

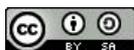
Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
des Universitätsklinikums Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Goebeler

**Retrospektive Evaluation der intravenösen Dexamethason- bzw.  
Methylprednisolon-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Christine Rehlinghaus  
aus Düsseldorf, Nordrhein-Westfalen

Würzburg, Juli 2023



**Referent:** Prof. Dr. med. Henning Hamm

**Korreferent:** PD Dr. med. Henner Morbach

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 17.05.24

**Die Promovendin ist Ärztin.**

Ich widme diese Dissertation meiner Mutter Gabriele.

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1 Einleitung</b>	
1.1. Definition und Epidemiologie	1
1.2. Ätiopathogenese	1
1.3. Klinik	4
1.3.1. Ausprägungsmuster	4
1.3.2. Nagelbeteiligung	4
1.3.3. Atopie	5
1.3.4. Assoziierte Autoimmunerkrankungen	5
1.4. Diagnostik	6
1.5. Therapie	6
1.5.1. Kortikosteroide	7
1.5.1.1. Topische Kortikosteroide	7
1.5.1.2. Intraläsionale Kortikosteroide	8
1.5.1.3. Systemische Kortikosteroide	9
1.5.1.3.1. Orale Kortikosteroide	9
1.5.1.3.2. Intravenöse Kortikosteroid-Pulstherapie	11
1.5.1.3.3. Nebenwirkungen	12
1.5.2. Topische Immuntherapie	12
1.5.3. Immunsuppressiva	14
1.5.4. JAK-Inhibitoren	15
1.5.5. Weitere Therapieoptionen	17
1.5.5.1. Dithranol	17
1.5.5.2. Minoxidil	17
1.5.5.3. Phototherapie	18
1.5.5.4. Zink	18
1.6. Psychotherapie und Selbsthilfeorganisationen	18
1.7. Prognose	20
1.8. Fragestellung	20

## **2 Material und Methoden**

2.1.	Patientenkollektiv	22
2.2.	Kriterien der retrospektiven Untersuchung	22
2.3.	Anamnese	23
2.4.	Befunde	24
2.5.	Fotokartei	25
2.6.	Behandlungsindikationen und Therapiestandards der Haut- und Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg	25
2.7.	Beurteilung des Therapieerfolgs	26
2.8.	Datenauswertung	26
2.9.	Literaturrecherche	27

## **3 Ergebnisse**

3.1.	Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs	28
3.1.1.	Geschlechterverteilung	28
3.1.2.	Erste und frühere Episoden	28
3.1.3.	Aktuelle Epsiode	28
3.1.4.	Typ der Alopecia areata	28
3.1.5.	Ausdehnung der Alopecia areata (SALT-Score)	29
3.1.6.	Alopezie der Körperbehaarung und Nagelbeteiligung	31
3.1.7.	Komorbiditäten in der Eigen- und Familienanamnese	31
3.1.7.1.	Assoziation mit Atopie	31
3.1.7.2.	Assoziation mit Schilddrüsenerkrankungen	31
3.1.8.	Alopecia areata in der Familienanamnese	32
3.1.9.	Andere Autoimmunerkrankungen	32
3.2.	Vorthapien	34
3.3.	Pulstherapie	34
3.4.	Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzucker	34
3.5.	Evaluation des Therapieerfolgs	35

3.6.	Nebenwirkungen der Kortikosteroid-Pulstherapie	40
3.7.	Responder versus Nonresponder	42
3.7.1.	Demographische und klinische Daten von Respondern und Nonresponder	42
3.7.1.1.	Aktuelle Episode	42
3.7.1.2.	Nagelbeteiligung	42
3.7.2.	Komorbiditäten in der Eigen- und Familienanamnese	43
3.7.2.1.	Assoziation mit Atopie	43
3.7.2.2.	Assoziation mit Schilddrüsenerkrankungen	43
3.7.2.3.	Andere Autoimmunerkrankungen	43
3.7.2.4.	Alopecia areata in der Familienanamnese	43
3.7.3.	Fazit	44
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	
4.1.	Effektivität	55
4.2.	Pulstherapie kombiniert mit anderen Therapien	56
4.3.	Pulstherapie bei Kindern	56
4.4.	Einflussfaktoren für das Ansprechen auf eine Kortikosteroid-Pulstherapie	57
4.4.1.	Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs	58
4.4.1.1.	Geschlechterverteilung	58
4.4.1.2.	Alter bei Erstmanifestation	58
4.4.1.3.	Bestanddauer der Erkrankung	59
4.4.1.4.	Typ der Alopecia areata	60
4.4.1.5.	Nagelbeteiligung	62
4.4.1.6.	Assoziation mit Atopie	62
4.4.1.7.	Assoziation mit Schilddrüsenerkrankungen	64
4.4.1.8.	Assoziation mit Autoimmunerkrankungen	65
4.4.1.9.	Alopecia areata in der Familie	66
4.5.	Nebenwirkungen	66

4.6.	Schlussfolgerungen	67
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>I</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	
<b>II</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	
<b>III</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	
<b>IV</b>	<b>Danksagung</b>	

## **1 Einleitung**

### **1.1. Definition und Epidemiologie**

Das Krankheitsbild der Alopecia areata (AA) ist seit über 2000 Jahren bekannt [1]. Es wurde zum ersten Mal durch Aulus Cornelius Celsus (ca. 30 v.Chr.), einen der wichtigsten Medizinschriftsteller im Römischen Reich, in seiner medizinischen Enzyklopädie beschrieben. Der Begriff der AA wurde 1706 durch den französischen Dermatologen Sauvages geprägt [1, 2]. Die AA gehört in den Formenkreis der nicht-vernarbenden Alopezien und stellt sich klinisch typischerweise als kreisrunder Haarausfall dar. Sie breitet sich zentrifugal aus, ggf. auch konfluierend, ist klinisch nicht entzündlich und erscheint meist als hautfarbene Kahlstellen [3-5]. Neben dem Kopfhaar kann die AA auch Haarfollikel des übrigen Integuments befallen und ist charakterisiert durch Haarverlust zumeist ohne klinische Entzündungszeichen [3, 4, 6-8]. An einer AA leiden 0,7-3% aller Patienten, die einen Dermatologen aufsuchen [2, 8-10]. Ca. 5-7 Mio. US-Bürger und 1,5 Mio. in Deutschland lebende Menschen sollen betroffen sein [7, 9, 11, 12]. Die AA hat eine weltweite Prävalenz von 0,1-0,2% und das Lebenszeitrisiko beträgt etwa 2% [2, 4, 7, 9, 10, 13, 14]. Weltweite Studien schätzen eine Inzidenz der AA zwischen 0,6% und 3,8% [10, 15]. Es besteht keine eindeutige Geschlechtspräferenz [3, 6, 8]. Der Beginn einer AA liegt bei 70-80% der Betroffenen vor dem vierzigsten Lebensjahr und fast die Hälfte der Patienten (48%) erkrankt bereits in der ersten und zweiten Lebensdekade [7, 16, 17]. Bei Kindern beträgt das mittlere Erkrankungsalter 10 Jahre [18].

### **1.2. Ätiopathogenese**

Die AA ist eine Autoimmunerkrankung des Anagenhaarfollikels. Histologisch ist sie gekennzeichnet durch peribulbäre lymphozytäre Entzündungsinfiltrate, die sich bienenschwarmartig um den Haarfollikel herum befinden [19-21]. Die bisherigen Erkenntnisse der Ätiopathogenese stützen sich im Wesentlichen auf immunhistochemische Analysen von Probebiopsien betroffener Patienten, genomweiten Assoziationsstudien sowie murinen Tiermodellen (C3H/HeJ Maus und Dundee Experimental Bald Rat, DEBR) [22, 23].

Der Haarfollikel stellt ein hochspezialisiertes, nur bedingt regenerationsfähiges Gewebe dar und ist somit für äußerliche Einflüsse, wie beispielsweise virale oder bakterielle Infektionen, sehr empfindlich. Deshalb besitzt er, ähnlich der Plazenta und dem Auge, ein immunsuppressives Mikromilieu, das dafür sorgt, dass in der unmittelbaren Umgebung des Haarfollikels Immunreaktionen i.d.R. sehr abgeschwächt ablaufen oder aber so verändert werden, dass das Haarorgan nicht geschädigt wird [7, 24-27]. Das humane Leukozytenantigen-System (HLA-System) umfasst Gene, die menschliche Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) -Proteine kodieren, die für die Regulation des menschlichen Immunsystems verantwortlich sind [28]. So wurden spezifische Allele, wie z.B. DQB1\*03 und DRB1\*1104, als Marker für eine Suszeptibilität zur AA beschrieben [29-33]. Im Speziellen konnten die HLA-Allele DRB1\*1104 (HLA-DR11) und DQB1\*0301 (HLA-DQ7) mit einer AA totalis/universalis in Verbindung gebracht werden [30]. Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass der Krankheitsbeginn und die Krankheitsprogredienz der AA mit spezifischen HLA-Klasse-II-Allelen verknüpft sein könnten [31, 32, 34]. Besonders wichtig zur Aufrechterhaltung des immunologisch areaktiven Mikromilieus des Anagenhaarfollikels ist die fehlende bzw. sehr niedrige Expression von MHC-Molekülen der Klasse I in der proximalen äußeren Wurzelscheide und in den Matrixzellen [24]. Patienten mit AA weisen nicht nur eine pathologisch erhöhte Expression von MHC-Klasse-I auf, sondern auch von MHC-Klasse-II-Molekülen im Haarfollikel-epithel, was eine erhöhte (Auto-)Antigenpräsentation nahelegt [7, 27]. Bei Patienten mit AA wurde in läsionalen Kopfhautbiopsien festgestellt, dass sich das entzündliche peribulbäre Infiltrat zu 60-80% aus CD4+ T-Zellen und zu 20-40% aus CD8+ T-Zellen und NK-Zellen zusammensetzt [35]. In läsionaler Haut exprimieren infiltrierende CD56+ NK-Zellen und CD8+ T-Zellen den Rezeptor NKG2D (natural-killer group 2, member D). Über die Interaktion mit seinem Liganden MICA (MHC class I chain-related gene A) vermittelt NKG2D das kostimulatorische Signal, das für die Aktivierung und Proliferation der Rezeptor-tragenden NK- und CD8+ T-Zellen essentiell ist. Da im Krankheitsgeschehen der AA die proximale äußere Wurzelscheide MICA exprimiert, binden und attackieren infiltrierende NKG2D+ NK- und autoreaktive NKG2D+ CD8+ T-Zellen MICA-positive Haarfollikel, was den Haarverlust bewirkt [5, 35].

Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), das Marker-Th1-Zytokin, scheint in der Ätiopathogenese der AA eine besondere Rolle zu spielen, da es in AA-Läsionen überexprimiert wird und durch Hochregulation von MHC-Klasse-I-Molekülen den Kollaps des Haarfollikel-immunprivilegs einleiten kann [36]. Der IFN- $\gamma$ -Signalweg ist ein aktueller Ansatzpunkt bei der Therapie der AA mit JAK-Inhibitoren (Janus family of non-receptor protein tyrosine kinase) [36]. Xing et al. untersuchten die Expression und Funktion von NKG2D+ T-Zellen im AA-Mausmodell und verglichen Genomtranskriptionsprofile von erkrankter muriner Haut mit denen von AA-Patienten [36-38]. Im C3H/HeJ-Modell entwickeln Mäuse typischerweise eine oder mehrere Kahlstellen bis hin zur universellen Alopezie, was der menschlichen Erkrankung sehr nahe kommt [39]. Durch den eleganten Vergleich der Genexpressionsprofile konnte ein identisches Muster an pathogenetisch bedeutsamen Zytokinen, die eine gemeinsame intrazelluläre gamma-Kette tragen, im Speziellen IL-2, IL-7, IL-15, IL-21 und IFN- $\gamma$ , identifiziert werden, was den Therapieansatz zur Inhibition der Januskinasen, wichtige intrazelluläre Vermittler o.g. Zytokine, weiter stützt [40].

Im Jahr 2010 ermittelten Petukhova et al. in einer genomweiten Assoziationsstudie 139 Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs, single nucleotide polymorphisms), die mit einer AA assoziiert sind [22, 41]. Diese fanden sich interessanterweise mehrheitlich in 8 Genomregionen, die Gene für Entzündungsvorgänge und Immunmodulation (z.B. HLA-Moleküle und Zytokine) kodieren [22, 41]. Die gefundenen SNPs betrafen insbesondere Gene, welche die Aktivierung und Proliferation von regulatorischen T-Zellen kontrollieren: Chromosom 2q33.2 mit dem zytotoxischen T-Lymphozyten-assoziierten Antigen 4 (CTLA-4), Chromosom 4q27 mit IL-2 und IL-21, Chromosom 6p21.32 mit HLA, Chromosom 6q25.1 mit ULBP-Genen (Cytomegalievirus UL16-bindendes Protein), Chromosom 10p15.1 mit IL-2RA (hochaffiner IL-2-Rezeptor, CD25) und Chromosom 12q13 mit Eos (Ikarus family zinc finger-4, IKZF4) und ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase, erbB-3) [22, 41, 42]. Es zeigte sich, dass einige molekulare Targets, z.B. IL-2, IL-21 und IL2-Rezeptor, bei an AA erkrankten Mäusen und Menschen übereinstimmen [37, 38]. Mehrere Studien zur Pathogenese der AA führen an, dass ein möglicher Ausgangspunkt der Autoimmunkrankheit die Anagenhaarfollikel im Stadium der

Melanogenese sind, da autoreaktive CD8+ T-Zellen eine Reaktivität gegen Melanogenese-assoziierte Peptide bei AA aufweisen [43-45].

### **1.3. Klinik**

#### **1.3.1. Ausprägungsmuster**

Die AA manifestiert sich typischerweise mit rundlichen, symptomlosen, nicht vernarbenden, haarlosen Arealen [1, 4, 11, 46]. Bei bis zu 75% der Patienten treten die Läsionen akut in Ein- oder Mehrzahl auf (AA partialis, AAP). Gelegentlich ist auch ein diffuses Muster mit relativ gleichmäßiger Abnahme der Haardichte festzustellen (AA diffusa, AAD) [1, 4, 7, 11, 47-50]. Ebenfalls seltener ist die Ophiasis, eine bandförmige Alopezie von okzipital bis nach temporal beidseits ziehend, vorzufinden [51]. Die AA manifestiert sich am häufigsten am behaarten Kopf (Kapillitium), andere haartragende Regionen des Körpers können zusätzlich oder ausschließlich betroffen sein [1, 46, 48, 52]. Bei 10-20% der Patienten tritt ein kompletter Verlust des Kopfhaares (AA totalis, AAT) auf. Bei Verlust aller Körperhaare spricht man von einer AA universalis (AAU) [50, 51]. Von einer AAT/AAU sind 5-10% der AA-Patienten betroffen [50]. Die Erkrankung betrifft Erwachsene und Kinder [11]. Bei Erwachsenen liegt das Risiko für eine AAT um die 25%, wenn sich eine AA vor der Pubertät entwickelt, bei 50% [50, 53, 54]. Während bei den meisten Patienten mit partieller AA innerhalb von 6-12 Monaten ein spontanes Haarwiederwachstum eintritt, droht einigen Patienten ein chronischer Verlauf mit sich abwechselnden neuen und spontan abheilenden, alten Läsionen oder ein Voranschreiten bis hin zur AAT/AAU [55].

#### **1.3.2. Nagelbeteiligung**

Laut gegenwärtiger Literatur liegt eine Nagelbeteiligung bei 7-60% der AA-Patienten vor [10, 46, 56]. Die große Schwankungsbreite mag darin liegen, dass über Nagelveränderungen seitens des Patienten eher selten spontan berichtet wird und daher darauf gezielt bei der körperlichen Untersuchung geachtet werden muss. Bei ca. 30% der Erwachsenen und bei ca. 50% der Kinder können die Nägel in Form von

Grübchen (>30%), Trachyonychie (>10%, Sandpapiernägel), roten Lunulae (auch punktförmig) oder einer Leukonychia punctata (weiße Flecken) beteiligt sein [1, 46, 50, 57-59]. Das Ausmaß korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung [2, 10, 11, 56].

### **1.3.3. Atopie**

AA ist in bis zu 38,2% der Fälle mit Atopie assoziiert, was der doppelten allgemeinen Prävalenz entspricht [2, 53, 60, 61]. Sie kann sich klinisch als atopisches Ekzem, Rhinoconjunctivitis allergica und/oder allergisches Asthma bronchiale manifestieren [56, 62-65]. Eine AA hat sich bei bestehendem atopischem Ekzem als prognostisch ungünstigen Faktor erwiesen [66]. Ein erhöhtes Risiko, eine ausgeprägte Verlaufsform der AA zu entwickeln, besteht bei Patienten mit Atopie und weiteren Autoimmunerkrankungen [56, 62]. Atopiker erkranken früher und schwerer an einer AA.

### **1.3.4. Assoziierte Autoimmunerkrankungen**

Die AA ist mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen verbunden [7, 67]. Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass auch Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte Risikofaktoren für die Entwicklung einer AA sein können [10, 18, 56, 58, 68]. In einer landesweiten auf der Bevölkerung basierenden Studie mit 4334 AA-Patienten, die von 1996 bis 2008 aus der nationalen Krankenversicherungsdatenbank in Taiwan identifiziert wurden, hatten AA-Patienten tendenziell ein signifikant höheres Risiko für Vitiligo, Lupus erythematodes, atopische Dermatitis, Schilddrüsenerkrankungen und allergische Rhinitis [69]. Verschiedene Untersuchungen bestärken dieses Ergebnis und zeigen ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenerkrankungen, Vitiligo und perniziöser Anämie bei AA-Patienten [10, 18, 58]. Gilhar et al postulieren, dass AA-Patienten in 8-28% der Fälle von einer Hashimoto-Thyreoiditis, in 4% der Fälle von einer Vitiligo und in 0,6% der Fälle von einem Lupus erythematodes begleitet werden [7]. Häufige komorbide Autoimmunerkrankungen, die Huang et al. beobachteten, waren Schilddrüsenerkrankungen (14,6%), Diabetes mellitus (11,1%), systemischer Lupus erythematodes (4,3%), rheumatoide Arthritis (3,9%) und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (2%) [61].

#### **1.4. Diagnostik**

Eine AA wird in der Regel klinisch diagnostiziert. Bei unklarer Diagnose sind der dermatoskopische Nachweis von „Yellow Dots“ (mit Talg und Keratin gefüllte, dilatierte Infundibula), „Black Dots“ (abgebrochene Haarschäfte) und Ausrufezeichenhaare wegweisend [70]. Bei einer AA diffusa und anderen diagnostisch unklaren Fällen ist eine Kopfhautbiopsie zur histologischen Untersuchung hilfreich. Eine starke Krankheitsaktivität lässt sich durch eine erhöhte Epilierbarkeit der Haare mit Hilfe des Haarzugtests im Randbereich der Läsionen feststellen. Der Schweregrad der AA kann durch den SALT-Score (Severity of Alopecia Tool Score), entwickelt durch die „National Alopecia Areata Foundation“, erhoben werden. Der SALT-Score ermöglicht die quantitative Auswertung des Kopfhhaarverlustes [71]. Bei Diagnosestellung sollte serologisch eine Hashimoto-Thyreoiditis durch Bestimmung der Schilddrüsen-Parameter (freies T3 und T4, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Schilddrüsen-Autoantikörper) sowie eine perniziöse Anämie mit Hilfe eines Blutbildes ausgeschlossen werden [72]. Nachgeordnet sollte an Laboruntersuchungen auch IgE (bei Erhöhung Hinweis auf eine atopische Diathese), Parietalzell- und antinukleäre Antikörper, Vitamin B12, Vitamin D3, Ferritin und Zink bestimmt werden, um begleitende Pathologien zu erfassen [73].

Verschiedene Haarerkrankungen können differentialdiagnostisch eine AA imitieren [72]. Hierzu zählen die oberflächliche Tinea capitis, die Trichotillomanie, die androgenetische Alopezie, das Telogeneffluvium, die Druck- und Traktionsalopezie, die Alopezie bei Syphilis und die kongenitale trianguläre Alopezie [1, 74, 75].

#### **1.5. Therapie**

Trotz der Häufigkeit der Erkrankung existiert keine deutsche Leitlinie zur Therapie der AA [73]. Bei der Vielzahl der Therapiemöglichkeiten sollten sich die behandelnden Ärzte und Patienten stets bewusst sein, dass bislang keine verlässliche und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapieform existiert. Vor diesem Hintergrund ist es besonders wichtig, dass bei aufwändigen und nebenwirkungsträchtigen Therapien diejenigen bevorzugt werden, deren Wirksamkeit durch prospektive placebokontrollierte Studien

belegt wurden. Zu beachten ist ebenfalls, dass innerhalb von einem Jahr die Häufigkeit von Spontanremissionen mit 34-50% angegeben wird [74, 76]. Die aktuellen Therapieoptionen beinhalten topische, intraläsionale und systemische Medikamente bzw. Verfahren (Tabelle 1) [77]. Ziel der AA-Therapie ist das Erreichen eines vollständigen oder zumindest kosmetisch akzeptablen Haarwiederwachstums [78].

