden worden gezien. Dit zijn korte haren die aan het huidoppervlak dunner zijn dan aan de uiteinden (Amin & Sachdeva, 2013; Islam et al., 2015). Alhoewel AA het meest voorkomt op de hoofdhuid, kan het de gehele epidermis treffen (Islam et al., 2015). Ernstiger vormen van AA zijn alopecia totalis, waarbij haaruitval optreedt op de gehele hoofdhuid, en alopecia universalis, waarbij haaruitval het totale lichaamsoppervlak treft (Islam et al., 2015).

De prevalentie van AA ligt wereldwijd tussen de 0.1 en 0.2% (Islam et al., 2015). Er werd tweemaal onderzoek gedaan naar de incidentie en prevalentie van AA door middel van een populatieonderzoek (Hordinsky & Junqueira, 2015; Villasante Fricke & Miteva, 2015). Beide onderzoeken vonden plaats in Olmsted County, Minnesota in de Verenigde Staten. Het eerste onderzoek richtte zich op de periode tussen 1975 en 1989 (Safavi, Muller, Suman, Moshell & Melton, 1995). De incidentie die over deze jaren werd gemeten, was 20.2 per 100.000 personen. De kans dat zich bij een individu AA ontwikkelt, werd in die periode geschat op 1.7% (Safavi et al., 1995). De tweede studie, van Mirzoyev, Schrum, Davis en Torgerson (2014), richtte zich op de periode tussen 1990 en 2009 en gaf een incidentie weer van 20.9 per 100.000 personen. In deze periode werd de kans dat zich bij een individu AA ontwikkelt, geschat op 2.1% (Mirzoyev et al., 2014). Islam en collega's (2015) beschrijven dat de kans dat een persoon gediagnosticeerd wordt met AA ongeveer 1.7% is, ongeacht demografische locatie, leeftijd en sekse. Wel zouden mannen vaker ernstige vormen van AA hebben dan vrouwen (Islam et al., 2015). AA begint vaak op jonge leeftijd, waarbij de piekincidentie volgens bepaalde studies (Alzolibani, 2011; Islam et al., 2015) optreedt voor het twintigste levensjaar. In 60% van de gevallen worden de eerste symptomen zichtbaar rond het begin van de puberteit. In 10% tot 42% van de gevallen is de familieanamnese positief, waarbij het meestal in ieder geval een familielid betreft uit de eerste graad (Islam et al., 2015).

Onderzoek laat zien dat er nog geen behandelingen bestaan die leiden tot een significante toename van haargroei (Delamere, Sladden, Dobbins, & Leonardi-Bee, 2008). Er werden in deze studie verschillende trials geïnccludeerd betreffende uiteenlopende behandelmogelijkheden, namelijk immunosuppressiva (topicale en orale corticosteroiden, topicale cyclosporine en fotodynamische therapie), topicale immunotherapieën, haargroei stimulerende middelen (topische minoxidil), inosiplex tabletten (immunoregulerende medicatie die wordt ingezet bij auto-immuunziekten (Chen et al., 2013)), het antidepressivum imipramine en topicale latanoprost (medicatie voor glaucomen met hypertrichose als bijwerking) (Delamere et al., 2008). Later onderzoek naar de behandelmogelijkheden voor AA geeft eveneens weer dat er geen therapie bestaat die op langere termijn significant effectief is (Alkhalifah, Alsantali, Wang, McElwee & Shapiro, 2010). Gezien de ontoereikende behandelmethoden en met inachtneming van de wetenschap dat AA veelal vanzelf in remissie gaat, is niet behandelen wellicht nog de beste aanpak van de aandoening (Delamere et al., 2008). Bij ernstige of lang bestaande vormen van AA is een pruik een redelijke optie (De Groot, Toonstra & Lorist, 2012; Delamere et al., 2008).

In de wetenschap wordt er vanuit gegaan dat AA een auto-immuunziekte is (Alkhalifah et al., 2010; Amin & Sachdeva, 2013; Cerman, Solak & Altunay, 2014; Islam et al., 2015). Auto-immuniteit is het verschijnsel waarbij het immuunsysteem zich tegen lichaamseigen stoffen of cellen keert. De aandoeningen die daardoor ontstaan, worden auto-immuunziekten genoemd (De Groot et al., 2012). De microbiota (de micro-organismen in het maag-darmkanaal) vormt een groot deel van het immuunsysteem. Door aanpassingen in voeding kan de microbiota, en daarmee het immuunsysteem, worden beïnvloed (Vieira, Pagovich & Kriegel, 2014). Wat wordt gezien, is een verandering van de samenstelling en de functie van de intestinale bacteriën, de bacteriën die zich in de darmen bevinden (Goodman et al., 2011; Kau, Ahern, Griffin, Goodman & Gordon, 2012; Vieira et al., 2014). Een onlangs geaccepteerde studie, waarvan de definitieve versie nog niet is verschenen, deed onderzoek naar de relatie tussen de microbiota en systemische auto-immuunziekten (Van der Meulen et al., 2016). Hierin wordt beschreven dat het immuunsysteem bij systemische auto-immuunziekten, zoals systemische lupus erythematoses en reumatoïde artritis, chronische ontstekingsreacties laat zien waarbij lichaamseigen antistoffen een belangrijke rol spelen. Een verandering in de microbiota of darmflora kan leiden tot lokale ontstekingen van het slijmvlies en een toegenomen permeabiliteit van de darmen. Pro-inflammatoire lymfocyten en cytokines kunnen zich door het lichaam verspreiden en ontstekingsreacties veroorzaken in andere delen van het lichaam, zoals in de speekselklieren of gewrichten. Daarnaast leidt een verhoogde permeabiliteit van de darmen tot een verhoogde blootstelling aan antigenen en een toegenomen risico op de productie van autoantilichamen. In deze studie wordt genoemd dat, gezien de cruciale rol van de microbiota bij systemische auto-immuunziekten, therapeutische interventies zoals voedingsadvies veelbelovend zouden kunnen zijn (Van der Meulen et al., 2016).

Een voorbeeld van voedingsstoffen die een rol spelen bij bepaalde auto-immunreacties, zijn vluchtige vetzuren. Vluchtige vetzuren zijn het product van voedingsvezels die door intestinale bacteriën zijn omgezet. Een afname in het aantal vluchtige vetzuren wordt geassocieerd met inflammatoire darmziekten (auto-immuunziekten) en leidt tot ontstekingsreacties (Vieira et al., 2014). De cellulaire en moleculaire mechanismen die een rol spelen bij de beïnvloeding van de auto-immunreacties aan distale lichaamsoppervlakken door microbiota, zijn niet bekend (Vieira et al., 2014). Een ander voorbeeld van een auto-immuunziekte waarbij voeding een rol speelt, is coeliakie. Onderzoek heeft aangetoond dat een glutenvrij dieet bij deze patiënten leidt tot afname van de symptomen van deze aandoening (Norström, Sandström, Lindholm & Ivarsson, 2012).

Op basis van bovenstaande informatie waarin verbanden worden weergegeven tussen bepaalde auto-immuunziekten en voedingsstoffen of een verlaagd voedingsstofgehalte, onduidelijkheid over deze informatie met betrekking tot de auto-immuunziekte AA en door de vermoedens van de AV over een relatie tussen AA en voeding, wordt er in dit onderzoek gezocht naar mogelijke associaties tussen AA en voedingsstoffen of een verlaagd voedingsstofgehalte.

Probleemstelling

AA is een auto-immuunziekte waarvoor nog geen effectieve behandelmethode bestaat (Alkhalifah et al., 2010; Delamere et al., 2008). Er worden verbanden gezien tussen voedingsstoffen of een verlaagd voedingsstofgehalte en bepaalde auto-immuunziekten (Van der Meulen et al., 2016; Norström et al., 2012; Vieira et al., 2014), waarbij bepaalde voedingssymptomen van deze auto-immuunziekten kan terugdringen (Norström et al., 2012). Het is echter nog onduidelijk of er ook verbanden bestaan tussen voeding, voedingsstoffen, of een verlaagd voedingsstofgehalte en AA.

Vraagstelling

De hoofdvraag van dit onderzoek is: welke relaties tussen het ziekteverloop van alopecia areata en voeding, voedingsstoffen, of een verlaagd voedingsstofgehalte worden in wetenschappelijke literatuur aangetoond en/of vermoed?

Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is het in kaart brengen van de wetenschappelijke kennis omtrent het al dan niet bestaande verband tussen voeding, voedingsstoffen, of een verlaagd voedingsstofgehalte en AA, om te ontdekken of een aanpassing in voeding mogelijk een effectieve aanpak is voor het verminderen van de symptomen van AA.

Relevantie

Wanneer blijkt dat voedingsstoffen of een tekort daaraan een rol spelen bij het ziekteverloop van AA, zou dit tot nieuwe inzichten kunnen leiden omtrent de benadering van AA. Voor dermatologen, huidtherapeuten en andere zorgverleners die in aanraking komen met patiënten met AA zou de uitkomst van het onderzoek kunnen betekenen dat zij patiënten een andere, mogelijk effectievere interventie of een extra hulpmiddel ter vermindering van de klachten kunnen aanbieden, namelijk voedingsadviezen.

Centrale begrippen

Alopecia areata (Engels: alopecia areata)

AA is een T-celgemedeerde auto-immuunziekte die zich voornamelijk manifesteert op de hoofdhuid. Het klinisch beeld kan per persoon erg variëren, maar betreft in 90% van de gevallen tenminste één of meerdere geïsoleerde, circumscripte, kale plek(ken) op de hoofdhuid. Ernstige vormen van AA zijn alopecia totalis, waarbij haaruitval optreedt op de gehele hoofdhuid, en alopecia universalis, waarbij haaruitval het totale lichaamsoppervlak treft (Islam et al., 2015).

Auto-immuunziekte (Engels: autoimmune disease)

Auto-immuniteit is het verschijnsel waarbij het immuunsysteem zich tegen lichaamseigen stoffen of cellen keert. De aandoeningen die daardoor ontstaan, worden auto-immuunziekten genoemd (De Groot et al., 2012).

Voeding (Engels: Nutrition)

Het innemen van voedsel voor een optimale gezondheid (Fung, 2016).

Voedingsstof (Engels: nutrient)

Een chemische stof die voeding levert en invloed heeft op de voedingsprocessen en de metabolische processen van het lichaam. Voedingsstoffen zijn essentieel voor groei, reproductie en het behoud van gezondheid (Nutrient, 2009).

Verlaagd voedingsstofgehalte (Engels: decreased nutrient level)

Een verlaagde hoeveelheid aan voedingsstoffen (zie begripsomschrijving van voedingsstof) in de bloedwaarden, het weefsel, of in het haar ten opzichte van gezonde mensen.

Leeswijzer

In het eerste hoofdstuk worden de gehanteerde materialen en toegepaste methoden beschreven. In het tweede hoofdstuk worden de resultaten uit het literatuuronderzoek weergegeven. De daarop volgende hoofdstukken bevatten de discussie en conclusie. Vervolgens zijn er aanbevelingen gedaan. Tot slot zijn de literatuurlijst en de bijlagen weergegeven.

MATERIAAL EN METHODE

Onderzoeksdesign

Dit onderzoek betreft een beschrijvende, explorerende literatuurstudie, waarbij eerder gedane onderzoeken en literaire bronnen worden aangehaald en vermoedens en/of resultaten hieruit worden samengevoegd. Het explorerende karakter is van toepassing, omdat er nog zeer weinig over het onderwerp – de relatie tussen AA en voeding/voedingsstoffen of een verlaagd voedingsstofgehalte – bekend en onderzocht is. Een explorerend onderzoek heeft dan de voorkeur (Dassen, Keuning, Jansen & Jansen, 2012). Dat vormt de reden dat er informatie omtrent het onderwerp wordt vergaard zonder afbakening van de voedingsstoffen vooraf. Beschrijvend onderzoek valt onder de noemer kwalitatief onderzoek. Echter bevat beschrijvend onderzoek geen concrete kwantitatieve of kwalitatieve uitkomstmaten (Kuiper, Verhoef, De Louw & Cox, 2012). De beschrijvende vorm is van toepassing, omdat veel verscheidenheid bestaat over de vermoedens betreffende het onderwerp en er uiteenlopende variabelen worden onderzocht, namelijk verschillende voedingsstoffen.

Dataverzameling

Zoekstrategie

De PICO van dit onderzoek is als volgt (tabel 1):

Tabel 1

PICO

P (atient)	Patiënten met AA, waaronder ook patiënten met alopecia totalis en alopecia universalis worden geschaard
I (ntervention)	Inname van voeding of voedingsstoffen of controle van (verlaagde) voedingsstofgehalten in het lichaam
C (o-intervention)	Geen
O (utcome)	Verbetering van het klinisch beeld van AA door nieuwe haargroei; aangetoonde verlaagde voedingsstofgehalten in het bloed

De literatuursearch is uitgevoerd op PubMed en Cochrane. De geïncludeerde artikelen zijn allen afkomstig van PubMed. Er zijn zowel MeSH-termen als vrije teksttermen gebruikt in de literatuursearch. De voedingsmiddelen, voedingsstoffen en benamingen voor verlaagde voedingsstofgehalten zijn met elkaar gecombineerd met 'OR'. Vervolgens zijn deze zoekketens middels AND gecombineerd met 'alopecia areata'. Vanwege de zeer uitgebreide zoekstrategie zijn de zoektermen gecategoriseerd. Een compleet overzicht van de zoektermen is te vinden in bijlage I. De hoofdcategorieën zijn: alopecia areata; diet, food, and nutrition; vitamins; minerals; polyphenols; fatty acids; amino acids; carbohydrates; proteins; carotenoids; malnutrition, nutrient deficiency.

De uitwerking van de zoekstrategie is op systematische wijze weergegeven in de zoekstrategietabel in bijlage II. De weergaven van de zoekstrings in PubMed en Cochrane zijn bijgevoegd in bijlage IV.

Selectieproces

Het onderzoek is gericht op mensen met AA, ongeacht de leeftijd, het ras, de afkomst, het huidtype, het geslacht, het klachtenverloop en het klinisch beeld van AA. Ook dierenstudies worden geïncludeerd. De ernst van de klachten mag variëren van zeer licht (één tot enkele kale plekken) tot zeer zwaar, zoals alopecia totalis of alopecia universalis.

Uit de zoekstrategie, met inachtneming van de in- en exclusiecriteria, is een flowchart voortgekomen die is bijgevoegd in bijlage III. Deze flowchart geeft de selectie(procedure) van de artikelen weer. Artikelen die enkel over een voedingsstof(gehalte) of voedingsmiddel

gaan, of enkel over AA, maar waarin geen relatie tussen deze variabelen wordt onderzocht, worden geëxcludeerd uit het onderzoek. Daarnaast dienen de artikelen niet ouder dan tien jaar te zijn en worden alleen onderzoeken die zijn geschreven in de Nederlandse, Engelse of Duitse taal geïnccludeerd. In tabel 2 is de afbakening van de literatuurstudie weergegeven.

Tabel 2

Afbakening literatuurstudie

Informatiebronnen	Pubmed en Cochrane
Zoektermen	Zie zoektermentabel (bijlage I)
Limits	<ol style="list-style-type: none"> 1. Languages: Dutch, English, German 2. Published in: the last 10 years
Inclusiecriteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Er moet een mogelijke link worden gelegd tussen voeding, voedingsstoffen, of een tekort aan voedingsstoffen en AA. Het mogen vermoedens zijn; 2. Reviews, systematic reviews/meta-analyses (mits deze een andere onderzoeksvraag betreffen), randomized controlled trials (RCT's), clinical (controlled) trials (CCT's), case reports, cohorts, richtlijnen en niet-experimentele studies met betrekking tot het onderwerp; 3. De literatuur moet betrekking hebben op mensen of dieren, ongeacht geslacht, leeftijd, afkomst, of huidskleur.
Exclusiecriteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Artikelen waarin de uitkomst geen betrekking heeft op AA worden geëxcludeerd; 2. Expert opinions en letters to the editor worden geëxcludeerd vanwege de zeer lage bewijskracht.

Kwaliteitsbeoordeling

De kwaliteit van de geïnccludeerde artikelen wordt beoordeeld met behulp van CBO-beoordelingsformulieren. Er zijn verschillende CBO-beoordelingsformulieren, namelijk voor cohorts, diagnostische toetsen, patiënt-controleonderzoek, randomized controlled trials (RCT's), systematic reviews en richtlijnen. Voor het beoordelen van een case report bestaat geen apart CBO-formulier, maar de vragen op het CBO-beoordelingsformulier voor patiënt-controleonderzoek zijn het meest geschikt voor het design van case reports. Voor patiënt-controleonderzoeken en case reports wordt daarom CBO-formulier IV (zie bijlage VIII) gehanteerd. Ook bestaat er geen apart CBO-formulier voor clinical controlled trials (CCT's). Echter komt het design van een CCT grotendeels met het design van een RCT overeen – er is enkel geen sprake van randomisatie – waardoor voor het beoordelen van RCT's en CCT's CBO-formulier II (zie bijlage VII) wordt gebruikt. Voor gerandomiseerde, gecontroleerde dierenstudies wordt eveneens het RCT-formulier gebruikt, omdat de onderzoeksopzet van deze studies overeenkomt met die van RCT's.

De artikelen worden door beide onderzoekers apart van elkaar beoordeeld. Bij verschil in uitkomsten zullen de onderzoekers in overleg tot consensus komen. Wanneer er op beoordelingslijst IV op vraag één tot en met zes en vraag negen één keer of minder negatief ('nee' of 'te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden') wordt geantwoord, wordt de kwaliteit van het artikel als zijnde 'goed' beschouwd. Wordt er tweemaal negatief geantwoord, dan wordt de kwaliteit van het artikel als 'voldoende' gezien. Is de uitkomst driemaal negatief, dan is de kwaliteit matig en wordt er viermaal of vaker negatief geantwoord, dan wordt de kwaliteit van het artikel beschouwd als zijnde 'laag tot zeer laag' (hoe meer negatieve uitkomsten, des te lager de kwaliteit van het artikel).

Voor beoordelingslijst II geldt dat wanneer er op vraag één tot en met negen en vraag twaalf twee keer of minder negatief geantwoord wordt, de kwaliteit van het artikel als zijnde 'goed' wordt beschouwd. Wordt er driemaal negatief geantwoord, dan wordt de kwaliteit van het artikel als 'voldoende' gezien. Is de uitkomst viermaal negatief, dan is de kwaliteit matig en

wordt er vijfmaal of vaker negatief geantwoord, dan wordt de kwaliteit van het artikel beschouwd als zijnde 'laag tot zeer laag'.

De beoordeling door middel van een CBO-formulier en het onderzoeksdesign van een artikel bepalen samen de level of evidence. Voor de toekenning van de wetenschappelijke waarde van het onderzoeksdesign wordt de definiëring van Offringa, Assendelft en Scholten (2008) aangehouden, zoals gevonden in Kuiper en collega's (2012). Reviews en meta-analyses krijgen de waardering 'zeer groot', RCT's de waardering 'groot', CCT's de waardering 'voldoende', niet-experimentele studies, waaronder ook patiëntcontrole-onderzoeken en case reports vallen (Dassen et al., 2012), de waardering 'matig/laag' en meningen van deskundigen de waardering 'zeer laag' toegekend. In onderzoek van Rosner (2011) wordt weergegeven dat de bewijskracht van dierenstudies lager is dan de mening van deskundigen. Met die wetenschap wordt de waardering 'uiterst laag' aan dierenstudies toegekend.

Data-analyse

Voor het beschrijven van de resultaten wordt in het bijzonder gekeken naar de berekende correlatie (met behulp van een correlatiecoëfficiënt) tussen AA en de verschillende voedingsstoffen/voedingsstofgehalten en de uitkomsten van de statistische toetsen die gebruikt zijn om het verschil omtrent de voedingsstoffen/voedingsstofgehalten tussen de AA-patiënten en de controlegroep aan te tonen. Wanneer er een significant verschil wordt aangetoond tussen AA-patiënten en de controlepersonen, dan wordt ervan uitgegaan dat er (omgekeerd) sprake is van een verband tussen AA en de voedingsstof. Een uitkomst met een P-waarde van 0.05 of lager toont een significant verband aan. In de resultaten zullen verbanden worden weergegeven tussen AA en de verschillende voedingsstoffen/voedingsstofgehalten, waarna de significante resultaten uiteengezet zullen worden in beknopte beschrijvingen. Ook zullen de artikelen worden gerangschikt op basis van level of evidence. Er wordt geen vergelijking getrokken tussen de verschillende resultaten, omdat dit niet mogelijk is vanwege de uiteenlopende onafhankelijke variabelen, uitkomstmaten, statistische toetsen, correlatiecoëfficiënten (zie tabel 3) en onderzoeksdesigns.

Het volledige overzicht van de belangrijkste informatie uit de artikelen is weergegeven in de datapreparatietabel (bijlage V). Hierin wordt per artikel op systematische wijze beschreven: het type onderzoek, het doel, de plaats van het onderzoek, het aantal participanten, een beschrijving van de participanten, welke interventie en methode zijn toegepast, welke co-interventie is toegepast, de statistische analyse, de resultaten van het onderzoek en de level of evidence. Deze datapreparatietabel (bijlage V) kan worden geraadpleegd voor aanvullende informatie over de artikelen en resultaten.

RESULTATEN

Er werden in totaal twaalf artikelen geïnccludeerd in deze studie met betrekking tot het onderzoeksonderwerp, waarvan acht patiënt-controleonderzoeken, twee case reports, een CCT en een gerandomiseerde, gecontroleerde dierenstudie met muizen. Naast een variatie in onderzoeksdesigns waren er nog andere aspecten van onderzoek waarin de geïnccludeerde artikelen van elkaar verschilden. Tabel 3 laat zien dat de artikelen diversiteit vertoonden in de onderzochte onafhankelijke variabelen, uitkomstmaten, statistische toetsen en correlatiecoëfficiënten. Tabel 4 is een weergave van de populatiekenmerken per onderzoek, waaruit blijkt dat de populatiekenmerken van de verschillende studies uiteenlopen. De genoemde verschillen maken een vergelijking tussen de artikelen onmogelijk. Tabel 3 en 4 dienen ter ondersteuning van de resultatenbeschrijving.

In dit hoofdstuk is eerst in kaart gebracht (tabel 5) welke voedingsstoffen/voedingsstofgehalten wel en niet geassocieerd werden met AA in de literatuur. Vervolgens is over elk van de voedingsstoffen die significante verbanden lieten zien met AA een beschrijving gegeven van de gevonden uitkomsten. Tot slot is een rangschikking weergegeven van de artikelen op basis van de level of evidence (tabel 6).

Tabel 3

Materiaal en methode van de artikelen

Auteurs* en jaartal	Onafhankelijke variabele: voedingsstof(gehalte)/voeding	Analyseprogramma	Uitkomstmaten/grenswaarden	Correlatiecoëfficiënt/toetsen voor verbanden**	Statistische toets***
Abdel Fattah & Atef (2016)	Zinkgehalte	SPSS	Bloedserum zinkgehalte Grenswaarden normale waarden zinkgehalte: 60-110 µg/dl	Pearson (r)	T-toets (t) Mann-Whitney-toets ANOVA (F) Post hoc analyse in vorm van t-toets
Bhat & Manzor (2009)	Koper-, magnesium-, en zinkgehalte	<i>Onbekend</i>	Bloedserum koper-, magnesium- en zinkgehalte <i>Geen specifieke uitkomstmaat/grens genoemd</i>	<i>Geen</i>	T-toets
Cerman & Solak (2014)	Vitamine D 25(OH)D-gehalte	SPSS	Bloedserum vitamine D-gehalte/(serum 25(OH)D)-gehalte Tekort bij vitamine D (serum 25(OH)D)-gehalte = ≤20 ng/ml	Spearman (r)	Kruskal-Wallis toets Mann-Whitney-toets: post hoc analyse
Dastghaib & Mostafavi-pour (2014)	Zink-, koper- en ijzergehalte	SPSS	Zink-, koper- en ijzergehalte in bloedserum en in haar <i>Geen specifieke uitkomstmaat/grens genoemd</i>	<i>Geen correlatie onderzocht tussen AA en voedingsstof</i>	T-toets
Ertugrul & Karadag (2013)	Vitamine B12- en foliumzuurgehalte	<i>Onbekend</i>	Bloedserum foliumzuur-, vitamine B12-gehalte Normale waarden: foliumzuur =5-16 ng/ml; vitamine B12 =200-835 pg/ml	<i>Geen</i>	T-toets Mann-Whitney-toets

Kil & Kim (2013)	Zink- en kopergehalte	SPSS	Bloedserum zink- en kopergehalte Ondergrens van normaal zinkgehalte is 70µg/dl.	<i>Geen correlatie onderzocht tussen AA en voedingsstoffen</i>	T-toets
Lux-Battiste Ili (2015)	Zinkgluconaat suppletie	<i>Onbekend</i>	Verbetering van klinisch beeld door nieuwe haargroei <i>Geen specifieke uitkomstmaat/grens genoemd</i>	<i>Geen</i>	<i>Geen</i>
Mahamid & Abu-Elhija (2014)	Vitamine D-gehalte	SPSS	Bloedserum vitamine D-gehalte/(serum 25(OH)D)-gehalte Tekort bij vitamine D (serum 25(OH)D)-gehalte = <20 ng/ml; vitamine D-insufficiëntie = <30 ng/ml; normale vitamine D-waarden =30-50 ng/ml	<i>Geen</i>	Multivariate analyse
Oh & Son (2012)	KRG-suppletie	SPSS	Verbetering van klinisch beeld door nieuwe haargroei met behulp van de vierpuntsschaal en het meten van de haardichtheid en haardikte 4-puntsschaal gebruikt: 1) geen herstel, 2) weinig herstel, alleen nieuwe groei van vellushaar, 3) gedeeltelijk herstel, minder dan 60% nieuwe terminale haargroei, 4) opvallend herstel, meer dan 60% nieuwe haargroei, of bevredigend cosmetisch beeld	<i>Geen</i>	T-toets
Park & Kim (2009)	Zinkgluconaat suppletie	<i>Onbekend</i>	Verbetering van klinisch beeld door nieuwe haargroei 4-puntsschaal gebruikt: 1) opvallend herstel, meer dan 60% nieuwe haargroei, of bevredigend cosmetisch beeld, 2) gedeeltelijk herstel, minder dan 60% nieuwe terminale haargroei, 3) weinig herstel, alleen nieuwe groei van vellushaar, 4) geen herstel Een uitkomst van punt 1 of 2 betekende een therapeutisch positief effect	Chi-kwadraattoets	<i>Geen</i>
Ramadan & Tawdy (2013)	Vitamine E-gehalte	SPSS	Vitamine E-gehalte in bloedserum en weefselbiopsie <i>Geen specifieke uitkomstmaat/grens genoemd</i>	<i>Geen correlatie onderzocht tussen AA en voedingsstoffen</i>	T-toets ANOVA
Wikramanayake & Villasant (2012)	Quercetine	<i>Onbekend</i>	Twee uitkomstmaten bij toediening van quercetine: - Nieuwe haargroei bij muizen met AA - Preventie van haaruitval bij oude muizen waar spontane haaruitval werd verwacht en bij muizen die aan hitte werden blootgesteld om haaruitval te manipuleren.	Fisher exacte toets	<i>Geen</i>

* Alleen de eerste twee auteurs van het artikel worden genoemd.

** Om de correlatie of verbanden aan te tonen tussen AA en de onderzochte voedingsstof(gehaltes)/voeding

*** Om de verschillen aan te tonen tussen de patiënten- en controlegroep met betrekking tot de onderzochte voedingsstof(gehaltes)/voeding

Tabel 4

Onderzoekspopulatie

Auteurs* en jaartal	Plaats van onderzoek	Patiëntengroep/interventiegroep	Patiëntkenmerken	Controlegroep/co-interventiegroep	Kenmerken controlepersonen
Abdel Fattah & Atef (2016)	Caïro, Egypte	N =50 AA-patiënten Opgesplitst in: - Subgroep 1 (n =25) - Subgroep 2 (n =25)	<u>Alle patiënten</u> Sekse: 39 mannen/11 vrouwen Leeftijd: 7-44 jaar (gemiddeld 27 ± 9.53 jaar) Etniciteit: onbekend <u>Subgroep 1</u> Sekse: 22 mannen/3 vrouwen Leeftijd: 17-42 jaar (gemiddeld 28.28 ± 7.48 jaar) Ziekte duur: 1-3 maanden (gemiddeld 1.76 ± 0.6 maanden) Uitgebreidheid AA: - Op hoofdhuid: 25 patiënten <25% - Op rest lichaam: 2 patiënten enig haaruitval <u>Subgroep 2</u> Sekse: 17 mannen/8 vrouwen Leeftijd: 7-44 jaar (gemiddeld 25.8 ± 11.23 jaar) Ziekte duur: 6-30 maanden (gemiddeld 13.56 ± 6.3 maanden) Uitgebreidheid AA: - Op hoofdhuid: 13 patiënten <25%, 8 patiënten 25-49%, 1 patiënt 50-74%, 2 patiënten 75-99%, 1 patiënt 100% - Op rest lichaam: 4 patiënten enig haaruitval	N =50 gezonde controlepersonen	Sekse: 39 mannen/11 vrouwen Leeftijd: 7-44 jaar (gemiddeld 26.64 ± 9.5 jaar) Etniciteit: onbekend
Bhat & Manzor (2009)	Srinagar, India	N =50 AA-patiënten	Sekse: 34 mannen/16 vrouwen Leeftijd: 6-60 jaar (gemiddeld 27.3 jaar) Etniciteit: onbekend Ziekte duur: 7 dagen tot 120 maanden Uitgebreidheid AA: 21 patiënten hadden 1 laesie, 16 hadden meerdere laesies, 3 patiënten hadden AA ophiasis**, 2 patiënten hadden alopecia totalis, 1	N =50 gezonde controlepersonen	Sekse: exacte cijfers onbekend Leeftijd: exacte cijfers onbekend Etniciteit: onbekend Vergelijkbaar in sekse en leeftijd met patiëntengroep

			had alopecia universalis, 1 had AA sisaifo***, 5 hadden reticulaire (netvormige) AA en 1 had diffuse AA		
Cerman & Solak (2014)	Istanbul, Turkije	N =86 AA-patiënten	Sekse: 30 vrouwen/56 mannen Leeftijd: gemiddeld 32.21 ± 9.60 jaar Etniciteit: blank, afkomstig uit Istanbul Ziekte duur: gemiddeld 11.74 ± 29.85 maanden Uitbreidbaarheid AA: 51 patiënten multiple laesies en 35 hadden een enkele laesie. Alle AA-laesies beperken zich tot de schedel. 71 patiënten <25% haarverlies, 15 patiënten 25-49% haarverlies.	N =102 Waarvan: - N =44 vitiligopatiënten als positieve controlegroep - N =58 gezonde controlepersonen als negatieve controlegroep	<u>Vitiligopatiënten</u> Sekse: 17 vrouwen/27 mannen Leeftijd: gemiddeld 33.64 ± 11.51 jaar Etniciteit: blank, afkomstig uit Istanbul <u>Gezonde controlepersonen</u> Sekse: 24 vrouwen/34 mannen Leeftijd: gemiddeld 32.55 ± 9.78 jaar Etniciteit: blank, afkomstig uit Istanbul
Dastghaib & Mostafavi-pour (2014)	Fasa, Iran	N =16 AA-patiënten	Sekse: 16 vrouwen Leeftijd: 14-40 jaar (gemiddeld 26.63 ± 8.53 jaar) Etniciteit: onbekend Ziekte duur: gemiddeld 23.69 ± 41.55 maanden Uitbreidbaarheid AA: lokaal haarverlies, milde tot matige variant van AA	N =27 gezonde controlepersonen	Sekse: 27 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 25.07 ± 5.01 jaar Etniciteit: onbekend
Ertugrul & Karadag (2013)	Ankara, Turkije	N =75 AA-patiënten	Sekse: 29 vrouwen/46 mannen Leeftijd: gemiddeld 29.2 ± 12.5 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: onbekend Uitbreidbaarheid AA: onbekend	N =54 gezonde controlepersonen	Sekse: 29 vrouwen/25 mannen Leeftijd: gemiddeld 31.8 ± 12.3 jaar Etniciteit: onbekend
Kil & Kim (2013)	Seoul, Korea	N =302 Waarvan: - N = 94 AA-patiënten - <i>Overige patiënten (met andere ziekte) niet relevant voor dit onderzoek</i>	Sekse: 44 mannen/50 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 37.12 ± 14.86 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: onbekend Uitbreidbaarheid AA: onbekend	N =32 gezonde controlepersonen	Sekse: 14 mannen/18 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 36.61 ± 13.81 jaar Etniciteit: onbekend
Lux-Battistelli (2015)	Saint-Louis, Frankrijk	N =2	Sekse: 1 man/1 vrouw Leeftijd: man 16 jaar, vrouw 31 jaar Etniciteit: blank Ziekte duur: man 10 jaar, vrouw 3 jaar Uitbreidbaarheid AA: alopecia totalis	<i>Geen</i>	
Mahamid & Abu-	Nazareth, Israël	N =23 AA-patiënten	Sekse: 14 mannen/9 vrouwen	N = 20 gezonde controlepersonen	Sekse: 13 mannen/7 vrouwen

Elhija (2014)			Leeftijd: gemiddeld 24.2 ± 12.3 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: gemiddeld 1.3 ± 1.4 jaar diagnose bekend Uitbreidbaarheid AA: 5 patiënten met uitgebreide AA en 18 met pleksgewijze AA		Leeftijd: gemiddeld 27 ± 11.26 jaar Etniciteit: onbekend
Oh & Son (2012)	Seoul, Korea	N =25 AA-patiënten (behandeld met corticosteroiden en KRG-suppletie), interventiegroep	Sekse: 12 vrouwen/13 mannen Leeftijd: gemiddeld 35.7 ± 14 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: onbekend Uitbreidbaarheid AA: in interventie- en controlegroep samen hadden 36 patiënten één laesie en 5 patiënten >3 laesies, gemiddeld was dat 1.48 laesies	N =25 AA-patiënten (behandeld met corticosteroiden), co-interventie-/controlegroep	Sekse: 10 vrouwen/15 mannen Leeftijd: gemiddeld 38.5 ± 13 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: onbekend Uitbreidbaarheid AA: in interventie- en controlegroep samen hadden 36 patiënten één laesie en 5 patiënten >3 laesies, gemiddeld was dat 1.48 laesies
Park & Kim (2009)	Seoul, Korea	N =15 AA-patiënten met een laag zinkgehalte (≤70 µg/dl)	Sekse: 10 mannen/5 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 29.1 ± 16.2 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: minimaal 6 maanden Uitbreidbaarheid AA: 13 patiënten <25% haarverlies hoofdhuid, 2 patiënten 25-50% haarverlies hoofdhuid	Geen	
Ramadan & Tawdy (2013)	Caïro, Egypte	N =45 Waarvan: - N = 15 AA-patiënten - <i>Overige patiënten (met andere ziekte) niet relevant voor dit onderzoek</i>	Sekse: 10 mannen/5 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 27 ± 7.79 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: gemiddeld 2.39 ± 2.45 jaar (range: 0.08-8 jaar) Uitbreidbaarheid AA: 6 patiënten <25% haarverlies van hoofdhuid alleen, 5 patiënten 25-49% haarverlies van hoofdhuid alleen, 4 patiënten 100% haarverlies hoofdhuid en rest lichaam	N =15 gezonde controlepersonen	Sekse: 4 mannen/11 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 33.47 ± 10.21 jaar Etniciteit: onbekend
Wikramanayake & Villasanté (2012)	Miami, USA	N =108 muizen van de C3H/HeJ-stam (bij deze stam ontwikkelt zich spontaan AA naarmate de leeftijd van de muizen toeneemt)	Sekse: 108 vrouwtjesmuizen Ras: C3H/HeJ-stam	N =108 muizen van de C3H/HeJ-stam 3 subgroepen	Sekse: 108 vrouwtjesmuizen Ras: C3H/HeJ-stam
		3 subgroepen Subgroep 1: - N =8 (behandeld met quercetine-injectie)	Muizen met tekenen van AA	Subgroep 1: - N =8 (behandeld met placebo)	Muizen met tekenen van AA

Subgroep 2: - N =50 (behandeld met quercetine-injecties en blootstelling aan hitte)	Muizen zonder tekenen van AA	Subgroep 2: - N =50 (behandeld met placebo en blootstelling aan hitte)	Muizen zonder tekenen van AA
Subgroep 3: - N =50 (behandeld met quercetine-injecties)	Muizen bij wie AA spoedig verwacht werd vanwege de leeftijd	Subgroep 3: - N =50 (behandeld met placebo)	Muizen bij wie AA spoedig verwacht werd vanwege de leeftijd

* Alleen de eerste twee auteurs van het artikel worden genoemd.