**Tabelle 1. Behandlungsoptionen bei Alopecia areata**

- Kortikosteroide (topisch, intraläsional, systemisch\*)
- Topische Immuntherapie (Diphenylcyclopropenon (DCP), Quadratsäuredibutylester (SADBE))
- Immunsuppressiva (Methotrexat, Cyclosporin\*)
- JAK-Inhibitoren (Baricitinib\*, Ruxolitinib, Tofacitinib)
- Dithranol
- Minoxidil\*
- Phototherapie (Schmalband-UVB, Psoralen plus UVA (PUVA))
- Lasertherapie (Excimer-Laser, Photothermolyse-Laser)
- Orale Zinksalze

\*Medikamente, für die randomisierte kontrollierte Studien in der Behandlung einer AA publiziert worden sind [79].

### **1.5.1. Kortikosteroide**

Kortikosteroide werden aufgrund ihrer antiinflammatorischen Wirkung häufig in der Therapie der AA angewendet.

#### **1.5.1.1. Topische Kortikosteroide**

Zu Beginn einer Therapie werden oft topische Kortikosteroide aufgetragen, z.B. bei einzelnen Herden oder unterstützend bei bereits spontan einsetzendem Haarwiederwachstum [80-84]. Trotz der begrenzten Wirksamkeit von topisch auf das Kapillitium applizierten Kortikosteroiden in Creme-/Schaumform oder bevorzugt in

Lösung werden sie aufgrund der einfachen Handhabung sehr oft angewendet [81-83]. Auf der Kopfhaut kann ein starkes topisches Kortikosteroid täglich für 6-12 Wochen und maximal 6 Monate aufgetragen werden [80]. Mit systemischen Wirkspiegeln ist i.d.R. bei mittelstark wirksamen Kortikosteroiden bei Kindern und stark wirksamen Kortikosteroiden bei Erwachsenen nicht zu rechnen [76]. 0,2% Fluocinolonacetonid, 0,1% Betamethasonvalerat, 0,05% Betamethasondipropionat, 0,1% Halcinonid und 0,05% Clobetasolpropionat werden nicht-Placebo-kontrollierte Erfolgsraten von 28,5-61% angegeben [81]. Am häufigsten wird 0,05% Clobetasolpropionat appliziert. Ucak et al. führten eine topische Monotherapie mit 0,05% Clobetasolpropionat bei 30 AA-Patienten durch und sahen bei 47% der AA-Patienten nach dreimonatiger Behandlung ein akzeptables Haarwiederwachstum ( $\geq 50\%$  der Kopfhautoberfläche) [84]. Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Tosti et al. mit 0,05% Clobetasolpropionat bei Patienten mit moderater bis schwerer AA zeigte bei 47% der AA-Patienten nach dreimonatiger Therapie über 25% Haarwiederwachstum und bei 25% der AA-Patienten über 50% Haarwiederwachstum [85]. Diese Ergebnisse zeigen aber keine statistische Signifikanz im Vergleich zu einem Placebo [86]. Steroid-induzierte Follikulitiden, Entzündungen des oberen Anteils der Haarbälge, sind eine häufige Nebenwirkung. Bei einer zeitlich begrenzten, einmal täglichen Anwendung unter 3 Monaten werden eine Hautatrophie und Teleangiiektasien nur sehr selten beobachtet [82]. Die okklusive Anwendung von topischen Kortikosteroiden erhöht die Wirksamkeit, aber auch das Nebenwirkungsrisiko [81, 83]. Mittelstarke topische Kortikosteroide sollten bei Kindern bis zu 12 Jahren unabhängig vom Ausprägungsgrad der Erkrankung als Erstbehandlung eingesetzt werden [80].

#### **1.5.1.2. Intraläsionale Kortikosteroide**

Intraläsionale Kortikosteroide werden seit 1958 in der Therapie der AA verwendet [82]. Injektionen von intraläsionalen Kortikosteroiden sind bei der Initiierung von Haarwiederwachstum und einer länger anhaltenden Remission wirksamer als potente topische Kortikosteroide [80]. Bei einer Erfolgsrate von ca. 60-75% wird diese Therapieform in den USA und in Kanada häufiger als in Deutschland angewendet. Auch

wegen der relativ einfachen Handhabung erfreut sich diese Therapieform großer Beliebtheit zur Behandlung der partiellen AA des Erwachsenen [74, 76, 82, 87]. Intraläsionale Kortikosteroide werden auch zur medikamentösen Intervention bei AA der Augenbrauen erwogen, bergen aber das Risiko einer Amaurose [87]. Verschiedene Konzentrationen von Triamcinolonacetonid (2,5-10 mg/ml) werden angewendet, wobei 2,5 mg/ml ähnlich wirksam, aber viel weniger atrophierend ist [52, 76, 77]. Die maximale Dosis von 20 mg/ml pro Behandlung sollte wegen des atrophierenden Potentials und der systemischen Resorption nicht überschritten werden [76]. Pro Injektionsstelle wird hierbei 0,1 ml einer auf 2,5 mg/ml verdünnten Triamcinolonacetonid-Lösung (Kristallsuspension mit einem Lokalanästhetikum oder Aqua ad injectionem) in Abständen von 1 cm tiefermal alle 4-6 Wochen mittels einer Spritze injiziert [52, 76, 88]. Ein Haarwiederwachstum wird oft innerhalb von 4-8 Wochen beobachtet [76]. Wenn nach 6 Monaten keine Besserung ersichtlich ist, sollte die Therapie abgebrochen werden [76].

### **1.5.1.3. Systemische Kortikosteroide**

Bei ausgeprägten Formen mit deutlicher Aktivität (positiver Haarzugtest) können systemische Kortikosteroide nach Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden [46, 76, 89, 90]. Den unterschiedlichen Therapieregimen ist gemein, dass sie nicht als Langzeittherapie, sondern in erster Linie zur Unterbrechung des akuten Schubes bis zum Erreichen einer Remission eingesetzt werden.

#### **1.5.1.3.1. Orale Kortikosteroide**

Die tägliche Gabe von Prednisolon (oder Prednison) ist eine Möglichkeit der Verabreichung von systemischen Kortikosteroiden. Die Anfangsdosis von Prednisolon kann 0,4-0,6 mg/kg/Tag mit einer Dosisreduktion über 12 Wochen zum Erhalt einer Remission betragen [80]. In einer Studie von Tan et al. erhielten 10 AA-Patienten eine Anfangsdosis von 20 bis 30 mg/Tag Prednisolon p.o. über einen Zeitraum von 3 bis 5 Monaten und erreichten 50-75% Haarwiederwachstum [10]. In einer Studie von Olsen et al. mit 32 AA-Patienten, die eine 6-wöchige Prednison-Behandlung mit einer Dosis

von  $<0,8$  mg/kg durchführten, erzielten 47% der AA-Patienten über 25% Haarwiederwachstum und 25% der AA-Patienten über 75% Haarwiederwachstum. Diese Studie zeigt, dass eine kurze Verabreichung von Kortikosteroiden häufig ausreicht, um den akuten Schub bei AA-Patienten zu behandeln [91]. Kurosawa et al. verglichen in ihrer Studie 3 Arten der Verabreichung systemischer Kortikosteroide und beobachteten, dass die Gesamtrückfallrate und die der Patienten mit AAT/AAU in der Pulstherapiegruppe signifikant geringer war als in der kontinuierlich oral verabreichten Dexamethasongruppe [92].

Das Konzept der gepulsten Verabreichung von Kortikosteroiden in der Therapie der AA wurde 1975 durch Burton und Shuster eingeführt, indem sie ihren Patienten 500 mg Prednisolon p.o. verabreichten [93]. Auch Sharma et al. beobachteten in verschiedenen Studien, dass AA-Patienten ein vollständiges oder kosmetisch akzeptables Haarwiederwachstum durch die gepulste Einnahme hochdosierter oraler Kortikosteroide entwickeln können. Ihre Patienten nahmen 300 mg oder 1000 mg Prednisolon einmal monatlich über mindestens 4 Zyklen [94], 300 mg Prednisolon oder 5 mg/kg/KG Betamethason einmal monatlich über 3 Zyklen [95] und 5mg Dexamethason an 2 Tagen wöchentlich oder 2,5-3,5 mg Dexamethason p.o. zweiwöchentlich über 12 Wochen ein [96]. Auch indische, marokkanische und saudiarabische Autoren fanden eine orale Prednisolon-Pulstherapie in der Therapie der AA nützlich. In ihren Studien wurden 5 mg Betamethason p.o. an 2 Tagen wöchentlich [97], 200 mg Prednisolon p.o. einmal wöchentlich [90], 5 mg/kg bzw. 300 mg Prednisolon p.o. einmal monatlich [98] oder 15 mg/kg Methylprednisolon p.o. an 2-3 Tagen zwei- oder dreiwöchentlich angewendet [99]. Ein weiteres Therapieschema von Jang et al. sieht eine Gabe von 2-6 mg Betamethason p.o. an 2 Tagen wöchentlich vor [100]. Sharma et al., Khaitan et al. und Ait Ourhroui et al. empfehlen eine gepulste orale Kortikosteroid-Pulstherapie als wirksame und sichere Therapieoption bei Patienten mit ausgedehnter AA, Kinder sind dabei eingeschlossen [94-98]. Placebo-kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Dosierungsplänen sind erforderlich, um die in der Pulstherapie verwendeten Kortikosteroid-Wirkstoffe und Dosen zu standardisieren, die therapeutische Wirksamkeit zu optimieren und Nebenwirkungen zu minimieren [90]. Die orale

Anwendung einer Kortikosteroid-Pulstherapie bei schweren Formen von AA hat eine relative Wirksamkeit sowie Verträglichkeit, jedoch birgt die Therapie auch eine hohe Rückfallrate [99]. Eine orale Pulstherapie kann je nach Dosis weniger Nebenwirkungen als eine intravenöse Pulstherapie haben [90]. In der Untersuchung von Dehghan et al. zeigten jedoch die mit intravenöser Kortikosteroid-Pulstherapie behandelten AA-Patienten mit ausgeprägter AA eine bessere Ansprechrate [101].

#### **1.5.1.3.2. Intravenöse Kortikosteroid-Pulstherapie**

Seit 1952 werden kontinuierlich applizierte, systemisch verabreichte Kortikosteroide als wirksame Behandlung der AA angewendet, jedoch limitieren die Nebenwirkungen eine Langzeittherapie [102, 103]. Um den Nebenwirkungen einer oralen Kortikosteroid-Langzeittherapie entgegenzuwirken, wurde 1975 durch Burton und Shuster die Methylprednisolon-Pulstherapie in die Behandlung der AA eingeführt [93]. Zur Pulstherapie werden sowohl Methylprednisolon als auch Dexamethason verwendet [89, 94, 104-106]. Seitdem haben viele Untersuchungen die Wirksamkeit einer systemischen Kortikosteroid-Pulstherapie bei schwerer AA partialis bestätigt [107-109]. Die Wirksamkeit wurde aber nicht für andere AA-Varianten wie z.B. Ophiasis und AAT/AAU nachgewiesen [107-109]. Friedli et al. führten eine offene prospektive Studie an Patienten mit schnell fortschreitendem Kopfhhaarverlust (>30%) für weniger als 1 Jahr durch. 250 mg Methylprednisolon i.v. wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen zweimal täglich verabreicht. Eine einmalige Gabe von Methylprednisolon wurde gut toleriert und schien, bei Patienten mit schnell fortschreitender und ausgedehnter multifokaler AA wirksam zu sein, nicht jedoch bei Patienten mit Ophiasis und AAU [89]. Nakajima et al. bestätigen die Wirksamkeit einer intravenösen Methylprednisolon-Pulstherapie in einer größeren Studie an AA-Patienten im Alter von >15 Jahren. Sie verabreichten 500 mg Methylprednisolon i.v. an drei aufeinanderfolgenden Tagen über 3 Zyklen im Abstand von 4 Wochen. 6 Monate nach Beginn der Erkrankung betragen die Remissionsraten für die multifokale AA 88% (<50% Kopfhautoberfläche) und 59,4% (>50% Kopfhautoberfläche) sowie 21,4% bei Patienten mit AAT/AAU [104]. In einer Untersuchung von Im et al. an Patienten mit rasch fortschreitendem Haarausfall (>50%

Kopfhautoberfläche), die an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit einer intravenösen Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt wurden, zeigten 41,4% der Patienten ein kosmetisch akzeptables Haarwiederwachstum [110]. Die Aussagekraft der Untersuchungen ist durch ein nicht einheitliches und daher schwer vergleichbares Studiendesign eingeschränkt [107-109].

#### **1.5.1.3.3. Nebenwirkungen**

Im Allgemeinen wird eine hochdosierte Kortikosteroid-Pulstherapie gut vertragen. Nebenwirkungen sind so gut wie immer nur transienter Natur. Von den vielen möglichen Nebenwirkungen treten Gereiztheit, Euphorie, Schlafstörungen und Ödeme am häufigsten auf. Weitere Nebenwirkungen können Striae distensae, Petechien und Ekchymosen, verzögerte Wundheilung, Steroidakne, Muskelschwäche, Osteoporose, Katarakt und Glaukom, Depressionen, Krämpfe, Magenbeschwerden/-geschwür, Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, diabetische Stoffwechsellage, Suppression der Nebennierenrinde, Störung der Sexualhormonsekretion, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Herzversagen und ein gesteigertes Infektrisiko sein. Eine aseptische Knochennekrose (Femur- und Humeruskopf) tritt sehr selten auf [76, 90, 104, 111]. Die Patienten müssen über diese möglichen, aber (sehr) seltenen Nebenwirkungen eingehend aufgeklärt werden.

#### **1.5.2. Topische Immuntherapie**

Die topische Immuntherapie mit obligaten Kontaktallergenen wird seit den 1970er Jahren bei der AA angewendet [112]. 1976 war die Verwendung von Dinitrochlorbenzol (DNCB) zur Behandlung einer ausgedehnten AA in zwei Fällen erfolgreich [113]. Aufgrund der Mutagenität im Ames-Test wurde DNCB von Happle et al. (1980) durch Quadratsäuredibutylester (SADBE) ersetzt [114]. Ein weiteres obligates Kontaktallergen Diphenylcyclopropenon (DCP) wird als Mittel der Wahl für die topische Immuntherapie von AA angesehen, da es in Aceton stabiler und billiger als SADBE ist [115, 116].

Die topische Immuntherapie mit DCP oder SADBE stellte bisher bei ausgeprägter AA ( $\geq$  30% betroffenes Kopfhautareal) die einzige Therapieoption dar, die in gut validierten,

placebokontrollierten Studien, abhängig vom AA-Typ, ein Therapieansprechen bis 50% und z.T. darüber gezeigt hat [76, 117-127]. In einer retrospektiven Studie von Pericin und Trüeb, mit 68 Patienten und ausgeprägter AA (>40% Kopfhhaarverlust), die mindestens 5 Monate mit topischem DCP behandelt wurden, wurde ein Gesamtansprechen von 70,6% bei 30,9% (vollständiges Wiederwachstum) und 39,7% (partiellles Wiederwachstum) beobachtet [128]. Einer Metaanalyse von Lee et al. zufolge liegen die mittleren Remissionsraten für die herdförmige AA bei 74,6% (partiellles Wiederwachstum) bzw. 24,9% (vollständiges Wiederwachstum) und für die AAT/AAU bei 54,5% bzw. 32,2% [129].

Mit einer 2%igen Lösung des obligaten Kontaktallergens wird die Sensibilisierung auf einem kleinflächigen Areal der Kopfhhaar vogenommen [88, 130]. Nach zwei Wochen wird die Behandlung meist mit einer 0.001% haltigen Lösung begonnen und mit wöchentlich steigender Konzentration fortgesetzt, bis ein allergisches Kontaktekzem erzielt wird [88, 126, 130, 131]. Anfängliches Haarwachstum wird nach frühestens 8-12 Wochen beobachtet und das Allergen bei Ansprechen wöchentlich weiter appliziert, bis ein vollständiges Haarwachstum erzielt wird [88, 130]. Eine milde Ekzemreaktion ist für die therapeutische Wirkung erforderlich [88, 130]. Zu Beginn der Behandlung kommt es selten zu überschießenden Ekzemreaktionen mit Blasenbildung der Kopfhhaar [88, 130]. Auch Streureaktionen, urtikarielle oder Erythema-multiforme-artige Reaktionen sowie Pigmentverschiebungen können auftreten [130, 132]. Neben diesen subakuten und akuten Nebenwirkungen wurden bisher aber keine Langzeitauswirkungen beobachtet [130]. Weitere Nachteile sind die erforderliche Erfahrung des Therapeuten, der vergleichsweise hohe Therapieaufwand und die auf wenige Praxen und Kliniken beschränkte Verfügbarkeit [73]. Bei der topischen Immuntherapie handelt es sich um einen individuellen Therapieversuch, der aufwändig und beschränkt verfügbar ist, da es sich um keine zugelassene Therapieform und somit um kein Fertigarzneimittel handelt. Dennoch gibt es für die topische Immuntherapie mehr Daten zum Langzeiteffekt als zu den anderen Therapieoptionen bei AA [133, 134].

### 1.5.3. Immunsuppressiva

Methotrexat (MTX), ein bekanntes Immunsuppressivum aus der Kategorie der Folsäureantagonisten, wird seit 1971 sowohl in der Psoriasis-Therapie als auch bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen angewendet [135]. MTX hat im vergangenen Jahrzehnt auch in die Therapie der schweren AA bei Erwachsenen und Kindern Eingang gefunden [88, 136]. MTX 10-25 mg wöchentlich wird bei schweren Formen der AA entweder als Monotherapie oder häufiger in initialer Kombination mit systemischen Kortikosteroiden verabreicht [80, 137, 138]. Bei 63,2% der AA-Patienten ließ sich ein Wiederwachstum von 50-100% der Kopfhaare erreichen [136]. In einer Untersuchung von Chartaux et al. führte MTX alleinig bei 8 von 14 AA-Patienten (57%) und kombiniert mit oralen Kortikosteroiden bei 12 von 19 AA-Patienten (63%) zu vollständigem Haarwiederwachstum [137]. In einer Untersuchung von Landis et al. zeigten 8 von 14 Kindern (57%) mit ausgeprägter AA unter MTX ein gutes Haarwiederwachstum [138]. Rezidive sind bei Dosisreduktion oder nach Absetzen häufig (47,7%) [136]. Nebenwirkungen bestehen in gastrointestinalen Beschwerden (persistierende Übelkeit), Leberwerterhöhung und Leukopenie [76]. Bei schlechter Evidenzlage ohne kontrollierte Untersuchungen kann es sich um eine Therapieoption für „verzweifelte“ Fälle handeln [139].

Gupta et al. berichteten als erste über die Behandlung einer AA mit Cyclosporin [140]. Bei Erwachsenen mit schwerer AA sollte die initiale Dosis 3-5 mg/kg/Tag bei einer maximalen Behandlungsdauer von 6-12 Monaten betragen [80]. Die Anwendung von Cyclosporin ist durch potentiell gravierende Nebenwirkungen sowie durch eine hohe Rezidivrate nach Absetzen limitiert. Nebenwirkungen bestehen vor allem in starker Immunsuppression und Nephrotoxizität [76, 82, 141]. Cyclosporin alleinig oder in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden zeigte unterschiedliche Erfolgsraten von 25-76,7% [76, 142].

Azathioprin wurde in einer Untersuchung durch Farshi et al. angewendet. Das durchschnittliche Haarwiederwachstum betrug 52,3% bei einer Dosis von 2 mg/kg/Tag bei Anwendung über 6 Monate [143].

Problematisch bei allen Systemtherapien ist, dass die Dauertherapie mit entsprechenden Nebenwirkungen verbunden ist und nach Absetzen der Therapie ein hohes Rezidivrisiko besteht.

#### **1.5.4. JAK-Inhibitoren**

Als relativ neue Klasse von Wirkstoffen scheinen Januskinase (JAK)-Inhibitoren auch in der Therapie der AA wirksam zu sein. Januskinasen sind Vermittler der Signaltransduktion von der Zelloberfläche in den Intrazellularraum. Durch sie kommt es zu einer Erhöhung der Transkription proinflammatorischer Zytokine und Chemokine im Zellkern [144, 145]. Mehrere Untersuchungen belegen die Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren sowohl bei AAP als auch bei AAT/AAU nach nur 4-monatiger Behandlung. Der Nutzen dieser Substanzen in der Behandlung von AA wird derzeit in größeren klinischen Studien evaluiert [40, 146]. Baricitinib, ein selektiver, reversibler Inhibitor der Janus-Kinasen 1 und 2 (JAK1/JAK2), ursprünglich für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis entwickelt und später in der Therapie der atopischen Dermatitis angewendet, wurde 2022 durch die EU-Kommission zur Behandlung Erwachsener mit schwerer AA zugelassen [147]. Ruxolitinib, ebenfalls ein Inhibitor der Januskinase 1 und 2, ist ein zugelassenes Medikament zur Therapie der Myelofibrose und Polycythaemia vera [36]. Tofacitinib inhibiert bevorzugt die Januskinase 3 (JAK3) und ist zur Therapie der rheumatoiden Arthritis, Psoriasisarthritis und Colitis ulcerosa zugelassen [36, 148].

Baricitinib wurde von King et al. in zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studien bei Erwachsenen mit schwerer AA untersucht [149]. In ihrer BRAVE-AA1-Studie mit 654 Patienten lag der Prozentsatz der Patienten mit einem SALT-Score von 20 oder weniger in Woche 36 bei 38,8% mit 4 mg Baricitinib, bei 22,8% mit 2 mg Baricitinib und bei 6,2% mit Placebo [149]. In der BRAVE-AA2-Studie mit 546 Patienten betrug der Prozentsatz der Patienten, die in Woche 36 einen SALT-Score von 20 oder weniger aufwiesen, 35,9% mit 4 mg Baricitinib, 19,4% mit 2 mg Baricitinib und 3,3% mit Placebo [149]. Die orale Verabreichung von 2 und 4 mg Baricitinib war dem Placebo deutlich überlegen [149]. Erste unkontrollierte Studien mit oralem Tofacitinib und Ruxolitinib an einer überschaubaren Zahl von Patienten mit AA haben ein mindestens 50%iges

Wiederwachstum von Haaren bei 50-70% der Behandelten und komplette Remissionen bei bis zu 28% der Patienten gezeigt [150]. In einer Meta-Analyse von Guo et al. war die Ansprechrate für ein vollständiges Haarwiederwachstum in der oral verabreichten Tofacitinib-Gruppe (46,5%) höher als in der topisch applizierten Tofacitinib-Gruppe (20,8%) [151]. Die Metaanalyse von Guo et al. zeigte, dass Tofacitinib bei AA-Patienten wirksam ist (54% der AA-Patienten mit vollständigem Haarwiederwachstum und 26,1% der AA-Patienten mit partiellem Haarwiederwachstum) [151]. In einer retrospektiven Studie mit 65 Patienten und ausgeprägter AA, die mit Tofacitinib systemisch behandelt wurden, erreichten 77% ein klinisches Ansprechen und 58% ein zufriedenstellendes Haarwiederwachstum (> 50% Änderung des SALT-Scores) [152]. Darüber hinaus zeigte eine offene Pilotstudie, in der die Wirksamkeit von Tofacitinib bei AA überprüft wurde, dass etwa 67% der Patienten ein Nachwachsen der Haare von > 50% verzeichneten [153]. In einer Untersuchung von Mackay-Wiggan et al., in der AA-Patienten 20 mg Ruxolitinib p.o. verabreicht wurde, erreichten 75% der AA-Patienten nach 3 bis 6 Monaten ein Haarwachstum von mindestens 50% [146].

Die Behandlung der AA mit topischen JAK1/2- und JAK3-Inhibitoren scheint vor allem für lokalisierte Formen der AA ein vielversprechender Ansatz zu sein, auch wenn eine suffiziente Hautpenetration problematisch ist [40]. Verschiedene Studien haben die Wirksamkeit einer topischen Anwendung von Ruxolitinib 1-2% sowie Tofacitinib 2% untersucht [154-157]. Bokhari et al. verzeichneten bei 11 von 16 Patienten mit AAU ein partielles Haarwiederwachstum [155]. Bei Liu et al. erreichte von 10 AA-Patienten einer ein signifikantes Haarwiederwachstum und zwei Patienten ein partielles Haarwiederwachstum [157]. Bayart et al. beobachteten bei 4 von 6 Kindern ein partielles Haarwiederwachstum [154]. 3 von 11 Kindern mit AAT/AAU erzielten bei Putterman et al. ein kosmetisch akzeptables Haarwiederwachstum [156].

JAK-Inhibitoren können das Risiko, dass eine multifokale AA in eine AAT/AAU übergeht, und das Risiko eines Rezidivs verringern [80]. Beobachtete Nebenwirkungen von JAK-Inhibitoren sind potentiell schwere Infektionen, Virusreaktivierungen, Zytopenien, Transaminasenerhöhung, Hyperlipidämie und gastrointestinale Perforationen [148, 149, 151-153, 158-163].

### **1.5.5. Weitere Therapieoptionen**

Zu den oben genannten Therapien gibt es verschiedene Alternativen, die aber bisher kaum in großen Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien untersucht wurden. Sie gelten daher als Therapien der 2. Wahl. Dazu zählen lokale Behandlungsoptionen wie Dithranol, Minoxidil, Psoralen plus UVA (PUVA), 308-nm-Excimerlaser und oral verabreichtes Zink [1].

#### **1.5.5.1. Dithranol**

Dithranol, auch Cignolin oder Anthralin genannt, ist ein synthetischer, hautreizender Wirkstoff, der in der AA-Behandlung seit geraumer Zeit angewendet wird. Der Wirkstoff hat lokal immunsuppressive und antiinflammatorische Eigenschaften [8]. Dithranol kann sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern angewendet werden [164]. In abwaschbarer Grundlage wird Dithranol als Kurzkontakttherapie (0.5-3% Creme) appliziert, die Kontaktzeit wird schrittweise von 5 auf 30 Minuten täglich erhöht [1, 76, 77, 165]. Ein nicht zu unterschätzender Nachteil von Dithranol ist, dass die Therapie aufwendig ist und wegen der möglichen Gefahr einer sehr starken Hautreizung hohe Anforderungen an die Adhärenz des Patienten stellt. Außerdem können neben der Kopfhaut und den Haaren auch das Badmobiliar und die Kleidung der Patienten durch den Wirkstoff verfärbt werden.

#### **1.5.5.2. Minoxidil**

Das für die Behandlung der androgenetischen Alopezie zugelassene Minoxidil kann auch hilfreich in der Therapie der AA sein [77, 166, 167]. Minoxidil stimuliert erfolgreich die Proliferation der Haarbulbusbasis und die Differenzierung oberhalb der dermalen Papille [168]. Es kann als Monotherapie angewendet werden, wird aber häufiger mit anderen Therapieoptionen kombiniert [77]. In Kombination mit topischen bzw. intraläsionalen Kortikosteroiden oder Dithranol zeigt es bessere Ergebnisse [169]. Bei schwerer AA mit  $\geq 50\%$  Kopfhhaarverlust ist es effektiver als bei AAT/AAU [168]. Bei Kindern ( $\leq 10$  Jahre) wurde Minoxidil 5% zweimal pro Tag kombiniert mit einem moderaten Kortikosteroid angewendet [76]. Als Nebenwirkungen können eine

unerwünschte Gesichtsbehaarung, Juckreiz, lokale Irritationen und eine Kontaktallergie auftreten [76, 166, 167, 170-172].

#### **1.5.5.3. Phototherapie**

Eine Lichttherapie mit UVA-Strahlen erreicht tiefere dermale Hautschichten und kann durch die zusätzliche Anwendung des Lichtsensibilisators Psoralen in seiner lokal antiinflammatorischen Wirkung verstärkt werden (Psoralen plus UVA, PUVA). Daher wird dieser Therapie eine gewisse Wirksamkeit bei der AA nachgesagt [8]. Große Nachteile bestehen darin, dass bei potentiell einsetzender Wiederbehaarung die Therapie kaum noch durchführbar ist, zum anderen führt die nicht zu unterschätzende UV-Strahlenbelastung am Kapillitium zur möglichen Induktion von epithelialen oder melanozytären malignen Tumoren. Der 308-nm-Excimerlaser (UV-B) kann bei Patienten mit umschriebener fokaler AA ein Haarwiederwachstum bewirken, jedoch werden bei AAT/AAU nur schlechte Ergebnisse erzielt [173].

#### **1.5.5.4. Zink**

Zink ist ein essentielles Spurenelement, das für mehr als 200 enzymatische Reaktionen benötigt wird, und in viele biochemische, immunologische und klinische Prozesse involviert ist [174, 175]. Es ist eines der Spurenelemente, das durch seine immunmodulatorischen Effekte Einfluss auf den Metabolismus der Haut und der Haarfollikel nimmt [176]. Patienten mit AA können einen niedrigen Zink-Serumspiegel haben, jedoch konnte eine doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung keinen Vorteil einer oralen Zinksubstitution belegen [177, 178]. Dennoch wird von einigen Dermatologen ergänzend eine Zinksubstitution einmal pro Tag mit 30-50 mg Zinkaspartat, -sulfat oder -gluconat durchgeführt [1, 179, 180].

### **1.6. Psychotherapie und Selbsthilfeorganisationen**

Auch wenn die Erkrankung nicht lebensbedrohlich ist, verursacht sie bei vielen Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität und hohen psychischen Stress [40]. Verschiedene Untersuchungen zeigen Hinweise darauf, dass AA durch traumatische

Lebenszeitereignisse ausgelöst werden kann [181-184]. Taheri et al. beobachteten in ihrer Untersuchung von Erwachsenen, dass der Verlust eines Familienmitgliedes und die emotionale Vernachlässigung durch Verwandte eine wichtige Rolle bei der Auslösung einer AA spielen können [182]. Gemäß Manolache et al. stellen stressauslösende Ereignisse bei Kindern wie Schulbeginn, Prüfungen, Schul-/Klassenwechsel, Probleme mit Lehrern, intensives Lernen, soziale Probleme mit Gleichaltrigen, Tod in der Familie, familiäre finanzielle Probleme, Umzug mit der Familie und Arbeitsplatzwechsel der Eltern, begleitende Erkrankungen und Operationen mögliche Triggerfaktoren dar [183]. Patienten können dadurch Schwierigkeiten in zwischenmenschlichen Beziehungen, im Privatleben und/oder auf der Arbeit entwickeln [46]. Dermatologen sollten daher AA-Patienten routinemäßig auf psychische Begleiterkrankungen untersuchen.

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 5117 AA-Patienten und 20.468 alters- und geschlechtsspezifischen Kontrollen wurde ein erhöhtes Risiko bei AA-Patienten unter 20 Jahren für Depressionen und bei AA-Patienten zwischen 20 und 39 Jahren für Angsterkrankungen festgestellt [185]. Huang et al. beobachteten in ihrer Studie an 3568 AA-Patienten während eines Zeitraums von 11 Jahren psychische Erkrankungen (wie Depressionen oder Ängste) bei bis zu 25,5% [61]. In einer anderen Studie von Montgomery et al. wurde sogar über Angsterkrankungen bei bis zu 47,5% und über Depressionen bei 29% berichtet [186].

Ein wichtiger Bestandteil in der AA-Behandlung ist das Angebot von psychologischer Unterstützung, um das Selbstwertgefühl zu stärken und die Bewältigung der Erkrankung zu unterstützen [46]. Professionelle psychosoziale Betreuung und Therapie sind damit ein wichtiger Bestandteil in der Behandlung der AA und sollten dem Patienten angeboten werden [5, 61]. Selbsthilfegruppen veranstalten regelmäßig Treffen und sind eine unschätzbare Quelle für emotionale Unterstützung, Informationen über Bewältigungsstrategien, Verbesserung der Lebensqualität und Stärkung der Therapieadhärenz (Alopecia areata Deutschland e.V.) [76].

### **1.7. Prognose**

Das Ansprechen einer AA auf eine Therapie ist oft unvorhersehbar und mit hohen Rückfallraten verbunden. Das anfängliche Therapieansprechen ist häufig höher als die langfristige Ansprechrage aufgrund der hohen Rückfalltendenz [134, 187-190].

Als ungünstige prognostische Faktoren wurden vielfach frühes Manifestationsalter (vor der Pubertät), längere Bestandsdauer (über 1 Jahr), massiver Haarverlust ( $\geq 50\%$  der Kopfhaare), AA-Subtyp mit Ophiasis-Variante und AAT/AAU, Verlust der Augenbrauen und Wimpern, Nagelveränderungen, atopische Diathese, begleitende Autoimmunerkrankungen, wiederkehrende Episoden sowie eine positive Familienanamnese identifiziert [10, 18, 54, 56, 89, 90, 191-200].

Bei 34-50% der Patienten mit AAP kommt es innerhalb eines Jahres zu einer Spontanremission [74, 76]. In eine AAT/AAU gehen 5-10% der AA-Fälle über [67, 168]. AAT/AAU haben im Vergleich zur AAP eine schlechtere Prognose, die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens ist höher [54, 125, 187, 191]. Aus den gesammelten Daten von 375 AA-Patienten mit AAT/AAU schätzten Burroway et al., dass Patienten mit AAT/AAU in etwa 8,5% ein vollständiges Haarwiederwachstum erreichen können (17,9% AAT, 9,3% AAU). Die Untersuchung zeigte außerdem, dass ein vollständiges Haarwiederwachstum ohne Rückfall (zwischen 2,5% und 17,1%) selten ist [201]. Die schlechten Langzeitergebnisse von AAT/AAU können dazu führen, dass Patienten die Hoffnung verlieren.

### **1.8. Fragestellung**

Die Dexamethason- bzw. Methylprednisolon-Pulstherapie wird in einigen spezialisierten Zentren bei ausgeprägter AA von kurzer Bestandsdauer angeboten. Es handelt sich hierbei um eine aufwendige Therapieform, die nicht selten zu einer kosmetisch akzeptablen Wiederbehaarung führt. Ihr Langzeiteffekt ist jedoch weitestgehend unbekannt. Für den behandelnden Arzt ist es wünschenswert, prognostische Faktoren mit Einfluss auf den Therapieerfolg zu kennen, um möglichst nur Patienten mit Kortikosteroid-Pulstherapie zu behandeln, bei denen die Therapie Erfolg verspricht. In dieser Arbeit wurde deshalb untersucht, ob Kriterien wie Erstmanifestationsalter, Alter

zu Beginn der Pulstherapie, Bestandsdauer der AA vor Pulstherapie, Ausmaß der AA, Nagelveränderungen, Atopie, Komorbiditäten wie Schilddrüsen- und Autoimmunerkrankungen oder eine positive Familienanamnese von prognostischer Bedeutung für den Erfolg einer Kortikosteroid-Pulstherapie mit Dexamethason bzw. Methylprednisolon sind. Darüber hinaus wurden auch Vitalparameter und Nebenwirkungen unter Kortikosteroid-Pulstherapie untersucht.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten mit AA, bei denen in den Jahren 1993 bis 2010 eine Pulstherapie an der Haut- und Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt wurde, retrospektiv ausgewertet, um Risikofaktoren und die prädiktiven Faktoren für ein Therapieansprechen zu untersuchen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv**

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten der ambulanten und stationären Akten von AA-Patienten, die in der Hautklinik und in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg mit einer Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie in dem Zeitraum 1993 bis 2010 behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet. Im SAP-System der Hautklinik Würzburg wurde unter dem Menüpunkt Statistiken die Diagnose AA nach ICD-10 eingegeben und die gesamten Fotodokumentationsformulare der Hautklinik bis einschließlich 2010 in Bezug auf die Diagnose AA gesichtet. Somit konnten 152 Patienten ermittelt werden.

### **2.2. Kriterien der retrospektiven Untersuchung**

In der Regel wurden die Patienten von einem niedergelassenen Facharzt für Dermatologie der Hautklinik des Universitätsklinikums Würzburg zugewiesen. Die Indikation zur Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie wurde durch die Oberärztinnen und Oberärzte der Hautklinik in der Poliklinik bzw. der Privatambulanz gestellt. Die Patienten wurden stationär zur Pulstherapie aufgenommen. Es wurden nur AA-Patienten mit einer Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie behandelt ab einem Alter von 14 Jahren (in Einzelfällen darunter, ein AA-Patient im Alter von 11 Jahren und zwei AA-Patienten im Alter von 13 Jahren), einer Bestandsdauer von maximal 6 Monaten (in Ausnahmefällen bis zu 12 Monaten), einem Haarverlust von  $\leq 25\%$  (SALT-Score 1) und weniger als 100% der Kopfhautoberfläche sowie ohne Kontraindikationen gegen hochdosierte Kortikosteroide.

Aus der retrospektiven Untersuchung wurden 26 von 152 identifizierten und therapierten AA-Patienten ausgeschlossen. Bei 21 AA-Patienten wurde kein initialer AA-Typ und/oder Therapieeffekt 9-12 Wochen nach Abschluss der Pulstherapie dokumentiert. Fünf AA-Patienten hatten mehr als 3 Zyklen einer Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie erhalten. Sie wurden ebenfalls nicht mit in die

Untersuchung aufgenommen, da abweichend vom Therapiestandard mehr als 3 Zyklen verabreicht wurden.

### **2.3. Anamnese**

In der ambulanten Patientenakte wurden Patienten-Nr., Geschlecht, Vorerkrankungen, Medikation, AA-Typ, Ausdehnung der AA (erhoben mittels SALT-Score) vor Beginn der Pulstherapie, Befall der Körperbehaarung, Nagelbeteiligung, Foto-Nr., Haarzugtest vor der Pulstherapie, ggf. Histologie (Biopsie-Nr. und histologische Beurteilung), Nebenwirkungen der Kortikosteroid-Pulstherapie bis einschließlich einen Monat nach deren Abschluss und der Therapieeffekt 9-12 Wochen nach dem letzten Zyklus (erhoben mittels SALT-Score) dokumentiert. Anamnestisch erhoben wurde das Alter bei Manifestation einer ersten bzw. vorherigen Episode, Anzahl früherer Episoden, frühere AA totalis/universalis, Alter bei Manifestation und Bestandsdauer der aktuellen Episode, Familienanamnese bezüglich AA, Komorbiditäten, vor allem atopische Erkrankungen (atopisches Ekzem, allergische Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma bronchiale), Schilddrüsenerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis und andere Autoimmun-Erkrankungen in der Eigen- und Familienanamnese, Vortherapien und das Alter bei erster und aktueller Pulstherapie. Die Art der Pulstherapie, Zyklusanzahl und Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Blutzucker und Gewicht) wurden der Dokumentation der stationären Patientenakte entnommen. Die Daten wurden anonymisiert in einer Microsoft Office 365 Excel Tabelle (Excel, 2016, Microsoft Corporation, Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) aufgelistet. Um die aufgelisteten Daten statistisch auswerten zu können, wurde jede zutreffende Antwort mit einer 1 und jede nichtzutreffende Antwort mit einer 0 belegt. Die Vorerkrankungen mit Medikation, die histologische Beurteilung, die Art der Pulstherapie, die Zyklusanzahl und die Nebenwirkungen der Pulstherapie bis zu einem Monat nach Pulstherapie wurden manuell ausgewertet.

## 2.4. Befunde

Bei der Inspektion der Kopfhaut wurde die Ausdehnung der AA mittels SALT-Score dokumentiert. Dazu ermittelte der Untersucher den Anteil der befallenen Kopfhautoberfläche. Beim SALT-Score wird die Kopfhaut in 4 Teile unterteilt: Oberhaupt (40%), Hinterkopf (24%), rechte Seite des Kopfes (18%) und linke Seite des Kopfes (18%). Die Prozentzahl des Haarverlustes wird in jedem Areal einzeln bestimmt. Aus der Summe der Werte pro Areal ergibt sich der SALT-Score [202].

Tabelle 2. SALT-Score gemäß Kopfskizze nach Olsen et al.	
S0 = Keine Alopezie	
S1 = ≤25%	
S2 = 25-49%	
S3 = 50-74%	
S4 = 75-99%    S4a = 75-95% S4b = 96-99%	
S5 = 100% (AA totalis)	

Je nach Befallmuster wurde unterschieden zwischen Alopecia areata partialis (AAP, nur stellenweise betroffene Kopfhaut), Alopecia areata diffusa (AAD, diffuses Muster mit relativ gleichmäßiger Abnahme der Haardichte), Ophiasis (bandförmiger Haarausfall okzipital und beidseits temporal), Alopecia areata totalis (AAT, kompletter Verlust der Kopfhaare) und Alopecia areata universalis (AAU, zusätzlicher Verlust aller Körperhaare). Bei der Inspektion der Finger-/Fußnägel wurde auf rote Lunulae einschließlich punktförmiger Rötungen, Grübchen (Tüpfelnägel), Trachyonychie (Sandpapiernägel) und Leukonychia punctata (mehrere bis zahlreiche weiße Flecken) geachtet. Vor jedem Zyklus wurde ein Routinelabor mit klinischer Chemie, Differentialblutbild, C-reaktivem Protein (CRP), eine mykologische Untersuchung der Zunge und des Stuhls auf Candida-Pilz und ein Elektrokardiogramm (EKG) angefertigt.