** Vorm van AA met haarverlies aan de zijkanten en de achterzijde van de schedel (Spano & Donovan, 2015).

*** Het haar valt uit op en rondom het kruin en er blijft een baan van haar rondom de schedel over (Priego-Recio, Rodríguez-Pichardo & Camacho-Martínez, 2014).

ASSOCIATIES TUSSEN AA EN VOEDINGSSTOFFEN/VOEDINGSSTOFGEHALTES

Tabel 5 geeft per voedingsstof/voedingsstofgehalte weer of er wel of geen significante associatie is aangetoond met AA in de artikelen. De verbanden tussen AA en de voedingsstoffen zijn uitgedrukt in de P-waarde. De voedingsstoffen/voedingsstofgehaltes die een significant verband aantonen met AA zijn vervolgens beschreven. Case reports worden niet geschikt geacht om bewijzen te leveren, maar kunnen wel inzicht verschaffen omtrent een onderwerp voor vervolgonderzoek. De case reports (Lux-Battistelli, 2015; Park, Kim, Kim & Park, 2009) zijn om die reden niet weergegeven in tabel 5. Wel zijn de uitkomsten van deze artikelen beschreven in de resultatenbeschrijving van zink.

Tabel 5

*Verbanden tussen voedingsstoffen of voedingsstofgehaltes en AA aangetoond in de verschillende artikelen**

	Abdel Fattah & Atef (2016)	Bhat & Manzoor (2009)	Cerman & Solak (2014)	Dastgheib & Mostafavi-pour (2014)	Ertugrul & Karadag (2013)	Kil & Kim (2013)	Mahamid & Abu-Elhija (2014)	Oh & Son (2012)	Ramadan & Tawdy (2013)	Wikramanayake & Villasante (2012)
Zinkgehalte	P=0.001	P <0.05		P=0.877**/ P=0.65***		P=0.01				
Vitamine D-gehalte			P <0.001				P <0.05			
Kopergehalte		P >0.05		P=0.12**/ P=0.441***		P=0.74				
Magnesiumgehalte		P >0.05								
IJzergehalte				P=0.251**/ P=0.121***						
Vitamine B12-gehalte					P=0.735					
Foliumzuurgehalte					P=0.572					
KRG-suppletie: haardichtheid/-dikte/klinisch beeld								P >0.05/ P >0.05/ P=0.047		
Vitamine E-gehalte									P <0.001	
Quercetinetoeiening										P <0.01

* Alleen de eerste twee auteurs van het artikel worden genoemd.

** Gehalte in bloedserum

*** Gehalte in haar

Uit tabel 5 blijkt dat er associaties werden gezien tussen AA en een verlaagd zinkgehalte, vitamine D-gehalte en vitamine E-gehalte en tussen AA en het effect van Koreaanse rode Ginseng (KRG) of quercetine op haargroei. Deze voedingsstoffen/-stofgehaltes/-middelen worden hieronder verder toegelicht. De overige voedingsstoffen en voedingsstofgehaltes die werden beschreven in de geïncorporeerde artikelen, zinkgluconaat, koper-, magnesium-, ijzer-, vitamine B12- en foliumzuurgehalte, wezen geen verband uit met AA en worden niet verder meegenomen in de resultatenbeschrijving. De resultaten omtrent deze voedingsstoffen zijn beschreven in de datapreparatietabel (bijlage V). Tevens is in bijlage V aanvullende informatie over de artikelen die significante associaties aantoonde weergegeven, zoals de gehanteerde methodes.

Zink

Verband tussen zinkgehalte en AA

Er werden in deze studie zes artikelen geïncorporeerd die onderzoek deden naar het verband tussen het zinkgehalte van AA-patiënten en AA, of naar de effecten van zinkgluconaat-suppletie op het verloop van AA (zie bijlage V voor de methodes van de studies). In het onderzoek van Abdel Fattah, Atef en Al-Qaradaghi (2016) was de populatie verdeeld over drie groepen (zie tabel 4) waarvan het bloedserum zinkgehalte werd gemeten. In subgroep 1 werd het gemiddelde zinkgehalte met standaarddeviatie (\pm) gemeten op $79.52 \pm 12.3 \mu\text{g/dl}$, in subgroep 2 was dat $71.44 \pm 9.87 \mu\text{g/dl}$ en in de controlegroep $85.7 \pm 12.50 \mu\text{g/dl}$. De ANOVA-toets (F) toonde een zeer significant verschil aan tussen de verschillende groepen ($F_{12,180}$, $P=0.001$). Vervolgens wees de post hoc analyse in de vorm van een t-toets (t) uit dat het zinkgehalte van de AA-patiënten (subgroep 1 en 2 samen) significant lager was dan dat van de controlepersonen ($t=4.206$, $P=0.001$), waarbij er verschil zat in de grootte van de significantie van de uitkomsten tussen subgroep 1 ($t=2.027$, $P=0.036$) en subgroep 2 ($t=6.020$, $P=0.001$) ten opzichte van de controlegroep. In zowel de beide patiëntengroepen als de controlegroep was geen sprake van een te laag zinkgehalte, de gemiddelde zinkwaarden vielen binnen de grenswaarden (zie tabel 3) (Abdel Fattah et al., 2016).

In de studie van Bhat, Manzoor, Khan en Qayoom (2009) werd eveneens onderzoek gedaan naar het bloedserum zinkgehalte van AA-patiënten ten opzichte van een gezonde controlegroep (zie tabel 4 voor populatiekenmerken). Het gemiddelde zinkgehalte van AA-patiënten was $78 \pm 7.45 \mu\text{g/dl}$ en bij de controlepersonen was dat $88 \pm 8.78 \mu\text{g/dl}$. De t-toets wees uit dat het verschil van $10 \mu\text{g/dl}$ significant was ($P < 0.05$) (Bhat et al., 2009).

Ook het onderzoek van Kil, Kim en Kim (2013) toonde met behulp van een t-toets aan dat het gemiddelde bloedserum zinkgehalte bij de AA-patiënten significant lager was dan bij de controlepersonen ($84.96 \pm 24.25 \mu\text{g/dl}$, respectievelijk $97.94 \pm 21.05 \mu\text{g/dl}$, $P=0.01$). In zowel de patiëntengroep als de controlegroep (zie tabel 4 voor populatiekenmerken) was er gemiddeld geen sprake van een zinktekort, de zinkwaarden lagen boven de ondergrens (zie tabel 3) (Kil et al., 2013).

In tegenstelling tot de hierboven beschreven onderzoeken werd in het onderzoek van Dastgheib en collega's (2014) geen verband aangetoond tussen een verlaagd zinkgehalte en AA (zie tabel 5). De t-toets wees geen significant verschil uit tussen de patiënten en de controlepersonen (zie tabel 4 voor populatiekenmerken) wat betreft het zinkgehalte in haar en in bloedserum (Dastgheib et al., 2014).

Verband tussen zinkgluconaat-suppletie en AA

De studie van Park en collega's (2009) deed onderzoek naar het effect van zinkgluconaat-suppletie (50 mg/tablet/dag) op het verloop van AA bij patiënten met een bloedserum zinkgehalte van 70 µg/dl of lager (zie tabel 4 voor populatiekenmerken). Om dit aan te tonen werden de zinkgehalten voorafgaand aan en na de periode van zinkgluconaat-suppletie gemeten en werd het effect in de vorm van nieuwe haargroei beoordeeld aan de hand van een vierpuntsschaal (zie tabel 3). Een effect was therapeutisch positief wanneer de uitkomst onder punt 1 of punt 2 van de vierpuntsschaal kon worden geschaald. Er werd een significante toename ($P = 0.002$) gezien van het gemiddelde serum zinkgehalte na de behandeling (84.5 ± 28.28 µg/dl) ten opzichte van voor de behandeling (56.9 ± 8.06 µg/dl). Er was daarnaast sprake van een positief therapeutisch effect bij negen van de vijftien participanten (bij zeven werd dit effect beschreven als zijnde aanzienlijk en bij twee als gedeeltelijk), maar dit verschil was niet significant ($P = 0.439$). Het serum zinkgehalte van de participanten bij wie een positief therapeutisch effect was waargenomen, was na de therapie gemiddeld met 40.9 µg/dl ($P = 0.003$) significant toegenomen, bij de patiënten zonder positief therapeutisch effect was de gemiddelde toename 7.7 µg/dl ($P = 0.288$) (Park et al., 2009).

Het case report van Lux-Battistelli (2015) bracht twee patiënten (zie tabel 4) in kaart die zinkgluconaat (30 mg/dag) slikten als aanvulling op therapie met Psoralen Ultra-Violet A (PUVA). Bij beide patiënten werd na de eerste reeks behandelingen (97 voor patiënt 1 en 55 voor patiënt 2) in combinatie met zinkgluconaat-suppletie nieuwe haargroei gezien. Beide patiënten stopten vervolgens vier maanden met zinkgluconaat-suppletie, waarna terugval in het resultaat kon worden waargenomen in de vorm van haaruitval. Patiënt 1 startte vervolgens met suppletie van zinkgluconaat, zwavelaminozuren en vitamine D en er werd duidelijk nieuwe haargroei waargenomen. De serum zinkwaarden namen toe van 74 µg/dl naar 82 µg/dl. Het zinkgehalte in terminaal en nieuw haar werd gemeten op 180.8 µg/dl en 113.8 µg/dl respectievelijk. Patiënt 2 onderging na de terugval therapie met PUVA in combinatie met corticosteroiden en dat leidde tot weinig tot geen nieuwe haargroei. Vervolgens werd er opnieuw met PUVA en zinkgluconaat-suppletie gestart en dat leverde na drie maanden progressieve haargroei op. De serum zinkwaarden bleven stabiel rondom een waarde van 100 µg/dl tijdens de follow-up. Na 42 maanden was het zinkgehalte in terminaal en nieuw haar 155 µg/dl en 105 µg/dl respectievelijk. Na 48 maanden was het zinkgehalte van het haar 203 µg/dl (Lux-Battistelli, 2015).

Overige associaties omtrent zink

Er werden ook nog andere variabelen gevonden die mogelijk verband hielden met het zinkgehalte. Allereerst was er in het artikel van Abdel Fattah en collega's (2016) een significant lager bloedserum zinkgehalte gezien bij subgroep 2 ten opzichte van subgroep 1 ($t = 2.558$, $P = 0.014$), wat een mogelijke negatieve correlatie aanduidt tussen de ziekteduur van AA en het zinkgehalte. Deze correlatie was ook berekend met de Pearson correlatiecoëfficiënt (r) voor de gehele patiëntenpopulatie ($r = -0.530$, $P = 0.001$). Uit de berekening van de Pearson in de subgroepen onderling, bleek dat er in subgroep 1 van een correlatie tussen de ziekteduur en het zinkgehalte geen sprake was ($r = -0.022$, $P = 0.918$), terwijl dat in subgroep 2 wel het geval was ($r = -0.965$, $P = 0.001$) (Abdel Fattah et al., 2016).

Daarnaast werd er voor de totale patiëntenpopulatie een negatieve correlatie aangetoond tussen het zinkgehalte en de uitgebreidheid van AA die was bepaald met de SALT-score (severity of alopecia tool, zie bijlage V) van AA ($r = -0.573$, $P = 0.001$) (Abdel Fattah et al., 2016). Van een significante correlatie omtrent de uitgebreidheid was ook sprake binnen subgroep 2 ($r = -0.655$, $P = 0.001$), maar niet binnen de patiëntenpopulatie in subgroep 1 ($r = 0.374$, $P = 0.066$). De SALT-score wees uit dat de manifestatie van AA bij de patiënten in subgroep 2 uitgebreider was dan bij de patiënten in subgroep 1 (Abdel Fattah et al., 2016).

De studie van Bhat en collega's (2009) beschreef dat de verlaagde serum zinkgehalten werden aangetoond bij patiënten met langdurige AA, uitgebreide AA en resistentie voor behandeling, maar gaf deze informatie niet in correlatiecijfers weer (Bhat et al., 2009).

In onderzoek van Dastgheib en collega's (2014) wees de Pearson correlatiecoëfficiënt een significante correlatie uit tussen bloedserum en haarlevel van zink ($r = 0.684$, $P = 0.0001$) bij zowel de AA-patiënten als de controlepersonen. Er werden geen correlaties gevonden tussen zink, koper en ijzer in zowel bloedserum als in het haar, behalve een negatieve correlatie tussen het bloedserum van zink en ijzer ($r = -0.319$, $P = 0.042$) (Dastgheib et al., 2014).

Correlaties tussen het zinkgehalte en sekse, (Abdel Fattah et al., 2016), kopergehalte (Kil et al., 2013) en leeftijd (Abdel Fattah et al., 2016; Kil et al., 2013) werden onderzocht, maar niet aangetoond. Andere associaties omtrent zink(gehalte) dan hierboven genoemd waren in de artikelen niet onderzocht.

Vitamine D

Verband tussen vitamine D-gehalte en AA

De studies van Cerman en collega's (2014) en Mahamid, Abu-Elhija, Samamra, Mahamid en Nseir (2014) onderzochten een verband tussen het bloedserum vitamine D-gehalte (25(OH)D-gehalte) en AA (zie bijlage V voor methodes).

Cerman en collega's (2014) vergeleken, met behulp van de Kruskal-Wallis toets, niet alleen AA-patiënten met gezonde controlepersonen, maar ook met vitiligopatiënten, omdat vitiligo een auto-immuunziekte is die een associatie kent met vitamine D-deficiëntie (zie tabel 4 voor populatiekenmerken). Het gemiddelde vitamine D-gehalte van de AA-patiënten was significant lager dan dat van de vitiligopatiënten (11.48 ± 6.18 ng/ml, respectievelijk 16.15 ± 7.93 ng/ml, $P = 0.001$) en van de controlepersonen (11.48 ± 6.18 ng/ml, respectievelijk 23.57 ± 9.03 ng/ml, $P < 0.001$). Bij 91% van de AA-patiënten ($n = 78$) was sprake van een 25(OH)D-tekort (zie tabel 3 voor grenswaarden) en dat was significant meer dan het aantal vitiligopatiënten ($n = 31$, 70%) en controlepersonen ($n = 19$, 33%) met een tekort ($P = 0.003$, respectievelijk $P < 0.001$). Gemiddeld gezien was er bij de AA-patiënten en vitiligopatiënten sprake van een tekort aan vitamine D (Cerman et al., 2014).

In het onderzoek van Mahamid en collega's (2014) (zie tabel 4 voor populatiekenmerken) kwam uit de multivariate analyse naar voren dat het vitamine D-gehalte significant lager was bij AA-patiënten in vergelijking met de gezonde controlepersonen (11.32 ± 10.18 ng/ml, respectievelijk 21.55 ± 13.62 ng/ml, $P < 0.05$). In de AA-groep hadden zestien patiënten (69.5%) een vitamine D-tekort tegenover vijf controlepersonen (25%). Bij de AA-patiënten wezen de resultaten gemiddeld een vitamine D-tekort uit en bij de gezonde controlepersonen een vitamine D-insufficiëntie (zie voor grenswaarden tabel 3) (Mahamid et al., 2014).

Overige associaties omtrent vitamine D-gehalte

De studie van Cerman en collega's (2014) toonde met behulp van de Spearman correlatiecoëfficiënt (r) een significante negatieve correlatie aan tussen de SALT-score (uitgebreidheid van AA) en het serum 25(OH)D-gehalte van AA-patiënten ($r = -0.409$, $P < 0.001$). Tevens wees het onderzoek uit dat het vitamine D-gehalte bij vrouwen met AA gemiddeld significant lager was dan bij mannen (10.01 ± 4.72 resp. 12.82 ± 6.77 , $P = 0.041$) (Cerman et al., 2014). In de studie van Mahamid en collega's (2014) werd de odds ratio (OR), de kans dat een variabele van invloed is op de uitkomst, berekend voor een aantal variabelen. Er werd geen significant verband gevonden tussen de mannelijke sekse en AA (OR 1.17, $P = 0.37$). Wel werd er een significante correlatie tussen AA en het c-reactieve proteïnegehalte berekend (OR 3.1, $P = 0.04$) (Mahamid et al., 2014).

Er werden correlaties onderzocht, maar niet significant aangetoond tussen het vitamine D-gehalte en leeftijd of ziekteduur (Cerman et al., 2014). Ook was er geen sprake van een verschil tussen de vitamine D-gehalten van de participanten in de zomer- en wintermaanden ($P = 0.95$) (Mahamid et al., 2014). Andere associaties omtrent het vitamine D-gehalte dan hierboven genoemd waren in de artikelen niet onderzocht.

Vitamine E

Verband tussen vitamine E-gehalte en AA

De studie van Ramadan, Tawdy, Hay, Rashed en Tawfik (2013) deed onderzoek naar de rol van Paraoxonase 1 en vitamine E in de pathogenese van drie auto-immuunziekten, namelijk AA, vitiligo en psoriasis. Aangezien voor dit onderzoek alleen vitamine E en AA relevant zijn, zijn de overige gegevens buiten beschouwing gelaten. Er werd bij iedere participant (tabel 4) een weefselbiopt en bloed afgenomen (zie voor methode bijlage V) (Ramadan et al., 2013).

De t-toets wees uit dat het gemiddelde vitamine E-gehalte in de weefselbiopten bij AA-patiënten significant lager was dan bij de controlepersonen ($4.01 \pm 0.51 \mu\text{mol/l}$, respectievelijk $6.89 \pm 0.64 \mu\text{mol/l}$, $P < 0.001$). Dat was eveneens het geval in het bloedserum ($2.84 \pm 0.40 \mu\text{mol/l}$, respectievelijk $5.21 \pm 0.50 \mu\text{mol/l}$, $P < 0.001$) (Ramadan et al., 2013).

Overige associaties omtrent vitamine E-gehalte

Middels de Pearson correlatiecoëfficiënt waren mogelijke correlaties onderzocht, maar niet aangetoond tussen sekse, ernst van de ziekte, familieanamnese, demografische gegevens van de AA-patiënten en vitamine E. Naar andere associaties omtrent het vitamine E-gehalte werd geen onderzoek gedaan (Ramadan et al., 2013).

Koreaanse rode Ginseng (KRG)

De studie van Oh en Son (2012) onderzocht wat het effect was op haargroei van KRG-suppletie als aanvulling op een behandeling met lokale corticosteroïdinjecties (interventie) ten opzichte van alleen lokale corticosteroïdinjecties (co-interventie). De interventiegroep en controlegroep (zie tabel 4) werden voorafgaand aan en na de trial (zie voor methode bijlage V) beoordeeld op hardichtheid en hardikte door de onderzoekers en na de trial op het klinisch beeld aan de hand van een vierpuntsschaal (zie tabel 3) door een expert panel van dermatologen. De significantie van de verschillen tussen de groepen werd berekend middels de t-toets. Alleen bij de beoordeling van het klinisch beeld aan de hand van de vierpuntsschaal was sprake van blinding van de beoordelaars (Oh & Son, 2012).

Uit de resultaten bleek dat er geen significante verschillen waren tussen de interventie- en de controlegroep wat betreft de gemiddelde hardichtheid en hardikte ($P > 0.05$) (zie voor resultaten bijlage V). De beoordeling van het klinisch beeld aan de hand van de vierpuntsschaal aan het eind van de studie wees een significant verschil uit tussen de interventie- en de controlegroep (3.6 ± 0.6 , resp. 3.1 ± 0.5 , $P = 0.047$), waarbij het klinisch beeld van de interventiegroep meer verbetering liet zien. Andere verbanden omtrent KRG werden niet onderzocht (Oh & Son, 2012).

Quercetine

De muizenstudie van Wikramanayake en collega's (2012) beschreef drie afzonderlijke onderzoeken met muizen van de C3H/HeJ-stam (zie tabel 4). De Fisher exacte toets werd toegepast om de resultaten te vergelijken. Voor de beoordeling van het resultaat werd een huidbiopt genomen en werd globaal gekeken naar het klinisch beeld (zie voor methodes bijlage V). In alle drie de onderzoeken kreeg de interventiegroep quercetine-injecties toegediend, een injectie van $100 \mu\text{l}$ met $10 \mu\text{M}$ quercetine (werkzame stof) in 10% dimethylsulfoxide in fosfaat gebufferde zoutoplossing (vehikel), terwijl de controlegroep injecties met alleen het vehikel kreeg toegediend. Subgroep 1 en 2 kregen de injecties subcutaan, terwijl subgroep 3 de injecties intraperitoneaal kreeg toegediend. De

intraperitoneale (systemische) toediening werd toegepast, omdat orale inname van quercetine – zoals quercetine wordt toegepast door mensen – ook een systemische werking kent en daardoor vergelijkbaar is (Wikramanayake et al., 2012).

Subgroep 1 onderging bovenstaande interventie acht dagen lang eenmaal per dag, waarna werd beoordeeld of er sprake was van nieuwe haargroei. Het resultaat was dat er bij alle acht muizen in de interventiegroep sprake was van nieuwe haargroei, terwijl dat bij geen van de muizen in de controlegroep het geval was ($P < 0.01$) (Wikramanayake et al., 2012).

Subgroep 2 onderging bovenstaande interventie twaalf dagen lang eenmaal per dag. Daarnaast werden de muizen twaalf dagen lang twintig minuten per dag blootgesteld aan hitte om te onderzoeken of quercetine het ontstaan van (hite-geïnduceerde) AA mogelijk preventief tegengaat. Hitte leidt tot inflammatie, waardoor haaruitval gemanipuleerd kan worden. Het resultaat was dat er bij twaalf van de vijftig muizen in de controlegroep sprake was van haaruitval, terwijl dat bij geen van de muizen in de patiëntengroep het geval was ($P < 0.01$) (Wikramanayake et al., 2012).

In subgroep 1 en 2 werden in het huidbiopt grote aantallen lymfocyten gezien rondom de haarfollikels in de controlegroep en geen in de interventiegroep. Dat wijst op vermindering van ontstekingsreacties en verbetering van AA door quercetine. Er werden geen specifieke uitkomsten en significantiecijfers weergegeven (Wikramanayake et al., 2012).

In subgroep 3 kregen de muizen de injecties acht dagen lang eenmaal per dag toegediend. Er werd onderzocht of een systemische werking van quercetine AA preventief tegengaat. Het resultaat in de controlegroep was dat zich bij negen muizen ernstige alopecia, bij drie muizen focale alopecia en bij 38 muizen geen alopecia ontwikkelde. In de interventiegroep ontwikkelde zich bij geen van de muizen ernstige alopecia, bij twee muizen focale alopecia en bij 48 geen alopecia. Er was sprake van een statistisch significant verschil ($P < 0.01$) wat betreft het aantal muizen met ernstige of focale alopecia tussen de interventie- en de controlegroep. Andere verbanden met betrekking tot quercetine waren niet onderzocht (Wikramanayake et al., 2012).

RANGSCHIKKING OP BASIS VAN LEVEL OF EVIDENCE

Tabel 6 geeft de rangschikking weer van de artikelen op basis van de level of evidence en laat systematisch de waardering zien van hoog naar laag. De hoogste waardering die werd toegekend was 'matig' (Abdel Fattah et al., 2016) en de laagste waardering was 'zeer laag' (Wikramanayake et al., 2012).

Tabel 6*Level of evidence van de artikelen*

Auteurs* en jaartal	Onderzoeksdesign	Waardering design level of evidence	CBO-waardering level of evidence	Level of evidence in totaal*
Abdel Fattah & Atef (2016)	Patiënt-controleonderzoek	Matig/laag	Matig	Matig
Oh & Son (2012)	CCT	Voldoende	Zeer laag	Matig tot laag
Cerman & Solak (2014)	Patiënt-controleonderzoek	Matig/laag	Laag	Laag
Dastgheib & Mostafavi-pour (2014)	Patiënt-controleonderzoek	Matig/laag	Laag	Laag
Mahamid & Abu-Elhija (2014)	Patiënt-controleonderzoek	Matig/laag	Laag	Laag
Bhat & Manzoor (2009)	Patiënt-controleonderzoek	Matig/laag	Zeer laag	Laag tot zeer laag
Ertugrul & Karadag (2013)	Patiënt-controleonderzoek	Matig/laag	Zeer laag	Laag tot zeer laag
Kil & Kim (2013)	Patiënt-controleonderzoek	Matig/laag	Zeer laag	Laag tot zeer laag
Lux-Battistelli (2015)	Case report	Matig/laag	Zeer laag	Laag tot zeer laag
Park & Kim (2009)	Case report	Matig/laag	Zeer laag	Laag tot zeer laag
Ramadan & Tawdy (2013)	Patiënt-controleonderzoek	Matig/laag	Zeer laag	Laag tot zeer laag
Wikramanayake & Villasante (2012)	Gerandomiseerde, gecontroleerde dierenstudie	Uiterst laag	Laag	Zeer laag

* Alleen de eerste twee auteurs van het artikel worden genoemd.

** De waardering volgens het CBO-formulier en de waarde van het onderzoeksdesign samengenomen.

DISCUSSIE

In de wetenschap wordt AA als auto-immuunziekte beschouwd, vanwege de T-celgemedieerde reacties die worden gezien bij patiënten en AA veelal in combinatie voorkomt met andere auto-immuunziektes (Islam et al., 2015). Het grootste deel van het immuunsysteem bevindt zich in de darmen en de samenstelling van de microbiota wordt beïnvloed door voeding (Vieira et al., 2014), wat de opvatting dat voeding een rol kan spelen bij het verloop van AA ondersteunt. Ook de resultaten in dit onderzoek ondersteunen deze theorie, omdat er verlaagde voedingsstofgehalten zijn gevonden bij AA-patiënten. Naast auto-immuniteit zijn er aanwijzingen dat oxidatieve stress een rol speelt in de pathogenese van AA. Oxidatieve stress is een disbalans tussen vrije radicalen en antioxidanten, waarbij een tekort aan (bescherming door) antioxidanten wordt gezien (Rasheeda, Alzolibani, Al-Shobaili, Bin Saif & Al Robaee, 2014; Yenin, Serarslan, Yönden & Ulutaş, 2015). Vrije radicalen zijn moleculen die ontstaan uit zuurstofmoleculen en een ongepaard elektron bevatten. Om het paar compleet te maken, binden de vrije radicalen elektronen van andere moleculen aan zich. Het molecuul dat vervolgens een elektron mist, loopt daardoor celschade op (Huang, Zhang & Chen, 2016). Antioxidanten maken deze vrije radicalen onschadelijk. Voorbeelden van antioxidanten (en tevens voedingsstoffen) zijn vitamine A, C, E, selenium en zink. Deze wetenschap maakt het aannemelijk dat een tekort aan deze stoffen, of aan andere voedingsstoffen (die de microbiota beïnvloeden), een rol speelt bij AA.

Er worden overwegend positieve verbanden gezien tussen AA en het zink-, vitamine D- en vitamine E-gehalte, quercetinetoediening en KRG-suppletie. Echter zijn er een aantal aspecten van invloed op de validiteit en de betrouwbaarheid van de studies.

In de verschillende artikelen is sprake van invloed van confounders, confirmation bias en informatiebias, wat maakt dat de interne validiteit omstreden is. In de meeste artikelen, met uitzondering van de artikelen van Abdel Fattah en collega's (2016), Cerman en collega's (2014), Mahamid en collega's (2014) en Ramadan en collega's (2013) werd de eventuele invloed van confounders op de resultaten niet onderzocht en uitgesloten. Het artikel van Abdel Fattah en collega's (2016) toont aan dat er negatieve correlaties bestaan tussen het zinkgehalte en de uitgebreidheid van AA en tussen het zinkgehalte en de ziekteduur van AA. Echter werd deze informatie niet meegenomen in de overige onderzoeken naar het zinkgehalte van AA-patiënten en hebben deze confounders (uitgebreidheid en ziekteduur van AA) de resultaten kunnen beïnvloeden. Dat kan bijvoorbeeld het geval zijn geweest in het artikel van Dastgheib en collega's (2014) – waarin geen relatie werd gevonden tussen zink en AA – aangezien de uitgebreidheid van AA bij de patiëntengroep in dit artikel mild tot matig was. Een andere mogelijke verklaring voor de insignificante resultaten in deze studie (Dastgheib et al., 2014) is dat er sprake was van een kleine participantengroep en bij een kleine populatie is de kans groter dat de resultaten niet significant zijn (Dassen et al., 2012). In het artikel van Oh & Son (2012) – waarin onderzoek werd gedaan naar het effect van KRG-suppletie naast behandeling met corticosteroiden – is mogelijk sprake van confirmation bias. Deze vermoedens komen voort uit het feit dat er alleen een meting werd gedaan van het klinisch beeld aan de hand van een vierpuntsschaal, terwijl de hardikte en –dichtheid wel voorafgaand aan en na de studie werden gemeten. De uitkomst van het klinisch beeld was significant in het voordeel van de interventiegroep (met KRG) ten opzichte van de controlegroep, maar geeft wellicht een vertekend beeld, omdat niet duidelijk is of dit verschil er voorafgaand aan de interventie ook al was. Dit betekent dat er geen bewijs is dat het significante verschil het gevolg is van de interventie. Indien (de uitkomst van) een voormeting bewust is weggelaten, omdat de onderzoekers een positief effect van KRG wensten, duidt dat op confirmation bias (Kuiper et al., 2012). In tegenstelling tot alle andere geïnccludeerde

artikelen was in het artikel van Oh & Son (2012) wel deels sprake van blinding. Het expert panel dat het klinisch beeld beoordeelde was blind voor de interventie. Aangezien er geen blinding is toegepast in de artikelen, kan informatiebias zijn opgetreden, omdat de onderzoekers met voorkennis over de participant handelden, waardoor de interne validiteit en waarde van de resultaten afneemt (Dassen et al., 2012).

Ook de externe validiteit dient in twijfel te worden getrokken. De onderzoeken zijn grotendeels in het Midden-Oosten uitgevoerd. Ondanks de ontbrekende informatie over de etniciteit van de populatie is het aannemelijk dat de meeste patiënten de etniciteit dragen van het land waarin het onderzoek is uitgevoerd. Dat betekent dat de resultaten niet kunnen worden gegeneraliseerd naar AA-patiënten in andere delen van de wereld, waaronder de Nederlandse (Dassen et al., 2012). De muizenpopulatie in het artikel van Wikramanayake en collega's (2012) is eveneens niet representatief voor AA-patiënten (Dassen et al., 2012).