Ferner erfolgte vor dem ersten Zyklus eine augenärztliche Vorstellung zum Ausschluss von Kontraindikationen gegen die geplante Therapie. Therapiebegleitend wurde ein Blutzuckertagesprofil erhoben, viermal täglich Blutdruck, Herzfrequenz und Temperatur gemessen sowie täglich eine Bilanzierung (Gewichtskontrolle und Dokumentation der Ein- und Ausfuhr) durchgeführt.

## **2.5. Fotokartei**

Die Hautklinik des Universitätsklinikums Würzburg verfügt über ein Fotolabor zur Dokumentation von Hautbefunden. Diese wurden bis 2004 als Diapositive und seitdem digital als JPEG-Dateien archiviert. Die angefertigten Fotografien wurden zusätzlich zur Dokumentation in der Patientenakte herangezogen, um das Therapieansprechen 9-12 Wochen nach Therapieende semiquantitativ einzuschätzen.

## **2.6. Behandlungsindikationen und Therapiestandards der Hautklinik und der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg**

An der Hautklinik Würzburg wird erwachsenen Patienten ohne Kontraindikationen mit ausgedehntem, rasch progredientem Haarausfall ( $\geq 25\%$  Kopfhautbefall, SALT-Score  $\geq 2$ ) von kurzer Bestandsdauer ( $\leq 6$  Monate) eine Dexamethason-Pulstherapie angeboten. In Ausnahmefällen, wie z.B. bei sichtbarem Haarverlust und starker psychischer Belastung, kann die Alopezie auch weniger als 25% betragen. Das Gleiche gilt für Jugendliche ab 14 Jahren (in Einzelfällen darunter), bei denen eine Methylprednisolon-Pulstherapie in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt wird. Die Patienten werden für die Durchführung der Pulstherapie stationär aufgenommen. Dexamethason 100 mg in 100 ml 0,9% NaCl-Lösung wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen morgens als Kurzinfusion über 30 Minuten (200 ml/h) appliziert. Methylprednisolon 20-30 mg/kg Körpergewicht (max. 1000 mg) wird in der Kinderklinik ebenfalls an drei aufeinanderfolgenden Tagen über 4 Stunden verabreicht. Vor jedem Zyklus wird der Lokalbefund schriftlich und fotografisch dokumentiert sowie die unter 2.4. aufgeführte Diagnostik durchgeführt.

Um häufige Nebenwirkungen wie Magenbeschwerden und eine orale bzw. intestinale Candidose zu vermeiden, erhalten die Patienten als Begleitmedikation: Pantoprazol 40 mg täglich morgens, Nystatin zwei Dragees à 500000 I.E. dreimal täglich und Nystatin Suspension viermal täglich eine Pipette à 100000 I.E.. Pantoprazol und Nystatin werden weitere 4 Tage über die Kortikosteroid-Pulstherapie hinaus verordnet. Enoxaparin 0,4 ml wird einmal täglich bis zum Entlasstag subkutan verabreicht, um das Risiko einer Thrombose zu reduzieren. Meist wurden ein oder drei Zyklen einer Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie appliziert. In der Hautklinik des Universitätsklinikums Würzburg wurde von 1995 bis 2002 mehrheitlich nur ein Zyklus der Dexamethason-Pulstherapie durchgeführt. Ab 2002 wurden überwiegend 3 Zyklen der Dexamethason-Pulstherapie verabreicht.

### **2.7. Beurteilung des Therapieerfolgs**

Je nach Therapieerfolg wurden die Patienten für die weitere Auswertung in zwei Gruppen eingeteilt: Responder mit vollständigem und kosmetisch akzeptablem Haarwiederwachstum und Nonresponder mit nicht kosmetisch akzeptablem Haarwiederwachstum, keiner wesentlichen Änderung oder fortschreitender Alopezie.

### **2.9. Datenauswertung**

Die Auswertung der mittels Microsoft-Excel-Tabelle erhobenen Daten erfolgte computergestützt. Für die Datenanalyse wurde die statistische Analyse-Software „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS für Windows, Version 22.0 und 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Dipl.-Ing. Hans Peter Michael Braun (Gesellschafter und selbstständige Tätigkeit für Softwareentwicklung und statistische Analyse). Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert und ausgewertet. Es wurden Summen, Prozentzahlen sowie Mittelwerte und Mediane ermittelt. Bei der Beschreibung des Datenmaterials wurde im Falle einer Normalverteilung der untersuchten Parameter das arithmetische Mittel als Lagemaß verwendet. Der studentische t-Test wurde genutzt, um klinische Parameter zu vergleichen. Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Überprüfung der statistischen Signifikanz

angewendet und mit dem p-Wert  $\leq 0.05$  festgelegt. Mit dem t-Test wurde die statistische Signifikanz der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Blutzucker und Gewicht) überprüft.

### **2.10. Literaturrecherche**

PubMed ist eine englischsprachige Datenbank, die auf Texten mit medizinisch wissenschaftlichen Artikeln basiert und durch das National Center of Biotechnology Information (NCBI) entwickelt wurde. Leitlinien, Metaanalysen und klinische Studien zum Thema AA wurden herausgesucht. Die PubMed-Datenbank wurde mit dem Suchbegriff „alopecia areata“ nach relevanten Artikeln in Bezug auf Definition und Epidemiologie, Ätiopathologie, Klinik, Diagnostik und Therapie, insbesondere topische, intraläsionale und systemische Kortikosteroide und Prognose der AA durchsucht. EndNote X6.0.1 wurde zur Anfertigung des Literaturverzeichnisses angewandt.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1. Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs**

##### **3.1.1. Geschlechterverteilung**

Die retrospektive Untersuchung umfasst 126 Patienten, 52 (41,3%) waren männlichen und 74 (58,7%) weiblichen Geschlechts (Tabelle 3). Von diesem Patientenkollektiv hatten 13 (10,3%) der Patienten das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet. Hiervon waren 5 Patienten (4%) männlich und 8 Patienten (6,3%) weiblich. Von den minderjährigen Patienten waren lediglich 3 jünger als 14 Jahre.

##### **3.1.2. Erste und frühere Episoden**

Das Alter bei Erstmanifestation der Alopecia areata (AA) lag zwischen 2 und 68 Jahren mit einem Median von 31 Jahren (Tabelle 3). Die Anzahl früherer Episoden betrug zwischen 0 und 5 Episoden mit einem Median von einer Episode. Das Alter bei erster Pulstherapie lag zwischen 11 und 68 Jahren mit einem Median von 35 Jahren.

##### **3.1.3. Aktuelle Episode**

Das mediane Alter bei aktueller Manifestation der AA lag bei 34 Jahren (Spannweite 10-68 Jahre (Tabelle 3)). Die Bestandsdauer der aktuellen Episode lag bei einem Median von 3 Monaten (Spannweite <1-12 Monate), was den akut aufgetretenen Haarausfall verdeutlicht. Bei 3 AA-Patienten (2,3%) war die Bestandsdauer nicht angegeben.

##### **3.1.4. Typ der Alopecia areata**

Das häufigste AA-Muster war bei 97 der Patienten (77,0%) der partielle bzw. diffuse Typ, gefolgt von Ophiasis (21 Patienten, 16,7%). Nur wenige Patienten mit einer AA universalis (n=6, 4,7%) oder AA totalis wurden behandelt (n=2, 1,6%, Tabelle 3).

### **3.1.5. Ausdehnung der Alopecia areata (SALT-Score)**

Die Mehrzahl der untersuchten AA-Patienten (n=56, 44,4%) hatte einen SALT-Score von S2 (25-49% Kopfhaarverlust (Tabelle 3)). 27 AA-Patienten (21,4%) wiesen einen Score von S1 ( $\leq$ 25% Kopfhaarverlust) und 22 der AA-Patienten (17,5%) einen Score von S3 auf (50-74% Kopfhaarverlust). Bei 14 AA-Patienten (11,1%) wurde ein Score von S4a (75-95% Kopfhaarverlust) und nur bei einem Patienten (0,8%) ein Score von S4b (96-99% Kopfhaarverlust) dokumentiert. 6 AA-Patienten (4,8%) wiesen einen kompletten Haarverlust am Kapillitium (S5, AA totalis) auf.

**Tabelle 3. Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs**

		n	%
Zahl der Patienten		126	100
Geschlecht	≥ 18 Jahre männlich	47	37,3
	weiblich	66	52,4
	< 18 Jahre männlich	5	4,0
	weiblich	8	6,3
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	Mittelwert	30,8	
	Standardabweichung	13,6	
	Median	31	
	Spannweite	2 - 68	
Anzahl früherer Episoden der Alopecia areata	Mittelwert	1,5	
	Standardabweichung	0,9	
	Median	1,0	
	Spannweite	0 - 5	
Alter bei erster Pulstherapie (Jahre)	Mittelwert	34,6	
	Standardabweichung	13,3	
	Median	35	
	Spannweite	11 - 68	
Alter bei aktueller Episode (Jahre)	Mittelwert	34,4	
	Standardabweichung	13,3	
	Median	34	
	Spannweite	10 - 68	
Bestanddauer der aktuellen Episode (Monate)	Mittelwert	4,3	
	Standardabweichung	3,5	
	Median	3,0	
	Spannweite	<1 - 12	
	< 1 Monat	63	50,0
	2 - 3 Monate	42	33,3
	4 - 6 Monate	8	6,4
	7 - 9 Monate	5	4,0
10 - 12 Monate	5	4,0	
Keine Angabe	3	2,3	
Typ der Alopecia areata (AA)	AA partialis/diffuse AA	97	77,0
	Ophiasis	21	16,7
	AA totalis	2	1,6
	AA universalis	6	4,7
Ausdehnung der Alopecia areata (SALT-Score)	S1 ≤ 25%	27	21,4
	S2 25 - 49%	56	44,4
	S3 50 - 74%	22	17,5
	S4a 75 - 95%	14	11,1
	S4b 96 - 99%	1	0,8
	S5 100%	6	4,8
Alopezie der Körperbehaarung	B0 (keine)	70	55,6
	B1 (partiell)	39	30,9
	B2 (komplett)	7	5,6
	Keine Angabe	10	7,9

### **3.1.6. Alopezie der Körperbehaarung und Nagelbeteiligung**

Im behandelten Kollektiv wiesen 70 AA-Patienten (55,6%) keinen Körperhaarverlust (B0) auf, wohingegen 39 (30,9%) einen partiellen Körperhaarverlust (B1) zeigten (Tabelle 3). Sieben AA-Patienten (5,6%) litten an einem kompletten Verlust der Körperbehaarung (B2, AA universalis).

Bei etwa der Hälfte der Patienten (n=66, 52,4%) waren AA-typische Nagelveränderungen (N1) dokumentiert (Tabelle 4). Hierzu zählten Grübchen („Tüpfelnägel“, n=44), Querrillen (n=25), Trachyonychie (n=20) und/oder rote Lunulae (n=4). Bei 45 Patienten (35,7%) waren dagegen keine Nagelveränderungen vorhanden und bei 15 Patienten (11,9%) fehlten Angaben hierüber.

### **3.1.7. Komorbiditäten in der Eigen- und Familienanamnese**

Komorbiditäten wurden bei einem Großteil der Patienten vorgefunden.

#### **3.1.7.1. Assoziation mit Atopie**

Eine Atopie in der Eigenanamnese ließ sich bei 40,5% der AA-Patienten (n=51) erfragen (Tabelle 4). Die Subanalyse zeigte, dass 31 Patienten (24,6%) an einem atopischen Ekzem, 29 Patienten (23,0%) an einer Rhinoconjunctivitis allergica und 10 Patienten (7,9%) an einem Asthma bronchiale gelitten hatten. Patienten mit schweren Formen der AA (AA totalis/universalis) wiesen seltener eine atopische Diathese auf als Patienten mit AA partialis bzw. AA diffusa.

#### **3.1.7.2. Assoziation mit Schilddrüsenerkrankungen**

Schilddrüsenerkrankungen waren bei 18,3% der Patienten (n=23) dokumentiert (Tabelle 4). Am häufigsten wurde eine Hashimoto-Thyreoiditis (n=9, 7,1%), eine Struma diffusa/multinodosa (n=6, 4,8%) und eine Hypothyreose (n=4, 3,2%) vorgefunden. 65,9% der Patienten (n=83) verneinten eine Schilddrüsenerkrankung in der Eigenanamnese.

### **3.1.8. Alopecia areata in der Familienanamnese**

Die Frage nach familiärem Auftreten der AA bejahten 13,5% der Patienten (n=17), wohingegen die Mehrzahl der Patienten diese verneinte (59,5%, n=75), bzw. keine nähere Angabe dazu machte (27%, n=34, Tabelle 4). Bei den betroffenen Familienmitgliedern wurde am häufigsten die Mutter (n=8), gefolgt von einem Bruder bzw. einer Schwester (n=4) und einem Cousin bzw. einer Cousine (n=2) genannt. Jeweils einmal wurde der Vater, ein Onkel oder ein Neffe aufgeführt.

### **3.1.9. Andere Autoimmunerkrankungen**

Autoimmunerkrankungen in der Eigenanamnese lagen bei 3,2% der Patienten (n=4) vor (Tabelle 4). Unter den Autoimmunerkrankungen wurde eine Vitiligo (n=1), eine Typ-A-Gastritis (n=1), ein systemischer Lupus erythematodes (n=1) und ein Morbus Crohn (n=1) genannt.

Tabelle 4. Nagelbeteiligung, Komorbiditäten und Familienanamnese des Patientenkollektivs

		n	%
Nagelbeteiligung	N0 (nicht vorhanden)	45	35,7
	N1 (vorhanden)	66	52,4
	Keine Angabe	15	11,9
	Grübchen (Tüpfelnägel)	44	34,9
	Rote Lunulae	4	3,2
	Querrillen	25	19,8
	Trachyonychie	20	15,9
Atopie	Positiv	51	40,5
	Negativ	69	54,8
	Keine Angabe	6	4,7
	Atopisches Ekzem	31	24,6
	Rhinoconjunctivitis allergica	29	23,0
	Asthma bronchiale	10	7,9
Schilddrüsenerkrankungen	Positiv	23	18,3
	Negativ	83	65,9
	Keine Angabe	20	15,8
	Hashimoto-Thyreoiditis	9	7,1
	Struma diffusa / multinodosa	6	4,8
	Hypothyreose	4	3,2
Andere Autoimmunerkrankungen	Positiv	4	3,2
	Negativ	78	61,9
	Keine Angabe	44	34,9
	Typ-A-Gastritis	1	0,8
	Systemischer Lupus erythematodes	1	0,8
	Vitiligo	1	0,8
	Morbus Crohn	1	0,8
Familienanamnese bzgl. Atopie	Positiv	52	41,3
	Negativ	63	50,0
	Keine Angabe	11	8,7
	Atopisches Ekzem	20	15,9
	Rhinoconjunctivitis allergica	30	23,8
	Asthma bronchiale	18	14,3
Familienanamnese bzgl. Alopecia areata	Positiv	17	13,5
	Negativ	75	59,5
	Keine Angabe	34	27,0
	Mutter	8	6,4
	Vater	1	0,8
	Schwester	2	1,6
	Bruder	2	1,6
	Cousin	2	1,6
	Onkel	1	0,8
	Neffe	1	0,8

### **3.2. Vortherapien**

Bei fast allen Patienten war vor der Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie eine Vortherapie erfolgt, vor allem mit topischen (n= 94), intraläsionalen (n= 13) und/oder systemischen Kortikosteroiden (n= 11). Auch Minoxidil-Lösung oder Dithranol-Creme wurden bei einigen Patienten im Vorfeld erfolglos angewendet.

### **3.3. Pulstherapie**

Eine Dexamethason-Pulstherapie erhielten 122 Patienten (Median 35 Jahre), eine Methylprednisolon-Pulstherapie wurde bei 4 minderjährigen Patienten (Median 13 Jahre) in der Kinderklinik angewendet. Die Kortikosteroid-Pulstherapie wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen appliziert. Bei allen 126 Patienten wurde mindestens ein Zyklus der Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie durchgeführt. 53 Patienten erhielten einen weiteren Zyklus und 36 Patienten nach weiteren 4 Wochen einen dritten Zyklus. Der Mittelwert der Zyklenanzahl lag bei 2. In der Hautklinik des Universitätsklinikums Würzburg wurde von 1995-2002 eine Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie mehrheitlich nur einmalig durchgeführt, später wurden meist 3 Zyklen verabreicht.

### **3.4. Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzucker**

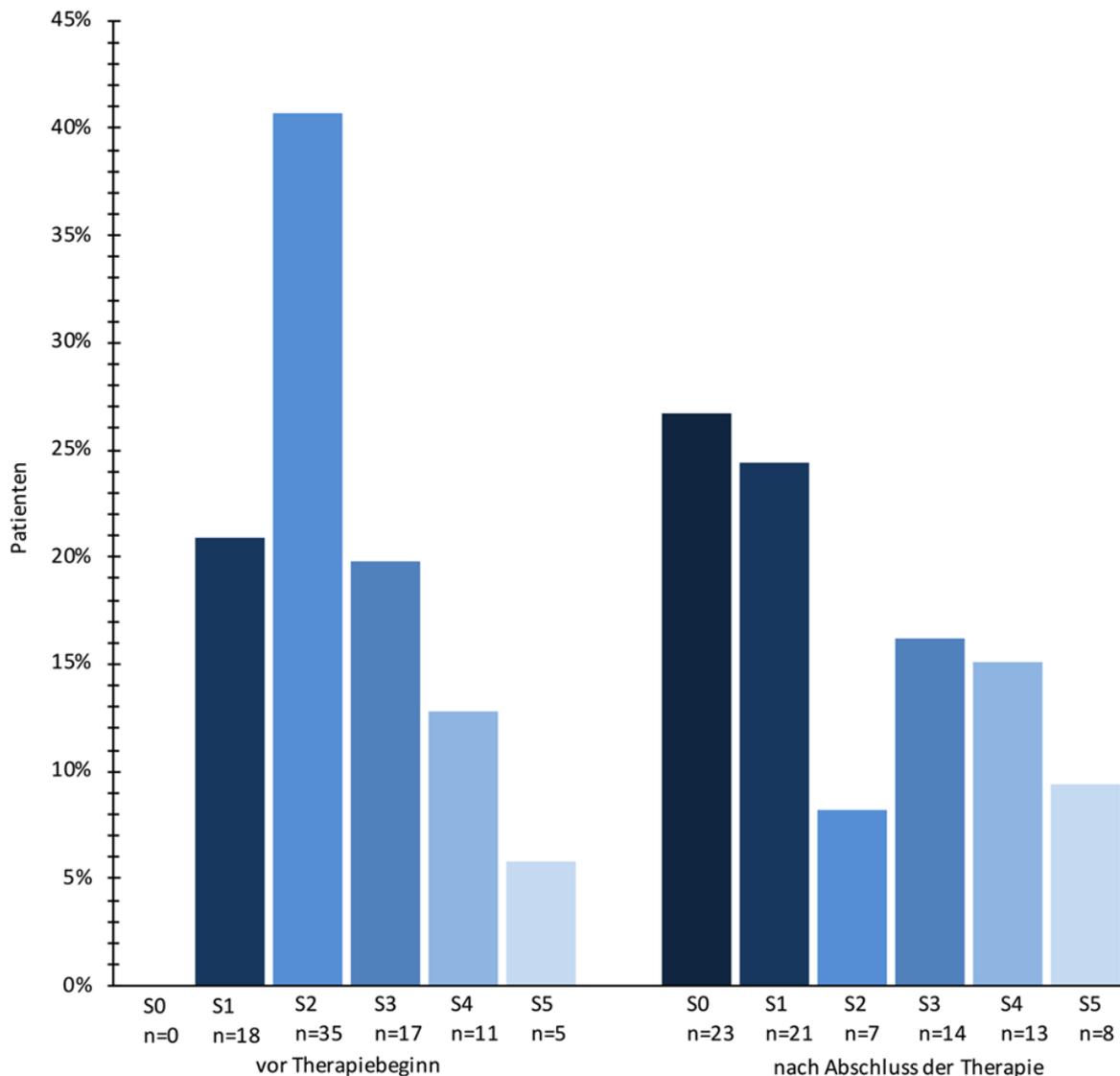
Bei Aufnahme, während und nach jedem Zyklus der Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie wurden Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzucker dokumentiert. Dabei ergaben sich im longitudinalen Verlauf keine signifikanten Änderungen. Lediglich in Bezug auf den Blutzucker wurden, während der 1.-3. Sitzung beim 1.-3. Zyklus vereinzelt pathologische Werte zwischen 289 und 302 mg/dl dokumentiert. Die Blutzuckererhöhungen waren vorübergehend und normalisierten sich nach beendeter Sitzung wieder (Tabelle 5).