In alle artikelen werd er geen tweede meting gedaan door een andere of dezelfde beoordelaar, wat betekent dat er random errors kunnen zijn opgetreden bij de metingen. Dit maakt de betrouwbaarheid twijfelachtig (Dassen et al., 2012). De consequentie van de genoemde aspecten die de validiteit en betrouwbaarheid van de artikelen betwistbaar maken, is dat de wetenschappelijke waarde van dit onderzoeksrapport afneemt (Dassen et al., 2012).

Doordat er in de meeste artikelen maar eenmalig een meting werd uitgevoerd, werd informatie verkregen over of een verlaagd voedingsstofgehalte verband houdt met AA. Echter wordt hieruit niet duidelijk of veranderingen in de voedingsstofgehalten invloed hebben op het verloop van AA.

Dit onderzoek kent een aantal sterke en zwakke punten. Een sterk punt is het innovatieve karakter van deze studie, aangezien het voor zover bekend het eerste onderzoek is dat de wetenschappelijke literatuur omtrent associaties tussen AA en voeding/voedingsstoffen/voedingsstofgehalten in kaart brengt. Echter werd er in de zoekstrategie geen rekening gehouden met de uiteenlopende vormen van AA, waardoor informatie over die vormen wellicht niet naar voren kwam met de zoekterm 'alopecia areata'. Daarnaast werd de zoektocht beperkt tot PubMed en Cochrane vanwege de complexe zoekstrategie, wat kan hebben geleid tot het missen van wetenschappelijke literatuur omtrent het onderwerp op andere databanken. Desalniettemin was de zoekstrategie zeer uitgebreid met inclusie van nagenoeg alle bestaande voedingsstoffen, waardoor de kans zeer klein is dat er informatie over bepaalde voedingsstoffen en AA gemist is op de geraadpleegde databanken.

Een ander sterk punt is dat de artikelen door de onderzoekers apart van elkaar zijn beoordeeld met behulp van CBO-formulieren om de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid te waarborgen. Echter bevatten de CBO-formulieren geen specifieke richtlijnen voor het beantwoorden van de vragen. Ook ontbreekt een betekenis van de uitkomsten van de vragen. Hierdoor is er veel ruimte voor interpretatie, wat de uitkomsten minder betrouwbaar maakt (Dassen et al., 2012). Doordat interpretatie mogelijk was en positieve uitkomsten wenselijk waren, werden bepaalde onderdelen van artikelen wellicht te positief beoordeeld en was er sprake van confirmation bias (Kuiper et al., 2012). Tevens bestond niet voor ieder onderzoeksdesign een CBO-formulier en werden de onderzoeken met het formulier voor RCT's (CCT en muizenstudie) of patiënt-controleonderzoeken (case reports en patiënt-controleonderzoeken) beoordeeld. Dit leidde ertoe dat de vragen soms niet van toepassing waren, waardoor moest worden ingevuld dat informatie om de vraag te kunnen beantwoorden ontbrak. Ontbrekende informatie werd beschouwd als negatief, wat ervoor kan hebben gezorgd dat artikelen onrechtvaardig een lagere waardering kregen toegekend.

Uit de literatuursearch bleek dat het beschikbare bewijs over het onderwerp beperkt is en dat de methodologische kwaliteit van de literatuur laag is. De level of evidence varieert van matig tot zeer laag. De kleine hoeveelheid artikelen omtrent het onderwerp limiteerde de keuzeruimte voor het in- en excluseren van artikelen, met als gevolg dat onderzoeksdesigns met een lage wetenschappelijke waarde moesten worden geïnccludeerd.

De definiëring voedingsstoffen/verlaagde voedingsstofgehaltes omvat niet het totaal van wat werd onderzocht, maar een betere benaming is niet gevonden. Een andere definitie die het begrip beter representeert is wenselijk.

De artikelen die onderzoek deden naar voedingsstofgehaltes, deden geen onderzoek naar de invloed van suppletie van die voedingsstoffen op nieuwe haargroei bij AA-patiënten. Mogelijk betekent een verlaagd voedingsstofgehalte niet dat het tekort kan worden aangevuld door voedingsstofsuppletie. Wellicht neemt het lichaam deze voedingsstoffen niet goed op. In het artikel van Park en collega's (2009) werd gezien dat bij een aantal patiënten de zinkgehaltes na zinkgluconaatsuppletie niet tot nauwelijks toenamen. Echter, ditzelfde artikel liet ook zien dat verder onderzoek naar zinkgluconaatsuppletie bij AA-patiënten wenselijk is, aangezien er bij negen van de vijftien patiënten stijging van het zinkgehalte en nieuwe haargroei werd waargenomen (Park et al., 2009). Het placebo-effect hiervan kan niet worden uitgesloten, omdat er geen controlegroep was (Dassen et al., 2012).

CONCLUSIE

De onderzoeksvraag van deze scriptie luidde als volgt: welke relaties tussen het ziekteverloop van alopecia areata en voeding, voedingsstoffen, of een verlaagd voedingsstofgehalte worden in wetenschappelijke literatuur aangetoond en/of vermoed?

Er zijn aanwijzingen dat er significante verbanden zijn tussen alopecia areata en een verlaagd bloedserum zinkgehalte (Abdel Fattah et al., 2016; Bhat et al., 2009; Kil et al., 2013), een verlaagd vitamine D-gehalte in bloed en weefsel (Cerman et al., 2014; Mahamid et al., 2014) en een verlaagd bloedserum vitamine E-gehalte (Ramadan et al., 2013). De invloed van aanvulling van deze verlaagde voedingsstofgehalten middels suppletie op het verloop van alopecia areata is niet onderzocht in de studies (Abdel Fattah et al., 2016; Bhat et al., 2009; Cerman et al., 2014; Kil et al., 2013; Mahamid et al., 2014; Ramadan et al., 2013). Het artikel van Wikramanayake en collega's (2012) toont aan dat quercetine wellicht een rol kan spelen bij alopecia areata als preventief middel of als haargroei stimulerend middel, zoals werd aangetoond bij muizen.

Of suppletie van Koreaanse rode Ginseng tot aanvullend resultaat kan leiden wat betreft het klinisch beeld van patiënten met alopecia areata is niet vast te stellen op basis van het onderzoek van Oh en Son (2012). Associaties tussen Koreaanse rode Ginseng en toename van haardikte en haardichtheid bij alopecia areata werden niet gevonden (Oh & Son, 2012). Onderzoek wijst uit dat er geen significante verbanden zijn tussen het bestaan van alopecia areata en het kopergehalte (Bhat et al., 2009; Dastgheib et al., 2014; Kil et al., 2013), magnesiumgehalte (Bhat et al., 2009), ijzergehalte (Dastgheib et al., 2014), vitamine B12-gehalte en foliumzuurgehalte (Ertugrul et al., 2013) van de patiënten.

Alhoewel er aanwijzingen zijn voor de eerder genoemde verbanden tussen alopecia areata en voedingsstoffen/voedingsstofgehalten, is het niet mogelijk hierover geldende uitspraken te doen, vanwege de gemiddeld lage wetenschappelijke waarde van de studies die hiernaar onderzoek deden.

AANBEVELINGEN

Het doel van dit onderzoek was het in kaart brengen van de kennis omtrent verbanden tussen voedingsstoffen en AA, om te ontdekken of een aanpassing in voeding een effectieve interventie zou kunnen zijn waarover AA-patiënten geïnformeerd kunnen worden door dermatologen en huidtherapeuten. Er is gebleken dat er meer onderzoek gedaan moet worden naar het effect van suppletie van voedingsstoffen op het verloop van AA in de vorm van RCT's alvorens patiënten gefundeerd advies kunnen krijgen over voeding. In het bijzonder dient te worden onderzocht wat de (lange termijn) effecten zijn van suppletie van zink, vitamine D, vitamine E, quercetine en antioxidanten op haargroei en de voedingsstofgehaltes in het bloed, vanwege de aanwijzingen dat deze voedingsstoffen in verband staan met AA. Tevens is nader onderzoek naar verlaagde waarden van andere voedingsstoffen in het bloed wenselijk om een completer beeld te krijgen van de relatie tussen alopecia areata en verschillende voedingsstoffen.

Voor beide typen vervolgonderzoek geldt dat er rekening gehouden moet worden met de verschillen in uitgebreidheid en duur van het ziektebeeld, omdat deze variabelen een correlatie kennen met bepaalde voedingsstoffen. Het is raadzaam om correlaties tussen de voedingsstoffen en deze variabelen te berekenen en naast met twee gerandomiseerde participantengroepen te werken, de participantengroep op te splitsen op basis van uitgebreidheid (subgroep 1: 0-49% haaruitval schedel; subgroep 2: vanaf 50% haaruitval schedel tot alopecia totalis) en op basis van ziekteduur (subgroep 1: nul tot zes maanden; subgroep 2: zes maanden of langer).

Het is van belang dat de RCT's voldoen aan de kwaliteitsnormen volgens CBO-formulier II (bijlage VII) en er zouden meerdere meetmomenten, minimaal één meetmoment per maand per participant, moeten plaatsvinden. De metingen dienen minimaal een jaar lang te worden uitgevoerd om het langetermijneffect van de interventie in kaart te brengen.

- Abdel Fattah, N. S. A., Atef, M. M. & Al-Qaradaghi, M. Q. (2016). Evaluation of serum zinc level in patients with newly diagnosed and resistant alopecia areata. *International Journal of Dermatology*, 55, 24-29.
- Alkhalifah, A., Alsantali, A, Wang, E., McElwee, K. J. & Shapiro, J. (2010). Alopecia areata update: Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62 (2), 177-188.
- Alkhalifah, A., Alsantali, A, Wang, E., McElwee, K. J. & Shapiro, J. (2010). Alopecia areata update: Part II. Treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62 (2), 191-202.
- Alzolibani, A. A. (2011). Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). *Acta Dermatoven*, 20 (4), 191-198.
- Amin, S. S. & Sachdeva, S. (2013). Alopecia areata: A review. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 17, 37-45.
- Bhat, Y. J., Manzoor, S., Khan, A. R. & Qayoom, S. (2009). Trace element levels in alopecia areata. *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*, 75, 29-31.
- Cerman, A. A., Solak, S. S. & Altunay, I. K. (2014). Vitamin D deficiency in alopecia areata. *British Journal of Dermatology*, 170, 1299-1304.
- Chen, M., Zhang, Y., Que, X. T., Ding, Y., Yang, L. Wen, A. D., et al. (2013). Pharmacokinetic study of inosiplex tablets in healthy Chinese volunteers by hyphenated HPLC and tandem MS techniques. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 3 (6), 387-393.
- Dassen, W. N., Keuning, F. M., Jansen, G. J. & Jansen, W. S. (2012). *Lezen en beoordelen van onderzoekspublicaties*. Amersfoort: ThiemeMeulenhoff.
- Dastgheib, L., Mostafavi-pour, Z., Abdorazagh, A. A., Khoshdel, Z., Sadati, M. S., Ahrari, I., et al. (2014). Comparison of Zn, Cu, and Fe content in hair and serum in alopecia areata patients with normal group. *Dermatology Research and Practice*, 1-5.
- Delamere, F. M., Sladden, M. J., Dobbins, H. M. & Leonardi-Bee, J. (2008). Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.
- Ertugrul, D. T., Karadag, A. S., Takci, Z., Bilgili, S. G., Ozkol, H. U., Tural, E. & Akin, K. O. (2013). Serum holotranscobalamine, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in alopecia areata patients. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 23 (1), 1-3.
- Fung, E. B. (2016). The importance of nutrition for health in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1-9.
- Goodman, A. L., Kallstrom, G., Faith, J. J., Reyes, A. Moore, A., Dantas, G., et al. (2011). Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108 (15), 6252-6257.
- Groot, A. C. de, Toonstra, J. & Lorist, J. M. (2012). *Dermatologie voor huidtherapeuten*. Den Haag: Boom Lemma uitgevers.

- Hordinsky, M. & Junqueira, A. L. (2015). Alopecia areata update. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 34, 72-75.
- Huang, W. J., Zhang, X. & Chen, W. W. (2016). Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomedical Reports*, 4 (5), 519-522.
- Islam, N., Leung, P. S. C., Huntley, A. C. & Gershwin, M. E. (2015). The autoimmune basis of alopecia areata: A comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*, 14, 81-89.
- Kau, A. L., Ahern, P. P., Griffin, N. W., Goodman, A. L. & Gordon, J. I. (2012). Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future. *Nature*, 474, 327-336.
- Kil, M. S., Kim, C. W. & Kim, S. S. (2013). Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. *Annals of Dermatology*, 25 (4), 405-409.
- Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K. & Louw, D. de (2012). *Evidence-based practice voor paramedici: methodiek en toepassing*. Den Haag: Boom Lemma uitgevers.
- Lux-Battistelli, C. (2015). Combination therapy with zinc gluconate and PUVA for alopecia areata totalis: an adjunctive but crucial role of zinc supplementation. *Dermatologic Therapy*, 28, 235-238.
- Mahamid M., Abu-Elhija, O., Samamra, M., Mahamid, A. & Nseir, W. (2014). Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Israel Medical Association Journal*, 16, 367-370.
- Meulen, T. A., van der, Harmsen, H. J. M., Bootsma, H., Spijkervet, F. K. L., Kroese, F. G. M. & Vissink, A. (2016). The microbiome systemic diseases connection (accepted article).
- Mirzoyev, S. A., Schrum, A. G., Davis, M. D. P. & Torgerson, R. R. (2014). Lifetime incidence risk of Alopecia Areata estimated at 2.1 percent by Rochester Epidemiology Project, 1990–2009. *Journal of Investigative Dermatology*, 134 (4), 1141-1142.
- Norström, F., Sandström, O., Lindholm, L. & Ivasson, A. (2012). A gluten-free diet effectively reduces symptoms and health care consumption in a Swedish celiac disease population. *BMC Gastroenterology*, 12, 125-133.
- Nutrient (2009). Gevonden op 17 maart 2016, op <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Nutrients>.
- Offringa, M., Assendelft, W. J. J. & Scholten, R. J. P. M. (2008). *Inleiding in evidence-based medicine: klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Oh, G. N. & Son, S. W. (2012). Efficacy of Korean Red Ginseng in the treatment of alopecia areata. *Journal of Ginseng Research*, 36 (4), 391-395.
- Park, H., Kim, C. W. Kim, S. S. & Park, C. W. (2009). The therapeutic effect and the changed serum zinc level after zinc supplementation in alopecia areata patients who had a low serum zinc level. *Annals of Dermatology*, 21 (2), 142-146.
- Priego-Recio, C. M., Rodríguez-Pichardo, A. & Camacho-Martínez, F. M. (2014). Unusual forms of alopecia areata in a Trichology Unit. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28, 1394-1396.

- Ramadan, S., Tawdy, A., Hay, R. A., Rashed, L. & Tawfik, D. (2013). The antioxidant role of paraoxonase 1 and vitamin E in three autoimmune diseases. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26, 2-7.
- Rasheeda, Z., Alzolibani, A. A., Al-Shobaili, H. A., Bin Saif, G. & Al Robaee, A. A. (2014). Biochemical and immunological studies on erythrocytes superoxide dismutase modified by nitric oxide in patients with alopecia areata: Implications in alopecia patchy persistent and alopecia universalis. *Immunology Letters*, 160, 50-57.
- Rosner, A. L. (2011). Evidence-based medicine: Revisiting the pyramid of priorities. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*, 16, 42-49.
- Safavi, K. H., Muller, S. A., Suman, V. J., Moshell, A. N. & Melton, J. (1995). Incidence of Alopecia Areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 Through 1989. *Mayo Clinic Proceedings*, 70, 628-633.
- Spano, F. & Donovan, J. C. (2015). Alopecia areata part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Canadian Family Physician*, 61 (9), 751-755.
- Teixeira, M. G., Mill, J. G., Pereira, A. C. & Molina, M. D. (2016). Dietary intake of antioxidant in ELSA-Brasil population: baseline results. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 19 (1).
- Vieira, S. M., Pagovich, O. E. & Kriegel, M. A. (2014). Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus*, 23, 518-526.
- Villasante Fricke, A. C. & Miteva, M. (2015). Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8, 397-403.
- Wikramanayake, T. C., Villasante, A. C., Mauro, L. M., Perez, C. I., Schachner, L. A. & Jimenez, J. J. (2012). Prevention and treatment of alopecia areata with quercetin in the C3H/HeJ mouse model. *Cell Stress and Chaperones*, 17, 267-274.
- Yenin, J. Z., Serarslan, G., Yönden, Z. & Ulutaş, K. T. (2015). Investigation of oxidative stress in patients with alopecia areata and its relationship with disease severity, duration, recurrence and pattern. *Clinical and Experimental Dermatology*, 40, 617-621.

BIJLAGEN

BIJLAGE I. ZOEKTERMENOVERZICHT

Tabel 7. Zoektermenoverzicht

Afhankelijke variabele en hoofdzoekterm: alopecia areata	
<u>Diverse voedingsmiddelen en voedingsstoffen</u>	<u>Polyfenolen</u>
- Nutritional requirements	- Caras phenol B
- Nutritional physiological phenomena	- Caras phenol C
- Bread	- Ampelopsin G
- Candy	- Ampelopsin H
- Condiments	- Nepalensinol B
- Spices	- Resveratrol
- Chewing gum	- Proanthocyanidins
- Agricultural crops	- Isoflavones
- Edible grain	- Coumestrol
- Dairy products	- Genistein
- Dietary carbohydrates	- Pterocarpans
- Dietary fats	- Rotenone
- Dietary fiber	- Myricetin
- Dietary proteins	- Epigallocatechin gallate
- Eggs	- Naringin
- Fast foods	- Tangeretin
- Flour	- Daidzein
- Food additives	- Glycerol
- Fortified food	- Glycerin
- Genetically modified food	- Glycerine
- Organic food	- Formononetin
- Preserved food	- Biochanin
- Specialized foods	- Malvidin
- Fruit	- Cyaniding
- Functional food	- Delphinidin
- Honey	- Anthocyanins
- Meals	- Ampelopsin
- Meat	- Polyphenols
- Micronutrients	- Tannins
- Molasses	- Hydrolyzable tannins
- Nuts	- Proanthocyanidins
- Raw foods	- Flavonoids
- Seeds	- Benzoflavones
- Vegetables	- beta-Naphthoflavone
- Vegetable proteins	- Biflavonoids
- Vegetable products	- Catechin
- Vitamins	- Chalcones
- Trace elements	- Flavanones
- Seafood	- Hesperidin
- Poultry	- Flavones
- Poultry products	- Apigenin
- Food preservatives	- Diosmin
- Flavoring agents	- Flavoxate
- Flavouring agents	- Luteolin
- Fat substitutes	- Flavonolignans
- Dietary egg proteins	- Silymarin
- Dried yeast	- Flavonols
- Synbiotics	- Kaempferols
- Probiotics	- Quercetin
- Prebiotics	- Rutin
- Milk proteins	- Hydroxyethylrutoside
- Unsaturated dietary fats	
- Margarine	
- Butter	
- Dietary sucrose	
- Milk	
- Cheese	
- Ice cream	
- High fructose corn syrup	

<ul style="list-style-type: none"> - Frozen foods - Formulated food - Infant food - Meat products - Red meat - Soybeans - Soybean oil - Soy foods - Soy milk - Soy - Soya - Glutens - Gluten - Ginseng - Red ginseng 	
<p><u>Vitamines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitamin A - Vitamin D - Vitamin E - Vitamin K - Essential vitamins - Ascorbic acid - Biotin - Choline - Folic acid - Inositol - Niacin - Vitamin B complex - Vitamin B - Nicotinic acids - Pantothenic acid - Pyridoxine - Vitamin B6 - Riboflavin - Thiamine - Vitamin B12 - Cobalamin - Tocopherols - Vitamin K 1 - Phylloquinone - Vitamin A - Retinol - Provitamin A - Beta carotene - Fluorides 	<p><u>(Essentiële) mineralen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Calcium - Chlorine - Chrome alum - Chrome - Phosphor - Phosphorus - Dietary phosphorus - Iodine - Iron - Potassium - Dietary potassium - Copper - Cuprum - Magnesium - Manganese - Molybdenum - Dietary sodium - Sodium - Natrium - Selenium - Zinc - Calciferol
<p><u>(Essentiële) vetzuren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatty acids - Arachidonic acids - Hydroxyeicosatetraenoic acids - 12-Hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid - Isoprostanes - F2-Isoprostanes - Neuroprostanes - Leukotrienes - Leukotriene A4 - Leukotriene B4 - SRS-A - Leukotriene C4 - Leukotriene D4 - Leukotriene E4 - Thromboxanes - Thromboxane A2 - Thromboxane B2 - Linoleic acids - Linolenic acids - Alpha-linolenic acid - Gamma-linolenic acid 	<p><u>Voeding, voedingsstoffen algemeen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Food - Diet - Diet, Food, and Nutrition - Nutrition - Nourishment - Alimentation - Aliment - Nutriment - Dietary Supplements - Supplements

<ul style="list-style-type: none"> - Fatty acids, Omega-6 - Fatty acids, Omega-3 - Omega-6 - Omega-3 - Docosaehaenoic acids - Eicosapentaenoic acid - Conjugated linoleic acids - Essential fatty acids - Lauric acid - Myristic acid - Stearic acid - Oleic acid - Palmatic acid - Erucic acid 	
<u>Aminozuren</u> <ul style="list-style-type: none"> - Amino acids - Phenylalanine - Isoleucine - Leucine - Lysine - Methionine - Threonine - Tryptophan - Valine - Essential amino acids - Arginine - Histidine - Omega-N-Methylarginine - Racemethionine - N-Formylmethionine leucyl-phenylalanine - Phosphothreonine - Valsartan - Carnitine - Creatine - Taurine 	<u>Koolhydraten</u> <ul style="list-style-type: none"> - Carbohydrates - Dietary carbohydrates - Monosaccharides - Glucose - Fructose - Galactose - Disaccharides - Saccharose - Sucrose - Maltose - Lactose - Oligosaccharides - Dextrins - Oligofructose - Inulin - Polysaccharides - Starch - Resistant starch - Cellulose - Hemicellulose - Pectin - Gum
<u>Overig</u> <ul style="list-style-type: none"> - Caffeine - Coenzyme Q - Dithiolthiones - Phytosterols - Phytoestrogens - Bioactives - Glucosinolates 	<u>Tekort aan voeding of voedingsstoffen</u> <ul style="list-style-type: none"> - Malnutrition - Nutrient deficiency - Nutrition deficiency - Nutritive deficiency - Nutritional deficiency
<u>Eiwitten</u> <ul style="list-style-type: none"> - Albumins - Caseins 	<u>Carotenoiden</u> <ul style="list-style-type: none"> - Carotenoids - Lutein - Lycopene

BIJLAGE II. ZOEKSTRATEGIETABEL

Tabel 9. Zoekstrategie

Databank	Limits	MeSH-termen en/of vrije teksttermen	Hits	In- en exclusiecriteria	Aantal na in- en exclusie criteria en ontdebbling en artikelnummer
PubMed	<p>Languages: Dutch, English, German</p> <p>Published in: the last: 10 years</p>	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Food - Diet - Diet, Food, and Nutrition - Nutrition - Nourishment - Alimentation - Aliment - Nutriment - Dietary Supplements - Supplements <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 	22	<p>Er moet een mogelijke link worden gelegd tussen voeding, voedingsstoffen, of een tekort aan voedingsstoffen en AA. Het mogen vermoedens zijn;</p> <p>Ieder onderzoek m.b.t. het onderwerp wordt geïnccludeerd (Reviews, systematic reviews/meta-analyses, RCT's, CCT's/CT's, case reports, cohorts, richtijnen en niet-experimentele studies), behalve expert opinions en letters to the editor, vanwege de lage bewijskracht;</p> <p>De literatuur moet betrekking hebben op mensen of dieren, ongeacht geslacht, leeftijd, afkomst, of huidskleur.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bhat, Y. J., Manzoor, S., Khan, A. R. & Qayoom, S. (2009). 2. Abdel Fattah, N. S. A., Atef, M. M. & Al-Qaradaghi, M. Q. (2016). 3. Oh, G. N. & Son, S. W. (2012).
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Food - Nutritional requirements - Nutritional physiological phenomena - Bread - Candy - Condiments - Spices - Chewing gum - Agricultural crops - Edible grain - Dairy products - Dietary carbohydrates - Dietary fats - Dietary fiber - Dietary proteins - Dietary supplements - Eggs - Fast foods - Flour - Food additives 	37	Idem	<ol style="list-style-type: none"> 4. Dastgheib, L., Mostafavi-pour, Z., Abdorazagh, A. A., Khoshdel, Z., Sadati, M. S., Ahrari, I., et al. (2014). 5. Mahamid M., Abu-Elhija, O., Samamra, M., Mahamid, A. & Nseir, W. (2014). 6. Kil, M. S., Kim, C. W. & Kim, S. (2013). 7. Ramadan, S., Tawdy, A., Hay, R. A., Rashed,

		<ul style="list-style-type: none"> - Fortified food - Genetically modified food - Organic food - Preserved food - Specialized foods - Fruit - Functional food - Honey - Meals - Meat - Micronutrients - Molasses - Nuts - Raw foods - Seeds - Vegetables - Vegetable proteins - Vegetable products - Vitamins - Trace elements - Seafood - Poultry - Poultry products - Food preservatives - Flavoring agents - Flavouring agents - Fat substitutes - Dietary egg proteins - Dried yeast - Synbiotics - Probiotics - Prebiotics - Milk proteins - Unsaturated dietary fats - Margarine - Butter - Dietary sucrose - Milk - Cheese - Ice cream - High fructose corn syrup - Frozen foods - Formulated food - Infant food - Meat products - Red meat <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 			<p>L. & Tawfik, D. (2013).</p> <p>8. Ertugrul, D. T., Karadag, A. S., Takci, Z., Bilgili, S. G., Ozkol, H. U., Tural, E. & Akin, K. O. (2013).</p> <p>9. Wikramanayake, T. C., Villasante, A. C., Mauro, L. M., Perez, C. I., Schachner, L. A. & Jimenez, J. J. (2012).</p>
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Micronutrients - Dietary supplements 	39	Idem	10. Lux-Battistelli, C. (2015).

		<ul style="list-style-type: none"> - Amino acids - Phenylalanine - Isoleucine - Leucine - Lysine - Methionine - Threonine - Tryptophan - Valine - Essential amino acids - Arginine - Histidine - Omega-N-Methylarginine - Racemethionine - N-Formylmethionine - leucyl-phenylalanine - Phosphothreonine - Valsartan <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 			
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitamin A - Vitamin D - Vitamin E - Vitamin K - Essential vitamins - Ascorbic acid - Biotin - Choline - Folic acid - Inositol - Niacin - Vitamin B complex - Vitamin B - Nicotinic acids - Pantothenic acid - Pyridoxine - Vitamin B6 - Riboflavin - Thiamine - Vitamin B12 - Vitamins <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 	32	Idem	11. Cerman, A. A., Solak, S. S. & Altunay, I. K. (2014).
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Calcium - Chlorine - Chrome alum - Chrome - Phosphor - Phosphorus 	34	Idem	Geen

		<ul style="list-style-type: none"> - Dietary phosphorus - Iodine - Iron - Potassium - Dietary potassium - Copper - Cuprum - Magnesium - Manganese - Molybdenum - Dietary sodium - Sodium - Natrium - Selenium <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 			
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatty acids - Arachidonic acids - Hydroxyeicosate traenoic acids - 12-Hydroxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid - Isoprostanes - F2-Isoprostanes - Neuroprostanes - Leukotrienes - Leukotriene A4 - Leukotriene B4 - SRS-A - Leukotriene C4 - Leukotriene D4 - Leukotriene E4 - Thromboxanes - Thromboxane A2 - Thromboxane B2 - Linoleic acids - Linolenic acids - Alpha-linolenic acid - Gamma-linolenic acid - Fatty acids, Omega-6 - Fatty acids, Omega-3 - Omega-6 - Omega-3 - Docosahexaenoic acids - Eicosapentaenoic acid 	15	Idem	Geen

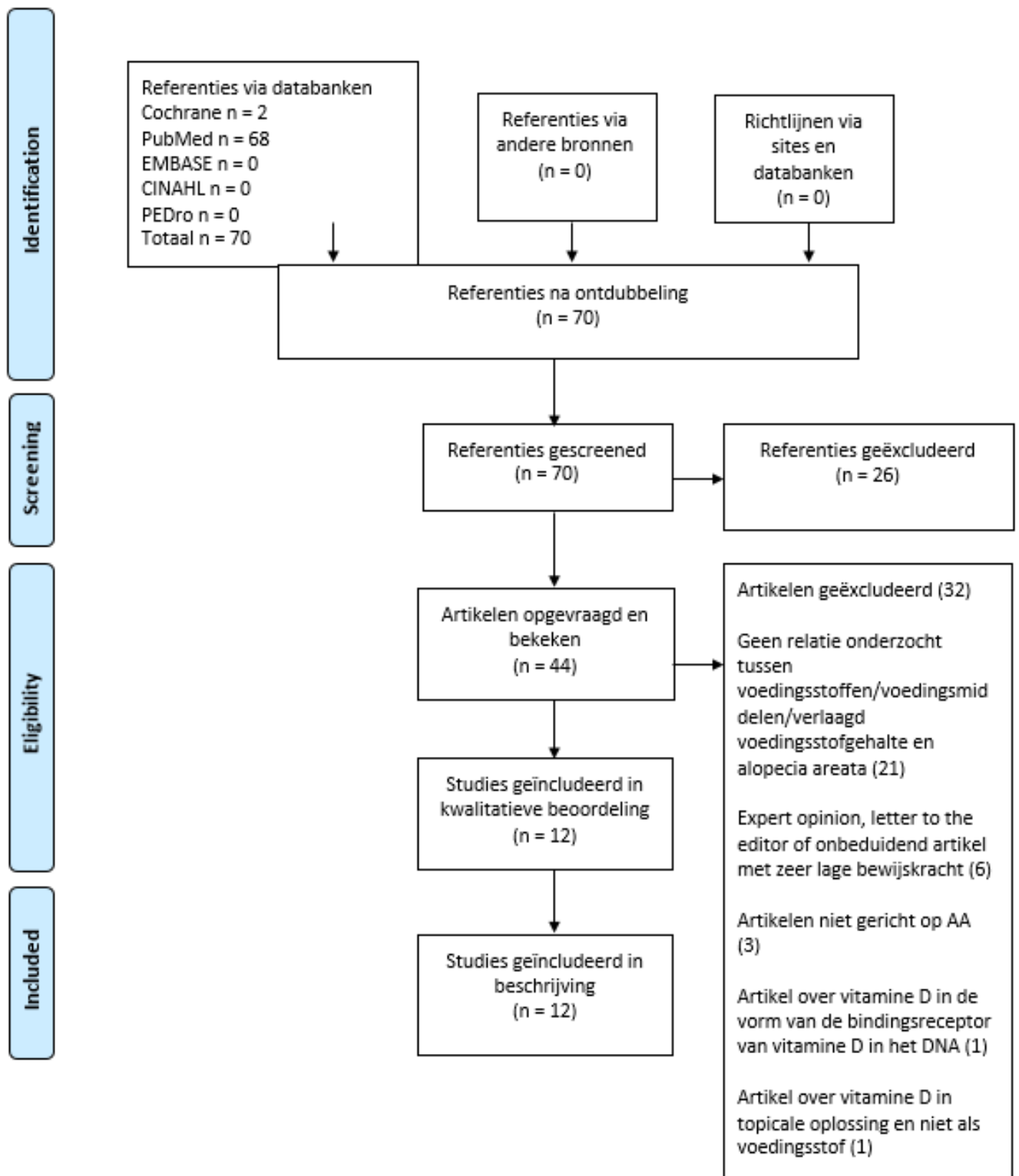
		<ul style="list-style-type: none"> - Conjugated linoleic acids - Essential fatty acids <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 			
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caras phenol B - Caras phenol C - Ampelopsin G - Ampelopsin H - Nepalensinol B - Resveratrol - Proanthocyanidins - Isoflavones - Coumestrol - Genistein - Pterocarpans - Rotenone - Myricetin - Epigallocatechin gallate - Naringin - Tangeretin - Daidzein - Glycerol - Glycerin - Glycerine - Formononetin - Biochanin - Malvidin - Cyaniding - Delphinidin - Anthocyanins - Ampelopsin - Polyphenols - Tannins - Hydrolyzable tannins - Proanthocyanidins - Flavonoids - Benzoflavones - beta-Naphthoflavone - Biflavonoids - Catechin - Chalcones - Flavanones - Hesperidin - Flavones - Apigenin - Diosmin - Flavoxate - Luteolin - Flavonolignans - Silymarin - Flavonols - Kaempferols - Quercetin 	2	Idem	Geen

		<ul style="list-style-type: none"> - Rutin - Hydroxyethylrut oside <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 			
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zinc - Soybeans - Soybean oil - Soy foods - Soy milk - Soy - Soya - Glutens - Gluten - Ginseng - Red ginseng <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 	16	Idem	12. Park, H., Kim, C. W. Kim, S. S. & Park, C. W. (2009).
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluorides - Calciferol - Albumins - Caseins - Lauric acid - Myristic acid - Stearic acid - Oleic acid - Palmatic acid - Erucic acid - Vitamin B 12 - Cobalamin - Tocopherols - Vitamin K 1 - Phylloquinone - Vitamin A - Retinol - Provitamin A - Beta carotene <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 	14	Idem	Geen
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carbohydrates - Dietary carbohydrates - Monosaccharides - Glucose - Fructose - Galactose - Disaccharides - Saccharose - Sucrose - Maltose - Lactose - Oligosaccharides 	10	Idem	Geen

		<ul style="list-style-type: none"> - Dextrins - Oligofructose - Inulin - Polysaccharides - Starch - Resistant starch - Cellulose - Hemicellulose - Pectin - Gum <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 			
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caffeine - Carotenoids - Lutein - Lycopene - Carnitine - Coenzyme Q - Creatine - Dithiolthiones - Phytosterols - Phytoestrogens - Glucosinolates - Prebiotics - Taurine - Probiotics - Bioactives <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 	11	Idem	Geen
PubMed	Idem	<p>Verbonden met OR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malnutrition - Nutrient deficiency - Nutrition deficiency - Nutritive deficiency - Nutritional deficiency <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 	11	Idem	Geen
PubMed	Idem	<ul style="list-style-type: none"> - Nutrients <p>AND</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata 	14	Idem	Geen
Cochrane	N.v.t.	Alopecia areata (MeSH)	82	Idem	Geen
Cochrane	N.v.t.	Alopecia areata (vrije tekstterm)	193	Idem	Geen

BIJLAGE III. FLOWCHART

Onderstaand is de stroomdiagram in kaart gebracht met betrekking tot de literatuur die gebruikt werd voor de resultaten en niet voor algemene informatie voor in de inleiding.