**Tabelle 5. Vitalparameter für Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzucker bei Aufnahme, während der 1.-3. Sitzung und bei Entlassung**

Gewicht (kg)	arithmetischer Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
1. Zyklus	70	14,1	46	123
2. Zyklus	71	14,9	48	128
3. Zyklus	68	12,9	48	100
<b>Blutdruck (mmHg, systolisch/diastolisch)</b>				
1. Zyklus	123/73	16,4/12,8	72/40	180/195
2. Zyklus	119/71	14,8/14,9	86/39	180/157
3. Zyklus	120/70	14,6/13,5	88/38	170/115
<b>Herzfrequenz (Schläge/Minute)</b>				
1. Zyklus	78	12,8	48	156
2. Zyklus	79	13,9	49	132
3. Zyklus	77	12,0	54	112
<b>Blutzucker (mg/dl)</b>				
1. Zyklus	122	39,3	34	289
2. Zyklus	133	41,7	70	331
3. Zyklus	129	38,2	59	302

### 3.5. Evaluation des Therapieerfolgs

Das Ausmaß des Haarverlustes der Patienten wurde vor Therapiebeginn und 9-12 Wochen nach Abschluss der Dexamethason- bzw. Methylprednisolon-Pulstherapie anhand des Severity of Alopecia Tool Score (SALT-Score) erhoben, indem Photographien der betroffenen Areale vor dem 1. Zyklus und nach dem 3. Zyklus miteinander verglichen wurden. Die größte Verbesserung konnte bei den Patienten festgestellt werden, die zu Beginn der Therapie einen SALT-Score von 2 (25-49%) aufwiesen, gefolgt von Patienten mit einem SALT-Score von 3 (50-74%) (Abbildung 1). Patienten mit einem SALT-Score von 1 ( $\leq 25\%$ ) und 4 (75-99%) zeigten eine geringere Zunahme der Behaarung. Bei wenigen Patienten schritt die Haarerkrankung voran, was sich an der Zunahme des SALT-Scores bemerkbar machte.



**Abbildung 1. SALT-Score vor Beginn und 9-12 Wochen nach Abschluss der Dexamethason- bzw. Methylprednisolon-Pulstherapie**

Von 35 Patienten mit initialem S2-Score hatten am Ende der Therapie 49% einen SALT-Score von 0 und 1 (S0= 9 Patienten; S1= 8 Patienten). Bei 17% der Patienten mit SALT-Score 2 (6 Patienten) ergab sich keine wesentliche Veränderung. Bei 34% der S2-Patienten wurde eine Verschlechterung des SALT-Scores festgestellt (S3= 6 Patienten, S4= 4 Patienten, S5= 2 Patienten, Abbildung 2). Bei 7 Patienten (41%) der Patienten mit initialem S3-Score konnte ein Therapieerfolg verzeichnet werden (S0= 5 Patienten; S1= 2 Patienten), bei ebenso vielen Patienten stagnierte der Befund unter Therapie. Bei 18% der S3-Patienten verschlechterte sich der Befund auf einen SALT-Score von 4 bzw. 5 (S4=



einen SALT-Score von 5. Nur ein Patient sprach wesentlich auf die Therapie an (S0= ein Patient, Abbildung 2).

Bei 50 Patienten (40%) konnte ein vollständiges oder kosmetisch akzeptables Wiederwachstum (erfolgreiche Therapie) beobachtet werden, bei 76 Patienten (60%) hingegen nur ein nicht kosmetisch akzeptables Wiederwachstum, keine wesentliche Änderung oder fortschreitende Alopezie (erfolglose Therapie) (Abbildung 3). Patienten mit einer AA partialis bzw. diffusa zeigten im Hinblick auf ein vollständiges oder kosmetisch akzeptables Wiederwachstum die besten Ansprechraten. Unter den Ophiasis-Patienten und den Patienten mit AA totalis/universalis Patienten sprach nur etwa ein Viertel auf die Therapie an (Ophiasis: Erfolgreiche Therapie 23,8%, n=5, erfolglose Therapie 76,2%, n=16; AA totalis/universalis: Erfolgreiche Therapie 25%, n=2, Erfolglose Therapie 75%, n=6).

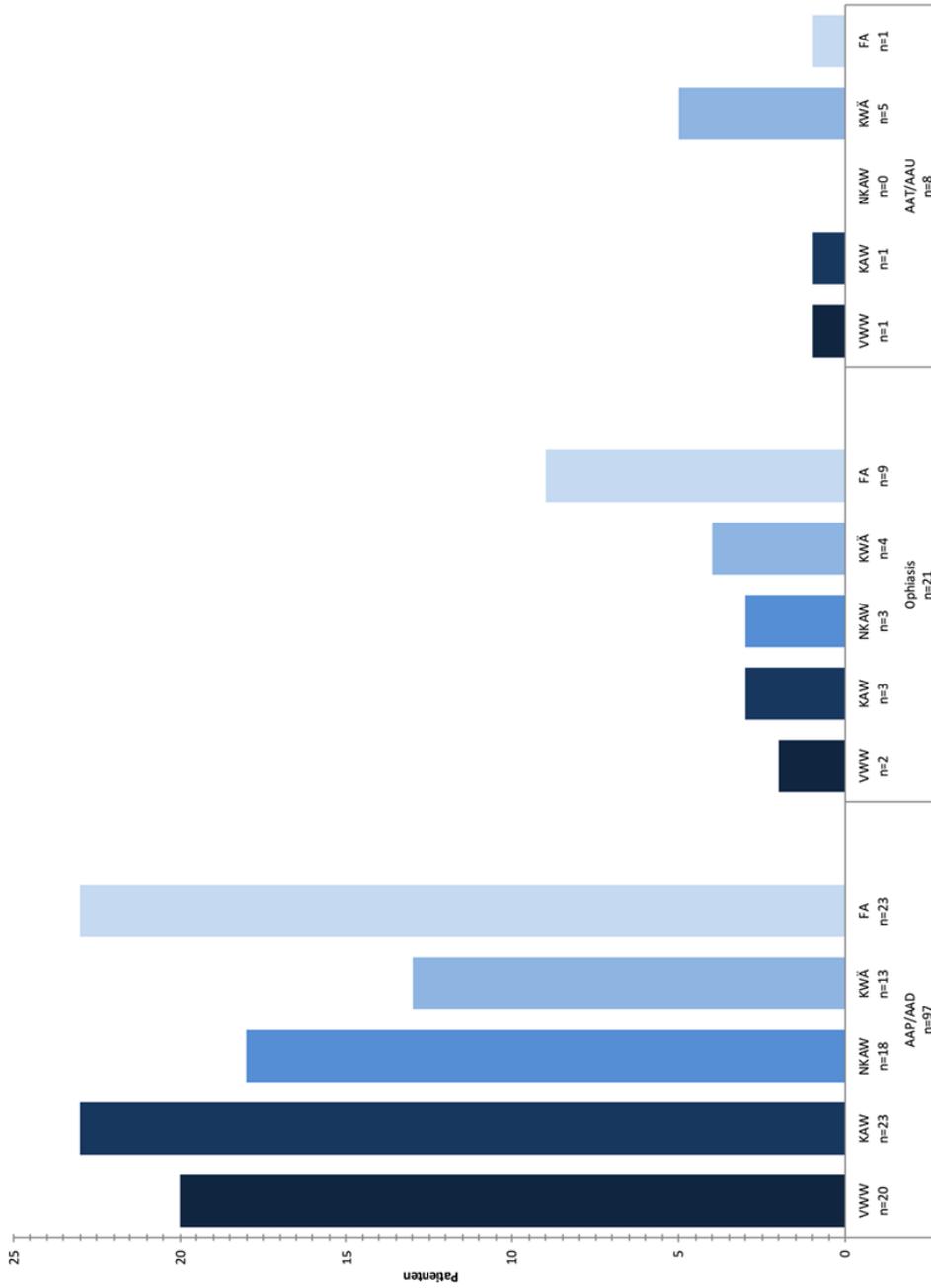


Abbildung 3. Therapieeffekt 9 - 12 Wochen nach Abschluss der Dexamethason- bzw. Methylprednisolon-Pulstherapie bei Patienten mit unterschiedlichen Formen der Alopecia areata

AAP/AAD Alopecia areata partialis/diffuse Alopecia areata  
 AAT/AAU Alopecia areata totalis/Alopecia areata universalis

VWW Vollständiges Wiederwachstum  
 KAW Kosmetisch akzeptables Wiederwachstum  
 NKAW Wiederwachstum, aber kosmetisch nicht akzeptabel  
 KWÄ Keine wesentliche Änderung  
 FA Fortschreitende Alopezie

### **3.6. Nebenwirkungen der Kortikosteroid-Pulstherapie**

Nebenwirkungen, die während und bis zu einem Monat nach Pulstherapie auftraten, wurden durch die behandelnden Ärzte in der ambulanten und stationären Patientenakte notiert (Tabelle 6).

Am häufigsten genannt wurden Nebenwirkungen des Nervensystems (36,3%, n=69), wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Überdrehtheit, innere Unruhe und Schlafstörungen. Bei den Laborveränderungen wurde am häufigsten eine transiente Blutzuckererhöhung festgestellt (n=21). Magenbeschwerden und -schmerzen sowie Unwohlsein und Übelkeit wurden von 17 Patienten angegeben. Unter den Nebenwirkungen am Hautorgan wurde am häufigsten eine Gesichtsrötung (Flush) erfasst (n=19). Follikulitiden, Steroidakne und periorale Dermatitis wurden von 10 Patienten beobachtet. In 8 Fällen wurde eine Tachykardie von den Ärzten dokumentiert. Muskel- und Knochenschmerzen wurden von 10 Patienten berichtet. Eine Zunahme des Körpergewichts wurde häufiger beobachtet als eine Abnahme (n=4 vs. n=1). Leichtgradige Infektionen, Symptome im Augen- und Hals-Nasen-Ohren-Bereich und andere Nebenwirkungen wurden in nur wenigen Fällen dokumentiert. Zu keinem Zeitpunkt traten unter Therapie schwere Nebenwirkungen auf, die zu einem Therapieabbruch führten.

**Tabelle 6. Zusammenfassung der von den Patienten berichteten und von den Ärzten dokumentierten Nebenwirkungen während und bis zu einem Monat nach Pulstherapie**

	n	%
<b>Nervensystem</b>	n=69	36,3%
Abgeschlagenheit/Müdigkeit	33	
Stimmungsschwankungen, Überdrehtheit, innere Unruhe, Schlafstörungen	8	
Hitzegefühl	6	
Kopfschmerzen	5	
Schwindel	5	
Schweißausbruch	4	
Durst	2	
Mundtrockenheit	2	
Hunger	2	
Erhöhung der Körpertemperatur	1	
Singultus	1	
<b>Hautorgan</b>	n=33	17,4%
Flush (Gesichtsrotung)	19	
Follikulitiden, Steroidakne, periorale Dermatitis	10	
Juckreiz	4	
<b>Laborveränderungen</b>	n=26	13,7%
Blutzuckererhöhung	21	
Lymphopenie	1	
Leukozytose	1	
Neutrophilie	1	
Leberenzymerrhöhung	1	
Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP)	1	
<b>Gastrointestinaltrakt</b>	n=19	10,0%
Magenbeschwerden/-schmerzen	9	
Unwohlsein, Übelkeit	8	
Sodbrennen	1	
Blähungen	1	
<b>Herz-Kreislauf-System</b>	n=12	6,3%
Tachykardie	8	
Hypertonie	3	
Bradykardie	1	
<b>Bewegungsapparat</b>	n=10	5,3%
Muskel-/Knochenschmerzen	10	
<b>Körpergewicht</b>	n=5	2,6%
Gewichtszunahme	4	
Gewichtsabnahme	1	
<b>Infektion</b>	n=5	2,6%
Gastrointestinaler Infekt	2	
Grippaler Infekt	2	
Harnwegsinfekt	1	
<b>Augen</b>	n=4	2,1%
Brennen, Müdigkeit der Augen	2	
Augeninnendruckerrhöhung	1	
Transiente Gesichtsfeldeinschränkung	1	
<b>Hals-Nasen-Ohren-Trakt</b>	n=3	1,6%
Nasenbluten	1	
Nasentrockenheit	1	
Husten	1	
<b>Sonstiges</b>	n=4	2,1%
Sekundäre Amenorrhö	2	
Polyurie	1	
Lymphknotenschwellung	1	

### **3.7. Responder versus Nonresponder**

In Folgendem werden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Responder mit vollständigem oder kosmetisch akzeptablem Wiederwachstum und Nonresponder mit nicht kosmetisch akzeptablem Wiederwachstum, keiner wesentlichen Änderung oder fortschreitender Alopezie.

#### **3.7.1. Demographische und klinische Daten von Respondern und Nonrespondern**

##### **3.7.1.1. Aktuelle Episode**

Hinsichtlich des mittleren Alters bei Behandlungsbeginn unterschieden sich die beiden Gruppen nur geringfügig. Patienten mit erfolgreicher Therapie waren im Mittel bei Erstmanifestation der Erkrankung 2,2 Jahre älter (36,8 Jahre) als Patienten mit erfolgloser Therapie (34,6 Jahre). Das Alter bei Erstmanifestation variierte bei den erfolgreich behandelten Patienten zwischen 14 und 66 Jahren, bei den Patienten mit erfolgloser Therapie zwischen 13 und 68 Jahren. In der Gruppe der erfolglos therapierten Patienten waren die Frauen bei Behandlungsbeginn im Mittel ungefähr 2,7 Jahre jünger (31,9 Jahre) als die Männer (34,6 Jahre). Die Bestandsdauer der aktuellen Episode lag sowohl bei Respondern als auch bei Nonrespondern bei einem Median von 3 Monaten (Spannweite <1-12 Monate).

##### **3.7.1.2. Nagelbeteiligung**

Der Anteil der Patienten mit Nagelveränderungen war unter den erfolgreich therapierten Patienten signifikant niedriger als bei Patienten mit erfolgloser Therapie. 21 erfolgreich behandelte AA-Patienten (31,8%) und 45 (68,2%) erfolglos behandelte AA-Patienten wiesen die für AA-typischen Nagelveränderungen unterschiedlichen Grades auf.

### **3.7.2. Komorbiditäten in der Eigen- und Familienanamnese**

#### **3.7.2.1. Assoziation mit Atopie**

Insgesamt bejahten 22 erfolgreich therapierte AA-Patienten und 29 erfolglos behandelte AA-Patienten das Vorkommen von Erkrankungen des atopischen Formenkreises (Responder vs. Nonresponder: Atopisches Ekzem 12 vs. 18; Rhinoconjunctivitis allergica 12 vs. 17; Asthma bronchiale 4 vs. 5). Wobei kein erfolgreich therapierter Patient alle drei genannten Erkrankungen angab. Jedoch 2 erfolglos therapierten Patienten alle drei Erkrankungen in ihrer Anamnese nannten. Lediglich erfolglos therapierte AA-Patienten mit schwerem Ausprägungsgrad (Ophiasis, AAT/AAU) waren häufiger von einer atopischen Diathese betroffen (Responder vs. Nonresponder: AA partialis/diffusa 17 vs. 18; Ophiasis 4 vs. 9; AA totalis 0 vs. 1; AA universalis 1 vs. 2). Eine positive Familienanamnese für eine atopische Diathese lag zudem bei 22 erfolgreich und 30 erfolglos behandelten Patienten vor.

#### **3.7.2.2. Assoziation mit Schilddrüsenerkrankungen**

Von den erfolgreich therapierten Patienten waren 8 Patienten (34,8%) von einer Schilddrüsenerkrankung betroffen. Unter den erfolglos therapierten Patienten gaben 15 Patienten (65,2%) eine Schilddrüsenerkrankung an.

#### **3.7.2.3. Andere Autoimmunerkrankungen**

Drei erfolgreich behandelte Patienten und ein erfolglos behandelter Patient bejahten das Vorhandensein einer anderen Autoimmunerkrankung.

#### **3.7.2.4. Alopecia areata in der Familienanamnese**

Neun erfolgreich therapierte Patienten und 8 erfolglos therapierten Patienten hatten mindestens einen Familienangehörigen mit AA. 14 Patienten in beiden Gruppen (6 erfolgreich und 7 erfolglos therapierte Patienten) gaben mindestens einen Verwandten ersten Grades an, 4 Patienten (3 erfolgreich behandelte Patienten und ein erfolglos behandelter Patient) bejahten das Vorkommen einer AA bei Verwandten zweiten

Grades, und ein Patient bejahte das Vorkommen einer AA bei Verwandten ersten und zweiten Grades.

### **3.7.3. Fazit**

Unsere Untersuchung ergab, dass folgende klinisch-anamnestischen Parameter einen Einfluss auf die Prognose einer Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie bei ausgeprägter AA haben: Alter bei Erstmanifestation, Bestandsdauer der Erkrankung, Typ der Alopecia areata und Nagelbeteiligung. Atopie und Schilddrüsenerkrankungen zeigen nur einen Trend zu einer ungünstigeren Prognose. Geschlecht, Autoimmunerkrankungen in der Eigenanamnese und AA in der Familienanamnese haben keinen Effekt auf den Erfolg der Kortikosteroid-Pulstherapie.

#### 4 Diskussion

Es gibt eine Vielzahl an Therapieoptionen für Patienten mit AA, die jedoch durch den Mangel an randomisierten, doppelblind-kontrollierten Studien und der Neigung zu spontanem Wiederwachstum in ihrer Effektivität schwierig zu beurteilen sind [46, 74, 200, 203, 204]. Topische und intraläsionale Kortikosteroide werden am häufigsten in der Therapie der AA angewendet [86].

Topische Kortikosteroide können bei Patienten mit partieller AA und kurzer Bestandsdauer angewendet werden. Jedoch ist bei Kindern und Erwachsenen mit ausgeprägter AA, rapidem Haarverlust und großen AA-Stellen die Wirksamkeit der topischen Kortikosteroide limitiert. Patienten bzw. deren Eltern suchen daher nach einer wirksameren Therapiealternative [205].

Eine monatliche orale Pulstherapie mit Prednisolon, Dexamethason oder Betamethason ist wirksam, relativ nebenwirkungsarm und kann bei Patienten mit ausgeprägter AA angewendet werden [92, 94, 96, 206, 207]. Vor allem als Therapieoption einer ausgeprägten AA bei jungen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen wird die orale Kortikosteroid-Pulstherapie von einigen Autoren befürwortet [95]. Orale Kortikosteroide zeigen ein gutes Therapieansprechen mit wenigen, transienten Nebenwirkungen, jedoch ist die Rezidivrate hoch, und es liegt kein einheitliches Therapieregime vor. Wenn ein vollständiges Wiederwachstum erreicht wurde, kann es meistens ohne Therapie kaum aufrechterhalten werden [207].

1975 wurde durch Burton und Shuster et al. die hochdosierte Methylprednisolon-Pulstherapie zur Behandlung der AA eingeführt, um das Nebenwirkungsprofil einer Langzeittherapie zu senken [93]. Nebenwirkungen der oralen Langzeitgabe können durch die pulsartige, zeitlich begrenzte, intravenöse Applikation vermieden werden [208]. Allerdings wird die intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie von verschiedenen Behandlern auf unterschiedliche Weise durchgeführt. Studien zur oralen und intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapien zwischen 1975 und 2022 sind in Tabelle 7 bis 11 dargestellt. Die intravenöse Applikation soll in dieser Untersuchung im Fokus der Betrachtung liegen.