BIJLAGE IV. ZOEKSTRINGS

Zoekstring 1

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#36	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Filters: published in the last 10 years; Dutch; English; German	22	05:15:12
#35	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Filters: published in the last 10 years; Dutch; English	22	05:15:01
#34	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Schema: all Filters: published in the last 10 years; Dutch	0	05:14:44
#33	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Filters: published in the last 10 years; Dutch	0	05:14:44
#32	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Filters: published in the last 10 years; Dutch	0	05:14:42
#29	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Filters: published in the last 10 years	25	05:13:27
#30	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Filters: published in the last 10 years; Humans	17	05:13:21
#31	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Filters: published in the last 10 years; Humans; Other Animals	18	05:13:13
#25	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh]))	55	05:12:37
#28	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Filters: Full text	41	05:12:33
#27	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Filters: Free full text; Full text	10	05:12:24
#26	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)) AND (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])) Filters: Free full text	10	05:11:57
#24	Add	Search ((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss) Filters: Free full text; Full text; published in the last 10 years; Humans; Other Animals; Dutch; English; German	191	05:10:43
#23	Add	Search ((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss) Filters: Free full text; Full text; published in the last 10 years; Humans; Other Animals; Dutch; English	191	05:10:38
#22	Add	Search ((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss) Schema: all Filters: Free full text; Full text; published in the last 10 years; Humans; Other Animals; Dutch	0	05:10:33
#21	Add	Search ((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss) Filters: Free full text; Full text; published in the last 10 years; Humans; Other Animals; Dutch	0	05:10:33
#20	Add	Search ((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss) Filters: Free full text; Full text; published in the last 10 years; Humans; Other Animals	196	05:10:05
#19	Add	Search ((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss) Filters: Free full text; Full text; published in the last 10 years; Humans	189	05:10:01
#18	Add	Search ((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss) Filters: Free full text; Full text; published in the last 10 years	373	05:09:58
#17	Add	Search ((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss) Filters: Free full text; Full text	572	05:09:48
#16	Add	Search ((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss) Filters: Free full text	572	05:09:43
#15	Add	Search ((("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata) OR patchy hair loss)	3480	05:09:02
#14	Add	Search "Alopecia Areata"[Mesh]	2629	05:08:40
#12	Add	Search (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh]))	1481524	05:07:54
#11	Add	Search (((((((food) OR diet) OR nutrition) OR nourishment) OR alimentation) OR aliment) OR nutriment) OR dietary supplements) OR supplements	1324982	05:07:14
#10	Add	Search (((("Food"[Mesh]) OR "Diet"[Mesh]) OR "Diet, Food, and Nutrition"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh])	877375	05:06:13

Zoekstring 3

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#143	Add	Search (#142) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Micronutrients"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh]) OR "Amino Acids"[Mesh]) OR "Phenylalanine"[Mesh]) OR "Isoleucine"[Mesh]) OR "Leucine"[Mesh]) OR "Lysine"[Mesh]) OR "Methionine"[Mesh]) OR "Threonine"[Mesh]) OR "Tryptophan"[Mesh]) OR "Valine"[Mesh]) OR "Amino Acids, Essential"[Mesh]) OR "Arginine"[Mesh]) OR "Histidine"[Mesh]) OR "omega-N-Methylarginine"[Mesh]) OR "Racemethionine"[Mesh]) OR "N-Formylmethionine Leucyl-Phenylalanine"[Mesh]) OR "Phosphothreonine"[Mesh]) OR "Valsartan"[Mesh]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR micronutrients) OR dietary supplements) OR amino acids) OR phenylalanine) OR isoleucine) OR leucine) OR lysine) OR methionine) OR threonine) OR tryptophan) OR valine) OR essential amino acids) OR arginine) OR histidine) OR omega-N-Methylarginine) OR racemethionine) OR N-Formylmethionine leucyl-phenylalanine) OR phosphothreonine) OR valsartan) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]))) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	39	06:45:18
#142	Add	Search ("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata Schema: syn Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	1204	06:44:54
#141	Add	Search "Alopecia Areata"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	722	06:44:34
#140	Add	Search (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Micronutrients"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh]) OR "Amino Acids"[Mesh]) OR "Phenylalanine"[Mesh]) OR "Isoleucine"[Mesh]) OR "Leucine"[Mesh]) OR "Lysine"[Mesh]) OR "Methionine"[Mesh]) OR "Threonine"[Mesh]) OR "Tryptophan"[Mesh]) OR "Valine"[Mesh]) OR "Amino Acids, Essential"[Mesh]) OR "Arginine"[Mesh]) OR "Histidine"[Mesh]) OR "omega-N-Methylarginine"[Mesh]) OR "Racemethionine"[Mesh]) OR "N-Formylmethionine Leucyl-Phenylalanine"[Mesh]) OR "Phosphothreonine"[Mesh]) OR "Valsartan"[Mesh]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR micronutrients) OR dietary supplements) OR amino acids) OR phenylalanine) OR isoleucine) OR leucine) OR lysine) OR methionine) OR threonine) OR tryptophan) OR valine) OR essential amino acids) OR arginine) OR histidine) OR omega-N-Methylarginine) OR racemethionine) OR N-Formylmethionine leucyl-phenylalanine) OR phosphothreonine) OR valsartan Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	485723	06:43:56
#139	Add	Search (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Micronutrients"[Mesh]) OR "Dietary Supplements"[Mesh]) OR "Amino Acids"[Mesh]) OR "Phenylalanine"[Mesh]) OR "Isoleucine"[Mesh]) OR "Leucine"[Mesh]) OR "Lysine"[Mesh]) OR "Methionine"[Mesh]) OR "Threonine"[Mesh]) OR "Tryptophan"[Mesh]) OR "Valine"[Mesh]) OR "Amino Acids, Essential"[Mesh]) OR "Arginine"[Mesh]) OR "Histidine"[Mesh]) OR "omega-N-Methylarginine"[Mesh]) OR "Racemethionine"[Mesh]) OR "N-Formylmethionine Leucyl-Phenylalanine"[Mesh]) OR "Phosphothreonine"[Mesh]) OR "Valsartan"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	208315	06:39:54

Zoekstring 4

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#168	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Vitamin A"[Mesh]) OR "Vitamin D"[Mesh]) OR "Vitamin E"[Mesh]) OR "Vitamin K"[Mesh]) OR "Ascorbic Acid"[Mesh]) OR "Biotin"[Mesh]) OR "Choline"[Mesh]) OR "Folic Acid"[Mesh]) OR "Inositol"[Mesh]) OR "Niacin"[Mesh]) OR "Vitamin B Complex"[Mesh]) OR "Nicotinic Acids"[Mesh]) OR "Pantothenic Acid"[Mesh]) OR "Pyridoxine"[Mesh]) OR "Vitamin B 6"[Mesh]) OR "Riboflavin"[Mesh]) OR "Thiamine"[Mesh]) OR "Vitamin B 12"[Mesh]) OR "Vitamins"[Mesh]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR vitamin A) OR vitamin D) OR vitamin E) OR vitamin K) OR essential vitamins) OR ascorbic acid) OR biotin) OR choline) OR folic acid) OR inositol) OR niacin) OR vitamin B) OR vitamin B complex) OR nicotinic acids) OR pantothenic acid) OR pyridoxine) OR vitamin B6) OR riboflavin) OR thiamine) OR vitamin B12) OR vitamins) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]))) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	32	08:37:11
#167	Add	Search ("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	1199	08:36:48
#141	Add	Search "Alopecia Areata"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	722	08:36:28
#166	Add	Search (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Vitamin A"[Mesh]) OR "Vitamin D"[Mesh]) OR "Vitamin E"[Mesh]) OR "Vitamin K"[Mesh]) OR "Ascorbic Acid"[Mesh]) OR "Biotin"[Mesh]) OR "Choline"[Mesh]) OR "Folic Acid"[Mesh]) OR "Inositol"[Mesh]) OR "Niacin"[Mesh]) OR "Vitamin B Complex"[Mesh]) OR "Nicotinic Acids"[Mesh]) OR "Pantothenic Acid"[Mesh]) OR "Pyridoxine"[Mesh]) OR "Vitamin B 6"[Mesh]) OR "Riboflavin"[Mesh]) OR "Thiamine"[Mesh]) OR "Vitamin B 12"[Mesh]) OR "Vitamins"[Mesh]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR vitamin A) OR vitamin D) OR vitamin E) OR vitamin K) OR essential vitamins) OR ascorbic acid) OR biotin) OR choline) OR folic acid) OR inositol) OR niacin) OR vitamin B) OR vitamin B complex) OR nicotinic acids) OR pantothenic acid) OR pyridoxine) OR vitamin B6) OR riboflavin) OR thiamine) OR vitamin B12) OR vitamins Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	141884	08:34:13
#165	Add	Search (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Vitamin A"[Mesh]) OR "Vitamin D"[Mesh]) OR "Vitamin E"[Mesh]) OR "Vitamin K"[Mesh]) OR "Ascorbic Acid"[Mesh]) OR "Biotin"[Mesh]) OR "Choline"[Mesh]) OR "Folic Acid"[Mesh]) OR "Inositol"[Mesh]) OR "Niacin"[Mesh]) OR "Vitamin B Complex"[Mesh]) OR "Nicotinic Acids"[Mesh]) OR "Pantothenic Acid"[Mesh]) OR "Pyridoxine"[Mesh]) OR "Vitamin B 6"[Mesh]) OR "Riboflavin"[Mesh]) OR "Thiamine"[Mesh]) OR "Vitamin B 12"[Mesh]) OR "Vitamins"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	83580	08:29:49

Zoekstring 5

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#189	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) AND (((((((((((((((((((("Calcium"[Mesh]) OR "Chlorine"[Mesh]) OR "chrome alum" [Supplementary Concept]) OR ("Phosphorus, Dietary"[Mesh] OR "Phosphorus"[Mesh]) OR "Iodine"[Mesh]) OR "Iron"[Mesh]) OR ("Potassium, Dietary"[Mesh] OR "Potassium"[Mesh]) OR "Copper"[Mesh]) OR "Magnesium"[Mesh]) OR "Manganese"[Mesh]) OR "Molybdenum"[Mesh]) OR "Sodium, Dietary"[Mesh]) OR "Sodium"[Mesh]) OR "Selenium"[Mesh]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR calcium) OR chlorine) OR chrome alum) OR chrome) OR phosphor) OR phosphorus) OR dietary phosphorus) OR iodine) OR iron) OR potassium) OR copper) OR cuprum) OR magnesium) OR manganese) OR molybdenum) OR dietary sodium) OR sodium) OR natrium) OR selenium) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]))) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	34	09:02:42
#167	Add	Search (("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	1199	09:02:28
#141	Add	Search "Alopecia Areata"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	722	09:02:12
#188	Add	Search (((((((((((((((((((("Calcium"[Mesh]) OR "Chlorine"[Mesh]) OR "chrome alum" [Supplementary Concept]) OR ("Phosphorus, Dietary"[Mesh] OR "Phosphorus"[Mesh]) OR "Iodine"[Mesh]) OR "Iron"[Mesh]) OR ("Potassium, Dietary"[Mesh] OR "Potassium"[Mesh]) OR "Copper"[Mesh]) OR "Magnesium"[Mesh]) OR "Manganese"[Mesh]) OR "Molybdenum"[Mesh]) OR "Sodium, Dietary"[Mesh]) OR "Sodium"[Mesh]) OR "Selenium"[Mesh]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR calcium) OR chlorine) OR chrome alum) OR chrome) OR phosphor) OR phosphorus) OR dietary phosphorus) OR iodine) OR iron) OR potassium) OR copper) OR cuprum) OR magnesium) OR manganese) OR molybdenum) OR dietary sodium) OR sodium) OR natrium) OR selenium Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	465850	09:01:45
#187	Add	Search (((((((((((((((((((("Calcium"[Mesh]) OR "Chlorine"[Mesh]) OR "chrome alum" [Supplementary Concept]) OR ("Phosphorus, Dietary"[Mesh] OR "Phosphorus"[Mesh]) OR "Iodine"[Mesh]) OR "Iron"[Mesh]) OR ("Potassium, Dietary"[Mesh] OR "Potassium"[Mesh]) OR "Copper"[Mesh]) OR "Magnesium"[Mesh]) OR "Manganese"[Mesh]) OR "Molybdenum"[Mesh]) OR "Sodium, Dietary"[Mesh]) OR "Sodium"[Mesh]) OR "Selenium"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	134107	08:58:22

Zoekstring 9

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#310	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) AND (((((((((((((((((((("Fluorides"[Mesh] OR "Albumins"[Mesh] OR "Caseins"[Mesh] OR "lauric acid" [Supplementary Concept]) OR "Myristic Acid"[Mesh] OR "stearic acid" [Supplementary Concept]) OR "Oleic Acid"[Mesh] OR "erucic acid" [Supplementary Concept]) OR "Vitamin B 12"[Mesh] OR "Tocopherols"[Mesh] OR "Vitamin K 1"[Mesh] OR "Vitamin A"[Mesh] OR "beta Carotene"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR fluorides) OR calciferol) OR albumins) OR caseins) OR lauric acid) OR myristic acid) OR stearic acid) OR oleic acid) OR palmitic acid) OR erucic acid) OR vitamin B12) OR cobalamin) OR tocopherols) OR vitamin K1) OR phyloquinone) OR vitamin A) OR Retinol) OR provitamin A) OR Beta carotene) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	14	11:16:32
#167	Add	Search (("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	1199	11:14:23
#141	Add	Search "Alopecia Areata"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	722	11:14:05
#309	Add	Search (((((((((((((((((((("Fluorides"[Mesh] OR "Albumins"[Mesh] OR "Caseins"[Mesh] OR "lauric acid" [Supplementary Concept]) OR "Myristic Acid"[Mesh] OR "stearic acid" [Supplementary Concept]) OR "Oleic Acid"[Mesh] OR "erucic acid" [Supplementary Concept]) OR "Vitamin B 12"[Mesh] OR "Tocopherols"[Mesh] OR "Vitamin K 1"[Mesh] OR "Vitamin A"[Mesh] OR "beta Carotene"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR fluorides) OR calciferol) OR albumins) OR caseins) OR lauric acid) OR myristic acid) OR stearic acid) OR oleic acid) OR palmitic acid) OR erucic acid) OR vitamin B12) OR cobalamin) OR tocopherols) OR vitamin K1) OR phyloquinone) OR vitamin A) OR Retinol) OR provitamin A) OR Beta carotene Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	95178	11:13:43
#308	Add	Search (((((((((((((((((((("Fluorides"[Mesh] OR "Albumins"[Mesh] OR "Caseins"[Mesh] OR "lauric acid" [Supplementary Concept]) OR "Myristic Acid"[Mesh] OR "stearic acid" [Supplementary Concept]) OR "Oleic Acid"[Mesh] OR "erucic acid" [Supplementary Concept]) OR "Vitamin B 12"[Mesh] OR "Tocopherols"[Mesh] OR "Vitamin K 1"[Mesh] OR "Vitamin A"[Mesh] OR "beta Carotene"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR fluorides) OR calciferol) OR albumins) OR caseins) OR lauric acid) OR myristic acid) OR stearic acid) OR oleic acid) OR palmitic acid) OR erucic acid) OR vitamin B12) OR cobalamin) OR tocopherols) OR vitamin K1) OR phyloquinone) OR vitamin A) OR Retinol) OR provitamin A) OR Beta carotene Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	78802	11:10:31

Zoekstring 10

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#333	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) AND (((((((((((((((((((("Carbohydrates"[Mesh] OR "Dietary Carbohydrates"[Mesh] OR "Monosaccharides"[Mesh] OR "Glucose"[Mesh] OR "Fructose"[Mesh] OR "Galactose"[Mesh] OR "Disaccharides"[Mesh] OR "Sucrose"[Mesh] OR "Maltose"[Mesh] OR "Lactose"[Mesh] OR "Oligosaccharides"[Mesh] OR "Dextrins"[Mesh] OR "oligofructose" [Supplementary Concept]) OR "Inulin"[Mesh] OR "Polysaccharides"[Mesh] OR "Starch"[Mesh] OR "Cellulose"[Mesh] OR "hemicellulose" [Supplementary Concept]) OR "pectin" [Supplementary Concept]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR carbohydrates) OR dietary carbohydrates) OR monosaccharides) OR glucose) OR fructose) OR galactose) OR disaccharides) OR saccharose) OR sucrose) OR maltose) OR lactose) OR oligosaccharides) OR dextrins) OR oligofructose) OR inulin) OR polysaccharides) OR starch) OR resistant starch) OR cellulose) OR hemicellulose) OR pectin) OR gum) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	10	11:30:36
#167	Add	Search (("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	1199	11:29:58
#141	Add	Search "Alopecia Areata"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	722	11:29:37
#332	Add	Search (((((((((((((((((((("Carbohydrates"[Mesh] OR "Dietary Carbohydrates"[Mesh] OR "Monosaccharides"[Mesh] OR "Glucose"[Mesh] OR "Fructose"[Mesh] OR "Galactose"[Mesh] OR "Disaccharides"[Mesh] OR "Sucrose"[Mesh] OR "Maltose"[Mesh] OR "Lactose"[Mesh] OR "Oligosaccharides"[Mesh] OR "Dextrins"[Mesh] OR "oligofructose" [Supplementary Concept]) OR "Inulin"[Mesh] OR "Polysaccharides"[Mesh] OR "Starch"[Mesh] OR "Cellulose"[Mesh] OR "hemicellulose" [Supplementary Concept]) OR "pectin" [Supplementary Concept]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR carbohydrates) OR dietary carbohydrates) OR monosaccharides) OR glucose) OR fructose) OR galactose) OR disaccharides) OR saccharose) OR sucrose) OR maltose) OR lactose) OR oligosaccharides) OR dextrins) OR oligofructose) OR inulin) OR polysaccharides) OR starch) OR resistant starch) OR cellulose) OR hemicellulose) OR pectin) OR gum Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	492730	11:29:08
#331	Add	Search (((((((((((((((((((("Carbohydrates"[Mesh] OR "Dietary Carbohydrates"[Mesh] OR "Monosaccharides"[Mesh] OR "Glucose"[Mesh] OR "Fructose"[Mesh] OR "Galactose"[Mesh] OR "Disaccharides"[Mesh] OR "Sucrose"[Mesh] OR "Maltose"[Mesh] OR "Lactose"[Mesh] OR "Oligosaccharides"[Mesh] OR "Dextrins"[Mesh] OR "oligofructose" [Supplementary Concept]) OR "Inulin"[Mesh] OR "Polysaccharides"[Mesh] OR "Starch"[Mesh] OR "Cellulose"[Mesh] OR "hemicellulose" [Supplementary Concept]) OR "pectin" [Supplementary Concept]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR carbohydrates) OR dietary carbohydrates) OR monosaccharides) OR glucose) OR fructose) OR galactose) OR disaccharides) OR saccharose) OR sucrose) OR maltose) OR lactose) OR oligosaccharides) OR dextrins) OR oligofructose) OR inulin) OR polysaccharides) OR starch) OR resistant starch) OR cellulose) OR hemicellulose) OR pectin) OR gum Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	389735	11:26:27

Zoekstring 11

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#352	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) AND (((((((((((((((("Caffeine"[Mesh] OR "Carotenoids"[Mesh]) OR "Lutein"[Mesh] OR "lycopene" [Supplementary Concept] OR "Carnitine"[Mesh] OR "Creatine"[Mesh]) OR "Phytosterols"[Mesh] OR "Phytoestrogens"[Mesh] OR "Glucosinolates"[Mesh] OR "Prebiotics"[Mesh] OR "Taurine"[Mesh] OR "Probiotics"[Mesh]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR caffeine OR carotenoids OR lutein OR lycopene OR carnitine OR coenzyme Q OR creatine OR dithiolthiones OR phytosterols OR phytoestrogens OR glucosinolates OR prebiotics OR taurine OR probiotics OR bioactives) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]))) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	11	11:43:21
#167	Add	Search (("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	1199	11:42:57
#141	Add	Search "Alopecia Areata"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	722	11:42:23
#351	Add	Search (((((((((((((((("Caffeine"[Mesh] OR "Carotenoids"[Mesh] OR "Lutein"[Mesh] OR "lycopene" [Supplementary Concept] OR "Carnitine"[Mesh] OR "Creatine"[Mesh] OR "Phytosterols"[Mesh] OR "Phytoestrogens"[Mesh] OR "Glucosinolates"[Mesh] OR "Prebiotics"[Mesh] OR "Taurine"[Mesh] OR "Probiotics"[Mesh]) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR caffeine OR carotenoids OR lutein OR lycopene OR carnitine OR coenzyme Q OR creatine OR dithiolthiones OR phytosterols OR phytoestrogens OR glucosinolates OR prebiotics OR taurine OR probiotics OR bioactives) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	81308	11:41:55
#350	Add	Search (((((((((((("Caffeine"[Mesh] OR "Carotenoids"[Mesh] OR "Lutein"[Mesh] OR "lycopene" [Supplementary Concept] OR "Carnitine"[Mesh] OR "Creatine"[Mesh] OR "Phytosterols"[Mesh] OR "Phytoestrogens"[Mesh] OR "Glucosinolates"[Mesh] OR "Prebiotics"[Mesh] OR "Taurine"[Mesh] OR "Probiotics"[Mesh]) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	48182	11:39:49

Zoekstring 12

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#363	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) AND (((((((("Malnutrition"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR malnutrition) OR nutrient deficiency) OR nutrition deficiency) OR nutritive deficiency) OR nutritional deficiency) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]))) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	11	11:55:58
#362	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) AND (((((((("Malnutrition"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR malnutrition) OR nutrient deficiency) OR nutrition deficiency) OR nutritive deficiency) OR nutritional deficiency) AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang]))) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	8	11:55:28
#167	Add	Search (("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	1199	11:49:52
#141	Add	Search "Alopecia Areata"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	722	11:49:32
#361	Add	Search (((((((("Malnutrition"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR malnutrition) OR nutrient deficiency) OR nutrition deficiency) OR nutritive deficiency) OR nutritional deficiency) Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	43554	11:49:10
#360	Add	Search "Malnutrition"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	24572	11:48:19

Zoekstring 13

History

[Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#368	Add	Search (((("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) AND nutrients Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	14	13:35:00
#167	Add	Search (("Alopecia Areata"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang] OR Dutch[lang])))) OR alopecia areata Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	1199	13:34:39
#141	Add	Search "Alopecia Areata"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	722	13:34:10
#364	Add	Search nutrient Filters: published in the last 10 years; English; German; Dutch	415722	13:33:26

Zoekstring 14

Search	Search Manager	Medical Terms (MeSH)	Browse														
Alopecia Areata	Select subheadings / qualifiers	Lookup	Clear														
Search Help																	
<p>Definition</p> <p>Alopecia Areata - Loss of scalp and body hair involving microscopically inflammatory patchy areas.</p>		<p>Search results</p> <p>There are 82 results for your search on</p> <ul style="list-style-type: none"> MeSH descriptor: [Alopecia Areata] explode all trees <p>Save search Add to Search Manager</p> <table border="1"> <tr><td>Cochrane Reviews</td><td>1</td></tr> <tr><td>Other Reviews</td><td>1</td></tr> <tr><td>Trials</td><td>80</td></tr> <tr><td>Methods Studies</td><td>0</td></tr> <tr><td>Technology Assessments</td><td>0</td></tr> <tr><td>Economic Evaluations</td><td>0</td></tr> <tr><td>Cochrane Groups</td><td>0</td></tr> </table> <p>View Results</p>		Cochrane Reviews	1	Other Reviews	1	Trials	80	Methods Studies	0	Technology Assessments	0	Economic Evaluations	0	Cochrane Groups	0
Cochrane Reviews	1																
Other Reviews	1																
Trials	80																
Methods Studies	0																
Technology Assessments	0																
Economic Evaluations	0																
Cochrane Groups	0																
<p>Thesaurus matches</p> <p>Exact Term Match</p> <p>Alopecia Areata</p> <p>Phrase Matches</p> <p>Alopecia Areata Synonyms: Alopecia Circumscripta.</p> <p>Any Word Match</p> <p>Alopecia Areata Synonyms: Alopecia Circumscripta.</p> <p>Alopecia Synonyms: Androgenetic Alopecia; Alopecia, Male Pattern; Male Pattern Alopecia; Alopecia, Androgenetic; Androgenic Alopecia; Alopecia Cicatrisata; Alopecia Cicatrisatas; Cicatrisata, Alopecia; Cicatrisatas, Alopecia; Alopecia, Androgenetic, 1.</p> <p>Mucinosis, Follicular Synonyms: Alopecia Mucinososa.</p> <p>Glossitis, Benign Migratory Synonyms: Glossitis Areata Exfoliativa.</p>		<p>MeSH trees</p> <p>MeSH term - Alopecia Areata</p> <p><input type="radio"/> Explode all trees</p> <p><input type="radio"/> Single MeSH term (unexploded)</p> <p><input type="radio"/> Explode selected trees Select</p> <p>Use the checkbox next to each tree to explode selected trees</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Tree Number 1</p> <p>Skin and Connective Tissue Diseases [+2]</p> <p> Skin Diseases [+47]</p> <p> Hair Diseases [+7]</p> <p> Hypotrichosis [+1]</p> <p> Alopecia [+3]</p> <p> Alopecia Areata</p> <p> Mucinosis, Follicular</p> <p> Loose Anagen Hair Syndrome</p>															

Zoekstring 15

Search	Search Manager	Medical Terms (MeSH)	Browse
To search an exact word(s) use quotation marks, e.g. "hospital" finds hospital; hospital (no quotation marks) finds hospital and hospitals; pay finds paid, pays, paying, payed)			
Add to top			
Edit	#1	alopecia areata	193

BIJLAGE V. DATAPREPARATIETABEL

Tabel 10. Datapreparatie (deel 1)

Auteurs* & jaartal	Soort onderzoek	Plaats van onderzoek	Doel	N	P
Abdel Fattah & Atef (2016)	Patiëntcontrole onderzoek	Cairo, Egypte	Zinkgehalte evalueren bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde en persisterende AA in vergelijking met een vergelijkbare gezonde controlegroep.	25 patiënten met recent AA (<6 maanden), 25 patiënten met persisterende AA (>6 maanden), 50 gezonde controlepersonen	<p>50 patiënten met AA: 25 met nieuw gediagnosticeerde AA (subgroep 1) en 25 met persisterende AA (subgroep 2)</p> <p><u>Alle patiënten</u> Sekse: 39 mannen/11 vrouwen Leeftijd: 7-44 jaar (gemiddeld 27 ± 9.53 jaar) Etniciteit: onbekend</p> <p><u>Subgroep 1</u> Sekse: 22 mannen/3 vrouwen Leeftijd: 17-42 jaar (gemiddeld 28.28 ± 7.48 jaar) Ziekte duur: 1-3 maanden (gemiddeld 1.76 ± 0.6) Uitbreidbaarheid AA: - Op hoofdhuid: 25 patiënten <25% - Op rest lichaam: 2 patiënten enig haaruitval</p> <p><u>Subgroep 2</u> Sekse: 17 mannen/8 vrouwen Leeftijd: 7-44 jaar (gem. 25.8 ± 11.23 jaar) Ziekte duur: 6-30 maanden (gemiddeld 13.56 ± 6.3) Uitbreidbaarheid AA: - Op hoofdhuid: 13 patiënten <25%, 8 patiënten 25-49%, 1 patiënt 50-74%, 2 patiënten 75-99%, 1 patiënt 100% Op rest lichaam: 4 patiënten enig haaruitval</p> <p>50 gezonde controlepersonen: Sekse: 39 mannen/11 vrouwen Leeftijd: 7-44 jaar (gemiddeld 26.64 ± 9.5 jaar) Etniciteit: onbekend</p>
Bhat & Manzor (2009)	Prospectief patiëntcontrole onderzoek	Srinagar, India	Onderzoek naar de waarden van zink, koper en magnesium in het bloedplasma van AA-patiënten in	50 AA-patiënten en 50 gezonde controlepersonen	<p><u>AA-patiënten</u> Sekse: 34 mannen/16 vrouwen Leeftijd: 6-60 jaar (gem. 27.3 jaar) Etniciteit: onbekend Ziekte duur: 7 dagen tot 120 maanden met een langdurig ziektebeeld bij de patiënten met een uitgebreide vorm van AA</p>

			vergelijking tot dat van mensen zonder AA.		<p>Uitbreidheid AA: 21 patiënten hadden 1 laesie, 16 hadden meerdere laesies, 3 patiënten hadden AA ophiasis, 2 patiënten hadden alopecia totalis, 1 had alopecia universalis, 1 had AA sisaifo, 5 hadden reticulair (netvormige) AA en 1 had diffuse AA</p> <p>De verhouding platteland:stad was 22:28. Ongeveer 50% van de patiënten was wel eens behandeld met corticosteroiden.</p> <p>50 qua leeftijd en sekse vergelijkbare controlepersonen zonder huidziekte of systemische ziekte (vrijwilligers van het ziekenhuispersoneel).</p>
Cerman & Solak (2014)	Cross-sectioneel patiëntcontrole onderzoek	Istanbul, Turkije	Evaluatie van de vitamine D-status van AA-patiënten en de relatie tussen vitamine D-gehalte en de ernst van AA.	86 AA-patiënten, 44 vitiligopatiënten als positieve controlegroep (bij deze auto-immuunziekte is een verband bekend met vitamine D-tekort) en 58 gezonde controlepersonen	<p>Alle participanten waren afkomstig van de polikliniek van de dermatologieafdeling van het Şişli Etfal Training and Research Hospital (Istanbul, Turkije).</p> <p><u>AA-patiënten</u> Sekse: 30 vrouwen/56 mannen Leeftijd: gemiddeld 32.21 ± 9.60 jaar Etniciteit: blank, afkomstig uit Istanbul Ziekte duur: gemiddeld 11.74 ± 29.85 maanden (range 0.06 tot 216 maanden) Uitbreidheid AA: 51 patiënten multiple laesies en 35 hadden een enkele laesie. Alle AA-laesies beperken zich tot de schedel. 71 patiënten <25% haarverlies, 15 patiënten 25-49% haarverlies. BMI: gemiddeld 22.2 ± 2.0</p> <p>44 patiënten met vitiligo als positieve controlegroep (vitiligo kent nl een associatie met vitamine D deficiëntie) en 58 in leeftijd en sekse vergelijkbare gezonde controlepersonen (vrijwilligers van het ziekenhuispersoneel) voor negatieve controle</p> <p><u>Vitiligopatiënten</u> Sekse: 17 vrouwen/27 mannen Leeftijd: gemiddeld 33.64 ± 11.51 jaar Gemiddelde ziekte duur: 60.55 ± 109.36 maanden (range 1 tot 636 maanden) Etniciteit: blank, afkomstig uit Istanbul BMI: gemiddeld 23.3 ± 1.3</p> <p><u>Gezonde controlepersonen</u> Sekse: 24 vrouwen/34 mannen Leeftijd: gemiddeld 32.55 ± 9.78 jaar Etniciteit: blank, afkomstig uit Istanbul BMI: gemiddeld 22.3 ± 1.6</p>

					Exclusiecriteria: topicale of systemische behandeling ondergaan in afgelopen vier weken voorafgaand aan studie; fototherapie ondergaan in afgelopen zes maanden voorafgaand aan studie; patiënten met geschiedenis van DM, anaemie, schildklierziekten, auto-immuunziekten en atopie, bij schildklierziekten, chronische nier- of leverziekten, maligniteiten, of met zowel vitiligo als AA; rokers, zwangeren, borstvoeding gevende vrouwen; patiënten die zonnebrandcrème gebruiken; patiënten met BMI >25; mensen <18 jaar.
Dastgh eib & Mostaf avi-pour (2014)	Patiënt-controle onderzoek	Fasa, Iran	Onderzoek naar relatie tussen AA en ijzer-, zink- en kopergehalte.	16 AA-patiënten en 27 gezonde controlepersonen	<p><u>AA-patiënten</u> Sekse: 16 vrouwen Leeftijd: 14-40 jaar (gemiddeld 26.63 ± 8.53 jaar) Etniciteit: onbekend Ziekte duur: gemiddeld 23.69 ± 41.55 maanden Uitbreidbaarheid AA: lokaal haarverlies, milde tot matige variant van AA De AA-patiënten waren klinisch gediagnosticeerd en de controlegroep was geselecteerd uit gezonde individuen die geen mineralen hadden genomen voor de afgelopen 6 maanden en geen geschiedenis van haarverlies hadden. Patiënten die hun haren hadden geverfd, last hadden gehad van bloedarmoede, thalassemie of metabolische stoornissen werden geëxcludeerd. De case- en controlegroep zijn gecombineerd op basis van leeftijd.</p> <p><u>Gezonde controlepersonen</u> Sekse: 27 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 25.07 ± 5.01 jaar Etniciteit: onbekend</p>
Ertugrul & Karadag (2013)	Patiënt-controle onderzoek	Ankara, Turkije	Onderzoek naar relatie tussen holotranscobalamine-, vitamine B12-, foliumzuur- en homocysteïnegehalte en AA.	75 AA-patiënten en 54 controlepersonen	<p><u>AA-patiënten</u> Sekse: 29 vrouwen/46 mannen Leeftijd: gemiddeld 29.2 ± 12.5 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: onbekend Uitbreidbaarheid AA: onbekend</p> <p><u>Gezonde controlepersonen</u> Sekse: 29 vrouwen/25 mannen Leeftijd: gemiddeld 31.8 ± 12.3 jaar Etniciteit: onbekend</p>
Kil & Kim (2013)	Patiënt-controle onderzoek	Seoul, Korea	Evaluatie van zink- en kopergehalte in relatie tot AA.	302 patiënten met alopecia, waarvan 94 met AA, 84 patiënten met alopecia volgens mannelijk patroon, 77 patiënten met alopecia volgens vrouwelijk patroon en 47 patiënten met alopecia telooft effluviem en 32 gezonde controlepersonen.	302 patiënten (312-10 geëxcludeerde participanten die niet goed onder te verdelen waren in een subgroep) verdeeld in subgroep 1, AA-patiënten (n =94); subgroep 2, patiënten met alopecia volgens mannelijk patroon (n =84) van gemiddeld 33.23 ± 9.68 jaar en waarvan allen man waren; subgroep 3, patiënten met alopecia volgens vrouwelijk patroon (n =77) van gemiddeld 37.7 ± 13.51 jaar en waarvan allen vrouw waren; subgroep 4, patiënten met alopecia telooft effluviem (zelf haren plukken door stress) (n =47) van gemiddeld 39.85 ± 17.24 jaar en waarvan 11 mannen en 36 vrouwen; en 32 gezonde controlepersonen.