**Tabelle 7. Zusammenfassung publizierter Studien zur oralen Kortikosteroid-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata**

Jahr	Erstautor Land	Anzahl der Patienten	Einschlusskriterien	Therapieregime	Zyklusanzahl	Ansprechrate	Therapieeffekt bei Patienten mit AA partialis
1996	Sharma Indien	32	14-48 J. ausgeprägte AA >40% Kopfhaarverlust AAT/AAU	300 mg (27 Patienten) oder 1000 mg (8 Patienten) Prednisolon p.o. 1x mtl.	Min. 4	Bei 14 von 24 (58,3%) mit 300 mg Prednisolon behandelten Patienten vollständiges oder kosmetisches akzeptables Haarwiederwachstum nach durchschnittlich 2,4 Monaten. 3 von 7 (42,9%) mit 1000 mg Prednisolon behandelten Patienten kosmetisch akzeptables Wiederwachstum nach 6-9 Monaten	Keine Angabe
1999	Sharma Indien	30	6-46 J. ausgeprägte AA	5 mg Dexamethason p.o. an 2 Tagen wtl. (27 Patienten, >12 J.) o. 2,5 mg - 3,5 mg Dexamethason p.o. 2-wtl. (3 Patienten, <12 J.)	12	Bei 16 Patienten (63,3%) vollständiges Haarwiederwachstum (75-95%), bei 2 Patienten kosmetisch akzeptables Wiederwachstum (50-74%), bei 3 Patienten (10%) nicht kosmetisch akzeptables Wiederwachstum (<50%), bei 6 Patienten (20%) kein Wiederwachstum	Keine Angabe
2004	Khaitan Indien	16	14-36 J. ausgeprägte AA AAT/AAU	5 mg Betamethason p.o. an 2 Tagen wtl.	24	Bei 7 Patienten (43,7%) vollständiges Haarwiederwachstum, bei 5 Patienten (31,2%) kosmetisch akzeptables Wiederwachstum, bei 2 Patienten (12,5%) nicht kosmetisch akzeptables Wiederwachstum, bei 2 Patienten (12,5%) kein Wiederwachstum	Keine Angabe
2005	Kar Indien	43	ausgeprägte AA >40% Kopfhaarverlust >10 Herde an Kopf/Körper	1. Gruppe (23 Patienten) 200 mg Prednisolon p.o. 1x wtl. 2. Gruppe (20 Patienten) Placebo	12	Nach 3 Monaten: 1. Gruppe: Bei 2/23 Patienten (8,7%) 100% Haarwiederwachstum, bei 6/23 Patienten (26,1%) 31-60% Wiederwachstum 2. Gruppe: Bei 1/20 Patienten (5%) 31-60% Wiederwachstum	Keine Angabe
2006	Kurosawa Japan	89	16-63 J. ausgeprägte AA AAT/AAU	1. Gruppe (29 Patienten) 80 mg Prednisolon p.o. an 3 Tagen mtl. 2. Gruppe (43 Patienten) 40 mg Triamcinolonacetamid i.m. 1x mtl., gefolgt von 1/2 mtl. 3. Gruppe (19 Patienten) 0,5 mg Dexamethason p.o. tgl.	1. Gruppe 12 2. Gruppe 6 3. Gruppe 6 Monate	1. Gruppe: Bei 19/29 Patienten (66%) Haarwiederwachstum 2. Gruppe: Bei 32/43 Patienten (74%) Wiederwachstum 3. Gruppe: Bei 7/19 Patienten (37%) Wiederwachstum	1. Gruppe: Bei 9/12 Patienten (75%) Haarwiederwachstum 2. Gruppe: Bei 24/31 Patienten (77,4%) Wiederwachstum 3. Gruppe: Bei 4/10 Patienten (40%) Wiederwachstum Keine Angabe
2006	Agarwal Indien	15	8-45 J. ausgeprägte AA	5 mg Betamethason p.o. an 2 Tagen wtl. (>12 J.) o. 0,5 mg/kg Betamethason p.o. an 2 Tagen wtl. (<12 J.)	24	Bei 10 Patienten (66,6%) vollständiges Haarwiederwachstum, bei 4 Patienten (26,6%) kosmetisch akzeptables Wiederwachstum, bei einem Patienten kein Wiederwachstum	Keine Angabe

2008	Bajaj Pakistan	22	16-40 J. ausgeprägte AA AAT/AAU	30 mg Prednisolon p.o. an 3 Tagen wtl.	6 Monate	Nach 6 Monaten bei 8/22 Patienten (36,4%) <76% Haarwiederwachsung, bei 5/22 Patienten (22,7%) 51-75% Wiederwachsung, bei 7/22 Patienten (31,8%) <50% Wiederwachsung und bei 2/22 Patienten (9,1%) <5% Wiederwachsung	Keine Angabe
2012	Bin Saif Saudi- Arabien	42	ausgeprägte AA Ophiasis, AAT/AAU	15 mg/kg Methylprednisolon p.o. an 3 Tagen 2-wtl. o. an 2 Tagen 3- wtl. o. an 3 Tagen 3-wtl.	24	Nach 6 Monaten bei 12/42 Patienten (28,6%) kosmetisch akzeptables Haarwiederwachsung, bei 9/42 Patienten (21,4%) nicht kosmetisch akzeptables Wiederwachsung, bei 21/22 Patienten (50%) unzureichendes Wiederwachsung	Keine Angabe
2019	Thi Vietnam	45	≥15 J. ausgeprägte AA	16 mg Methylprednisolon p.o. an 2 Tagen wtl.	6 Monate	Nach 3 Monaten bei 18/45 Patienten (40%) vollständiges Haarwiederwachsung, bei 25/45 Patienten (55,6%) kosmetisch akzeptables Wiederwachsung	Keine Angabe
<b>Orale Kortikosteroide kombiniert mit anderen Therapien</b>							
2016	Jang Südkorea	37	ausgeprägte AA	1. Gruppe (37 Patienten) 2-6 mg Betamethason p.o. an 2 Tagen wtl. 2. Gruppe (51 Patienten) 50-400 mg Cyclosporin tgl.	3-144 Monate	1. Gruppe: 14/37 Patienten (37,8%) Haarwiederwachsung 2. Gruppe: Gesamtansprechen 28/51 Patienten (54,9%) Wiederwachsung	Keine Angabe
AA = Alopecia areata, AAP = AA partialis, AAD = AA diffusa, AAT = AA totalis, AAU = AA universalis, inkl. = inklusive, J. = Jahr, max. = maximal, Min. = Minimum, Mo. = Monat, mtl. = monatlich, tgl. = täglich, wtl. = wöchentlich, o. = oder							

**Tabelle 8. Zusammenfassung publizierter Studien zur intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata**

Jahr	Erstautor Land	Anzahl der Patienten	Einschlusskriterien	Therapieregime	Zyklusanzahl	Ansprechrate	Therapieeffekt bei Patienten mit AA partialis
1993	Perriard- Wolfensberger Schweiz	9	ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust Bestandsdauer ≤1 J.	250 mg Methylprednisolon i.v. 2x tgl. an 3 Tagen	1	Stopp der aktuellen Episode bei 8/9 Patienten (88,8%). Nach 6 Monaten bei 6/9 Patienten (66,7%) 80-100% Haarwiederwachsung, bei 2/9 Patienten (22,2%) ≤50% Wiederwachsung, bei einem Patienten (11,1%) kein Therapieeffekt	Nach 6 Monaten bei 5/6 Patienten (83,3) ≥80% Haarwiederwachsung
1996	Schulz Deutschland	9	16-56 J. ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust Bestandsdauer ≥14 Monate	100 mg Dexamethason i.v. tgl. an 3 Tagen	4-10	Nach 6 Monaten bei 2/9 Patienten (22,2%) ≤5% Haarwiederwachsung, bei 1/9 Patienten (11,1%) 30% Wiederwachsung, bei 6/9 Patienten (66,7%) kein Therapieeffekt während und nach der Therapie	Nach 6 Monaten bei 1/5 Patienten (20%) 30% Haarwiederwachsung, bei 1/5 Patienten (20%) ≤5% Wiederwachsung, bei 3/5 Patienten (60%) kein Therapieeffekt
1998	Friedli Schweiz	45	13-66 J. ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust Bestandsdauer ≤1 J.	250 mg Methylprednisolon i.v. 2x tgl. an 3 Tagen	1-2	Nach 1, 2, 3, 6, 12 und 16 Monaten bei 20/45 Patienten (44,4%) mit AA partialis 50-100% oder 100% Haarwiederwachsung. Bei 10/45 Patienten (22,2%) mit Ophiasis kein vollständiges Wiederwachsung. Bei 4/10 Patienten (8,9%) 20- 70% Wiederwachsung nach einem Monat, bei	Nach 12 Monaten bei 13/20 Patienten (65%) 50-100% Haarwiederwachsung

2001	Seiter Deutschland	30	14-56 J. ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust	8 mg/kg/KG Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	3	6/10 Patienten (13,3%) kein Therapieeffekt. Bei 15/45 Patienten (33,4%) mit AAT/AAU initial kein vollständiges Wiederwachstum. Bei 4/15 Patienten (8,9%) 90-100% nach 9 und 16 Monaten, bei 3/15 Patienten (6,7%) 50-90% nach einem Monat und anschließender Verbesserung nach 3 und 6 Monaten, bei 8/15 Patienten (17,8%) kein Therapieeffekt Bei 12/18 Patienten (67%) mit AA partialis multifocalis ≥50% Haarwiederwachstum. Bei einem Patienten mit Ophiasis (33,3%) 20% Wiederwachstum. Kein Therapieeffekt bei Patienten mit AAT/AAU	Nach 6 Monaten bei 9/18 Patienten (50%) 100% Haarwiederwachstum, bei 2/18 Patienten (11,1%) 70% Wiederwachstum, bei 1/18 Patienten (11,1%) 60% Wiederwachstum
2002	Vijayakumar Indien	15	ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust (Bestanddauer ≤ 1 J. u. ≥1 J.)	32 mg Dexamethason i.v. tgl. an 3 Tagen	6-10	Bei 3/6 Patienten (50%) kosmetisch akzeptables Haarwiederwachstum. Stopp der Progression bei 13/15 Patienten (86,7%) nach 2-3 Pulstherapien. Nach 6 Pulstherapien bei 8/15 Patienten (53,3%) (7 Patienten mit ausgeprägter AA, ein Patient mit AAT) ≥50% Wiederwachstum, bei 4/15 Patienten (26,7%) (3 Patienten mit ausgeprägter AA, ein Patient mit AAU) 25-50% Wiederwachstum, bei 3/15 Patienten (20%) (1 Patient mit ausgeprägter AA, 2 Patienten mit AAU) kein Therapieeffekt	Nach 6 bis 18 Monaten (durchschnittlich 8,1 Monate) und 6 Pulstherapien: Bei 7/15 Patienten (46,7%) ≥50% Haarwiederwachstum, bei 3/15 Patienten (20%) 25-50% Wiederwachstum, bei 1/15 Patienten (6,7%) kein Therapieeffekt
2003	Assouly Frankreich	66	9-60 J. ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust Bestanddauer ≤12 Monate Ophiasis, AAT/AAU	500 mg Methylprednisolon tgl. o. 5 mg/kg/KG 2x tgl. an 3 Tagen	3	Bei 31/47 Patienten (63,8%) mit AA partialis (78% bei erster Episode, 90,5% bei einer Bestanddauer ≤3 Monate). Bei 3/3 Patienten (100%) mit Ophiasis kein Therapieeffekt. Bei der Hälfte der Patienten (50%) mit AAT „gutes“ Ansprechen. Ein Viertel der Patienten (20%) mit AAU ≥80% Wiederwachstum, gefolgt von einem Rückfall in der Hälfte der Fälle	Nach 6 Monaten bei 12/47 Patienten (25,5%) 100% Haarwiederwachstum, bei 18/47 Patienten (40%) ≥50% Wiederwachstum
2007	Nakajima Japan	139	15-73 J. ausgeprägte AA Bestanddauer ≤ 1 J.	500 mg Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	1	Bei Patienten mit Bestanddauer ≤6 Monate 59,4% ≥75% Haarwiederwachstum. Bei Patienten mit Bestanddauer ≥6 Monate 15,8% Wiederwachstum. Bei Patienten mit Bestanddauer ≤1 J. und weniger ausgeprägter Erkrankung (≤50% Kopfhhaarverlust) 88% Wiederwachstum. Bei Patienten mit Bestanddauer ≤1 J. und 100% Haarverlust 21,4% Wiederwachstum	Nach 6 Monaten bei Patienten mit Bestanddauer ≤6 Monate und ≤50% Haarverlust ≥75% Haarwiederwachstum

2008	Luggen und Hunziker Schweiz	25	ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust Bestanddauer ≥1 J.	500 mg Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	1-2	Bei 4/10 Patienten (40%) mit AA partialis und bei 3/9 Patienten (33,3%) mit Ophiasis vollständiges Haarwiederwachstum. Bei allen 6 Patienten (100%) mit AAT/AAU kein Therapieeffekt	Erhebung durch einen Fragebogen 3 J. nach Therapieende: Bei 4/10 Patienten (40%) 100% Haarwiederwachstum, bei 1/10 Patienten (10%) 50% Wiederwachstum
2009	Efentaki Deutschland	23	12-78 J. rasch progrediente AA	100 mg Prednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	3	Bei 18/19 Patienten (94,7%) mit AA partialis und bei 1/1 Patient (100%) mit Ophiasis Haarwiederwachstum. Bei 3/3 Patienten (100%) mit AAT/AAU kein Therapieeffekt	Nach 1. Zyklus bei 8/19 Patienten (42%) und nach 2.-3. Zyklus bei 16/19 Patienten (84%) Haarwiederwachstum
2011	Im Südkorea	70	5-58 J. ausgeprägte AA ≥50% Kopfhhaarverlust AAT/AAU rascher Progress	25 mg/kg/KG Methylprednisolon (max. 1000 mg/Tag) i.v. 2x tgl. an 3 Tagen	1	Bei 16/27 Patienten (59,3%) mit AA partialis und bei 5/20 Patienten (25%) mit AAU vollständiges Haarwiederwachstum	Nach 12 Monaten bei 16/27 Patienten (59,3%) ≥90% Haarwiederwachstum, bei 9/27 Patienten (33,3%) ≤90% Wiederwachstum
2012	Staumont-Sallé Frankreich	30	5-65 J. ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust Bestanddauer ≤1 J.	500-1000 mg (Erwachsene) o. 10-20 mg/kg/KG (Kinder) Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	3	Nach 6 Monaten bei 10/30 Patienten (33,3%) >50% Haarwiederwachstum: Die Hälfte der Patienten mit AA partialis und weniger als ein Viertel der Patienten mit AAT/AAU	8/10 initial angesprochenen Patienten (80%) krankheitsfrei oder minimal betroffen nach 12,3 J.
2014	Sato Japan	7	16-50 J. ausgeprägte AA ≥25% - ≤100% Kopfhhaarverlust AAP Bestanddauer ≤2 Monate	500 mg Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	1		Nach 6-11 Monaten bei 5/7 Patienten (71,4%) 100% Haarwiederwachstum, nach 19 Monaten bei 1/7 Patienten (14,3%) Wiederwachstum, nach 10 Monaten bei einem Patienten (14,3%) 10% Wiederwachstum
2014	Acikgoz Türkei	15	20-30 J. ausgeprägte AA ≥50% Kopfhhaarverlust AAT/AAU	500 mg Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	3	Nach 3 Monaten bei 3/3 Patienten (100%) mit AAT kein Therapieeffekt. Bei 1/8 Patienten (6,7%) mit AAU >50% Haarwiederwachstum und bei einem Patienten (6,7%) <50% Wiederwachstum	Nach 3 Monaten bei 2/4 Patienten (13,3%) ≥50% Haarwiederwachstum, bei 1/4 Patienten (6,7%) ≤50% Wiederwachstum

2015	Senila Rumänien	32	4-59 J. ausgeprägte AA ≥40% Kopfhhaarverlust AAT/AAU	500 mg (> 18 J.) o. 6 mg/kg/KG (≤18 J.) Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	3	Bei 26/32 Patienten (81,3%) klinisches Ansprechen. Bei 4/32 Patienten (12,5%) vollständiges Haarwiederwachstum, bei 6/32 Patienten (18,8%) ≥50% Wiederwachstum, bei 10/32 Patienten (31,3%) ≤50% Wiederwachstum, bei 6/32 Patienten (18,75%) kein Therapieeffekt und bei 6/32 Patienten (18,8%) Rezidiv	Bei 2/22 Patienten (9,1%) 100% Haarwiederwachstum, bei 5/22 Patienten (22,7%) >50% Wiederwachstum, bei 8/22 Patienten (36,4%) <50% Wiederwachstum und bei 2/22 Patienten (9,1%) kein Therapieeffekt
2016	Yoshimasu Japan	55	16-64 J. ≤25% - 100% Kopfhhaarverlust	500 mg Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	3	Nach 6 Monaten bei 20/55 Patienten (36,4%) mit ≤25% und 25-49% Haarverlust (Bestandsdauer ≤6 bzw. ≥6 Monate) 100% Haarwiederwachstum. Bei 18/55 Patienten (32,7%) mit 50-74% und 75-99% Haarverlust (Bestandsdauer ≤6 Monate) 67% Wiederwachstum. Bei 11/55 Patienten (20%) mit 50-74% und 75-99% Haarverlust (Bestandsdauer ≥6 Monate) 73% Wiederwachstum. Bei 2/55 Patienten (3,6%) mit 100% Haarverlust (Bestandsdauer ≤6 Monate) 50% Wiederwachstum. Bei 4/55 Patienten (7,3%) mit 100% Haarverlust (Bestandsdauer ≥6 Monate) kein Wiederwachstum	Keine Angabe
2018	Fukuyama Japan	8	15-51 J. ausgeprägte AA AAD Bestandsdauer ≤4 Monate	500 mg Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	1-3	Nach 3 Monaten bei allen 8 Patienten (100%) kein Therapieeffekt. Nach erneuter Pulstherapie bei 3/8 Patienten (37,5%) „teilweise“ Haarwiederwachstum. Zusammenfassend bei 4/8 Patienten (50%) „minimales“ Therapieansprechen, bei 1/8 Patienten (12,5%) „teilweise“ Therapieansprechen, bei 3/8 Patienten (37,5%) kein Therapieeffekt	Keine Angabe
2019	Fujii Japan	105	≥15 J. ausgeprägte AA AAD, AAT	500 mg Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	1	Bei 27/75 Patienten (36%) vollständiges Haarwiederwachstum, bei 8/75 Patienten (10,7%) kosmetisch akzeptables Wiederwachstum, bei 40/75 Patienten (53,3%) kein Wiederwachstum oder fortschreitende Alopezie	Keine Angabe
2021	Wada-Irimada Japan	483	5-73 J. ausgeprägte AA ≥25% Kopfhhaarverlust	500 mg (>18 J.) o. 10 mg/kg/KG (max. 500mg) (≤18 J.) Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	1	Nach 12 Monaten bei 150/483 Patienten (31,1%) vollständiges Haarwiederwachstum, bei 203/483 Patienten (42%) inkomplettes Wiederwachstum, bei 130/483 Patienten (26,9%) kein Therapieansprechen	Bei 79/235 Patienten (16,3%) vollständiges Haarwiederwachstum

2023	Aktuelle Studie Deutschland	126	≥11 J. ausgeprägte AA ≥25% Kopfhhaarverlust AAP, Ophiasis, AAT/AAU	100 mg Dexamethason (14-68 J., 122 Patienten) o. 500 mg Methylprednisolon (11-15 J., 4 Patienten) i.v. tgl. an 3 Tagen	1-3	Nach 3 Monaten bei 50/126 Patienten (39,7%) vollständiges oder kosmetisch akzeptables Haarwiederwachstum. Bei 76/126 Patienten (60,3%) nicht kosmetisch akzeptables Wiederwachstum, keine wesentliche Änderung oder fortschreitende Alopezie	Nach 3 Monaten bei 43/97 Patienten (44,3%) vollständiges oder kosmetisch akzeptables Haarwiederwachstum. Bei 54/97 Patienten (55,7%) nicht kosmetisch akzeptables Wiederwachstum, keine wesentliche Änderung oder fortschreitende Alopezie
------	-----------------------------	-----	--	--	-----	--	--

AA = Alopecia areata, AAP = AA partialis, AAD = AA diffusa, AAT = AA totalis, AAU = AA universalis, inkl. = inklusive, J. = Jahr, max. = maximal, Min. = Minimum, Mo. = Monat, mtl. = monatlich, tgl. = täglich, wtl. = wöchentlich, o. = oder

**Tabelle 9. Zusammenfassung publizierter Studien zur oralen und intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata bei Kindern und Jugendlichen**

Orale Kortikosteroid-Pulstherapie		Intravenöse Kortikosteroid-Pulstherapie					
Jahr	Erstautor Land	Anzahl der Patienten	Einschlusskriterien	Therapie regime	Zyklusanzahl	Ansprechrate	Therapieeffekt bei Patienten mit AA partialis
2010	Ait Ourhroui Marokko	34	<18 J. ausgeprägte AA ≥40% Kopfhhaarverlust	5 mg/kg (300mg) Prednisolon p.o. 1x mtl.	3-6	Nach 3 Monaten bei 28/34 Patienten (82,4%) nicht kosmetisch oder kosmetisch akzeptables Haarwiederwachstum. Nach 6 Monaten bei 14/34 Patienten (41,2%) vollständiges Wiederwachstum, bei 6/34 Patienten (17,6%) kosmetisch akzeptables Wiederwachstum, bei 8/34 Patienten (23,5%) kein kosmetisch akzeptables Wiederwachstum	Keine Angabe
1997	Kiesch Belgien	7	<18 J. ausgeprägter AA ≥30% Kopfhhaarverlust AAT Bestandsdauer 3-44 Wochen	5 mg/kg/KG Methylprednisolon i.v. 2x tgl. an 3 Tagen	1	Nach 12 Monaten bei 5/7 Patienten (71,4%) vollständiges Haarwiederwachstum, bei einem Patienten mit AAT kein Therapieeffekt	Nach 12 Monaten bei 2/3 Patienten (66,7%) 100% Haarwiederwachstum, bei 1/3 Patienten (33,3%) 75% Wiederwachstum
2008	Hubiche Frankreich	12	1-16 J. ausgeprägte AA Bestandsdauer 1-96 Monate	10 mg/kg/KG Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	3	Nach einem Monat bei 7/12 Patienten (58,3%) mit Ophiasis und AAT >60% Haarwiederwachstum. Bei 3/12 Patienten (25%) mit Ophiasis und AAU 30-60% Wiederwachstum. Bei 2/12 Patienten (16,7%) mit AAT <30% Wiederwachstum	Keine Angabe
2013	Friedland Israel	24	<18 J. ausgeprägte AA Ophiasis, AAT/AAU	8 mg/kg/KG Methylprednisolon (max. 500 mg/Tag) i.v. tgl. an 3 Tagen	2-10	Nach durchschnittlich 5,65 ± 1,95 Zyklen bei 9/24 Patienten (37,5%) vollständiges Haarwiederwachstum, bei 7/24 Patienten (29,2%) „teilweise“ Wiederwachstum, bei 8/24 Patienten (33,3%) kein Therapieansprechen. Vollständiges Wiederwachstum bei 5/8 Patienten (62,5%) mit	Bei 5/8 Patienten (62,5%) vollständiges Haarwiederwachstum. Bei 1/8 Patienten (12,5%) kosmetisch akzeptables Wiederwachstum.