					<p>Patiënten die zink- of kopersuppletie hadden geslikt in de afgelopen 6 maanden en patiënten die behandeld waren in andere ziekenhuizen voor haarverlies, werden geëxcludeerd uit beide groepen.</p> <p><u>AA-patiënten</u> Sekse: 44 mannen/50 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 37.12 ± 14.86 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: onbekend Uitbreidbaarheid AA: onbekend</p> <p><u>Gezonde controlepersonen</u> Sekse: 14 mannen/18 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 36.61 ± 13.81 jaar Etniciteit: onbekend</p>
Lux-Battistelli (2015)	Case report	Saint-Louis, Frankrijk	Resultaatevaluatie van behandeling van AA totalis met PUVA en zinkgluconaat-suppletie.	1 vrouw met AA totalis en 1 man met AA totalis	<p>Case 1: 31-jarige vrouw met AA totalis en nattend eczeem. Ziekte duur AA 3 jaar.</p> <p>Case 2: 16-jarige man met AA totalis en acne. Op tweejarige leeftijd had hij een acute zwelling van een klein segment van het ileum, wat chirurgisch werd verwijderd. Ziekte duur AA 10 jaar.</p>
Mahamid & Abu-Elhija (2014)	Prospectief patiëntcontrole onderzoek	Nazareth, Israël	Een mogelijke associatie aantonen tussen het vitamine D-gehalte (serum 25(OH) vitamine D) en AA.	23 met gediagnosticeerde AA, 20 controlepersonen zonder AA	<p><u>AA-patiënten</u> Sekse: 14 mannen/9 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 24.2 ± 12.3 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: gemiddeld 1.3 ± 1.4 jaar diagnose bekend Uitbreidbaarheid AA: 5 patiënten met uitgebreide AA en 18 met pleksgewijze AA Het gemiddelde BMI was 22.3 ± 4.7. 17 patiënten hadden niet recentelijk therapieën ondergaan (<6 maanden) en 6 patiënten gebruikten lokale steroïden.</p> <p><u>Gezonde controlepersonen</u> Sekse: 13 mannen/7 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 27 ± 11.26 jaar Etniciteit: onbekend</p>
Oh & Son (2012)	CCT	Seoul, Korea	Het aantonen van het effect van KRG op haargroei bij AA als aanvulling op behandeling met corticosteroïdinjecties.	25 AA-patiënten die corticosteroïdinjecties kregen in combinatie met het gebruik van KRG en 25 AA-patiënten (controlegroep) die enkel corticosteroïdinjecties kregen.	<p>50 patiënten, verdeeld in de interventiegroep (behandeld met corticosteroïdinjecties en KRG-suppletie) en een co-interventie-/controlegroep (behandeld met alleen corticosteroïdinjecties) met een leeftijd tussen de 22 – 52 jaar.</p> <p>Uitbreidbaarheid AA: in interventie- en controlegroep samen hadden 36 patiënten één laesie en 5 patiënten >3 laesies, gemiddeld was dat 1.48 laesies</p> <p><u>Interventiegroep</u></p>

					<p>Sekse: 12 vrouwen/13 mannen Leeftijd: gemiddeld 35.7 ± 14 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: onbekend</p> <p><u>Controlegroep</u> Sekse: 10 vrouwen/15 mannen Leeftijd: gemiddeld 38.5 ± 13 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: onbekend</p>
Park & Kim (2009)	Case Report	Seoul, Korea	Het effect van zinkgluconaat-suppletie evalueren op AA bij patiënten met een laag serum zinkgehalte.	15 patiënten met AA en een laag zinkgehalte (≤70 µg/dl)	<p><u>AA-patiënten</u> Sekse: 10 mannen/5 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 29.1 ± 16.2 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: minimaal 6 maanden Uitbreidheid AA: 13 patiënten <25% haarverlies hoofdhuid, 2 patiënten 25-50% haarverlies hoofdhuid</p> <p>Alle patiënten hadden minstens 6 maanden AA en minstens 6 maanden voor aanvang van het onderzoek geen therapie hiervoor gevolgd.</p>
Ramadan & Tawdy (2013)	Patiënt-controle onderzoek	Caïro, Egypte	Onderzoek naar de rol van Paraoxonase 1 en vitamine E in de pathogenese van drie auto-immuunziekten, namelijk AA, vitiligo en psoriasis.	15 patiënten met psoriasis, 15 patiënten met vitiligo, 15 patiënten met AA, 15 gezonde controlepersonen	<p>Groep 1: psoriasispatiënten, waarvan 6 mannen en 9 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 36.80 ± 17.51 jaar en een ziekte duur van gemiddeld 8.87 ± 8.59 jaar Groep 2: vitiligopatiënten, waarvan 6 mannen en 9 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 30.53 ± 14.77 jaar en een ziekte duur van gemiddeld 6.27 ± 3.11 jaar Groep 3: AA-patiënten Groep 4: gezonde controlepersonen</p> <p><u>AA-patiënten</u> Sekse: 10 mannen/5 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 27 ± 7.79 jaar Etniciteit: onbekend Ziekte duur: gemiddeld 2.39 ± 2.45 jaar (range: 0.08-8 jaar) Uitbreidheid AA: 6 patiënten <25% haarverlies van hoofdhuid alleen, 5 patiënten 25-49% haarverlies van hoofdhuid alleen, 4 patiënten 100% haarverlies hoofdhuid en rest lichaam Van de patiënten had niemand in de afgelopen 3 maanden topicale of systemische therapie ondergaan en alle patiënten hadden een stabiel ziektebeeld.</p> <p><u>Gezonde controlepersonen</u> Sekse: 4 mannen/11 vrouwen Leeftijd: gemiddeld 33.47 ± 10.21 jaar (range: 9-49 jaar)</p>

					Etniciteit: onbekend
Wikramanayake & Villasant (2012)	Gerandomiseerde, gecontroleerde dierenstudie	Miami, USA	Onderzoek naar de preventie en behandeling van AA door injecties met quercetine bij muizen toe te passen.	108 Groep 1 (n=16) Groep 2 (n=100) Groep 3 (n=100)	108 vrouwtjesmuizen van de C3H/HeJ-stam: bij deze muizen ontwikkelt zich spontaan AA naarmate de leeftijd toeneemt Groep 1: 16 muizen met spontane AA, opgesplitst in interventie- en controlegroep (8/8). Groep 2: 100 muizen zonder tekenen van AA, opgesplitst in interventie- en controlegroep (50/50). Groep 3: 100 oude muizen bij welke AA verwacht wordt door de (hoge) leeftijd, opgesplitst in interventie- en controlegroep (50/50).

Tabel 10. Datapreparatie (deel 2)

Auteurs* & jaartal	I - Interventie en methode	C	Statistische analyse	O - Uitkomstmaat & resultaten	Level of evidence
Abdel Fattah & Atef (2016)	<p>Een eenmalige meting van het zinkgehalte in het bloeds serum van de participanten. Bij iedere participant werd 3 mm veneus bloed (nadat patiënten 6 tot 8 uur nuchter waren gebleven) afgenomen, wat gestold werd alvorens het te centrifugereren om het serum te scheiden. Daarna werd het serum bevroren opgeslagen in Eppendorfbuisjes bij -20 graden Celsius, totdat het gebruikt zou worden. Het zinkgehalte in het serum werd gemeten door middel van een Spectrometer.</p> <p>De uitgebreidheid en duur van AA werd vastgesteld met de SALT (severity of alopecia tool) score.</p>	-	<p>SPSS als analyseprogramma</p> <p>Kwantitatieve data: uitgedrukt in gemiddelde en \pm SD; vergelijking normaal verdeelde data tussen groepen m.b.v. t-toets, non-parametrische data m.b.v. Mann-Whitney-toets.</p> <p>Kwalitatieve data: uitgedrukt in aantal (n) en percentage; vergelijking data tussen groepen m.b.v. chi-kwadraattoets, Fisher exacte toets wanneer de verwachte uitkomst <5 was</p> <p>ANOVA (F) werd gebruikt voor verschillen tussen meer dan twee groepen; de post hoc toets (in de vorm van een t-toets) werd gebruikt bij significante ANOVA.</p>	<p>Bloeds serum zinkgehalte: grenswaarden normale waarden zinkgehalte: 60-110 μg/dl</p> <p>De vergelijking van de verschillende groepen met behulp van de ANOVA wees een zeer significant verschil uit tussen de groepen ($F_{12,180}$, $P=0.001$).</p> <p>De t-toets liet een statistisch significant uitkomst zien van lagere waarden bij de patiënten ten opzichte van de controlegroep ($t=4.206$, $P=0.001$). Tussen subgroep 1 met gemiddelde uitkomst 79.52 ± 12.3 μg/dl en subgroep 2 met gemiddelde uitkomst 71.44 ± 9.87 μg/dl werd een significant lager zinkgehalte in het bloed gezien bij subgroep 2 ($t=2.558$, $P=0.014$). Tussen de controlegroep met gemiddelde uitkomst 85.7 ± 12.50 μg/dl en subgroep 1 werd een significante afname in serum zinkgehalte gezien ($t=2.027$, $P=0.036$). Tussen de controlegroep en subgroep 2 werd een zeer significant verschil gezien ($t=6.020$, $P=0.001$).</p> <p>Er werd in subgroep 1 geen significante omgekeerde correlatie gezien tussen serum zinkgehalte en de uitgebreidheid (SALT) van AA ($r=-0.374$, $P=0.066$). In subgroep 2 werd er een significante matige omgekeerde correlatie gezien ($r=-0.655$, $P=0.001$). Alle patiënten samen genomen liet een significante</p>	<p>Waarde design: Matig/laag</p> <p>Waarde volgens CBO-beoordeling: Matig</p> <p><u>Conclusie</u> Matig</p>

	<p>S (scalp = hoofdhuid): S0, geen haaruitval, S1 <25% haaruitval, S2 25-49% haaruitval, S3 50-74% haaruitval, S4 75-99% haaruitval, S5 100% haaruitval. B (body =lichaam): B0 geen haaruitval, B1 enig haaruitval, B2 100% haaruitval (hoofdhuid uitgezonderd).</p>		<p>Pearson correlatiecoëfficiënt (r) werd gebruikt om de correlatie te meten tussen twee parameters met kwantitatieve data in dezelfde groep. $P \leq 0.05$ werd gezien als statistisch significant en $P \leq 0.001$ als zeer significant.</p>	<p>matige omgekeerde correlatie zien tussen het zinkgehalte en de uitbreidheid van AA ($r = -0.573$, $P = 0.001$)</p> <p>Er werd in subgroep 1 geen significante omgekeerde correlatie gezien tussen serum zinkgehalte en de duur van het bestaan van AA ($r = -0.022$, $P = 0.918$). In subgroep 2 werd er een significante zeer hoge omgekeerde correlatie gezien ($r = -0.965$, $P = 0.001$). De uitkomsten van alle patiënten samen liet een significante matige omgekeerde correlatie zien tussen het zinkgehalte en de duur van AA ($r = -0.530$, $P = 0.001$).</p> <p>Er werden geen significante correlaties aangetoond tussen het zinkgehalte, sekse en leeftijd.</p> <p>De uitkomst van de SALT-score subgroep 1: S: - 25 patiënten S1 B: - 23 patiënten B0 - 2 patiënten B1</p> <p>De uitkomst van de SALT-score subgroep 2: S: - 13 patiënten S1 - 8 patiënten S2 - 1 patiënt S3 - 2 patiënten S4 - 1 patiënt S5 B: - 21 patiënten B0 - 4 patiënten B1</p>	
Bhat & Manzo or (2009)	<p>Een eenmalige meting van het koper-, magnesium- en zinkgehalte in het bloedserum van de participanten.</p> <p>Bij iedere participant werd in nuchtere toestand 5 mm veneus bloed afgenomen in buisjes. Deze werden gecentrifugeerd om het</p>	-	<p>T-toets werd gebruikt voor de data-analyse.</p> <p>Een P-waarde van $<0,05$ werd gedefinieerd als statistisch significant.</p>	<p>Bloedserum zink-, koper- en magnesiumgehalte.</p> <p>Het gemiddelde van serum zinkgehalte in AA-patiënten was $78 \pm 7.45 \mu\text{g/dl}$ en bij de controlepersonen was dat $88 \pm 8.78 \mu\text{g/dl}$. Het verschil van $10 \mu\text{g/dl}$ werd significant bevonden ($P < 0.05$). Het gemiddelde van het serum kopergehalte in respectievelijk de patiëntengroep en de controlegroep was $114 \pm 17.5 \mu\text{g/dl}$ en $112 \pm 17.02 \mu\text{g/dl}$ en was statistisch niet significant ($P > 0.05$). Het gemiddelde van het serum magnesiumgehalte in de patiënten- en controlegroep was $1.79 \pm 0.34 \text{ mg/dl}$ resp. $1.67 \pm 0.31 \text{ mg/dl}$</p>	<p>Waarde design: Matig/laag</p> <p>Waarde volgens CBO-beoordeling: Zeer laag</p> <p><u>Conclusie</u> Laag tot zeer laag</p>

	bloedplasma te scheiden. Daarna werd met een spectrofotometer het koper- en zinkgehalte gemeten. Voor het magnesiumgehalte werd het bloedplasma verdund met gedistilleerd water. Vervolgens werd met de spectrofotometer het magnesiumgehalte gemeten.			en was statistisch niet significant ($P > 0.05$). De verlaagde serum zinkgehalten werden gezien bij patiënten met langdurige AA, uitgebreide laesies en resistentie voor behandeling.	
Cermain & Solak (2014)	<p>Eenmalige meting van vitamine D-gehalte door middel van massaspectrometrie en vloeistofchromatografie op de dag van inschrijving.</p> <p>Ze werden allemaal in dezelfde periode getest (21 november 2012 – 21 maart 2013) om seizoensgebonden invloed op het vitamine D-gehalte uit te sluiten.</p> <p>De diagnose AA bij de AA-groep was gesteld vanuit klinisch perspectief.</p>	-	<p>SPSS (versie 15) analyseprogramma</p> <p>Normaalverdeling van leeftijd, BMI en serum 25(OH)D bepaald met Shapiro-Wilktoets, histogrammen en boxplots; Levene's test gebruikt om homogeniteit van de variantie van leeftijd en BMI te berekenen (geen overschrijding van veronderstelde homogeniteit). ANOVA gebruikt om significant verschil vast te stellen.</p> <p>Voor 25(OH)D werd de Kruskal-Wallis toets gebruikt om verschillen tussen de groepen aan te tonen.</p> <p>Mann-Whitney-toets werd gebruikt voor post hoc analyse.</p> <p>Categorische data werden vergeleken met χ^2 toets.</p> <p>Correlaties werden berekend met Spearman (r) correlatieanalyse.</p>	<p>Bloedserum vitamine D-gehalte/(serum 25(OH)D)-gehalte: tekort bij vitamine D (serum 25(OH)D)-gehalte = ≤ 20 ng/ml.</p> <p>Vitamine D-gehalte van AA-patiënten: 11.48 ± 6.18 ng/ml; van vitiligopatiënten: 16.15 ± 7.93 ng/ml; van controlepersonen: 23.57 ± 9.03 ng/ml.</p> <p>Het vitamine D-gehalte in het bloed van de AA-patiënten was significant lager dan van de vitiligopatiënten en de controlegroep ($P = 0.001$ en $P < 0.001$ resp.). De prevalentie van vitamine D-tekort onder AA-patiënten was significant hoger dan dat van vitiligopatiënten en gezonde controlepersonen ($P = 0.003$ en $P < 0.001$ resp.). In 91% van de AA-patiënten ($n = 78$) werd een 25(OH)D-tekort gezien en dat was significant meer dan het aantal participanten met een tekort bij vitiligopatiënten en controlepersonen ($P = 0.003$ en resp. $P < 0.001$).</p> <p>Er werd een significante lage negatieve correlatie gezien tussen de SALT-score en het serum 25(OH)D-gehalte van AA-patiënten ($r = -0.409$, $P < 0.001$).</p> <p>Er werd gezien dat het 25(OH)D-gehalte bij vrouwen met AA gemiddeld significant lager was dan bij mannen (10.01 ± 4.72 resp. 12.82 ± 6.77 ng/ml, $P = 0.041$).</p> <p>Er werden geen significante correlaties aangetoond tussen AA en leeftijd en tussen AA en ziekte duur.</p> <p>De vergelijkingen tussen vitiligopatiënten en controlepersonen zijn voor dit onderzoek niet relevant en worden buiten beschouwing gelaten.</p> <p>De uitkomst van de SALT-score:</p>	<p>Waarde design: Matig/laag</p> <p>Waarde volgens CBO-beoordeling: Laag</p> <p><u>Conclusie</u> Laag</p>

			<p>P-waarden <0.05 waren significant.</p> <p>SALT toets werd gebruikt voor vaststellen uitgebreidheid van AA. S0, geen haaruitval, S1 <25% haaruitval, S2 25-49% haaruitval, S3 50-74% haaruitval, S4 75-99% haaruitval, S5 100% haaruitval.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 71 patiënten S1 - 15 patiënten S2 	
Dastgh eib & Mostafavi-pour (2014)	Een eenmalige meting van het koper-, ijzer- en zinkgehalte van de participanten door middel van haarmonsters en bloedafname. Bij iedere participant werd een haaranalyse gemaakt door 0.5 g haarmonsters af te nemen van het hoofdhaar van alle participanten. Daarna werd 5 mm bloed afgenomen bij alle participanten, wat verdund werd met gedistilleerd water om de koper-, ijzer- en zinkgehalten te kunnen meten.	-	<p>Data werden geanalyseerd met SPSS. De volgende statistische methodes werden gebruikt: Fisher exacte toets en de t-toets.</p> <p>Een P-waarde van <0.05 werd beschouwd als statistisch significant.</p>	<p>Het zink-, koper- en ijzergehalte in bloedserum en in haar.</p> <p>Er is geen significant verschil gevonden tussen het zink-, ijzer- en kopergehalte tussen de AA-patiënten en de controlepersonen. Een significant resultaat was een lage negatieve correlatie tussen ijzer- en zinkgehalte ($r = -0.319$, $P = 0.042$). Tussen de overige voedingsstoffen werd geen significante correlatie gezien. Er werd ook een significante matige correlatie gevonden tussen bloedserum en haarlevel van ijzer ($r = 0.524$, $P = 0.001$) en zink ($r = 0.684$, $P = 0.0001$) en een hoge correlatie tussen bloedserum en haarlevel van koper ($r = 0.759$, $P = 0.0001$) bij zowel de AA-patiënten als de controlepersonen.</p> <p>Het verschil in bloedserum ijzergehalte tussen patiënten ($108 \pm 36 \mu\text{g/dl}$) en controlepersonen ($96.01 \pm 33 \mu\text{g/dl}$) was niet significant ($P = 0.251$). Het verschil in ijzergehalte in haar tussen patiënten ($128 \pm 18 \mu\text{g/g}$) en controlepersonen ($117.84 \pm 22 \mu\text{g/g}$) was niet significant ($P = 0.121$). Het verschil in bloedserum zinkgehalte tussen patiënten ($134 \pm 46 \mu\text{g/dl}$) en controlepersonen ($136.76 \pm 41 \mu\text{g/dl}$) was niet significant ($P = 0.877$). Het verschil in zinkgehalte in haar tussen patiënten ($270 \pm 58 \mu\text{g/g}$) en controlepersonen ($279.35 \pm 61 \mu\text{g/g}$) was niet significant ($P = 0.65$). Het verschil in bloedserum kopergehalte tussen patiënten ($143 \pm 38 \mu\text{g/dl}$) en controlepersonen ($128.32 \pm 23 \mu\text{g/dl}$) was niet significant ($P = 0.12$). Het verschil in kopergehalte in haar tussen patiënten ($52 \pm 62 \mu\text{g/g}$) en controlepersonen ($67.59 \pm 59 \mu\text{g/g}$) was niet significant ($P = 0.441$).</p>	<p>Waarde design: Matig/laag</p> <p>Waarde volgens CBO-beoordeling: Laag</p> <p><u>Conclusie</u> Laag</p>
Ertugrul & Karada	Een eenmalige meting van het bloedserum foliumzuur- en vitamine B12-gehalte.	-	<p>Normaliteit van data werd getoetst m.b.v. Kolmogorov-Smirnov toets. Normaal</p>	<p>Bloedserum foliumzuur- en vitamine B12-gehalte</p> <p>Normale waarden:</p>	<p>Waarde design: Matig/laag</p>

g (2013)	<p>Daarnaast werden het holotranscobalamine- en homocysteïnegehalte gemeten.</p> <p>Er werden bij alle participanten bloedmonsters afgenomen, die werden verzameld in coagulatiebuisjes en vervolgens 10 minuten gecentrifugeerd op 3000 g op 4 graden Celsius. Het serum werd hierdoor gescheiden van het bloed en werd opgeslagen bij -80 graden Celsius en geanalyseerd op foliumzuur- en vitamine B12-gehalte m.b.v. een chemiluminescence immunoassay. Het holotranscobalamine- en homocysteïnegehalte werden geanalyseerd m.b.v. een Microparticle Enzyme Immunoassay.</p>		<p>verdeelde data werden getoetst m.b.v. de t-toets. Non-parametrische numerieke data werden getoetst d.m.v. de Mann-Whitney-toets.</p> <p>Een P-waarde van <0.05 werd beschouwd als statistisch significant.</p>	<p>Foliumzuur = 5-16 ng/ml Vitamine B12 = 200-835 pg/ml</p> <p>De AA-patiënten en de controlegroep waren gelijk in vitamine B12- (273.9 ± 127.2, respectievelijk 287.2 ± 133.6 pg/ml, $P = 0.735$) en foliumzuurgehalte (6.7 ± 2.4, respectievelijk 6.8 ± 1.9 ng/ml, $P = 0.572$). De AA-groep had een significant lager haemoglobine gehalte ten opzichte van de controlegroep (14.0 ± 1.6, resp. 15.4 ± 9 g/dl, $P = 0.002$).</p> <p>De gegevens m.b.t. het holotranscobalamine- en homocysteïnegehalte waren niet relevant voor dit onderzoek en worden daarom buiten beschouwing gelaten.</p>	<p>Waarde volgens CBO-beoordeling: Zeer laag</p> <p><u>Conclusie</u> Laag tot zeer laag</p>
Kil & Kim (2013)	<p>Een eenmalige meting van het zink- en kopergehalte van de participanten door middel van afname van bloedserum. Bij iedere participant in nuchtere toestand bloedmonsters afgenomen. Het zink- en kopergehalte werden gemeten door middel van Spectrometrie.</p>	-	<p>SPSS werd gebruikt als analyseprogramma.</p> <p>Om het serum zink- en kopergehalte van de verschillende groepen te kunnen vergelijken was er gebruik gemaakt van de t-toets. Daarnaast werden de verschillende groepen verdeeld in patiënten met normale bloedwaarden en een lagere waarde dan normaal en vervolgens vergeleken met de controlegroep.</p> <p>De ratio-uitkomsten werden getoetst met de Fisher exacte toets.</p>	<p>Bloedserum zink- en kopergehalte: ondergrens van normaal zinkgehalte is 70 µg/dl.</p> <p>Het gemiddelde zinkgehalte bij de AA-patiënten was significant lager dan bij de controlegroep (84.96 ± 24.25, resp. 97.94 ± 21.05 µg/dl, $P = 0.01$). Bij het kopergehalte werd tussen de AA-patiënten en de controlepersonen geen significant verschil gevonden (98.11 ± 20.17, resp. 96.29 ± 28.84 µg/dl, $P = 0.74$). Het aantal AA-patiënten met een serum zinkgehalte onder de 70 µg/dl was significant hoog volgens de odds ratio, de kans dat een variabele van invloed is op de uitkomst (OR 4.02, $P = 0.03$).</p> <p>De correlatietoets van koper, zink en leeftijd liet zien dat er geen correlatie was tussen zink en koper ($P = 0.325$) en de correlaties tussen zink en leeftijd en tussen koper en leeftijd waren niet statistisch significant (zink: $P = 0.083$, koper: $P = 0.104$).</p> <p>De resultaten m.b.t. de andere subgroepen zijn niet relevant voor dit onderzoek en worden buiten beschouwing gelaten.</p>	<p>Waarde design: Matig/laag</p> <p>Waarde volgens CBO-beoordeling: Zeer laag</p> <p><u>Conclusie</u> Laag tot zeer laag</p>

			<p>Om confounders te identificeren – de correlatie tussen zink- en koperconcentratie en tussen zink, koper en leeftijd – werd er gebruik gemaakt van de Pearson correlatiecoëfficiënt.</p> <p>Een P-waarde van <0,05 werd beschouwd als statistisch significant.</p>		
Lux-Battiste Ili (2015)	<p>Case 1: PUVA i.c.m. zinksuppletie (30 mg per dag). Case 2: Op 6^e levensjaar zink suppletie (30 mg per dag) voor acne klachten. 9 maanden later aanvullend PUVA-therapie voor AA totalis.</p> <p>Patiënt 1 werd voor nattend eczeem en AA behandeld met de combinatie PUVA (233J/cm² cumulatief, 97 behandelingen) en 30 mg/dag zinkgluconaat. Daarna vier maanden geen therapie. De patiënt kreeg daarna opnieuw een behandeling met zinkgluconaat 30 mg/dag, met ter aanvulling zwavel aminozuren en vitamine D om haar vitamine D-tekort (8.2 ng/ml) aan te vullen.</p> <p>Patiënt 2 werd behandeld voor acne met zinkgluconaat 30 mg/dag. 9 maanden later werd hij ook behandeld met PUVA voor 9 maanden lang (156J/cm² cumulatief, 55 behandelingen). Vervolgens</p>	-	<p>Er is geen statistische analyse gedaan, wat aansluit op het design van het artikel. Er is enkel een beschrijving van de resultaten van de therapie gegeven, zonder significantie of correlatie.</p>	<p>Verbetering van het klinisch beeld door nieuwe haargroei</p> <p>Er werd geen vergelijking gemaakt tussen resultaten. Er is niet gebleken of zinkgluconaat-suppletie als toevoeging aan behandeling met PUVA wel of geen significante resultaten oplevert.</p> <p>Patiënt 1: na eerste 97 PUVA-behandelingen i.c.m. zinkgluconaat-suppletie werd er progressieve nieuwe haargroei gezien. Na 4 maanden zonder therapie werd er terugval gezien in de vorm van opnieuw haaruitval. Na vervolgens zinkgluconaat, zwavelaminozuren- en vitamine D-suppletie te hebben ingenomen werd er duidelijk nieuwe haargroei gezien. Haar serum zinkwaarden namen toe van 74 µg/dl naar 82 µg/dl. Het zinkgehalte in terminaal en nieuw haar werd gemeten op 180.8 en respectievelijk 113.8 µg/dl.</p> <p>Patiënt 2: na de eerste 2 maanden PUVA en 9 maanden zinkgluconaat-suppletie werd nieuwe haargroei gezien. Na vier maanden gestopt te zijn met zinkgluconaat-suppletie en vier weken met PUVA, was er weer sprake van haaruitval (wat de wenkbrauwen gedeeltelijk trof). Na vervolgens twaalf maanden behandeld te zijn met PUVA en corticosteroiden werd er weinig tot geen nieuwe haargroei waargenomen. De volgende behandeling die bestond uit PUVA en zinkgluconaat-suppletie leverde na drie maanden progressieve nieuwe haargroei op. De serum zinkwaarden bleven stabiel rondom een waarde van 100 µg/dl tijdens de follow-up. Na 42 maanden was het zinkgehalte in terminaal en nieuw haar 155 en respectievelijk 105 µg/dl. Na</p>	<p>Waarde design: Matig/laag</p> <p>Waarde volgens CBO-beoordeling: Zeer laag</p> <p><u>Conclusie</u> Laag tot zeer laag</p>

	stopte hij 4 maanden met zinkgluconaat-suppletie en 4 weken met PUVA. Er werd daarna wederom gestart met PUVA (97.5 J/cm ² cumulatief, 40 behandelingen), ditmaal in combinatie met corticosteroïde. Vervolgens werd opnieuw een combinatietherapie van PUVA (102.5 J/cm ² cumulatief, 38 behandelingen) en zinkgluconaat toegepast. Ook bij deze patiënt werd vitamine D-insufficiëntie gezien (<30 ng/ml), waarvoor vitamine D-suppletie werd ingezet.			48 maanden werd het zinkgehalte van het haar gemeten op 203 µg/dl.	
Mahamid & Abu-Elhija (2014)	Laboratoriumtests werden gedaan binnen 30 dagen na inschrijving en bevatten een meting van het complete bloedbeeld, c-reactieve proteïne en vitamine D-gehalte. Het vitamine D-gehalte werd 2 keer per jaar gemeten, in de winter en in de zomer, vanwege de seizoensgebonden invloed op de bloedwaarden van vitamine D.	-	SPSS is gebruikt voor de data-analyse. De chi-kwadraattoets werd gebruikt om verschillen in categorische variabelen te toetsen tussen de twee groepen. Een multivariate analyse werd gebruikt om de associatie tussen AA en de variabelen te toetsen. Een P-waarde van <0.05 werd beschouwd als statistisch significant.	Bloedserum vitamine D-gehalte/(serum 25(OH)D)-gehalte: tekort bij vitamine D (serum 25(OH)D-gehalte = <20 ng/ml; vitamine D-insufficiëntie = <30 ng/ml; normale vitamine D-waarden =30-50 ng/ml. Het vitamine D-niveau is significant lager in de groep met AA in vergelijking met de controlegroep (11.32 ± 10.18 resp. 21.55 ± 13.62 ng/ml, P <0.05). In de AA-groep hadden 16 patiënten (69,5%) een vitamine D-tekort tegenover 5 controlepersonen (25%). Er werden geen correlaties gezien tussen AA en leeftijd, mannelijke sekse en BMI. Wel werd er een significante correlatie gezien tussen het c-reactieve proteïnegehalte en AA (OR 3.1, P =0.04). Er werd geen significant verschil gezien in het vitamine D-gehalte tussen waarden in de zomer en winter (P =0.95). De uitkomsten m.b.t. het c-reactieve proteïne zijn voor dit onderzoek niet relevant en worden buiten beschouwing gelaten.	Waarde design: Matig/laag Waarde volgens CBO-beoordeling: Laag <u>Conclusie</u> Laag
Oh & Son (2012)	Groep 1 kreeg 12 weken lang KRG in combinatie met corticosteroïdinjecties op de plekken met AA laesies. Voorafgaand aan de behandeling en na 12 weken werden de resultaten gemeten.	Groep 2 kreeg enkel 12 weken lang corticosteroïdinjecties op de plekken met AA laesies.	T-toets werd gebruikt om te toetsen of er statistisch significante verschillen waren tussen de twee groepen. SPSS was gebruikt voor de statistische analyse. Een P-waarde <0.05 werd	Verbetering van klinisch beeld door nieuwe haargroei m.b.v. de vierpuntsschaal en het meten van de hardichtheid en hardikte. Hardichtheid: Groep 1 gemiddeld aantal haren 44.27 ± 3.68 per cm ² voorafgaand aan behandeling en na 12 weken therapie 101.39 ± 4.14 haren per cm ² .	Waarde design: Voldoende Waarde volgens CBO-beoordeling: Zeer laag <u>Conclusie</u>

	<p>M.b.v. een phototricogram camera werd er een foto gemaakt om de haren te kunnen tellen. Het gebied was afgetekend met tatoeagepunten. De haardichtheid per vierkante centimeter werd handmatig uitgevoerd onder een vijftigvoudige vergroting. Haardikte werd gemeten onder een honderdvoudige vergroting.</p> <p>Daarnaast werden er foto's gemaakt die door een geblindeerd expert panel van drie dermatologen werden beoordeeld waarbij gebruik werd gemaakt van de vierpuntsschaal: 1) Geen herstel, 2) weinig herstel, alleen nieuwe groei van vellushaar, 3) gedeeltelijk herstel, minder dan 60% nieuwe terminale haargroei, 4) opvallend herstel, meer dan 60% nieuwe haargroei, of bevredigend cosmetisch beeld.</p>	Voor het berekenen van de resultaten werd dezelfde methode gebruikt als beschreven bij de interventiegroep .	beschouwd als statistisch significant.	<p>Groep 2 gemiddeld aantal haren 40.21 ± 3.18 per cm^2 voorafgaand aan behandeling na 12 weken therapie 91.17 ± 2.97 per cm^2.</p> <p>Groep 1 heeft een grotere toename, maar het verschil tussen de twee groepen is niet significant ($P > 0.05$).</p> <p>Haardikte: Groep 1 gemiddelde haardikte 0.062 ± 0.003 mm voorafgaand aan behandeling en na 12 weken therapie 0.085 ± 0.002 mm.</p> <p>Groep 2 gemiddelde haardikte 0.058 ± 0.004 mm voorafgaand aan behandeling en na 12 weken therapie 0.078 ± 0.007 mm.</p> <p>De onderlinge verschillen werden niet significant bevonden ($P > 0.05$).</p> <p>De beoordeling van het klinisch beeld aan de hand van de vierpuntsschaal aan het eind van de trial leverde een significant verschil op tussen groep 1 en 2 (3.6 ± 0.6, resp. 3.1 ± 0.5, $P = 0.047$), waarbij het klinisch beeld van groep 1 meer was verbeterd dan dat van groep 2.</p>	Matig tot laag
Park & Kim (2009)	<p>Alle 15 patiënten kregen voor 12 weken orale zinkgluconaat-suppletie (50 mg/tablet/dag).</p> <p>Resultaten werden voorafgaand aan en na de therapie van 12 weken gemeten door middel van het klinisch beeld aan de hand van een vierpuntsschaal: 4-puntsschaal gebruikt: 1) opvallend herstel, meer dan 60% nieuwe haargroei, of</p>	-	<p>Er werd gebruik gemaakt van de chi-kwadraattoets om verbanden tussen de variabelen aan te tonen.</p> <p>Een P-waarde van < 0.05 werd beschouwd als statistisch significant.</p>	<p>Verbetering van klinisch beeld door nieuwe haargroei. Een effect werd als therapeutisch positief gezien wanneer de uitkomst onder punt 1 of punt 2 van de vierpuntsschaal werd geschaald. Een laag serum zinkgehalte was een zinkgehalte ≤ 70 $\mu\text{g/dl}$.</p> <p>Er werd een significante toename gezien in het gemiddelde serum zinkgehalte van voorafgaand aan en na de behandeling (56.9 ± 8.06, resp. 84.5 ± 28.28 $\mu\text{g/dl}$, $P = 0.002$). Er werd daarnaast bij negen participanten een positief therapeutisch effect gezien (bij 7 een aanzienlijk effect en bij 2 een gedeeltelijk effect), maar dit verschil werd niet significant bevonden ($P = 0.439$). Bij de participanten bij wie een positief therapeutisch effect was waargenomen, was het serum zinkgehalte na de therapie gemiddeld met 40.9 $\mu\text{g/dl}$ ($P = 0.003$) significant</p>	<p>Waarde design: Matig/laag</p> <p>Waarde volgens CBO-beoordeling: Zeer laag</p> <p><u>Conclusie</u> Laag tot zeer laag</p>

	bevredigend cosmetisch beeld, 2) gedeeltelijk herstel, minder dan 60% nieuwe terminale haargroei, 3) weinig herstel, alleen nieuwe groei van vellushaar, 4) Geen herstel.			toegenomen, bij de patiënten zonder positief therapeutisch effect was de gemiddelde toename 7.7 µg/dl (P =0.288).	
Ramadan & Tawdy (2013)	<p>Geen therapie maar meten van het Paraoxonase 1 gehalte en vitamine E gehalte in de bloedwaarden van beide groepen.</p> <p>De metingen die gedaan werden gedaan bij patiënten in nuchtere toestand (6-8 uur), waarbij 5 ml veneus bloed werd afgenomen en een weefselbiopt van 4 mm. Hierbij werd gekeken naar het vitamine E-gehalte (m.b.v. een chromatografie) uitgedrukt in µmol/l voor beiden.</p> <p>SALT-score werd ingezet voor het weergeven van de ernst van de AA: S (scalp = hoofdhuid): S0, geen haaruitval, S1 <25% haaruitval, S2 25-49% haaruitval, S3 50-74% haaruitval, S4 75-99% haaruitval, S5 100% haaruitval. B (body =lichaam): B0 geen haaruitval, B1 enig haaruitval, B2 100% haaruitval (hoofdhuid uitgezonderd).</p>	-	<p>SPSS werd gebruikt als analyseprogramma.</p> <p>De t-toets was gebruikt voor de analyse van kwantitatieve data.</p> <p>ANOVA test werd gebruikt voor de analyse van meer dan 2 kwantitatieve variabelen.</p> <p>De Pearson correlatiecoëfficiënt werd berekend voor het aantonen van correlaties tussen kwantitatieve variabelen.</p> <p>Een P-waarde van <0.05 werd beschouwd als statistisch significant.</p>	<p>Vitamine E-gehalte in bloedserum en weefselbiopt.</p> <p>De weefselbiopten wezen uit dat het vitamine E-gehalte bij AA-patiënten significant lager was dan bij de controlepersonen (4.01 ± 0.51, resp. 6.89 ± 0.64 µmol/l, P <0.001). Dat was eveneens het geval in het bloedserum (2.84 ± 0.40, resp. 5.21 ± 0.50 µmol/l, P <0.001).</p> <p>Er werden geen significante correlaties aangetoond tussen sekse, ernst van de ziekte, familieanamnese, demografische gegevens van de AA-patiënten en vitamine E.</p> <p>De gegevens m.b.t. Paraoxonase 1 en de gegevens m.b.t. vitiligo en psoriasis zijn niet relevant voor dit onderzoek en worden met die reden buiten beschouwing gelaten.</p> <p>De uitkomst van de SALT-score:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 patiënten S1B0 - 5 patiënten S2B0 - 4 patiënten S5B2 	<p>Waarde design: Matig/laag</p> <p>Waarde volgens CBO-beoordeling: Zeer laag</p> <p><u>Conclusie</u> Laag tot zeer laag</p>
Wikramanayake & Villasant (2012)	<p>Groep 1: Interventiegroep kreeg 8 dagen lang 1x per dag een quercetine injectie toegediend van 100 µL, waarvan 10 µM quercetine in 10% (werkzame stof) dimethylsulfoxide (DMSO) in</p>	<p>Groep 1: De controlegroep kreeg 8 dagen lang enkel het vehikel toegediend. Na deze 8 dagen therapie werden</p>	<p>Voor alle vergelijkingen die gemaakt werden tussen de interventie- en de controlegroep werd de Fisher exacte toets gebruikt om de significantie aan te tonen.</p>	<p>Twee uitkomstmaten bij toediening van quercetine:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nieuwe haargroei bij muizen met AA - Uitval van haren bij oude muizen waar spontane haaruitval werd verwacht en bij muizen die aan hitte werden blootgesteld om haaruitval te manipuleren. <p>Groep 1:</p>	<p>Waarde design: Uiterst laag</p> <p>Waarde volgens CBO-beoordeling: Laag</p> <p><u>Conclusie</u></p>

	<p>fosfaat gebufferde zoutoplossing (PBS) (vehikel).</p> <p>Na deze 8 dagen therapie werden de muizen 6 weken geobserveerd op nieuwe haargroei.</p> <p>Groep 2: Alle participanten werden 12 dagen lang 20 minuten per dag blootgesteld aan hitte via een koperen cilinder die was verbonden met een precisie waterbad van 48.5 °C. Daarna werd het verhitte gebied gekoeld met een icepack. De interventiegroep kreeg naast deze behandeling iedere dag 12 dagen lang een subcutane injectie met 10 µM quercetine zoals eerder beschreven bij groep 1.</p> <p>Vervolgens werden de muizen 6 weken lang geobserveerd op haarverlies of nieuwe haargroei.</p> <p>Groep 3: De interventiegroep kreeg 1x per dag 8 dagen lang een intraperitoneale injectie (systemisch) met quercetine (100 µl met 10 µM quercetine in 10% DMSO in PBS). Er werd onderzocht of een systemische werking van quercetine AA preventief tegengaat. De systemische toediening werd toegepast, omdat orale inname van quercetine - zoals wordt toegepast door mensen – ook</p>	<p>de muizen 6 weken geobserveerd op nieuwe haargroei.</p> <p>Groep 2: Kreeg dezelfde hitteblootstelling en koeling en de controlegroep ontving 12 dagen lang iedere dag een injectie met het eerder beschreven vehikel zoals bij groep 1.</p> <p>Groep 3: De controlegroep kreeg 1x per dag 8 dagen lang een injectie met alleen het vehikel.</p> <p>Vervolgens werden de muizen 6 weken lang geobserveerd op een preventieve werking op haaruitval van quercetine.</p>	<p>Een P-waarde van <0.05 werd beschouwd als statistisch significant.</p>	<p>Het resultaat was dat er bij alle acht muizen nieuwe haargroei werd gezien, terwijl dat bij geen van de muizen in de controlegroep het geval was (P <0.01). In het huidbiopt werden grote aantallen lymfocyten rondom de haarfollikels gevonden in de controlegroep en geen in de interventiegroep. Dat wijst op verbetering van AA door quercetine.</p> <p>Groep 2: Het resultaat was dat er bij twaalf van de vijftig muizen in de controlegroep haaruitval ontstond, terwijl dat bij geen van de muizen in de patiëntengroep het geval was (P <0.01). In het huidbiopt werden grote aantallen lymfocyten rondom de haarfollikels gevonden in de controlegroep en geen in de interventiegroep.</p> <p>Groep 3: Het resultaat in de controlegroep was dat zich bij negen muizen ernstige alopecia, bij drie muizen focale alopecia en bij 38 muizen geen alopecia ontwikkelde. In de interventiegroep ontwikkelde zich bij geen van de muizen ernstige alopecia, bij twee muizen focale alopecia en bij 48 geen alopecia. Er werd een statistisch significant verschil (P <0.01) berekend bij de muizen met ernstige of focale alopecia tussen de interventie- en de controlegroep.</p>	<p>Zeer laag</p>
--	--	--	--	--	------------------

	<p>een systemische werking kent en daardoor vergelijkbaar is.</p> <p>Vervolgens werden de muizen 6 weken lang geobserveerd op een preventieve werking op haaruitval van quercitine.</p> <p>De huidbiopten werden klaargemaakt in 10% formaline. De in paraffine ingebedde secties (5 µm) werden bekleed met hematoxyline en eosine en werden vervolgens geëvalueerd m.b.v. een Axio Observer D1 microscoop. De huidbiopten werden gehomogeniseerd in een lysisbuffer (1 minuut) nadat het subcutane vet was verwijderd en werden vervolgens gecentrifugeerd en geanalyseerd met dodecylsulfaat polyacrylamide gel elektroforese en Western blot.</p>				
--	--	--	--	--	--

* Alleen de eerste twee auteurs van het artikel worden genoemd.

BIJLAGE VI. BEOORDELING VOLGENS DE CBO-BEOORDELINGSFORMULIEREN

Artikelen:

- 1) Abdel Fattah, N. S. A., Atef, M. M. & Al-Qaradaghi, M. Q. (2016). Evaluation of serum zinc level in patients with newly diagnosed and resistant alopecia areata. *International Journal of Dermatology*, 55, 24-29.
- 2) Bhat, Y. J., Manzoor, S., Khan, A. R. & Qayoom, S. (2009). Trace element levels in alopecia areata. *Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology*, 75, 29-31.
- 3) Cerman, A. A., Solak, S. S. & Altunay, I. K. (2014). Vitamin D deficiency in alopecia areata. *British Journal of Dermatology*, 170, 1299-1304.
- 4) Dastgheib, L., Mostafavi-pour, Z., Abdorazagh, A. A., Khoshdel, Z., Sadati, M. S., Ahrari, I., et al. (2014). Comparison of Zn, Cu, and Fe content in hair and serum in alopecia areata patients with normal group. *Dermatology Research and Practice*, 1-5.
- 5) Ertugrul, D. T., Karadag, A. S., Takci, Z., Bilgili, S. G., Ozkol, H. U., Tural, E. & Akin, K. O. (2013). Serum holotranscobalamine, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in alopecia areata patients. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 23 (1), 1-3.
- 6) Kil, M. S., Kim, C. W. & Kim, S. S. (2013). Analysis of serum zinc and copper concentrations in hair loss. *Annals of Dermatology*, 25 (4), 405-409.
- 7) Lux-Battistelli, C. (2015). Combination therapy with zinc gluconate and PUVA for alopecia areata totalis: an adjunctive but crucial role of zinc supplementation. *Dermatologic Therapy*, 28, 235-238.
- 8) Mahamid M., Abu-Elhija, O., Samamra, M., Mahamid, A. & Nseir, W. (2014). Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Israel Medical Association Journal*, 16, 367-370.
- 9) Oh, G. N. & Son, S. W. (2012). Efficacy of Korean Red Ginseng in the treatment of alopecia areata. *Journal of Ginseng Research*, 36 (4), 391-395.
- 10) Park, H., Kim, C. W. Kim, S. S. & Park, C. W. (2009). The therapeutic effect and the changed serum zinc level after zinc supplementation in alopecia areata patients who had a low serum zinc level. *Annals of Dermatology*, 21 (2), 142-146.
- 11) Ramadan, S., Tawdy, A., Hay, R. A., Rashed, L. & Tawfik, D. (2013). The antioxidant role of paraoxonase 1 and vitamin E in three autoimmune diseases. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26, 2-7.
- 12) Wikramanayake, T. C., Villasante, A. C., Mauro, L. M., Perez, C. I., Schachner, L. A. & Jimenez, J. J. (2012). Prevention and treatment of alopecia areata with quercetin in the C3H/HeJ mouse model. *Cell Stress and Chaperones*, 17, 267-274.

Soort beoordelingslijst:

- Artikel 1: Patiënt-controle onderzoek
Artikel 2: Patiënt-controle onderzoek
Artikel 3: Patiënt-controle onderzoek
Artikel 4: Patiënt-controle onderzoek
Artikel 5: Patiënt-controle onderzoek
Artikel 6: Patiënt-controle onderzoek

Artikel 7: Patiënt-controle onderzoek
Artikel 8: Patiënt-controleonderzoek
Artikel 9: RCT
Artikel 10: Patiënt-controleonderzoek
Artikel 11: Patiënt-controleonderzoek
Artikel 12: RCT

Tabel 11. Artikelen beoordeeld met CBO-beoordelingslijst IV patiënt-controleonderzoek

	Artikel 1	Artikel 2	Artikel 3	Artikel 4	Artikel 5	Artikel 6	Artikel 7	Artikel 8	Artikel 10	Artikel 11
Vraag 1	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja
Vraag 2	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Nee	Ja	Nee	Nee
Vraag 3	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja
Vraag 4	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Vraag 5	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie
Vraag 6	Ja	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee
Vraag 7	Voldoende	Onvoldoende	Twijfelachtig	Twijfelachtig	Onvoldoende	Onvoldoende	Onvoldoende	Twijfelachtig	Onvoldoende	Onvoldoende
Vraag 8	<p>Uitkomst Bloedserum zinkgehalte: grenswaarden normale waarden zinkgehalte: 60-110 µg/dl</p> <p>De vergelijking van de verschillende groepen met behulp van de ANOVA wees een zeer significant verschil uit tussen de groepen ($F_{12,180}$, $P=0.001$).</p> <p>De t-toets liet een statistisch significante uitkomst zien van lagere waarden bij de patiënten ten opzichte van de controlegroep ($t=4.206$, $P=0.001$). Tussen subgroep 1 met gemiddelde uitkomst 79.52 ± 12.3 µg/dl en subgroep 2 met gemiddelde</p>	<p>Uitkomst Bloedserum zink-, koper- en magnesiumgehalte.</p> <p>Het gemiddelde van serum zinkgehalte in AA-patiënten was 78 ± 7.45 µg/dl en bij de controleperson en was dat 88 ± 8.78 µg/dl. Het verschil van 10 µg/dl werd significant bevonden ($P<0.05$). Het gemiddelde van het serum kopergehalte in respectievelijk de patiëntengroep en de controlegroep was $114 \pm$</p>	<p>Uitkomst Bloedserum vitamine D-gehalte/(serum 25(OH)D)-gehalte: tekort bij vitamine D (serum 25(OH)D)-gehalte = ≤ 20 ng/ml.</p> <p>Vitamine D-gehalte van AA-patiënten: 11.48 ± 6.18 ng/ml; van vitiligopatiënte n: 16.15 ± 7.93 ng/ml; van controleperson en: 23.57 ± 9.03 ng/ml.</p> <p>Het vitamine D-gehalte in het bloed van de AA-patiënten was significant lager dan van de vitiligopatiënte</p>	<p>Uitkomst Het zink-, koper- en ijzergehalte in bloedserum en in haar.</p> <p>Er is geen significant verschil gevonden tussen het zink-, ijzer- en kopergehalte tussen de AA-patiënten en de controleperson en. Een significant resultaat was een lage negatieve correlatie tussen ijzer- en zinkgehalte ($r=-0.319$, $P=0.042$). Tussen de overige voedingsstoffen werd geen significante</p>	<p>Uitkomst Bloedserum foliumzuur- en vitamine B12-gehalte</p> <p>Normale waarden: Foliumzuur = $5-16$ ng/ml Vitamine B12 = $200-835$ pg/ml</p> <p>De AA-patiënten en de controlegroep waren gelijk in vitamine B12-gehalte (273.9 ± 127.2, respectievelijk 287.2 ± 133.6 pg/ml, $P=0.735$) en foliumzuurgehalte (6.7 ± 2.4, respectievelijk 6.8 ± 1.9 ng/ml, $P=0.572$). De AA-groep had</p>	<p>Uitkomst Bloedserum zink- en kopergehalte: ondergrens van normaal zinkgehalte is 70 µg/dl.</p> <p>Het gemiddelde zinkgehalte bij de AA-patiënten was significant lager dan bij de controlegroep (84.96 ± 24.25, resp. 97.94 ± 21.05 µg/dl, $P=0.01$). Bij het kopergehalte werd tussen de AA-patiënten en de controleperson en geen significant verschil gevonden</p>	<p>Uitkomst Patiënt 1: na eerste 97 PUVA-behandelingen i.c.m. zinkgluconaat supplementie werd er progressieve nieuwe haargroei gezien. Na 4 maanden zonder therapie werd er terugval gezien in de vorm van opnieuw haaruitval. Na vervolgens zinkgluconaat, zwavelaminozuren- en vitamine D-suppletie te hebben ingenomen werd er duidelijk nieuwe haargroei</p>	<p>Uitkomst Bloedserum vitamine D-gehalte/(serum 25(OH)D)-gehalte = tekort bij vitamine D (serum 25(OH)D)-gehalte = <20 ng/ml ; vitamine D-insufficiëntie = <30 ng/ml; normale vitamine D-waarden = $30-50$ ng/ml</p> <p>Het vitamine D-niveau is significant lager in de groep met AA in vergelijking met de controlegroep (11.32 ± 10.18 resp. 21.55 ± 13.62 ng/ml, $P<0.05$). In de AA-groep hadden 16</p>	<p>Uitkomst Verbetering van klinisch beeld door nieuwe haargroei. Een effect werd als therapeutisch positief gezien wanneer de uitkomst onder punt 1 of punt 2 van de vierpuntsschaal werd geschaald. Een laag serum zinkgehalte was een zinkgehalte ≤ 70 µg/dl.</p> <p>Er werd een significante toename gezien in het gemiddelde serum zinkgehalte van voorafgaand aan en na de behandeling (56.9 ± 8.06, resp. 84.5 ± 28.28 µg/dl, $P=0.002$). Er werd</p>	<p>Uitkomst Vitamine E-gehalte in bloedserum en weefselbiopt.</p> <p>De weefselbiopten wezen uit dat het vitamine E-gehalte bij AA-patiënten significant lager was dan bij de controleperson en (4.01 ± 0.51, resp. 6.89 ± 0.64 µmol/l, $P<0.001$). Dat was eveneens het geval in het bloedserum (2.84 ± 0.40, resp. 5.21 ± 0.50 µmol/l, $P<0.001$).</p> <p>Er werden geen significante</p>

<p>uitkomst 71.44 ± 9.87 µg/dl werd een significant lager zinkgehalte in het bloed gezien bij subgroep 2 ($t = 2.558$, $P = 0.014$). Tussen de controlegroep met gemiddelde uitkomst 85.7 ± 12.50 µg/dl en subgroep 1 werd een significant afname in serum zinkgehalte gezien ($t = 2.027$, $P = 0.036$). Tussen de controlegroep en subgroep 2 werd een zeer significant verschil gezien ($t = 6.020$, $P = 0.001$).</p> <p>Er werd in subgroep 1 geen significante omgekeerde correlatie tussen serum zinkgehalte en de uitgebreidheid (SALT) van AA ($r = 0.374$, $P = 0.066$). In subgroep 2 werd er een significante matige omgekeerde correlatie gezien ($r = -0.655$, $P = 0.001$). Alle patiënten samengenomen liet een significante matige omgekeerde</p>	<p>17.5 µg/dl en 112 ± 17.02 µg/dl en was statistisch niet significant ($P > 0.05$). Het gemiddelde van het serum magnesiumgehalte in de patiënten- en controlegroep was 1.79 ± 0.34 mg/dl resp. 1.67 ± 0.31 mg/dl en was statistisch niet significant ($P > 0.05$). De verlaagde serum zinkgehalten werden gezien bij patiënten met langdurige AA, uitgebreide laesies en resistentie voor behandeling.</p> <p><u>Eenheid van blootstelling</u> N.v.t.</p> <p><u>Confounders</u> Niet genoemd</p> <p><u>Odds ratio</u> N.v.t.</p> <p><u>NNH</u></p>	<p>n en de controlegroep ($P = 0.001$ en $P < 0.001$ resp.). De prevalentie van vitamine D-tekort onder AA-patiënten was significant hoger dan dat van vitiligopatiënten en gezonde controleperson en ($P = 0.003$ en $P < 0.001$ resp.). In 91% van de AA-patiënten ($n = 78$) werd een 25(OH)D-tekort gezien en dat was significant meer dan het aantal participanten met een tekort bij vitiligopatiënten en controleperson en ($P = 0.003$ en resp. $P < 0.001$).</p> <p>Er werd een significante lage negatieve correlatie gezien tussen de SALT-score</p>	<p>correlatie gezien. Er werd ook een significante matige correlatie gevonden tussen bloedserum en haarlevel van ijzer ($r = 0.524$, $P = 0.001$) en zink ($r = 0.684$, $P = 0.0001$) en een hoge correlatie tussen bloedserum en haarlevel van koper ($r = 0.759$, $P = 0.0001$) bij zowel de AA-patiënten als de controleperson en.</p> <p>Verskil in bloedserum ijzergehalte tussen patiënten (108 ± 36 µg/dl) en controleperson en (96.01 ± 33 µg/dl) was niet significant ($P = 0.251$). Verskil in ijzergehalte in haar tussen patiënten (128</p>	<p>een significant lager haemoglobine gehalte ten opzichte van de controlegroep (14.0 ± 1.6, resp. 15.4 ± 9 g/dl, $P = 0.002$).</p> <p>De gegevens m.b.t. het holotranscobal amine- en homocysteïne gehalte waren niet relevant voor dit onderzoek en worden daarom buiten beschouwing gelaten.</p> <p><u>Eenheid van blootstelling</u> N.v.t.</p> <p><u>Confounders</u> Niet genoemd</p> <p><u>Odds ratio</u> N.v.t.</p> <p><u>NNH</u> N.v.t.</p>	<p>(98.11 ± 20.17, resp. 96.29 ± 28.84 µg/dl, $P = 0.74$). Het aantal AA-patiënten met een serum zinkgehalte onder de 70 µg/dl was significant hoog volgens de odds ratio, de kans dat een variabele van invloed is op de uitkomst, (OR 4.02, $P = 0.03$).</p> <p>De correlatietoets van koper, zink en leeftijd liet zien dat er geen correlatie was tussen zink en koper ($P = 0.325$) en de correlaties tussen zink en leeftijd en tussen koper en leeftijd waren niet statistisch significant (zink: $P = 0.083$, koper: $P = 0.104$).</p>	<p>gezien. Haar serum zinkwaarden namen toe van 74 µg/dl naar 82 µg/dl. Het zinkgehalte in terminaal en nieuw haar werd gemeten op 180.8 en respectievelijk 113.8 µg/dl.</p> <p>Patiënt 2: na de eerste 2 maanden PUVA en 9 maanden zinkgluconaat uppletie werd nieuwe haargroei gezien. Na vier maanden gestopt te zijn met zinkgluconaat uppletie en vier weken met PUVA, was er weer sprake van haaruitval (wat de wenkbrauwen gedeeltelijk trof). Na vervolgens twaalf maanden behandeld te zijn met PUVA</p>	<p>patiënten (69,5%) een vitamine D-tekort tegenover 5 controleperson en (25%).</p> <p>Er werden geen correlaties gezien tussen AA en leeftijd, mannelijke sekse en BMI. Wel werd er een significante correlatie gezien tussen het c-reactieve proteïnegehalte en AA (OR 3.1, $P = 0.04$). Er werd geen significant verschil gezien in het vitamine D-gehalte tussen waarden in de zomer en winter ($P = 0.95$).</p> <p>De uitkomsten m.b.t. het c-reactieve proteïne zijn voor dit onderzoek niet relevant en worden buiten</p>	<p>daarnaast bij negen participanten een positief therapeutisch effect gezien (bij 7 een aanzienlijk effect en bij 2 een gedeeltelijk effect), maar dit verschil werd niet significant bevonden ($P = 0.439$). Bij de participanten bij wie een positief therapeutisch effect was waargenomen, was het serum zinkgehalte na de therapie gemiddeld met 40.9 µg/dl ($P = 0.003$) significant toegenomen, bij de patiënten zonder positief therapeutisch effect was de gemiddelde toename 7.7 µg/dl ($P = 0.288$).</p> <p><u>Eenheid van blootstelling</u> N.v.t.</p> <p><u>Confounders</u> Niet genoemd</p> <p><u>Odds ratio</u></p>	<p>correlaties aangetoond tussen sekse, ernst van de ziekte, familieanamnese, demografische gegevens van de AA-patiënten en vitamine E.</p> <p>De gegevens m.b.t. Paraoxonase 1 en de gegevens m.b.t. vitiligo en psoriasis zijn niet relevant voor dit onderzoek en worden met die reden buiten beschouwing gelaten.</p> <p>De uitkomst van de SALT-score:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 patiënten - 5 patiënten - 4 patiënten
--	--	---	--	---	---	---	---	--	---

	<p>correlatie zien tussen het zinkgehalte en de uitgebreidheid van AA (r =-0.573, P =0.001)</p> <p>Er werd in subgroep 1 geen significante omgekeerde correlatie gezien tussen serum zinkgehalte en de duur van het bestaan van AA (r =-0.022, P =0.918). In subgroep 2 werd er een significante zeer hoge omgekeerde correlatie gezien (r =-0.965, P =0.001). De uitkomsten van alle patiënten samen liet een significante matige omgekeerde correlatie zien tussen het zinkgehalte en de duur van AA (r =-0.530, P =0.001).</p> <p>Er werden geen significante correlaties aangetoond tussen het zinkgehalte, sekse en leeftijd.</p>	N.v.t.	<p>en het serum 25(OH)D-gehalte van AA-patiënten (r =-0.409, P <0.001).</p> <p>Er werd gezien dat het 25(OH)D-gehalte bij vrouwen met AA gemiddeld significant lager was dan bij mannen (10.01 ± 4.72 resp. 12.82 ± 6.77 ng/ml, P =0.041).</p> <p>Er werden geen significante correlaties aangetoond tussen AA en leeftijd en tussen AA en ziekte duur.</p> <p>De vergelijkingen tussen vitiligopatiënten en controlepersonen en zijn voor dit onderzoek niet relevant en worden buiten beschouwing gelaten.</p>	<p>± 18 µg/g) en controleperson en (117.84 ± 22 µg/g) was niet significant (P =0.121). Verschil in bloedserum zinkgehalte tussen patiënten (134 ± 46 µg/dl) en controleperson en (136.76 ± 41 µg/dl) was niet significant (P =0.877). Verschil in zinkgehalte in haar tussen patiënten (270 ± 58 µg/g) en controleperson en (279.35 ± 61 µg/g) was niet significant (P =0.65). Verschil in bloedserum kopergehalte tussen patiënten (143 ± 38 µg/dl) en controleperson en (128.32 ± 23 µg/dl) was niet significant (P =0.12). Verschil in kopergehalte in haar tussen patiënten (52 ± 62 µg/g) en</p>		<p>De resultaten m.b.t. de andere subgroepen zijn niet relevant voor dit onderzoek en worden buiten beschouwing gelaten.</p> <p>Eenheid van blootstelling N.v.t.</p> <p>Confounders Niet genoemd</p> <p>Odds ratio Voor zink: 4.02 Betrouwbaarheidsinterval: 1.13 ~ 14.31 (p = 0.03)</p> <p>NNH N.v.t.</p>	<p>en corticosteroïden werd er weinig tot geen nieuwe haargroei waargenomen. De volgende behandeling die bestond uit PUVA en zinkgluconaat uppletie leverde na drie maanden progressieve nieuwe haargroei op. De serum zinkwaarden bleven stabiel rondom een waarde van 100 µg/dl tijdens de follow-up. Na 42 maanden was het zinkgehalte in terminaal en nieuw haar 155 en respectievelijk 105 µg/dl. Na 48 maanden werd het zinkgehalte van het haar gemeten op 203 µg/dl.</p>	<p>beschouwing gelaten.</p> <p>Eenheid van blootstelling N.v.t.</p> <p>Confounders Leeftijd; sekse (mannelijk); BMI</p> <p>Odds ratio 2.3, 95% betrouwbaarheidsinterval 2.2-3.1, p = 0.02.</p> <p>NNH N.v.t.</p>	N.v.t. NNH N.v.t.	<p>nten S5B2</p> <p>Eenheid van blootstelling N.v.t.</p> <p>Confounders Niet genoemd</p> <p>Odds ratio N.v.t.</p> <p>NNH N.v.t.</p>
--	--	--------	---	---	--	--	--	--	--------------------------------	---

	<p>De uitkomst van de SALT-score subgroep 1:</p> <p>S:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 25 patiënten S1 <p>B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 23 patiënten B0 - 2 patiënten B1 <p>De uitkomst van de SALT-score subgroep 2:</p> <p>S:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13 patiënten S1 - 8 patiënten S2 - 1 patiënt S3 - 2 patiënten S4 - 1 patiënt S5 <p>B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 21 patiënten B0 - 4 patiënten B1 <p>Er werd in subgroep 1 geen significante omgekeerde</p>		<p>De uitkomst van de SALT-score: 71 patiënten S1</p> <p>15 patiënten S2</p> <p><u>Eenheid van blootstelling</u> N.v.t.</p> <p><u>Confounders</u> Leeftijd; sekse; BMI; SALT score; body surface area; ziekte duur; aanvang klachten</p> <p><u>Odds ratio</u> N.v.t.</p> <p><u>NNH</u> N.v.t.</p>	<p>controleperson en (67.59 ± 59 µg/g) was niet significant (P =0.441).</p> <p><u>Eenheid van blootstelling</u> N.v.t.</p> <p><u>Confounders</u> Niet genoemd</p> <p><u>Odds ratio</u> N.v.t.</p> <p><u>NNH</u> N.v.t.</p>			<p><u>Eenheid van blootstelling</u> N.v.t.</p> <p><u>Confounders</u> Niet genoemd</p> <p><u>Odds ratio</u> N.v.t.</p> <p><u>NNH</u> N.v.t.</p>			
--	---	--	---	--	--	--	--	--	--	--

	<p>correlatie gezien tussen serum zinkgehalte en de omvang van AA ($r = -0.374$, $P = 0.066$). In subgroep 2 werd er wel een significante omgekeerde correlatie gezien ($r = -0.655$, $P = 0.001$).</p> <p><u>Eenheid van blootstelling</u> N.v.t.</p> <p><u>Confounders</u> Sekse; leeftijd <25 en >25 jaar; haarverlies hoofdhuid; negatief en positief lichamenteel haarverlies; het aantal plekken haaruitval (één, twee, meerdere, alopecia totalis)</p> <p><u>Odds ratio</u> N.v.t.</p> <p><u>NNH</u> N.v.t.</p>									
Vraag 9	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee
Vraag 10	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)
Conclusie	Er is geen sprake van blootstelling	Er is geen sprake van	Er is geen sprake van	Er is geen sprake van	Er is geen sprake van	Er is geen sprake van	Er is geen sprake van	Er is geen sprake van	Er is geen sprake van	Er is geen sprake van