2015	Smith Schweiz	18	≤ 17J. ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust Bestandsdauer ≤6 Monate	30 mg/kg/KG Methylprednisolon (max. 500 mg/Tag) i.v. tgl. an 3 Tagen	2-3	AA partialis, 3/10 Patienten (30%) mit Ophiasis, 1/4 Patienten (25%) mit AAT	Bei 2/8 Patienten (25%) kein Wiederwaxstum
<b>Kombination aus intravenöser und topischer Kortikosteroid-Therapie</b>							
2019	Lalosevic Serbien	73	1-18 J. ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust	1,5 mg/kg/Tag Dexamethason i.v.: 1. Gruppe: einmalig mtl. 2. Gruppe: an 3 Tagen mtl. 1.+2. Gruppe topische Applikation von Clobetasonpropionat 0,05% Salbe tgl. 6 Tage/Woche für 3 Wochen, danach 1 Woche Pause und erneute Applikation	6-12	1. Gruppe: Bei 6/37 Patienten (16,2%) 100% Haarwiederwaxstum, bei 9/37 Patienten (24,3%) >75% Wiederwaxstum, bei 13/37 Patienten (35,1%) >50% Wiederwaxstum, bei 7/13 Patienten (53,8%) >50% Wiederwaxstum (Bestandsdauer <6 Monate) 2. Gruppe: Bei 19/36 Patienten (52,8%) 100% Haarwiederwaxstum, bei 23/36 Patienten (63,9%) >75% Wiederwaxstum, bei 24/36 Patienten (66,7%) >50% Wiederwaxstum, bei 13/13 Patienten (100%) >50% Wiederwaxstum (Bestandsdauer <6 Monate)	>50% Haarwiederwaxstum: 1. Gruppe: 5/37 Patienten (45,5%) 2. Gruppe: 7/36 Patienten (77,8%)
AA = Alopecia areata, AAP = AA partialis, AAD = AA diffusa, AAT = AA totalis, AAU = AA universalis, inkl. = inklusive, J. = Jahr, max. = maximal, Min. = Minimum, Mo. = Monat, mtl. = monatlich, tgl. = täglich, wtl. = wöchentlich, o. = oder							

**Tabelle 10. Zusammenfassung publizierter Studien zur oralen im Vergleich zur intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata**

Jahr	Erstautor Land	Anzahl der Patienten	Einschlusskriterien	Therapieregime	Zyklusanzahl	Ansprechrate	Therapieeffekt bei Patienten mit AA partialis
1975	Burton und Shuster Großbritannien	35	ausgeprägte AA AAT	1. Gruppe (22 Patienten): 2 g Prednisolon i.v. (Einmaldosis) 2. Gruppe (13 Patienten): 0,5 g Prednisolon p.o. tgl. für 5 Tage	Keine Angabe	Bei 4/35 Patienten (11,4%) „gutes“, bei 12/35 Patienten (34,3%) „schlechtes“ und bei 19/35 Patienten (54,3%) kein Therapieansprechen	Keine Angabe
2002	Tsai Taiwan	17	ausgeprägte AA ≥40% Kopfhhaarverlust Bestandsdauer ≤2 J.	1. Gruppe (<12 J.): 5 mg/kg Prednisolon p.o. 1x mtl.	6	Bei 9/11 Patienten (81,8%) mit AA partialis ≥75% Haarwiederwaxstum, bei einem Patienten mit Ophiasis vorübergehendes Therapieansprechen mit Haarverlust während der Therapiefortsetzung, bei 2/4 Patienten (50%)	Nach 6 Monaten bei 8/10 Patienten (80%) 100% Haarwiederwaxstum, bei 2/10 Patienten (20%) ≤50% Wiederwaxstum

2013	Yang Taiwan	85	4-60 J. ausgeprägte AA ≥50% Kopfhhaarverlust Ophiasis, AAT/AAU	2,5-10 mg/kg/KG Prednisolon p.o. (27 Patienten) o. Methylprednisolon i.v. (58 Patienten) tgl. an 3 Tagen	1-15	mit AAT vollständiges Haarwiederwachstum, bei 1/1 Patienten (100%) mit AAU ≤10% Wiederwachstum, bei 11/17 Patienten (64,7%) ≥75% Wiederwachstum	Keine Angabe
2013	Dehghan Iran	40	ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust >10 Herde an Kopf/Körper	1. Gruppe (18 Patienten): 200 mg Prednisolon p.o. 1x wtl. 2. Gruppe (17 Patienten): 500 mg Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen	1. Gruppe: 12 2. Gruppe: 6	Nach 3 Monaten: 1. Gruppe: Bei 6/18 Patienten (33,3%) <30% Haarwiederwachstum, bei 7/18 Patienten (38,9%) 30-60% Wiederwachstum, bei 5/18 Patienten (27,8%) 60-90% Wiederwachstum 2. Gruppe: Bei 4/17 Patienten (23,5%) 30-60% Wiederwachstum, bei 11/17 Patienten (64,7%) 60-99% Wiederwachstum und 2/17 Patienten (11,8%) 100% Wiederwachstum	Keine Angabe

AA = Alopecia areata, AAP = AA partialis, AAD = AA totalis, AAT = AA diffusa, AAT = AA totalis, AAU = AA universalis, inkl. = inklusive, J. = Jahr, max. = maximal, Min. = Minimum, Mo. = Monat, mtl. = monatlich, tgl. = täglich, wtl. = wöchentlich, o. = oder

**Tabelle 11. Zusammenfassung publizierter Studien zur oralen und intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata in Kombination mit anderen Therapien**

Jahr	Erstautor Land	Anzahl der Patienten	Einschlusskriterien	Therapieregime	Zyklusanzahl	Ansprechrate	Therapieeffekt bei Patienten mit AA partialis
2012	Droitcourt Frankreich	20	14-57 J. ausgeprägte AA >60% Kopfhhaarverlust AAT	500 mg Methylprednisolon i.v. tgl. an 3 Tagen + Methotrexat p.o. wtl. nach dem 2. Zyklus (initial 12,5mg/Woche bis zu 25mg/Woche über 6 Monate)	3	Nach 18 Monaten bei 10/20 Patienten (50%) vollständiges Haarwiederwachstum, bei 4/20 Patienten (20%) kosmetisch akzeptables Wiederwachstum	Bei 8/20 Patienten (40%) vollständiges Haarwiederwachstum
2015	Yeo Südkorea	142	8-80 J. ausgeprägte AA ≥30% Kopfhhaarverlust AAT/AAU	1. Gruppe (81 Patienten): 1g Methylprednisolon i.v. 2x tgl. an 3 Tagen o. 10 mg/kg/KG Methylprednisolon i.v. wtl. für 3 Wochen, danach 30 mg Methylprednisolon p.o. tgl. für 3 Tage, danach 2,5 mg tgl. über 2 Wochen 2. Gruppe (60 Patienten): 2,5 mg/kg/KG Cyclosporin	-	1. Gruppe: Bei 16/82 Patienten (19,5%) 100% Haarwiederwachstum, bei 21/82 Patienten (25,6%) 75-99% Wiederwachstum, bei 16/82 Patienten (19,5%) 50-74% Wiederwachstum, bei 13/82 Patienten (15,9%) 25-49% Wiederwachstum, bei 16/82 Patienten (19,5%) 0-24% Wiederwachstum 2. Gruppe: Bei 3/60 Patienten (5%) 100% Wiederwachstum, bei 11/60 Patienten (18,3%) 75-99% Wiederwachstum, bei 16/60 Patienten (26,7%) 50-74% Wiederwachstum, bei 18/60	1. Gruppe: Bei 12/53 Patienten (22,6%) 100% Haarwiederwachstum, bei 17/53 Patienten (32,1%) 75-99% Wiederwachstum, bei 12/53 Patienten (22,6%) 50-74% Wiederwachstum, bei 8/53 Patienten (15,1%) 25-49% Wiederwachstum, bei 4/53 Patienten (7,6%) 0-24% Wiederwachstum

				Methylprednisolon tgl. p.o. für 4 Monate		Patienten (30%) 25-49% Wiederwachstum, bei 12/60 Patienten (20%) 0-24% Wiederwachstum	2. Gruppe: Bei 3/44 Patienten (6,8%) 100% Wiederwachstum, bei 7/44 Patienten (15,9%) 75- 99% Wiederwachstum, bei 13/44 Patienten (29,5%) 50-74% Wiederwachstum, bei 12/44 Patienten (27,3%) 25-49% Wiederwachstum, bei 9/44 Patienten (20,5%) 0-24% Wiederwachstum
--	--	--	--	---	--	--	---

AA = Alopecia areata, AAP = AA partialis, AAD = AA diffusa, AAT = AA totalis, AAU = AA universalis, inkl. = inklusive, J. = Jahr, max. = maximal, Min. = Minimum, Mo. = Monat, mtl. = monatlich, tgl. = täglich, wtl. = wöchentlich, o. = oder

#### 4.1. Effektivität

122 AA-Patienten unserer Untersuchung erhielten 100 mg Dexamethason und 4 AA-Patienten 500 mg Methylprednisolon i.v. einmal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen für 1-3 Zyklen. Wir teilten die Patienten in Responder mit vollständigem bzw. kosmetisch akzeptablem Wiederwachstum und Nonresponder mit nicht kosmetisch akzeptablem Wiederwachstum, keiner wesentlichen Änderung bzw. fortschreitender Alopezie ein. Nach 3 Monaten zeigten 40% der AA-Patienten (50/126) ein gutes Therapieansprechen. Bei 60% der AA-Patienten (76/126) war der Therapieerfolg als fraglich anzusehen oder die Patienten zeigten keinen Therapieeffekt. Etwas weniger als die Hälfte der Patienten mit AA partialis bzw. diffuser AA sprach auf die Therapie mit vollständigem oder kosmetisch akzeptablem Wiederwachstum der Kopfhaare an. Bei Ophiasis- und AA totalis/universalis-Patienten wurden dreifach so viele Nonresponder wie Responder dokumentiert. Nur 5 von 21 (23,8%) Ophiasis-Patienten und 2 von 8 (25%) AA totalis/universalis-Patienten erzielten einen Therapieerfolg. Bei 76,2% der Ophiasis-Patienten und 75% der AA totalis/universalis-Patienten verlief die Therapie erfolglos.

Die Vergleichbarkeit der Therapieerfolge verschiedener Studien wird durch die teilweise sehr unterschiedliche Größe der Patientenkollektive und Zyklenanzahl erschwert. Will man die in unterschiedlichen Studien ermittelten Erfolgsquoten der AA-Therapie vergleichen, stellt sich des Weiteren das Problem der meist ungenauen Definition und des unterschiedlichen Evaluationszeitpunkts des Therapieerfolgs. Ferner weichen die Therapieregime der ausschließlich monozentrischen Untersuchungen z.T. deutlich voneinander ab.

Die Studien von Assouly et al. [209], Nakajima et al. [104], Luggen und Hunziker [111], Dehghan et al. [101], Sato et al. [19], Acikgoz et al. [108], Senila et al. [210], Yoshimasu et al. [211], Fukuyama et al. [212], Fujii et al. [213] und Wada-Irimada et al. [214] stimmen in Bezug auf Wirkstoff, Dosis und Therapieregime mit unserer Untersuchung weitgehend überein und unterscheiden sich nur in Patienten- und Zyklenanzahl wesentlich. Die Untersuchungen können somit in Bezug auf die Anprechraten miteinander verglichen werden.

Die Ergebnisse von Wada-Irimada et al. [214] und Fujii et al. [213] sind der Erfolgsquote der vorliegenden Untersuchung sehr ähnlich, wenn auch von Wada-Irimada et al. ein deutlich größeres Patientenkollektiv und von Fujii et al. ein wesentlich kleineres Patientenkollektiv untersucht wurde (Wada-Irimada et al. Responder 31% vs. Nonresponder 68,7%, Fujii et. al. Responder 36% vs. Nonresponder 64%). Ein in seiner Größe dem der vorliegenden Untersuchung vergleichbares Patientenkollektiv von 139 Patienten untersuchten Nakajima et al., die bei Patienten mit einer Bestandsdauer von weniger als 6 Monaten eine höhere Ansprechrquote verzeichneten (59,4%,  $\geq 75\%$  Haarwiederwachstum). Zu ähnlichen Ergebnissen wie Nakajima et al. kamen Senila et al. in ihrer an 32 AA-Patienten vorgenommenen Studie (Responder 62,6% vs. Nonresponder 37,55%).

#### **4.2. Pulstherapie kombiniert mit anderen Therapien**

Droitcourt et al. führten eine Pulstherapie bei 20 AA-Patienten mit 500 mg Methylprednisolon i.v. einmal tgl. an drei aufeinanderfolgenden Tagen mtl. plus Methotrexat p.o. (12,5-25 mg/Woche) durch [215]. Über solch eine Kombinationstherapie war bis dato nicht berichtet worden. Es wurden AA-Patienten mit ausgeprägter partieller AA ( $\geq 60\%$ ) oder AA totalis in die Untersuchung eingeschlossen. Von 14 auswertbaren AA-Patienten zeigten 10 (10/20, 50%) ein vollständiges Haarwiederwachstum und 4 (4/20, 20%) ein kosmetisch akzeptables Haarwiederwachstum nach 18 Monaten. Die Autoren diskutierten, dass das Therapieansprechen günstig von der initialen i.v. Methylprednisolon-Pulstherapie beeinflusst zu sein schien, sodass dieser Therapieansatz durch eine größere Patientenzahl evaluiert werden sollte [215].

#### **4.3. Pulstherapie bei Kindern**

Dreizehn AA-Patienten der retrospektiven Analyse (10,3%) waren Kinder und Jugendliche im Alter unter 18 Jahren. Von diesen wurden 3 erfolgreich mit Methylprednisolon bzw. Dexamethason therapiert, bei 10 von ihnen zeigte die Kortikosteroid-Pulstherapie keine Wirkung. Einer der erfolgreich therapierten Patienten

wies eine AA partialis/diffuse AA, ein Patient eine Ophiasis und ein Patient eine AA universalis auf. Fünf der Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen, hatten initial eine AA partialis/diffuse AA, 3 Patienten eine Ophiasis und 2 Patienten eine AA totalis/universalis.

Friedland et al. erzielten in ihrer Studie mit 24 Kindern ein günstigeres Ergebnis [106]. Ein vollständiges Haarwiederwachstum wurde von ihnen am häufigsten bei Kindern mit AA partialis (5/8, 62%) beobachtet, gefolgt von Kindern mit Ophiasis (3/10, 33%) und AA totalis (1/4, 25%) [106].

Lalosevic et al. mit der im Vergleich größten Patientengruppe von 73 AA-Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren erlangten ein ähnliches Ergebnis wie Friedland et al. [216]. Auch bei ihnen erzielten Patienten mit AA partialis das beste Ergebnis [216]. Hubiche et al. beobachteten ein schlechtes Langzeitergebnis bei ausgeprägter und in der Kindheit auftretender AA [217].

Eine Kortikosteroid-Pulstherapie kann demnach bei Kindern mit AA partialis/diffuser AA durchaus in Betracht gezogen werden. Bei Kindern mit schwerster Ausprägung der AA sollte zwar nicht generell eine Kortikosteroid-Pulstherapie ausgeschlossen werden, aber das Nutzen-Risiko-Verhältnis individuell abgewogen werden.

#### **4.4. Einflussfaktoren für das Ansprechen auf eine Kortikosteroid-Pulstherapie**

Als anamnestische und klinische Parameter, die von prognostischer Bedeutung für den Verlauf einer unbehandelten AA sind, werden in der Literatur das Ausmaß des Haarverlustes, das Erkrankungsalter, die Bestandsdauer, Nagelveränderungen sowie eine Assoziation mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises angesehen [197, 214]. Die Relevanz einzelner Parameter auf den Effekt einer Dexamethason- bzw. Methylprednisolon-Pulstherapie soll im Folgenden noch einmal detailliert erläutert werden.

#### **4.4.1. Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs**

##### **4.4.1.1. Geschlechterverteilung**

Mirzoyev et al. beobachteten, dass Frauen und Männer eine ähnliche Anfälligkeit für AA aufweisen [218]. Einige Studien fanden eine Gynäkotropie im Verhältnis von 1,15:1 zu 2,55:1 [10, 15, 58, 62, 219, 220]. Auch in unserer Untersuchung überwogen die weiblichen Patienten im Verhältnis 1,5:1. Auch in den Untersuchungen von Dehghan et al. [101], Senila et al. [210], Yoshimasu et al. [211], Fukujama et al. [212], Fujii et al. [213] und Wada-Irimada et al. [214] waren die weiblichen Patienten im Verhältnis von 1,6:1 bis 8:1 häufiger betroffen. Andere Untersuchungen berichten von einem Überwiegen des männlichen Geschlechts im Verhältnis von 1,3:1 bis 1,6:1 [17, 221]. Männer sprachen in unserer Untersuchung etwas schlechter auf die Therapie an. Unter den erfolgreich therapierten AA-Patienten waren 32 Frauen (43,2%) und 19 Männer (36,5%). Es ist anzunehmen, dass Frauen wegen der höheren kosmetischen Beeinträchtigung und dem damit verbundenem Leidensdruck eher eine Therapie in Anspruch nehmen als Männer [16, 56].

##### **4.4.1.2. Alter bei Erstmanifestation**

Kyriakis et al. beobachteten bei beiden Geschlechtern eine Spitzenprävalenz im vierten Lebensjahrzent [17]. Gilhar et al. fanden, dass 66% der Pulstherapiepatienten jünger als 30 Jahre und nur etwa 20% älter als 40 Jahre waren [7]. Die gleiche Beobachtung machten auch Jabbari et al. [9]. Die höchste Inzidenz von AA lag in ihrem Kollektiv bei Personen im Alter von 15 bis 29 Jahren vor [9]. Bei 44% ihrer Patienten lag der Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr und bei weniger als 30% der Patienten nach dem 40. Lebensjahr [9]. Über das Erstmanifestationsalter von Frauen im Vergleich zu Männern berichten Kyriakis et al. und Mirzoyev et al. [17, 218]. Bei Kyriakis et al. betrug das mediane Alter 31 vs. 30 Jahre und bei Mirzoyev et al. 36,4 vs. 31 Jahre [17, 218]. In unserer Untersuchung befand sich die größte Altersgruppe zwischen 31 und 41 Jahren (n=40, 31,7% von n=126). Das mediane Alter bei Erstmanifestation der AA war bei Frauen im Vergleich zu Männern nicht bedeutsam geringer (30,5 vs. 31,5 Jahre). Die AA

manifestierte sich bei den erfolgreich therapierten Patienten im Mittel 2 Jahre später als bei den erfolglos therapierten Patienten (32 Jahre vs. 30 Jahre). Dehghan et al. kamen in Bezug auf das Erstmanifestationsalter zu einem anderen Ergebnis ( $19,9 \pm 7,6$  Jahre bei Respondern vs.  $25,3 \pm 6,2$  bei Nonrespondern) [101].

Das Alter bei Erstmanifestation ist ein zu berücksichtigender Parameter, weil es einen Einfluss auf den Therapieeffekt haben kann [210]. In einer großen Studie mit 1030 AA-Patienten war der Beginn der Krankheit im Alter von unter 16 Jahren mit einer geringeren Heilungsrate verbunden [222].