<p>(vraag 11)</p>	<p>aan een bepaalde interventie, wat de beoordeling van vraag 4 en 5 moeilijk maakt. Ook in vraag 8 zitten aspecten die niet van toepassing zijn op dit artikel. De vragen die wel van toepassing zijn, zijn positief beoordeeld, behalve vraag 9, omdat de patiëntengroep Egyptisch is en die bevolkingsgroep verschilt van de Nederlandse. Er komt niet naar voren of etniciteit een rol speelt.</p> <p>De selectieprocedure is niet geblindeerd uitgevoerd, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden.</p> <p>Al met al is de kwaliteit volgens het CBO-formulier matig.</p>	<p>blootstelling aan een bepaalde interventie, wat de beoordeling van vraag 4 en 5 moeilijk maakt. Ook in vraag 8 zitten aspecten die niet van toepassing zijn op dit artikel. Vraag 9 is negatief beoordeeld, omdat het onderzoek is uitgevoerd in India. Die bevolkingsgroep verschilt van de Nederlandse en daarom kan er niet gegeneraliseerd worden.</p> <p>De selectieprocedure is niet geblindeerd uitgevoerd, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden.</p> <p>De resultaten zijn zeer minimaal en er</p>	<p>blootstelling aan een bepaalde interventie, wat de beoordeling van vraag 4 en 5 moeilijk maakt. Ook in vraag 8 zitten aspecten die niet van toepassing zijn op dit artikel. Vraag 9 is negatief beoordeeld, omdat de patiëntengroep heel specifiek afkomstig is van het stadsgedeelte van Istanbul. Die bevolkingsgroep verschilt van de Nederlandse en daarom kan er niet gegeneraliseerd worden.</p> <p>De selectieprocedure is niet geblindeerd uitgevoerd, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden.</p>	<p>blootstelling aan een bepaalde interventie, wat de beoordeling van vraag 4 en 5 moeilijk maakt. Ook in vraag 8 zitten aspecten die niet van toepassing zijn op dit artikel. Vraag 9 is negatief beoordeeld, omdat het onderzoek is uitgevoerd in Iran. Die bevolkingsgroep verschilt van de Nederlandse en daarom kan er niet gegeneraliseerd worden.</p> <p>De selectieprocedure is niet geblindeerd uitgevoerd, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden.</p> <p>De resultaten zijn zeer minimaal. Er</p>	<p>blootstelling aan een bepaalde interventie, wat de beoordeling van vraag 4 en 5 moeilijk maakt. Ook in vraag 8 zitten aspecten die niet van toepassing zijn op dit artikel. Vraag 9 is negatief beoordeeld, omdat het onderzoek is uitgevoerd in Turkije. Die bevolkingsgroep verschilt van de Nederlandse en daarom kan er niet gegeneraliseerd worden.</p> <p>De selectieprocedure is niet geblindeerd uitgevoerd, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden.</p> <p>De participanten zijn</p>	<p>blootstelling aan een bepaalde interventie, wat de beoordeling van vraag 4 en 5 moeilijk maakt. Ook in vraag 8 zitten aspecten die niet van toepassing zijn op dit artikel. Vraag 9 is negatief beoordeeld, omdat het onderzoek is uitgevoerd in Seoul, Korea. Die bevolkingsgroep verschilt van de Nederlandse en daarom kan er niet gegeneraliseerd worden.</p> <p>De selectieprocedure is niet geblindeerd uitgevoerd, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden.</p> <p>De participanten</p>	<p>blootstelling aan een bepaalde interventie, wat de beoordeling van vraag 4 en 5 moeilijk maakt. Ook in vraag 8 zitten aspecten die niet van toepassing zijn op dit artikel.</p> <p>Het onderzoek is een case report en geen patiëntcontroleonderzoek, waardoor het onderzoek niet goed kan worden beoordeeld.</p> <p>Een case report kan niet gegeneraliseerd worden naar een grote groep. Daarvoor is het design ontoereikend (o.a. te weinig participanten en geen controlegroep).</p> <p>De meetmethode</p>	<p>blootstelling aan een bepaalde interventie, wat de beoordeling van vraag 4 en 5 moeilijk maakt. Ook in vraag 8 zitten aspecten die niet van toepassing zijn op dit artikel. Vraag 9 is negatief beoordeeld, omdat het onderzoek is uitgevoerd in Nazareth, Israël. Die bevolkingsgroep verschilt van de Nederlandse en daarom kan er niet gegeneraliseerd worden.</p> <p>De controlegroep en de meetmethode worden niet voldoende toegelicht.</p> <p>De selectieprocedure is niet geblindeerd</p>	<p>blootstelling aan een bepaalde interventie, wat de beoordeling van vraag 4 en 5 moeilijk maakt. Ook in vraag 8 zitten aspecten die niet van toepassing zijn op dit artikel.</p> <p>De participanten worden niet volledig in kaart gebracht. Er wordt bijvoorbeeld niet aangegeven of ze nog andere ziektes/aandoeningen hebben. Ook wordt niet weergegeven hoe de omvang van de AA wordt bepaald.</p> <p>Het onderzoek is een case report en geen patiëntcontroleonderzoek, waardoor het onderzoek niet goed kan worden beoordeeld.</p> <p>Een case report kan niet gegeneraliseerd worden naar</p>	<p>blootstelling aan een bepaalde interventie, wat de beoordeling van vraag 4 en 5 moeilijk maakt. Ook in vraag 8 zitten aspecten die niet van toepassing zijn op dit artikel. Vraag 9 is negatief beoordeeld, omdat het onderzoek is uitgevoerd in Egypte. Die bevolkingsgroep verschilt van de Nederlandse en daarom kan er niet gegeneraliseerd worden.</p> <p>Er mist informatie over hoe en met welke apparatuur de bloedserums worden geanalyseerd, waardoor de methode niet compleet is beschreven.</p>
--------------------------	--	---	---	--	--	--	---	--	--	--

	<p>wordt geen rekening gehouden met confounders. Eigenlijk worden alleen de de participanten duidelijk beschreven.</p> <p>Al met al is de kwaliteit volgens het CBO-formulier zeer laag.</p>	<p>Zowel de methode als de de controlegroep werd niet adequaat gedefinieerd.</p> <p>Al met al is de kwaliteit volgens het CBO-formulier laag.</p>	<p>zijn amper uitkomsten/uitkomsten gegeven. Tevens wordt er geen rekening gehouden met confounders.</p> <p>Al met al is de kwaliteit volgens het CBO-formulier laag.</p>	<p>onvoldoende beschreven en de resultaten zijn zeer minimaal.</p> <p>Al met al is de kwaliteit volgens het CBO-formulier zeer laag.</p>	<p>werden duidelijk beschreven, maar Al met al is de kwaliteit volgens het CBO-formulier zeer laag.</p>	<p>wordt niet adequaat beschreven.</p> <p>De selectieprocedure is niet geblindeerd uitgevoerd, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden.</p> <p>Al met al is de kwaliteit volgens het CBO-formulier zeer laag.</p>	<p>uitgevoerd, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden.</p> <p>Al met al is de kwaliteit volgens het CBO-formulier laag.</p>	<p>een grote groep. Daarvoor is het design ontoereikend (o.a. te weinig participanten en geen controlegroep).</p> <p>De selectieprocedure is niet geblindeerd uitgevoerd, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden.</p> <p>Al met al is de kwaliteit volgens het CBO-formulier zeer laag.</p>	<p>De informatie over de controlegroep is niet volledig. Zo ontbreekt bijvoorbeeld de medische informatie.</p> <p>De selectieprocedure is niet geblindeerd uitgevoerd, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden.</p> <p>Al met al is de kwaliteit volgens het CBO-formulier zeer laag.</p>
--	--	---	---	--	---	--	---	---	--

Tabel 12. Artikelen beoordeeld met CBO-beoordelingslijst II Randomized Controlled Trial

	Artikel 9	Artikel 12																																														
Vraag 1	Nee	Ja																																														
Vraag 2	Nee	Te weinig informatie																																														
Vraag 3	Nee	Nee																																														
Vraag 4	Nee	Nee																																														
Vraag 5	Nee	Nee																																														
Vraag 6	Te weinig informatie	Ja																																														
Vraag 7	Nee → nee	Nee → nee																																														
Vraag 8	Te weinig info	Ja																																														
Vraag 9	Te weinig informatie	Ja																																														
Vraag 10	Onvoldoende	Onvoldoende																																														
Vraag 11	<p>Er is onvoldoende informatie beschikbaar om de associatiematen te kunnen berekenen.</p> <p>Verbetering van klinisch beeld door nieuwe haargroei m.b.v. de vierpuntsschaal en het meten van de haardichtheid en haardikte.</p> <p>Haardichtheid: Groep 1 gemiddeld aantal haren 44.27 ± 3.68 per cm^2 voorafgaand aan behandeling en na 12 weken therapie 101.39 ± 4.14 haren per cm^2.</p> <p>Groep 2 gemiddeld aantal haren 40.21 ± 3.18 per cm^2 voorafgaand aan behandeling na 12 weken therapie 91.17 ± 2.97 per cm^2.</p> <p>Groep 1 heeft een grotere toename, maar het verschil tussen de twee groepen is niet significant ($P > 0.05$).</p> <p>Haardikte: Groep 1 gemiddelde haardikte 0.062 ± 0.003 mm voorafgaand aan behandeling en na 12 weken therapie 0.085 ± 0.002 mm.</p> <p>Groep 2 gemiddelde haardikte 0.058 ± 0.004 mm voorafgaand aan behandeling en na 12 weken therapie 0.078 ± 0.007 mm.</p> <p>De onderlinge verschillen werden niet significant bevonden ($P > 0.05$).</p> <p>De beoordeling van het klinisch beeld aan de hand van de vierpuntsschaal aan het eind van de trial leverde een significant verschil op tussen groep 1 en 2 (3.6 ± 0.6, resp. 3.1 ± 0.5, $P = 0.047$), waarbij het klinisch beeld van groep 1 meer was verbeterd dan dat van groep 2.</p>	<p>A & c = geen alopecia areata, dus resultaat van quercetin aanwezig B & d = wel alopecia areata, dus resultaat van quercetin afwezig Intraperitoneale injecties</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Formules voor het berekenen van</th> <th colspan="2">Uitkomst</th> <th rowspan="2">Totaal</th> </tr> <tr> <th>aanwezig</th> <th>afwezig</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interventiegroep</td> <td>a=48</td> <td>b=2</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Controlegroep</td> <td>c=38</td> <td>d=12</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Kans op gebeurtenis</td> <td colspan="3">$a / (a + b) ; 48 / (48+2) = 0.96$</td> </tr> <tr> <td>Kans op gebeurtenis</td> <td colspan="3">$c / (c + d) ; 38 / (38+12) = 0.76$</td> </tr> <tr> <td>Absolute risico</td> <td colspan="3">$a/(a + b) - c/(c + d) ; 0.96 - 0.76 = 0.2$</td> </tr> <tr> <td>Number needed to</td> <td colspan="3">$1/ARR = 1 / [a/(a + b) - c/(c + d)] ; 1/0.2 = 5$</td> </tr> <tr> <td>Relatieve risico (RR)</td> <td colspan="3">$[a/(a + b)] / [c/(c + d)] ; 0.96 / 0.76 = 1.26$</td> </tr> <tr> <td>Relatieve risico reductie (RRR):</td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td>- in geval van een ongunstige uitkomst</td> <td colspan="3">$1 - RR ; 1 - 1.26 = - 0.26$</td> </tr> <tr> <td>- in geval van een gunstige uitkomst</td> <td colspan="3">$RR - 1$</td> </tr> </tbody> </table> <p>Twee uitkomstmaten bij toediening van quercetine:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nieuwe haargroei bij muizen met AA - Uitval van haren bij oude muizen waar spontane haaruitval werd verwacht en bij muizen die aan hitte werden blootgesteld om haaruitval te manipuleren. <p>Groep 1: Het resultaat was dat er bij alle acht muizen nieuwe haargroei werd gezien, terwijl dat bij geen van de muizen in de controlegroep het geval was ($P < 0.01$). In het huidbiopt werden grote aantallen lymfocyten rondom de haarfollikels</p>	Formules voor het berekenen van	Uitkomst		Totaal	aanwezig	afwezig	Interventiegroep	a=48	b=2	50	Controlegroep	c=38	d=12	50	Kans op gebeurtenis	$a / (a + b) ; 48 / (48+2) = 0.96$			Kans op gebeurtenis	$c / (c + d) ; 38 / (38+12) = 0.76$			Absolute risico	$a/(a + b) - c/(c + d) ; 0.96 - 0.76 = 0.2$			Number needed to	$1/ARR = 1 / [a/(a + b) - c/(c + d)] ; 1/0.2 = 5$			Relatieve risico (RR)	$[a/(a + b)] / [c/(c + d)] ; 0.96 / 0.76 = 1.26$			Relatieve risico reductie (RRR):				- in geval van een ongunstige uitkomst	$1 - RR ; 1 - 1.26 = - 0.26$			- in geval van een gunstige uitkomst	$RR - 1$		
Formules voor het berekenen van	Uitkomst			Totaal																																												
	aanwezig	afwezig																																														
Interventiegroep	a=48	b=2	50																																													
Controlegroep	c=38	d=12	50																																													
Kans op gebeurtenis	$a / (a + b) ; 48 / (48+2) = 0.96$																																															
Kans op gebeurtenis	$c / (c + d) ; 38 / (38+12) = 0.76$																																															
Absolute risico	$a/(a + b) - c/(c + d) ; 0.96 - 0.76 = 0.2$																																															
Number needed to	$1/ARR = 1 / [a/(a + b) - c/(c + d)] ; 1/0.2 = 5$																																															
Relatieve risico (RR)	$[a/(a + b)] / [c/(c + d)] ; 0.96 / 0.76 = 1.26$																																															
Relatieve risico reductie (RRR):																																																
- in geval van een ongunstige uitkomst	$1 - RR ; 1 - 1.26 = - 0.26$																																															
- in geval van een gunstige uitkomst	$RR - 1$																																															

		<p>gevonden in de controlegroep en geen in de interventiegroep. Dat wijst op verbetering van AA door quercetine.</p> <p>Groep 2: Het resultaat was dat er bij twaalf van de vijftig muizen in de controlegroep haaruitval ontstond, terwijl dat bij geen van de muizen in de patiëntengroep het geval was ($P < 0.01$). In het huidbiopt werden grote aantallen lymfocyten rondom de haarfollikels gevonden in de controlegroep en geen in de interventiegroep.</p> <p>Groep 3: Het resultaat in de controlegroep was dat zich bij negen muizen ernstige alopecia, bij drie muizen focale alopecia en bij 38 muizen geen alopecia ontwikkelde. In de interventiegroep ontwikkelde zich bij geen van de muizen ernstige alopecia, bij twee muizen focale alopecia en bij 48 geen alopecia. Er werd een statistisch significant verschil ($P < 0.01$) berekend bij de muizen met ernstige of focale alopecia tussen de interventie- en de controlegroep.</p>
Vraag 12	Nee	Nee
Vraag 13	Algemene bevolking, eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)	Eerste lijn & tweede lijn (academische en perifere ziekenhuizen)
Conclusie (vraag 14)	<p>Het artikel is een CCT waarbij niet gerandomiseerd is. De patiënten, onderzoekers en effectbeoordelaars waren niet geblindeerd. Bij één van de metingen waren de effectbeoordelaars wel blind. Er werd geen statistische toets gedaan om te controleren of de patiëntkarakteristieken in beide groepen vergelijkbaar waren en de omstandigheden waarin het onderzoek werd uitgevoerd werden niet beschreven. Ook werd er geen follow-up uitgevoerd. De resultaten zijn heel summier en niet specifiek.</p> <p>Al met al is de kwaliteit van het artikel volgens het CBO-formulier zeer laag.</p>	<p>Het artikel betreft een gerandomiseerde dierenstudie (muizenstudie). Resultaten bij mensen zijn niet bekend met deze studie. Geen sprake van randomisatie of blinding, zowel bij muizen als onderzoekers als effectbeoordelaars.</p> <p>Al met al is de kwaliteit van het artikel volgens het CBO-formulier zeer laag.</p>

FORMULIER II

voor het beoordelen van een RANDOMISED CONTROLLED TRIAL (RCT)

Evidence-Based RichtlijnOntwikkeling

Formulier II: beoordeling randomised controlled trial (RCT)

Dit formulier is bestemd voor het beoordelen van randomised controlled trials (RCT's). RCT's worden uitgevoerd ter bepaling van het effect van een therapeutische of preventieve interventie. Soms wordt het effect van een diagnostische interventie ook door middel van een RCT onderzocht.

Dit formulier is ontwikkeld door een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van het Dutch Cochrane Centre, het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, het Nederlands Huisartsen Genootschap, het institute for Medical Technology Assessment, de Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, het College voor Zorgverzekeringen, Zorgonderzoek Nederland (ZonMw) en de Orde van Medisch Specialisten en wordt ondersteund door het Nederlands Paramedisch Instituut, de Vereniging voor Integrale Kankercentra en de Werkgroep Infectieziektenpreventie.

Voor het beoordelen van de kwaliteit van andere typen onderzoek zijn eveneens formulieren ontwikkeld. Deze staan samengevat in onderstaande tabel.

Type onderzoek	Formulier
Dwarsdoorsnedeonderzoek (waarde diagnostische test)	I
Randomised controlled trial (RCT)	II
Cohortonderzoek	III
Patiënt-controleonderzoek	IV
Systematische review van RCT's (therapie en preventie) diagnostisch onderzoek observatieonderzoek (etiologie/"harm"/prognose)	Va Vb Vc
Economische evaluatie	VI
Richtlijn	AGREE

Instructie beoordeling

- De bruikbaarheid van een publicatie voor een richtlijn wordt in de formulieren op drie facetten beoordeeld: validiteit, toepasbaarheid in de praktijk en toepasbaarheid in de Nederlandse gezondheidszorg
- Daarnaast wordt gevraagd om de belangrijkste kwantitatieve gegevens te extraheren en op een uniforme wijze te presenteren.
- De opmaak van de beoordelingsformulieren maakt het u makkelijk:
 - a) op diverse plaatsen is een beslismoment ingebouwd: indien een publicatie op dat moment niet aan de vereisten van validiteit of toepasbaarheid voldoet hoeft u met de beoordeling niet verder te gaan.
 - b) de criteria en manier van data-extractie worden telkens op de tegenoverliggende pagina kort toegelicht.

Zend opmerkingen of suggesties aangaande dit formulier naar cochrane@amc.uva.nl.

Vraag 1. *Randomisatie*. Randomisatie is een methode waarbij gebruikgemaakt wordt van het toeval om de te onderzoeken interventie en de controlebehandeling(en) toe te wijzen aan de patiënt. Randomisatie houdt in dat ieder individu (of andere eenheid van randomisatie) een gelijke kans heeft om elk van de interventies te krijgen. Een goede randomisatie kan bijvoorbeeld gebruikmaken van een tabel met aselechte (random) getallen of van een door een computer aangemaakte randomisatielijst. Er dient gewaarschuwd te worden voor andere methoden van allocatie die soms wel als randomisatie beschreven zijn, maar dit niet echt zijn: allocatie op geboortedatum, volgorde van binnenkomst, dag van de week, maand van het jaar, dossiernummer. Deze methoden heten wel “quasi random”. In dat geval is het belangrijk om extra aandacht te geven aan de vergelijkbaarheid van de groepen (vraag 6).

Vraag 2. *Blinding van de randomisatie*. Procedure waarbij wordt voorkomen dat degene die de patiënt beoordeelt en insluit op de hoogte kan zijn van de randomisatievolgorde. Goede manieren zijn: gebruik van centrale randomisatieschema's; randomisatieschema's die door een trial-apotheek worden beheerd; genummerde en gecodeerde verpakkingen met identieke placebo- en verummedicatie (= werkzame medicatie); genummerde, niet-doorzichtige enveloppen; een op locatie aanwezige computer waarvan de randomisatievolgorde pas wordt vrijgegeven na opgave van de patiëntenkarakteristieken.

De in de toelichting bij vraag 1 genoemde “quasi random” procedures zijn per definitie niet blind voor randomisatie omdat degene die de patiënt in het onderzoek insluit, kan voorzien welke behandeling de patiënt zal krijgen.

Blinding van randomisatie (*concealment of allocation*) dient te worden onderscheiden van blinding van patiënten, behandelaars en effectbeoordelaars.

Vraag 3. *Blinding patiënten*. Door blinding van de patiënt wordt voorkomen dat: a) deze bewust of onbewust een grotere compliance met het protocol zal hebben, b) de uitkomstmeting door voorkeuren voor behandeling wordt beïnvloed. Blinding van de patiënt wordt bereikt door de verumbehandeling (= werkzame behandeling) en placebobehandeling identiek te maken. Medicatie moet dezelfde kleur, grootte, smaak en consistentie hebben. Ook niet-medicamenteuze placebo-interventies, zoals bijvoorbeeld fysiotherapie of ruggordels, dienen voldoende identiek te zijn om geloofwaardig over te komen. Evaluatie van het succes van blinding is gewenst, maar is voor dit item niet noodzakelijk. Indien een onderzoek als dubbelblind wordt beschreven dient u goed na te gaan om wie het gaat: patiënt, behandelaar en/of effectbeoordelaar. Dit is op voorhand niet altijd duidelijk.

Vraag 4. *Blinding behandelaars*. Door blinding van de behandelaar wordt voorkomen dat deze, omdat hij op de hoogte is van de aard van de toegewezen behandeling: a) een bepaald enthousiasme zal uitstralen (selectieve vergroting van het placebo-effect), b) verschillende mate van adherentie aan het onderzoeksprotocol zal hebben (door bijvoorbeeld aan de placebogroep aanvullende behandeling aan te bieden). Evaluatie van het succes van blinding is gewenst, maar is voor dit item niet noodzakelijk.

Indien een onderzoek als dubbelblind wordt beschreven dient u goed na te gaan om wie het gaat: patiënt, behandelaar en/of effectbeoordelaar. Dit is op voorhand niet altijd duidelijk.

Vraag 5. *Blinding effectbeoordelaars*. Door blinding van de effectbeoordelaar wordt voorkomen dat deze de effecten van interventie en controlebehandeling verschillend zal beoordelen. Evaluatie van het succes van blinding is gewenst, maar is voor dit item niet noodzakelijk.

Indien een onderzoek als dubbelblind wordt beschreven dient u goed na te gaan om wie het gaat: patiënt, behandelaar en/of effectbeoordelaar. Dit is op voorhand niet altijd duidelijk.

Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT)

Naam beoordelaar:.....Datum:.....

Titel:

Auteurs:

Bron:

Beoordeling van de validiteit

Korte beschrijving van de interventie:

.....

Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):

.....

VALIDITEIT

1. Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Degene die patiënten in het onderzoek insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Vraag 6. *Vergelijkbaarheid groepen*. De groepen moeten aan het begin van het onderzoek op belangrijke prognostische kenmerken voldoende gelijk zijn. Theoretisch zou alleen de toegewezen behandeling tussen de groepen verschillend moeten zijn.

Bij beoordeling kan worden gelet op:

- a) Belangrijke prognostische variabelen, waaronder bijvoorbeeld ziekteduur, ernst, co-medicatie, comorbiditeit
- b) Uitgangswaarden van de belangrijkste uitkomstmaten
- c) Demografische gegevens (geslacht, leeftijd)

Kleine verschillen kunnen op basis van toeval optreden. Bij grote verschillen dient beredeneerd te worden in welke mate en in welke richting de resultaten beïnvloed kunnen worden.

Er kan door de onderzoekers ook door middel van multivariate analyses gecorrigeerd zijn voor verschillen in prognostische factoren tussen de groepen.

NB: Als sprake is van *quasi randomisation* (zie vraag 1), is het belangrijk om extra aandacht te geven aan de vergelijkbaarheid van de groepen.

Vraag 7. *Loss-to-follow-up*. Het is belangrijk om per groep de aantallen patiënten bij randomisatie en bij follow-up te vergelijken. Relatief grote uitval (loss-to-follow-up) maakt een onderzoek gevoelig voor selectieve loss-to-follow-up. Aantallen en redenen voor uitval dienen gerapporteerd te zijn. Ook als er geen uitvallers waren dient dit te zijn beschreven.

Indien de redenen van uitval uit het onderzoek of de absolute aantallen uitvallers tussen de groepen verschillend zijn en tot een vertekening van de uitkomsten kunnen leiden, heet dit selectieve loss-to-follow-up.

Het is niet mogelijk om op voorhand per indicatiegebied aan te geven welk percentage loss-to-followup nog acceptabel is.

Vraag 8. *Intention-to-treat analyse*. Bij de analyse dient de allocatie door randomisatie gerespecteerd te worden. De patiënt hoort bij de oorspronkelijk door randomisatie gevormde groep, ongeacht eventuele co-interventies, non-compliance en dergelijke (zie vraag 9).

Naast intention-to-treat analyse kan ook nog een per-protocol analyse worden gepresenteerd. Hierbij worden alleen gegevens van patiënten gebruikt die volgens het onderzoeksprotocol zijn behandeld. Bedenk, dat een per-protocolanalyse zeer misleidend kan zijn.

Vraag 9. *Vergelijkbaarheid behandeling*. De behandeling van de patiënten in de verschillende groepen dient behalve het door randomisatie beoogde contrast geen verschillen te vertonen. Bij goed geblindeerde behandelingen is de vergelijkbaarheid van behandelingen in de regel geen probleem. Bij de beoordeling kan worden gelet op:

- a) Co-interventies. Verdeling van behandelingen anders dan de door randomisatie toegewezen. Soms worden deze door de onderzoekers onder controle en dus gelijk gehouden. In andere gevallen worden de co-interventies per groep gerapporteerd. Indien er geen melding van cointerventies wordt gemaakt dient men op de hoede te zijn.
- b) Contaminatie. In geval van contaminatie krijgt of zoekt de patiënt in de loop van het onderzoek precies de behandeling die eigenlijk aan de andere groep toegewezen is.
- c) Compliance. Indien de compliance met de toegewezen behandeling in de ene groep veel groter is dan in de andere kan dit de interpretatie van de gegevens verstoren.

Vraag 10. *Algemeen oordeel*. Hier wordt een inschatting van de validiteit en toepasbaarheid gevraagd. Let hierbij ook op eventuele fouten in het onderzoek die funest zijn voor de validiteit ervan (*red flags*, *fatal flaws*). Er zijn geen regels te geven voor welke items positief gescoord moeten worden of welk aantal items tenminste positief gescoord moeten worden. Dit is deels afhankelijk van de "state-of-the-art" met betrekking tot het betreffende onderwerp. Het gaat er hier om het samenvattend oordeel van wat de beoordelaar de werkgroep zou willen mededelen over de bruikbaarheid van het artikel voor de besluitvorming.

6. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?

Ja

Nee, maar in de analyses is hiervoor wel gecorrigeerd

Nee, en in de analyses is hiervoor niet gecorrigeerd

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?

Ja

Nee \Leftarrow Is selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden / loss-to-follow-up niet beschreven

8. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

TUSSENOORDEEL

10. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

Voldoende valide en toepasbaar \Leftarrow ga verder bij 11

Twijfelachtig \Leftarrow ga verder bij 11

Onvoldoende valide en toepasbaar U kunt stoppen met het invullen van de checklist, tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn (terugkoppelen naar de werkgroep)

Vraag 11. Resultaten

Keuze uitkomst en follow-up duur. Auteurs zijn soms geneigd de meest in het oog springende (significante) resultaten als belangrijkste te presenteren. Het is als beoordelaar belangrijk om vooraf een indruk te vormen van de klinisch of beleidsmatig meest relevante uitkomst(en) en follow-upmoment. Dit zijn de belangrijkste parameters die meegenomen dienen te worden in de rapportage naar de groep. Pas ervoor op niet slechts op de hiërarchie van de auteurs van het artikel af te gaan.

Dichotome uitkomsten. In geval van dichotome uitkomsten (uitkomsten die slechts 2 waarden kunnen aannemen, bijvoorbeeld wel of niet genezen) kunnen verschillende associatiematen berekend worden: relatieve risico, relatieve risicoreductie, absolute risicoreductie en number needed to treat. Als de oorspronkelijke getallen gepresenteerd worden (voor notatie: zie Tabel), kan men deze associatiematen zelf berekenen. Is dit niet het geval, dan moet men volstaan met het overnemen van de door de auteurs gepresenteerde associatiemaat (inclusief het 95%-betrouwbaarheidsinterval). Dit moet u ook doen, indien de auteurs een multivariate statistische analyse hebben uitgevoerd ter correctie voor verschillen in prognostische factoren tussen de groepen.

De formules voor het zelf berekenen van een 95%-betrouwbaarheidsinterval staan in de appendix. (Zie ook de verschillende rekenmachientjes op internet, bijv. op <http://minerva.minervation.com/cebm/> of <http://www.cebm.utoronto.ca/practise/ca/statscal/>.)

Formules voor het berekenen van verschillende associatiematen in een RCT	Uitkomst		Totaal
	aanwezig	afwezig	
Interventiegroep	a	b	a+b
Controlegroep	c	d	C+D
Kans op gebeurtenis (risico) in de interventiegroep	a / (a + b)		
Kans op gebeurtenis (risico) in de controlegroep	c / (c + d)		
Absolute risico reductie (ARR)	a/(a + b) – c/(c + d)		
Number needed to treat (NNT)	1/ ARR = 1 / [a/(a + b) – c/(c + d)]		
Relatieve risico (RR)	[a/(a + b)] / [c/(c + d)]		
Relatieve risico reductie (RRR): - in geval van een ongunstige uitkomst - in geval van een gunstige uitkomst	1 – RR RR – 1		

* De uitkomst (of het eindpunt) kan zowel gewenst (bijvoorbeeld genezing) als ongewenst zijn (bijvoorbeeld bijwerking van een medicijn, overleden).

Absolute risico reductie (ARR) = risicoverschil = verschil in absolute risico op de uitkomst tussen de interventie- en controlegroep. Indien de bestudeerde uitkomst (eindpunt) een gunstige is (genezen), wordt ook wel gesproken van een *absolute benefit increase (ABI)*.

Number needed to treat (NNT) = aantal patiënten dat met de interventie behandeld dient te worden om één ongewenste gebeurtenis minder of één gewenste gebeurtenis meer te bereiken dan met de controlebehandeling verkregen zou zijn.

Relatieve risico (RR) = verhouding van absolute risico op de uitkomst tussen interventie- en controlegroep. Indien de bestudeerde uitkomst (eindpunt) een gunstige is (genezen), wordt ook wel gesproken van een *benefit ratio (BR)*.

Relatieve risico reductie (RRR) = relatieve risicoverschil. In geval van een ongunstige uitkomst (bijv. overleden) en een gunstig effect van de onderzochte interventie ($RR < 1$ en $ARR < 0$) is RRR de proportionele verlaging van het risico op de slechte uitkomst (dan: $RRR = 1 - RR$). Bij een gunstige uitkomst (bijv. genezen) en een gunstig effect van de onderzochte interventie ($RR > 1$ en $ARR > 0$) spreekt men van "relative benefit increase" (RBI). RBI is de proportionele verhoging van het "risico" (kans) op de gunstige uitkomst (dan: $RBI = RR - 1$).

Continue uitkomsten. Bij continue uitkomsten wordt per behandelarm het gemiddelde effect berekend. De hier van toepassing zijnde associatiemaat is het verschil van beide gemiddelden. Voor het berekenen van een 95%-betrouwbaarheidsinterval zijn ook nog – per behandelarm – de standaarddeviatie (SD) en het aantal patiënten nodig (N). NB: Let er bij de dataextractie voor op dat de standaarddeviatie [SD] iets anders is dan de standard error (of the mean) [SE(M)]! De standaarddeviatie is de standard error of the mean maal de wortel uit het aantal patiënten in de groep. In formule: $SD = SEM * \sqrt{N}$.

11. Resultaten

In de onderstaande tabellen kunt u de meest relevante resultaten weergeven. Niet alle parameters zullen echter in het artikel vermeld staan. Deze zijn echter vaak zelf uit te rekenen met de gegevens uit het artikel (zie toelichting).

DICHOTOME UITKOMSTEN (genezen / niet-genezen; in leven / overleden)

Uitkomst:

Follow-up: weken / maanden / jaar

Groep	Uitkomst		Totaal
	Aanwezig	Afwezig	
Interventiegroep			
Controlegroep			

Kans op gebeurtenis in de interventiegroep	
Kans op gebeurtenis in de controlegroep	
Absolute risico reductie (ARR)	
Number needed to treat (NNT)	
Relatieve risico (RR)	
Relatieve risico reductie (RRR)	

CONTINUE UITKOMSTEN (bijvoorbeeld bloeddruk, pijnscore, kwaliteit-van-leven score)

Uitkomst:

Follow-up: weken / maanden / jaar

Groep	Gemiddelde	SD	Aantal (N)
Interventiegroep			
Controlegroep			
Verschil van gemiddelden + 95%-BI			

Vraag 12 en 13. *Toepasbaarheid in de Nederlandse gezondheidszorg.* Beide vragen zijn een belangrijk onderdeel van richtlijnontwikkeling en dienen daarom in de werkgroep bediscussieerd te worden.

Vraag 14. *Conclusie met betrekking tot het artikel en de waarde van de interventie*

Geef hier een globale samenvatting van het eindoordeel over het artikel. Probeer, indien aanwijzingen bestaan voor vertekening van de resultaten, tenminste een inschatting te maken van de richting van de vertekening (overschatting of onderschatting van het effect van de interventie) en zo mogelijk ook over de grootte van de vertekening. Eventuele aanwijzingen voor mogelijke belangenverstreming van de auteurs met belanghebbende opdrachtgevers, kunt u hier ook rapporteren. Ook is het verstandig ingezonden brieven en/of redactionele commentaren op het hier door u beoordeelde onderzoek te raadplegen bij het formuleren van uw conclusie.

Voorbeeld: "Eindoordeel voldoende. Goed opgezet artikel. Door de aard van de interventie (oefentherapie bij lage rugpijn) is blinding van de behandelaar en patiënt vrijwel onmogelijk. Door te vergelijken met een gespreksgroep wordt echter wel goed gecorrigeerd voor aandachtseffecten. Oefentherapie lijkt effectief bij subacute en chronische lage rugpijn".

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

12. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse situatie?
(hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de beschikbare therapeutische faciliteiten)

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

13. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?

(meerdere opties tegelijk mogelijk)

algemene bevolking

eerste lijn

tweede lijn

academische ziekenhuizen

perifere ziekenhuizen

derde lijn

CONCLUSIE

14. Conclusie met betrekking tot het artikel en de waarde van de interventie

APPENDIX:

Formules voor het zelf berekenen van een 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI)

DICHOTOME UITKOMSTEN:

NB : op diverse internetsites zijn voor deze berekeningen ook rekenmachientjes beschikbaar
bijvoorbeeld op <http://minerva.minervation.com/cebm/>

of <http://www.cebm.utoronto.ca/practise/ca/statscal/>

Absolute risicoreductie (ARR):

$$SE[ARR] = \sqrt{ \left[\frac{ab}{(a+b)^3} + \frac{cd}{(c+d)^3} \right]}$$

$$95\%-BI \text{ voor } ARR: ARR \pm 1,96 * SE[ARR]$$

Relatieve Risico (RR) (via natuurlijke log-transformatie):

$$SE[LN(RR)] = \sqrt{ \left[\frac{1}{a} - \frac{1}{(a+b)} + \frac{1}{c} - \frac{1}{(c+d)} \right]}$$

$$95\%-BI \text{ voor } RR: e^{LN(RR) \pm 1,96 * SE[LN(RR)]}$$

CONTINUE UITKOMSTEN:

Vershil van gemiddelden:

$$SD_P = \sqrt{ [(N_I - 1) * SD_{2I} + (N_C - 1) * SD_{2C}] / (N_I + N_C - 2) }$$

95%-BI voor verschil van gemiddelden:

$$\text{Gemiddelde } I - \text{Gemiddelde } C \pm t_{0,975} * SD_P * \sqrt{ [1/N_I + 1/N_C] }$$

I = Interventiegroep; C = Controlegroep; $t_{0,975}$ = benodigde waarde van t-verdeling met $(N_I + N_C - 2)$ vrijheidsgraden (opzoeken in tabel van t-verdelingen)

FORMULIER IV

voor het beoordelen van een

PATIËNT-CONTROLEONDERZOEK

Evidence-Based RichtlijnOntwikkeling

Formulier IV: beoordeling patiënt-controleonderzoek

Dit formulier is bestemd voor het beoordelen van patiënt-controleonderzoek. Patiënt-controleonderzoek wordt uitgevoerd om etiologische vraagstellingen te onderzoeken of bijwerkingen van een bepaalde interventie.

Dit formulier is ontwikkeld door een werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van het Dutch Cochrane Centre, het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, het Nederlands Huisartsen Genootschap, het institute for Medical Technology Assessment, de Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, het College voor Zorgverzekeringen, Zorgonderzoek Nederland (ZonMw) en de Orde van Medisch Specialisten en wordt ondersteund door het Nederlands Paramedisch Instituut, de Vereniging voor Integrale Kankercentra en de Werkgroep Infectieziektenpreventie.

Voor het beoordelen van de kwaliteit van andere typen onderzoek zijn eveneens formulieren ontwikkeld. Deze staan samengevat in onderstaande tabel.

Type onderzoek	Formulier
Dwarsdoorsnedeonderzoek (waarde diagnostische test)	I
Randomised controlled trial (RCT)	II
Cohortonderzoek	III
Patiënt-controleonderzoek	IV
Systematische review van RCT's (therapie en preventie) diagnostisch onderzoek observationeel onderzoek (etiologie/"harm"/prognose)	Va Vb Vc
Economische evaluatie	VI
Richtlijn	AGREE

Instructie beoordeling

- De bruikbaarheid van een publicatie voor een richtlijn wordt in de formulieren op drie facetten beoordeeld: validiteit, toepasbaarheid in de praktijk en toepasbaarheid in de Nederlandse gezondheidszorg
- Daarnaast wordt gevraagd om de belangrijkste kwantitatieve gegevens te extraheren en op een uniforme wijze te presenteren.
- De opmaak van de beoordelingsformulieren maakt het u makkelijk:
 - a) op diverse plaatsen is een beslismoment ingebouwd: indien een publicatie op dat moment niet aan de vereisten van validiteit of toepasbaarheid voldoet hoeft u met de beoordeling niet verder te gaan.
 - b) de criteria en manier van data-extractie worden telkens op de tegenoverliggende pagina kort toegelicht.

Zend opmerkingen of suggesties aangaande dit formulier naar cochrane@amc.uva.nl.

In patiënt-controleonderzoek wordt uitgegaan van de groep patiënten die de uitkomst (bijvoorbeeld een ziekte of een bijwerking van een therapie) reeds ontwikkeld hebben en een controlegroep uit diezelfde populatie, die de uitkomst nog niet ontwikkeld hebben. De blootstelling aan een bepaalde factor (etiologisch, prognostisch of interventie) wordt daarna vergeleken tussen deze 2 groepen door bijvoorbeeld statusonderzoek of interviews. Patiënt-controleonderzoek is met name geschikt voor die uitkomsten die zeldzaam zijn en een lange tijd nodig hebben om zich te ontwikkelen. Dit type onderzoek kost meestal minder tijd en inspanning dan cohortonderzoek.

Vragen 1 en 2. *Beschrijving patiëntgroep en controlegroep.* De patiënt- en controlegroep dienen zodanig gedefinieerd te zijn dat de belangrijkste kenmerken van de groepen beschreven zijn. Let daarbij op vermelding van de setting, tijdsperiode, definitie van uitkomst en de te onderzoeken factor.

Vraag 3. *Selectiebias.* Selectiebias ontstaat wanneer de kans om in de onderzoeksgroep opgenomen te worden voor een blootgestelde patiënt anders is dan voor een niet-blootgestelde patiënt. Hierdoor kunnen belangrijke verschillen ontstaan tussen de te vergelijken onderzoeksgroepen die samenhangen met de uiteindelijke uitkomst van deelnemers. De criteria voor de selectie van de groepen en de oorspronkelijke bronpopulatie dienen duidelijk beschreven te zijn. De onderzoeksgroepen dienen een adequate afspiegeling te vormen van de bronpopulatie. Daarnaast dient de controle groep uit eenzelfde soort populatie afkomstig te zijn.

Vraag 4. *Blootstelling.* De blootstelling dient duidelijk gedefinieerd te zijn en er moet aangeven zijn met welk instrument, wanneer en onder welke omstandigheden de mate van blootstelling is vastgesteld. Daarnaast dient deze blootstelling valide beoordeeld te zijn.

Vraag 5. *Geblindeerde meting van blootstelling.*

De blootstelling dient in beide groepen op dezelfde wijze te zijn vastgesteld, onafhankelijk van de ziektestatus. De blootstelling dient onafhankelijk van de kennis over de uitkomst van deelnemer te worden vastgesteld. Als de blootstelling in beide groepen niet op dezelfde wijze is gemeten ontstaat er ongelijkheid van informatie (informatiebias). Een speciale vorm van informatie bias is "recall bias" als de deelnemers in de patiëntengroep zich (geholpen door de methode van vaststelling) de blootstelling beter herinneren dan de deelnemers in de controlegroep.

Beoordeling van de kwaliteit van een patiënt-controleonderzoek

Naam beoordelaar:..... Datum:.....

Titel:

Auteurs:

Bron:

Beoordeling van de validiteit

Korte beschrijving van de blootstelling of etiologische factor(en):.....

.....

.....

VALIDITEIT

1. Is de patiëntengroep duidelijk en adequaat gedefinieerd? Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2. Is de controlegroep duidelijk en adequaat gedefinieerd? Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3. Kan selectiebias voldoende worden uitgesloten? Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4. Is de blootstelling duidelijk gedefinieerd en is de methode voor beoordeling van blootstelling adequaat?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5. Is de blootstelling blind voor de ziektestatus vastgesteld?

Ja

Nee → is dit van invloed op beoordeling van de blootstelling?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

Vraag 6. *Confounders*. Confounding is een verstoring van een relatie tussen blootstelling en uitkomst door een andere factor die met zowel de uitkomst als de blootstelling (statistisch) geassocieerd is. In observationeel onderzoek zal derhalve vrijwel altijd sprake zijn van een ongelijke verdeling van confounders (prognostische factoren of co-interventies) over de groepen. Klinisch inzicht zal moeten helpen om te beoordelen of alle belangrijke confounders in overweging zijn genomen. Er dient te zijn aangegeven welke confounders er overwogen zijn en hoe daar in de analyse rekening mee is gehouden. (gestratificeerde analyse of multivariate analyse).

Vraag 7. *Algemeen oordeel*. Hier wordt een inschatting gevraagd van de validiteit (Is dit een goed onderzoek?) en toepasbaarheid (Gaat dit onderzoek over mijn PICO?). Let hierbij ook op eventuele fouten in het onderzoek die funest zijn voor de validiteit ervan (*red flags, fatal flaws*). Er zijn geen regels te geven voor welke items positief gescoord moeten worden of hoeveel items tenminste positief gescoord moeten worden. Dit is deels afhankelijk van de "state-of-the-art" met betrekking tot het betreffende onderwerp. Het gaat er hier om het samenvattend oordeel van wat de beoordelaar de werkgroep zou willen mededelen over de bruikbaarheid van het artikel voor de besluitvorming.

Vraag 8. *Resultaten*

Noteer de bestudeerde uitkomst en de eenheid van blootstelling waarvoor het effect berekend is. Noteer ook de confounders waarmee in de analyse rekening is gehouden.

De uitkomsten worden uitgedrukt in een oddsratio (OR). Noteer (zo mogelijk) de voor confounding gecorrigeerde oddsratio met 95%-betrouwbaarheidsinterval.

In het geval van patiënt-controleonderzoek naar bijwerkingen kan er een number needed to harm (NNH) berekend worden voor verschillende achtergrond risico's (kans op de uitkomst in de niet- blootgestelde groep). In de appendix is een tabel opgenomen voor het afleiden van het NNH van oddsratio's voor verschillende achtergrond risico's. (NB: het achtergrondrisico dient uitgedrukt te worden als proportie en niet als percentage!)

6. Zijn de belangrijkste confounders geïdentificeerd en is er adequaat rekening mee gehouden in het ontwerp van het onderzoek of in de analyse?

Ja

Nee

Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

TUSSENOORDEEL

7. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

Voldoende valide en toepasbaar ⇐ ga verder bij 8

Twijfelachtig ⇐ ga verder bij 8

Onvoldoende valide en toepasbaar U kunt stoppen met het invullen van de checklist, tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn (terugkoppelen naar de werkgroep)

RESULTATEN

8. Resultaten

Uitkomst:

Eenheid van blootstelling:

Confounders in de analyse:

Gecorrigeerde oddsratio (OR) per eenheid van blootstelling (95%-betrouwbaarheidsinterval)	
---	--

Achtergrondrisico	Number needed to harm (NNH) (zie tabel in appendix)

Vraag 9 en 10. *Toepasbaarheid in de Nederlandse gezondheidszorg.* Beide vragen zijn een belangrijk onderdeel van richtlijnontwikkeling en dienen daarom in de werkgroep bediscussieerd te worden.

Vraag 11. *Conclusie met betrekking tot het artikel*

Geef hier een globale samenvatting van het eindoordeel over het artikel. Probeer, indien aanwijzingen bestaan voor vertekening van de resultaten, tenminste een inschatting te maken van de richting van de vertekening (overschatting of onderschatting van de bestudeerde associatie) en zo mogelijk ook over de grootte van de vertekening. Eventuele aanwijzingen voor mogelijke belangenverstremming van de auteurs met belanghebbende opdrachtgevers, kunt u hier ook rapporteren. Ook is het verstandig ingezonden brieven en/of redactionele commentaren op het hier door u beoordeelde onderzoek te raadplegen bij het formuleren van uw conclusie.

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

9. Kan het gevonden resultaat vertaald worden op de Nederlandse situatie? Ja
 Nee
 Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

10. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?
(meerdere opties tegelijk mogelijk)

- algemene bevolking
- eerste lijn
- tweede lijn
- academische ziekenhuizen
- perifere ziekenhuizen
- derde lijn

CONCLUSIE

11. *Conclusie met betrekking tot het artikel*

Appendix

"Numbers needed to harm" (NNH) naar achtergrondrisico (= risico op de uitkomst in de niet-blootgestelde groep = "control event rate" = CER) en (gecorrigeerde) oddsratio (OR).

Formule: $NNT = 1 / [CER * OR / (1 - CER) / (1 + CER * OR / (1 - CER)) - CER]$

	OR								
Achtergrondrisico	1,1	1,25	1,5	1,75	2,0	2,25	2,5	3,0	4,0
0,001	10012	4008	2004	1338	1003	802	669	502	335
0,002	5012	2008	1004	670	503	402	336	252	169
0,003	3345	1339	670	447	336	269	224	169	113
0,004	2512	1008	504	336	253	202	169	127	85
0,005	2012	808	404	270	203	162	136	102	69
0,006	1678	672	337	225	169	136	113	85	57
0,007	1440	577	289	193	145	117	97	73	49
0,008	1282	508	254	170	128	102	86	65	44
0,009	1123	450	228	151	114	91	76	58	39
0,01	1012	408	204	138	103	82	69	52	35
0,015	678	272	137	92	69	56	47	35	24
0,02	512	208	104	70	53	42	36	27	19
0,025	412	166	84	56	43	34	29	22	15
0,03	345	139	70	47	36	29	24	19	13
0,04	282	108	54	38	28	22	19	15	10
0,05	212	86	44	30	23	18	16	12	9
0,06	179	72	37	26	19	16	13	10	7
0,07	155	63	32	22	17	14	12	9	7
0,08	137	56	29	20	15	12	11	8	6
0,09	124	50	26	18	14	11	10	8	6
0,10	113	46	24	16	13	10	9	7	5
0,11	104	42	22	15	12	10	8	7	5
0,12	96	40	21	14	11	9	8	6	5
0,13	90	37	19	13	10	9	8	6	5
0,14	85	35	18	13	10	8	7	6	4
0,15	80	33	17	12	10	8	7	6	4
0,16	76	31	17	12	9	8	7	5	4
0,17	73	30	16	11	9	7	6	5	4
0,18	69	29	15	11	8	7	6	5	4
0,19	67	28	15	10	8	7	6	5	4
0,20	64	27	14	10	8	7	6	5	4
0,21	62	26	14	10	8	7	6	5	4
0,22	60	25	13	10	8	6	6	5	4
0,23	58	24	13	9	7	6	6	5	4
0,24	57	24	13	9	7	6	5	5	4
0,25	55	23	12	9	7	6	5	4	4
0,26	54	23	12	9	7	6	5	4	4
0,27	53	22	12	9	7	6	5	4	4
0,28	51	22	12	9	7	6	5	4	4
0,29	50	21	12	8	7	6	5	4	4
0,30	50	21	11	8	7	6	5	4	4

BIJLAGE IX. DISCUSSIE SIEUWKE DE VRIES

Er is nog onduidelijkheid over de exacte pathologie van AA. In de wetenschap wordt er vanuit gegaan dat AA een auto-immuunziekte is (Islam et al., 2015). Die veronderstelling maakt het aannemelijk dat voeding van invloed is op AA, omdat een groot deel van het immuunsysteem zich in de darmen bevindt en de samenstelling van de microbiota in de darmen verandert onder invloed van voeding (Vieira et al., 2014). Echter, wanneer blijkt dat AA geen auto-immuunziekte is, speelt voeding mogelijk geen rol en zou verder onderzoek weinig zinvol zijn. Niettemin laat dit onderzoek zien dat een verlaagd voedingsstofgehalte wellicht invloed heeft op het bestaan van AA, wat de theorie auto-immuunziekte ondersteunt. Naast auto-immuniteit wordt AA geassocieerd met oxidatieve stress, waarbij een toename in vrije radicalen en een afname in (bescherming door) antioxidanten wordt gezien (Rasheeda et al., 2014; Yenin et al., 2015). Oxidatieve stress kan leiden tot celschade en speelt bij verschillende auto-immuunziekten een rol in de pathogenese (Rasheeda et al., 2014). Antioxidanten zijn moleculen die vrije radicalen onschadelijk maken en elimineren. Vitamine A, C en E, selenium en zink zijn antioxidanten die via suppletie door het lichaam kunnen worden verkregen (Teixeira, Mill, Pereira & Molina, 2016). Mogelijk zou een tekort aan deze antioxidanten van invloed kunnen zijn op de pathogenese van AA.

Er zijn overwegend significante verbanden gevonden tussen AA en een verlaagd zinkgehalte, ondanks dat het zinkgehalte van de AA-patiënten geen tekort uitwees (Abdel Fattah et al., 2016; Bhat et al., 2009; Kil et al., 2013). Daarentegen heeft onderzoek van Dastgheib en collega's (2014) aangetoond dat er geen significant verband is tussen deze variabelen (zinkgehalte en AA), wat mogelijk te maken heeft met de kleine populatiegroep (n = 43), omdat bij een kleine steekproef de kans groter is dat uitkomsten niet significant zijn (Dassen et al., 2012). De milde tot matige uitgebreidheid van AA in het onderzoek van Dastgheib en collega's (2014) kan een tweede reden zijn voor insignificantie van de resultaten, aangezien er wellicht een negatieve correlatie bestaat tussen de uitgebreidheid van AA (confounder) en het zinkgehalte, zoals gevonden door Abdel Fattah en collega's (2016). Abdel Fattah en collega's (2016) hebben tevens een negatieve correlatie aangetoond tussen de ziekteduur van AA (confounder) en het zinkgehalte. De negatieve correlaties tussen zinkgehalte en ziekteduur en uitgebreidheid van AA indiceren dat verlaagde zinkgehalten voornamelijk voorkomen bij persisterende AA en dat zinksuppletie waarschijnlijk het grootste effect zal hebben bij een langdurig en uitgebreid ziektebeeld. De case reports (Lux-Battistelli, 2015; Park et al., 2009) verschaffen inzicht in dat vervolgonderzoek naar zinkgluconaat-suppletie waardevol is, omdat er positieve effecten werden waargenomen van zinkgluconaat-suppletie in de vorm van nieuwe haargroei en stijging van het zinkgehalte.

De invloed van confounders, informatiebias en confirmation bias leidt tot een vertekend beeld van de resultaten en maakt de interne validiteit van verschillende geïncorporeerde artikelen twijfelachtig (Dassen et al., 2012). In de onderzoeken van Abdel Fattah en collega's (2016), Cerman en collega's (2014), Mahamid en collega's (2014) en Ramadan en collega's (2013) werd rekening gehouden met confounders, in de andere onderzoeken niet. In alle onderzoeken waren de onderzoekers niet geblindeerd, waardoor informatiebias van invloed kan zijn geweest op de resultaten (Dassen et al., 2012). In het onderzoek van Oh en Son (2012) was het expert panel van dermatologen bij beoordeling van het klinisch beeld wel geblindeerd en werd er een significant verschil aangetoond in het klinisch beeld tussen de interventie- en de controlegroep. Echter bevonden beide groepen zich gemiddeld in punt 3 na de interventie, waardoor informatie over de effect size en de klinische relevantie – ook gezien er geen verschillen waren tussen de groepen in haardichtheid en haardikte – interessant zou zijn, maar niet wordt gegeven (Kuiper et al., 2012). Ook was er geen voormeting gedaan van het klinisch beeld, waardoor geen uitspraak kan worden gedaan of

het verschil er al was voor de interventie of dat de interventie heeft geleid tot het verschil. Dit betekent dat er geen bewijs is dat het verschil het gevolg is van de interventie. Haardichtheid en haardikte werden wel voor en na de interventie gemeten. Dat de voormeting ontbreekt bij de beoordeling van het klinisch beeld duidt wellicht op confirmation bias (Kuiper et al., 2012).

Ook de externe validiteit is niet gewaarborgd in de artikelen (Dassen et al., 2012). Ondanks de ontbrekende informatie over de etniciteit van de patiënten werden de meeste onderzoeken in het Midden-Oosten uitgevoerd. Die populatie is niet representatief voor AA-patiënten met een andere etniciteit. Ook effecten bij muizen (quercetine) (Wikramanayake et al., 2012) kunnen niet worden generaliseerd naar mensen met AA (Dassen et al., 2012).

De metingen werden niet herhaald door dezelfde of een andere onderzoeker, waardoor de kans bestond op toevalfouten en de betrouwbaarheid van de resultaten niet gegarandeerd wordt (Dassen et al., 2012). De discutabele betrouwbaarheid en validiteit van de artikelen maakt dat de betrouwbaarheid en validiteit van dit onderzoeksrapport ook laag is en de wetenschappelijke waarde afneemt (Dassen et al., 2012).

Wat de artikelen niet uitwijzen, is of suppletie van vitamine D en E, zink en quercetine leidt tot haargroei bij AA-patiënten, omdat dat niet (experimenteel) werd onderzocht. Wellicht neemt het lichaam de voedingsstoffen niet goed op waardoor de voedingsstofgehalten niet tot nauwelijks toenemen, zoals bij een aantal participanten na zinkgluconaat-suppletie te zien was (Park et al., 2009). In veel artikelen was sprake van maar één meting of enkel een voor- en nameting van het voedingsstofgehalte. Daardoor kwam niet naar voren wat de invloed van het voedingsstofgehalte op het verloop van AA is gedurende de tijd. Wel geeft deze methode informatie over mogelijke relaties tussen AA en een verlaagd voedingsstofgehalte.

Dit onderzoek bevat een aantal sterke en zwakke punten. Allereerst is het vernieuwend, omdat er voor zover bekend voor het eerst een overzicht wordt geschetst van de bestaande literatuur omtrent een verband tussen voedingsstoffen en AA. Daarnaast was de benadering van het onderwerp breed, met een zeer uitgebreide literatuursearch en veel verschillende zoektermen, waarbij 'alopecia areata' continu met andere zoektermen werd gecombineerd. De kans dat er informatie omtrent het onderwerp gemist werd, wordt hierdoor klein geacht. Daarentegen is er geen rekening gehouden met het feit dat hoewel alopecia universalis en alopecia totalis vormen van AA zijn, deze soms als aparte vormen van alopecia worden beschouwd, waardoor wellicht artikelen zijn gemist doordat ze niet naar voren kwamen met de zoekterm 'alopecia areata'. Tevens is de literatuursearch op twee databanken uitgevoerd, vanwege de complexe, zeer omvangrijke zoekstrategie, waardoor mogelijk artikelen betreffende de onderzoeksvraag zijn gemist die alleen in andere databanken voorkomen. Ook bleek al snel dat er weinig bewijs omtrent het onderwerp beschikbaar is en dat de artikelen gemiddeld een lage level of evidence hebben, variërend van een matige tot een zeer lage bewijskracht. Dit maakt dat de wetenschappelijke waarde van de resultaten en daarmee ook van dit onderzoek daalt en als opzet voor verder onderzoek dient te worden beschouwd (Dassen et al., 2012). De CBO-formulieren waarmee de artikelen zijn beoordeeld hebben een aantal tekortkomingen. Allereerst is er geen CBO-formulier voor case reports, CCT's en dierenstudies, waardoor deze studies met een ander CBO-beoordelingsformulier werden beoordeeld. Dat de designs niet correspondeerden met de beoordelingsformulieren, heeft wellicht geleid tot een onterechte lagere waardering. Daarnaast waren de vragen niet specifiek, waardoor ruimte ontstond voor interpretatie, hetgeen de beoordeling subjectief en minder betrouwbaar maakte (Dassen et al., 2012). Ook was een positieve score van de artikelen wenselijk voor het onderzoek en vielen bepaalde scores mogelijk te positief uit, wat duidt op confirmation bias (Kuiper et al., 2012). Tot slot is er geen goede begripsafbakening gevonden voor het totaal van wat onderzocht werd. De onderzoekers zijn in de veronderstelling dat de begrippen voedingsstoffen en verlaagde voedingsstofgehalten het onderwerp niet juist representeren, maar een betere definiëring die omvat wat werd onderzocht, is voornamelijk niet gevonden.

BIJLAGE X. DISCUSSIE JULIETTE BOSCH

Er wordt in dit onderzoeksrapport verondersteld dat alopecia areata (AA) een auto-immuunziekte is, omdat dit in de literatuur zo beschreven wordt. De reden hiervan is dat bij AA T-celgemedeerde immuunreacties gezien worden en AA vaak in combinatie met andere auto-immuunziekten gezien wordt (Islam et al., 2015; Rasheeda et al., 2014; Yenin et al., 2015). Echter is de exacte oorzaak van AA niet bekend of met zekerheid vastgesteld. AA wordt, naast auto-immuunziekten, tevens in verband gebracht met oxidatieve stress. Hierbij is er een toename van vrije radicalen en een afname in antioxidanten, welke zorgen voor bescherming tegen de vrije radicalen (Rasheeda et al., 2014; Yenin et al., 2015). Voorbeelden van deze antioxidanten zijn vitamine A, C, E, selenium en zink. Het feit dat sommige van deze stoffen naar voren komen in de geïncorporeerde artikelen, zou kunnen betekenen dat een tekort of lager gehalte hiervan verband zou kunnen houden met het ontstaan van AA.

De meeste verbanden die worden gezien in de studies zeggen niets over de causaliteit, wat onduidelijk maakt of AA veroorzaakt wordt door een lager voedingsstofgehalte of andersom. Hierdoor kan niet gesteld worden dat bij aanvullen door middel van supplementie van een bepaalde voedingsstof de AA kan worden verminderd. Tevens is er geen literatuur gevonden over de aanvulling van voedingsstofgehalten om AA te verbeteren, dus kan hier niets met zekerheid over gezegd worden. In het geval dat het wel zo zou zijn dat een aanvulling van een voedingsstof een positief effect zou hebben op AA, is nog steeds onduidelijk of het lichaam de voedingsstoffen goed opneemt. Als dit niet het geval blijkt te zijn, zal aanvulling van voedingsstoffen geen invloed hebben op AA.

Wanneer het de inhoud van de artikelen betreft, zijn veel verschillen te vinden in onderzoeksdesigns onderling. Zo worden in sommige studies de duur van het onderzoek, ziekteperiode van de participanten, periode van onderzoek, afkomst van participanten, confounders, bias of etniciteiten beschreven, terwijl dit in andere artikelen niet is gedaan. Ditzelfde geldt voor de onafhankelijke variabelen, uitkomstmaten, statistische toetsen en correlatiecoëfficiënten. Wanneer deze wel beschreven worden, is hier een grote diversiteit in te zien. In de meeste studies worden de uitkomstmaten niet of onduidelijk benoemd, waardoor het niet bekend is wat voor waarde de auteurs toekennen aan de gevonden uitkomsten. Ook zijn de onderzoeken gedaan bij participanten met verschillende etniciteiten, waaronder geen Nederlandse, waardoor niet geconcludeerd kan worden of de uitkomsten van de geïncorporeerde studies ook gelden voor de Nederlandse patiëntengroep met AA. Dit maakt de externe validiteit twijfelachtig (Dassen et al., 2012). Tevens zijn verschillende vormen van ruis aanwezig in de artikelen. Zo werd in de studie van Oh & Son (2012) het onderzoek gedaan door onderzoekers die, vanwege de organisatie van waaruit het onderzoek plaatsvond, er wellicht baat bij hadden een positieve uitkomst aan te kunnen tonen van de werking van Koreaanse rode Ginseng als effect op AA. De interventiegroep kwam beduidend positiever uit het onderzoek dan de controlegroep. Mogelijk is hierbij sprake van confirmation bias, als de onderzoekers een positief resultaat hoopten aan te tonen (Kuiper et al., 2012). Daarnaast wordt in verschillende studies (Bhat et al., 2009; Dastgheib et al., 2014; Ertugrul et al., 2013; Kil et al., 2013; Lux-Battistelli, 2012; Oh & Son, 2012; Park et al., 2009; Wikramanayake et al., 2012) geen uitsluiting gegeven over het bestaan van mogelijke confounders die het onderzoek hebben kunnen beïnvloeden. Concrete beschrijving van factoren van invloed zijn niet of onduidelijk aanwezig. Verder is in alle onderzoeken, met uitzondering van de studie van Oh & Son (2012), geen blinding beschreven, waardoor de onderzoekers en/of beoordelaars mogelijk niet objectief waren in het beoordelen van de verkregen data. Deze onderzoeken hebben hierdoor een risico op het

bevatten van informatiebias (Dassen et al., 2012). Dit samengenomen maakt dat ook de interne validiteit niet helemaal zeker is.

Een aantal zwakke punten uit dit onderzoek zijn dat in de zoekstrategie enkel is gezocht op AA, terwijl hier meerdere vormen van bestaan. Dit kan ervoor gezorgd hebben dat er aan informatie over andere vormen van alopecia areata voorbij is gegaan. Tevens zijn enkel twee databanken gebruikt, namelijk Pubmed en Cochrane. Vanwege de zeer uitgebreide zoekstring zijn deze twee databanken de bronnen geweest waaruit literatuur is geput. Echter als meerdere databanken geraadpleegd zouden worden, zou wellicht meer informatie gevonden zijn van betere methodologische kwaliteit of zou eventueel nieuwe informatie gevonden zijn die nu in eerder gevonden artikelen nog niet naar voren is gekomen. Daarnaast zijn voor een groot deel van de gebruikte onderzoeksdesigns geen officiële CBO-formulieren, waardoor met behulp van eigen argumentatie besloten is welk beoordelingsformulier het best bij welk design past. Bij patiënt-controleonderzoeken en case reports is gekozen voor het CBO-formulier voor patiënt-controleonderzoek en bij CCT's en RCT's is gekozen voor het CBO-formulier voor RCT's. Dit zorgt er echter voor dat tijdens de beoordeling niet alle vragen van toepassing zijn op het desbetreffende artikel, wat de uitkomst zowel negatief als positief kan beïnvloeden (Dassen et al., 2012). Tevens zijn de beslissingen bij het beoordelen van de artikelen met de CBO-beoordelingsformulieren niet volledig consequent genomen. De antwoordkeuzes in het formulier bestaan uit 'ja', 'nee' en 'te weinig informatie'. Op het moment dat iets niet beschreven staat in een artikel, is dit soms met 'nee' beantwoord en soms met 'te weinig informatie'. Anderzijds is bij de muizenstudie van Wikramanayake en collega's (2012) er vanuit gegaan dat geen selectiebias plaats heeft gevonden omdat het dieren betreft, terwijl dit niet letterlijk beschreven staat in het onderzoek. Ook zijn geen duidelijke grenswaarden aangegeven bij de CBO-beoordelingslijsten vanaf welke score een beoordeling positief of negatief geïnterpreteerd moet worden voor een artikel. Dit maakt dat de uitkomst van de ingevulde CBO-beoordelingsformulieren niet waterdicht is (Dassen et al., 2012). Hier is in het onderzoek een eigen regeling voor gemaakt met een puntentelling, waardoor zoveel mogelijk consequentie in de uitkomsten van de beoordelingen zit. Ook hebben de geïnccludeerde artikelen gemeen dat ze vrijwel allemaal van slechte methodologische kwaliteit zijn. De onderzoeksdesigns staan laag in de piramide van Offringa en collega's (2008) en de beoordeling met de CBO-beoordelingsformulieren varieert van 'matig' tot 'zeer laag'. Dit samengenomen maakt de totale level of evidence van de artikelen twijfelachtig en zorgt ervoor dat de kwaliteit van dit onderzoek lager wordt (Dassen et al., 2012). Tevens is het aantal artikelen wat reeds geschreven is over het onderwerp klein, wat de keuzeruimte voor het in- en excluseren van artikelen gelimiteerd maakt. Hierdoor is dit onderzoek gebaseerd op artikelen met een lage level of evidence. Verder komt in meerdere artikelen naar voren dat enkel een eenmalige meting is gedaan van de waarden. Hiermee kan een momentopname gemaakt worden van hoe die er op dat moment uitzien, maar het verdere beloop van AA wordt hiermee niet gemeten. Desondanks is dit onderzoek een goede eerste aanzet voor nader onderzoek omtrent dit onderwerp. Daarmee kan meer verdieping verkregen worden en mogelijk een juiste definitie gevonden worden wat het onderwerp omhelst, voor hetgeen in dit onderzoek beschreven wordt als 'voedingsstof/voedingsstofgehalte'.

Een aantal sterke punten uit dit onderzoek zijn dat deze studie vernieuwend is, aangezien nog geen eerder onderzoek gedaan is naar de relatie tussen voedingsstoffen/voedingsstofgehalten en AA voor zover bekend. Daarnaast zijn in de zoekstring alle voedingsstoffen in combinatie met AA opgenomen, wat de kans klein maakt dat er informatie gemist is in de twee geraadpleegde databanken. Verder zijn de afzonderlijke beoordeling van de onderzoekers van ieder geïnccludeerd artikel. Dit pleit voor de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van dit onderzoek.