#### **4.4.1.3. Bestandsdauer der Erkrankung**

In einer großen Studie von Uchiyama et al. mit 1030 AA-Patienten war ein plötzlicher Beginn und eine lange Krankheitsdauer signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert [222]. Auch zahlreiche andere Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen der Bestandsdauer der AA und dem Erfolg einer Pulstherapie mit Kortikosteroiden. Miteva et al. fanden, dass ein besseres Therapieergebnis mit Kortikosteroiden erzielt werden kann, wenn die Behandlung einer partiellen AA bei einer Bestandsdauer von maximal 4-6 Monaten und einer AA universalis von maximal 3 Monaten nach Erstmanifestation begonnen wird [223]. Sato et al. empfehlen eine frühzeitige Gabe von hochdosierten Kortikosteroiden idealerweise innerhalb von 4 Wochen nach Krankheitsbeginn, um eine effiziente Suppression der aktiven Entzündung und die maximale Wirksamkeit der Therapie zu erreichen [19]. Auch unter den AA-Patienten von Senila et al., die nicht auf eine Kortikosteroid-Pulstherapie ansprachen, befanden sich überwiegend solche mit einer langen Bestandsdauer der Erkrankung [210]. In der Untersuchung von Nakajima et al. lag die Erfolgsrate bei Patienten mit einer Bestandsdauer der Erkrankung bis zu 6 Monate signifikant höher als bei Patienten mit einer Krankheitsdauer über 6 Monate [104]. In der großen Studie von Wada-Irimada et al. hatten die Patienten, die innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Erkrankung eine Kortikosteroid-Pulstherapie erhielten, eine höhere Aussicht auf eine vollständige Remission (33,7%) [214].

In der vorliegenden Untersuchung war die Erfolgsrate bei Patienten mit einer Bestandsdauer der Erkrankung bis zu 3 Monaten nicht höher als die von Patienten mit einer Bestandsdauer der Erkrankung von über 3 Monaten. Das mag daran liegen, dass in die Untersuchung mehrheitlich Patienten mit kurzer Bestandsdauer (< 6 Monate) einbezogen wurden.

Die Bestandsdauer der Erkrankung ist ein wichtiger prognostischer Faktor für den Erfolg einer Kortikosteroid-Pulstherapie [211, 213]. Bei Therapiebeginn sollte die AA nicht länger als 6 Monate bestehen.

#### **4.4.1.4. Typ der Alopecia areata**

In unserer Untersuchung zeigten Patienten mit einer AA partialis bzw. diffuser AA die besten Ansprechraten im Hinblick auf ein vollständiges oder kosmetisch akzeptables Haarwiederwachstum. Daher kann unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sowie der aktuell eingeschränkten Therapiemöglichkeiten Patienten mit ausgeprägter AA partialis und einer Bestandsdauer unter 6 Monaten eine Pulstherapie bei Therapiewunsch angeboten werden. Eine AA partialis stellte bei Assouly et al. die beste Indikation für die Kortikosteroid-Pulstherapie dar, da 63,8% der Patienten ein gutes Ansprechen aufwiesen: 78%, wenn es sich um die erste Episode handelte, und 90,5%, wenn die Therapie weniger als 3 Monate nach Erkrankungsbeginn begann [209]. In der Studie von Wada-Irimada et al. wurde bei 79 von 235 Patienten (33,6%) mit AA partialis ein vollständiges Haarwiederwachstum erzielt [214].

Durch das retrospektive Design dieser Untersuchung und im Hinblick auf die Ausdehnung der AA die eingeschränkte Beurteilbarkeit der photographischen Aufnahmen ergab sich gerade in unserem Kollektiv die Schwierigkeit, den diffusen und den partiellen Typ der AA zu unterscheiden. Unter Berücksichtigung der Seltenheit des diffusen Typs ist es gut denkbar, dass in unserer Studie die meisten als diffus bezeichneten Fälle dem partiellen Typ entsprechen.

Nur etwa ein Viertel der Ophiasis-Patienten profitierten in unserer Untersuchung von der Therapie (23,8%, n=5). Die Ophiasis-Patienten von Assouly et al. sprachen auf die Kortikosteroid-Pulstherapie überhaupt nicht an [209]. Auch in der Studie von Wada-

Irimada et al. war beim Vergleich der einzelnen Subtypen die Ansprechrate für Patienten mit Ophiasis deutlich niedriger als für die diffuse AA (vollständiges Haarwiederwachstum bei lediglich 2 von 30 Patienten (6,7%)) [214].

In unserer Untersuchung sprachen nur 2 von 8 Patienten mit AA totalis/universalis auf die Therapie an. Bei Assouly et al. zeigte die Hälfte der Patienten mit AA totalis ein gutes Therapieansprechen [209]. In der Untersuchung von Wada-Irimada et al. war beim Vergleich der einzelnen Subtypen die Ansprechrate für Patienten mit AA totalis/universalis ( 32,9%, n= 18) niedriger als für die diffuse AA (47,7%, n= 51) [214]. Auch in der Untersuchung von Senila et al. zeigte die Mehrheit der Patienten ein ungenügendes Haarwachstum [210].

Unsere eigenen Ergebnisse weisen auf einen Zusammenhang zwischen schwerer Ausprägung der Erkrankung und erfolgloser Therapie hin. Unter den therapierefraktären Patienten dominierten schwere Manifestationsformen der Erkrankung (Ophiasis 16 von 21 (76,2%), AA totalis/universalis 6 von 8 (75%)). Auch der Vergleich der Erfolgsquoten der Dexamethason- bzw. Methylprednisolon-Pulstherapie von Patienten mit AA partialis und Patienten mit AA totalis/universalis ergab für die Patienten mit schweren Ausprägungsformen eine ungünstigeres Resultat.

Unsere retrospektive Analyse wie auch die meisten anderen Untersuchungen weisen auf eine geringe Wirksamkeit der Dexamethason- und Methylprednisolon-Pulstherapie bei Patienten mit Ophiasis-Typ und AA totalis/universalis hin. In der Beurteilung der Ergebnisse muss man jedoch die teilweise niedrige Patientenzahl berücksichtigen. Der Ausprägungsgrad und AA-Typ sind jedenfalls entscheidende prognostische Faktoren für den Ausgang einer Kortikosteroid-Pulstherapie. Das Vorliegen einer ausgeprägten Form der AA sollte aber nicht zu einem generellen Ausschluss von der Therapie führen, sondern im Einzelfall der therapeutische Nutzen der Kortikosteroid-Pulstherapie abgewogen werden. Die Patienten sollten auf jeden Fall vorher über die geringeren Erfolgsaussichten aufgeklärt werden.

#### **4.4.1.5. Nagelbeteiligung**

Ucak et al. fanden, dass Nagelveränderungen einen ungünstigen prognostischen Faktor für das Ansprechen einer Kortikosteroid-Pulstherapie darstellen [86]. Laut Literatur korreliert das Ausmaß der Nagelbeteiligung mit dem Schweregrad der AA. Müller und Winkelmann et al. beschrieben Nagelveränderungen zwar nur bei 50 ihrer 736 untersuchten Patienten, wiesen aber auf ein häufigeres Vorkommen bei Patienten mit AAT hin [53]. Auch Sharma et al. beschrieben eine signifikante Korrelation zwischen Nagelveränderungen und AAT/AAU [2].

In unserer Untersuchung waren bei über der Hälfte der Patienten (n=66, 52,4%) AA-typische Nagelveränderungen (N1) dokumentiert (Tabelle 4). Unter den Nonrespondern wies ein sehr hoher Prozentsatz (68,2%) Nagelveränderungen auf, unter den Respondern waren es nur 31,8%. Diese Beobachtung wird durch die Untersuchung von Dehghan et al. gestützt [101]. Sie beobachteten ebenfalls ein schlechteres Therapieansprechen bei Patienten mit Nagelbeteiligung (Responder 2 vs. Nonresponder 5) [101]. Eine mögliche Erklärung für das gehäufte Vorkommen von Nagelveränderungen unter den Nonrespondern ist im höheren Anteil von schweren Manifestationsformen der AA in dieser Gruppe zu suchen. Demnach ist auch das Vorhandensein von Nagelveränderungen ein prognostisch ungünstiger Faktor für den Erfolg einer Kortikosteroid-Pulstherapie.

#### **4.4.1.6. Assoziation mit Atopie**

Häufige Komorbiditäten einer AA sind Erkrankungen des atopischen Formenkreises (atopisches Ekzem, Rhinoconjunctivitis allergica und Asthma bronchiale). Die geschätzte Prävalenz atopischer Erkrankungen in der Bevölkerung liegt bei bis zu 20% [224]. Beim Vergleich der Literatur von früher und heute ist die Prävalenz einer atopischen Diathese bei AA-Patienten gestiegen [53, 61, 86]. Goh et al. berichteten, dass 46% ihrer AA-Patienten eine atopische Diathese hatten, wohingegen Tan et al. sogar eine Prävalenz von 60,7% bei ihren AA-Patienten verzeichneten [56, 225]. Auf die ungünstige Prognose einer atopischen Diathese bei AA-Patienten wurde von vielen Autoren hingewiesen. Schon Ikeda et al. wiesen eine schlechtere Prognose bei AA-Patienten mit atopischer

Diathese nach. Bei ihren AA-Patienten wurden überproportional häufig (75%) die schweren Manifestationsformen AAT und AAU beobachtet [68]. De Waard-van der Spek et al. zeigten ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen atopischer Diathese und schweren AA-Formen [192]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Goh et al., die bei Patienten mit atopischer Diathese in der Eigen- und/oder Familienanamnese eine AAT/AAU dokumentierten [56]. Barahmani et al. fanden, dass Patienten mit atopischer Diathese in der Anamnese ein zweifach höheres Risiko für AA haben und Personen mit einer atopischen Dermatitis in der Anamnese ein um 70% erhöhtes Risiko für AA besitzen. Bei Goh et al. hatten Patienten mit atopischer Diathese in der Vorgeschichte ein um 24% erhöhtes Risiko für AAT oder AAU als für AAP [62]. Von Ucak et al. wurde bei AA-Patienten mit atopischer Diathese sogar eine Therapieresistenz beobachtet [86]. Dieser Zusammenhang lässt sich aus unserer Untersuchung nicht ableiten. Hier lag der Anteil von Patienten mit atopischen Erkrankungen bei 40,5% (n=51, Tabelle 4). 22 dieser Patienten wurden erfolgreich (43,1%) und 29 erfolglos (56,9%) therapiert. Von 51 AA-Patienten mit atopischer Diathese wiesen nur 3 eine schwere Form der AA (AAT/AAU) auf, davon wurde einer erfolgreich und zwei erfolglos therapiert. 54,8% der Patienten (n=69) verneinten atopische Erkrankungen. Davon wurden 29 AA-Patienten erfolgreich (23%) und 40 erfolglos (31,8%) therapiert. In der Studie von Nakajima et al. gaben 37 AA-Patienten (26,6%) anamnestisch eine atopische Diathese an. Acht (44,4%) der 18 AA-Patienten mit kurzer Bestandsdauer sprachen gut auf die Behandlung an ( $\geq 75\%$  Haarwiederwachstum) [104]. Bei Dehghan et al. wiesen nur die Nonresponder eine atopische Diathese auf [101]. In der Studie von Wada-Irimada et al. mit 483 AA-Patienten wiesen die Patienten ohne Atopie in der Eigenanamnese eine signifikant höhere Ansprechrate auf als die Patienten mit Atopie. Von 100 Patienten (20,7%) mit Atopie erreichten nur 17 Patienten (17%) ein vollständiges Haarwiederwachstum, wohingegen von 383 Patienten (79,3%) ohne Atopie 133 Patienten (34,7%) ein vollständiges Wiederwachstum erzielten [214]. Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse von Tan et al. [10] und Fujii et al. [213], die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen atopischer Diathese und dem Ausprägungsgrad der AA sahen.

52 AA-Patienten (41,3%) der vorliegenden Untersuchung gaben an, Familienangehörige mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises zu haben. Darunter befanden sich 22 erfolgreich (42,3%) und 30 erfolglos (57,7%) therapierte AA-Patienten. Der Unterschied zwischen erfolgreich und erfolglos therapierten Patienten mit Atopie war in unserer Untersuchung nur gering und zeigte nur einen Trend zu einer ungünstigeren Prognose bei Patienten mit atopischen Erkrankungen in der Eigen- und Familienanamnese.

#### **4.4.1.7. Assoziation mit Schilddrüsenerkrankungen**

Seyrafi et al. konstatierten bei 8,9% ihres Patientenkollektivs Schilddrüsenerkrankungen [219], Huang et al. fanden eine Prävalenz von 14,6% [61]. Diaz-Angulo et al. beobachteten ebenfalls eine statistisch signifikante Erhöhung von Schilddrüsenerkrankungen bei ihren AA-Patienten [226]. Auch in der vorliegenden Untersuchung kam mit 18,3% der AA-Patienten (n=23) eine Schilddrüsenerkrankung häufig vor. Bei etwa 30% der deutschen Bevölkerung können krankhafte Veränderungen der Schilddrüse festgestellt werden [227].

Verschiedene Untersuchungen belegen eine hohe Prävalenz von abnormalen Schilddrüsenwerten, antithyreoidalen Autoantikörpern und einer pathologischen Schilddrüsenstruktur bei AA-Patienten [61, 69, 219, 226, 228-231]. Saylam et al. beobachteten bei 2 AA-Patienten (2,2%) hohe Anti-Thyreoglobulin-Antikörper und bei 13 AA-Patienten (14,1%) hohe Anti-Thyreoperoxidase-Antikörper [231]. Diaz-Angulo et al., die umfangreiche Schilddrüsenuntersuchungen an 54 AA-Patienten vornahmen, fanden auch erhöhte Schilddrüsenwerte bei 12 AA-Patienten (22%) [226]. Cunliffe et al. [194], Kasumagic-Halilovic et al. [232] und Sayam et al. [231] konnten keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Schilddrüsenautoantikörpern und dem Schweregrad einer AA nachweisen. In der Studie von Wada-Irimada et al. waren pathologische Schilddrüsenbefunde nicht von Nachteil für ein vollständiges Haarwiederwachstum [214]. Unter unseren AA-Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen befanden sich 8 (34,8%) erfolgreich therapierte Patienten und 15 (65,2%) erfolglos therapierte AA-Patienten. Dieser Unterschied zeigt nicht eindeutig, dass eine assoziierte Schilddrüsenerkrankung einen negativen Einfluss auf den Erfolg einer Dexamethason-

oder Methylprednisolon-Pulstherapie hat. Unter den mit AA assoziierten Autoimmunerkrankungen kommt die Hashimoto-Thyreoiditis bei weitem am häufigsten vor [228]. Das Screening der Schilddrüsenfunktion und der thyreoidalen Autoantikörper sollte bei allen Patienten mit AA zur frühzeitigen Diagnosestellung einer pathologischen Funktion dieses Organs durchgeführt werden [226, 233]. Schilddrüsenerkrankungen haben aber keine Konsequenz für die Kortikosteroid-Pulstherapie.

#### **4.4.1.8. Assoziation mit Autoimmunerkrankungen**

Muller und Winkelmann et al. und Huang et al. erfassten in ihren Untersuchungen auch andere Komorbiditäten [53, 61]. In der Studie von Huang et al. war die Prävalenz für die meisten Komorbiditäten deutlich höher: Erkrankungen des atopischen Formenkreises 11% vs. 38,2%, psychiatrische Störungen 18% vs. 25,5%, Schilddrüsenerkrankungen 8% vs. 14,6%, Diabetes mellitus Typ- I 2% vs. 11,1%, Vitiligo 4% vs. 2,8%, Kollagenosen 2% vs. 8,2% und Colitis ulcerosa  $\leq 1\%$  vs. 6,3% [53, 60, 61]. Tosti et al. diskutieren, ob die erhöhte Prävalenz von Komorbiditäten bei Huang et al. durch den Fortschritt diagnostischer Möglichkeiten oder durch die unterschiedliche Patientenzahl und angewandte Methodik zu erklären sein könnte [60]. In unserer Untersuchung gaben 18,3% der AA-Patienten (n=23) eine Schilddrüsenerkrankung und 3,2% der AA-Patienten (n=4) eine andere koexistente Autoimmunerkrankung an (Tabelle 4). Am häufigsten wurde unter den Autoimmunerkrankungen eine Hashimoto-Thyreoiditis (n=9) genannt, gefolgt von Vitiligo (n=1), Typ-A-Gastritis (n=1), systemischem Lupus erythematodes (n=1) und Morbus Crohn (n=1). Acht erfolgreich therapierte Patienten und 5 erfolglos therapierte Patienten gaben eine Autoimmunerkrankung zusätzlich zur AA an. Tan et al. kamen zu dem Schluss, dass Vitiligo, Diabetes mellitus Typ- I, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis und Psoriasis bzw. psoriatische Arthritis seltener mit einer AA assoziiert sind [10]. In Übereinstimmung mit den Literaturangaben konnte auch in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung festgestellt werden, dass eine ausgeprägte AA häufiger mit Schilddrüsen- und/oder Autoimmunerkrankung assoziiert ist. Diese Komorbiditäten

scheinen jedoch keinen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg einer Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie zu haben.

#### **4.4.1.9. Alopecia areata in der Familie**

Die Untersuchung von Muller und Winkelmann et al. ergab eine Inzidenz der AA von 10% bei weiteren Mitgliedern in der Familie [53]. Klaber und Munro et al. beobachteten sogar eine sehr hohe familiäre Inzidenz von 50% bei ihren AA-Patienten [234]. Mitchell und Krull et al. fanden eine positive Familienanamnese von etwa 25% bei ihren AA-Patienten vor [235]. In einer großen Studie von van der Steen et al. mit 348 AA-Patienten war bei 7% der AA-Patienten ein Elternteil, bei 3% ein Geschwisterkind und bei 2% ein Kind von derselben Erkrankung betroffen [236]. Blaumeiser et al. berichteten über AA in der Familie bei 21,8% ihrer Patienten ersten Grades und 34% ihrer AA-Patienten ersten und zweiten Grades [220]. In der Untersuchung von Nakajima et al. war die Familienanamnese bei 33 der 139 AA-Patienten (23,7%) positiv (Eltern und Geschwister) [104].

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 17 AA-Patienten (13,5%) eine positive Familienanamnese dokumentiert. Neun der erfolgreich therapierten Patienten (7,1%) und 8 der erfolglos therapierten Patienten (6,4%) gaben mindestens einen Familienangehörigen mit AA an. Eine AA in der Familie scheint zusammenfassend also kein prognostisch ungünstiges Kriterium für den Therapieerfolg zu sein. Gegenteilige Beobachtungen machten lediglich Goh et al. [56] und Wang et al. [237] in ihren jeweiligen Studien.

#### **4.5. Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen einer hochdosierten intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie sind nahezu immer transientser Natur.

Bei Nakajima et al. [104], Luggen und Hunziker [111], Dehghan et al. [101], Senila et al. [210] und Fujii et al. [213] wurde die intravenöse Kortikosteroid-Pulstherapie von den AA-Patienten ohne wesentliche Nebenwirkungen gut vertragen. Bei 36% der AA-Patienten (20/55) der Untersuchung von Yoshimasu et al. traten nach der Pulstherapie

unerwünschte Nebenwirkungen auf; Myalgien und Taubheitsgefühle wurden am häufigsten beobachtet. Bei fünf AA-Patienten, die mäßige bis schwere Nebenwirkungen wie Muskelschmerzen in den Extremitäten, Taubheitsgefühl in den Fingern, Beinödeme und Magenbeschwerden zeigten, wurde die Behandlung abgebrochen. Die Nebenwirkungen verschwanden aber innerhalb einer Woche [211]. Auch bei 9 von 636 AA-Patienten der Untersuchung von Wada-Irimada et al. musste die Kortikosteroid-Pulstherapie aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden. Zwei AA-Patienten hatten anaphylaktische Symptome, zwei weitere berichteten über Hautausschlag und Kopfschmerzen. Bei 5 AA-Patienten traten die Nebenwirkungen verzögert auf (Fieber, Kopfschmerzen, Myalgie und Erbrechen) [214]. In unserer Untersuchung wurden am häufigsten Abgeschlagenheit und Müdigkeit (n=33, 17,4%), Blutzuckererhöhung (n=21, 11,4%), Flush (n=19, 10,3%), Muskel-/Knochenschmerzen (n=10, 5,4%), Magenbeschwerden/-schmerzen (n=9, 4,9%), Hauterkrankungen (n=10, 5,3%), Unwohlsein und Übelkeit (n=8, 4,3%), und Tachykardie (n=8, 4,3%, Tabelle 6) beobachtet.

Bei Droitcourt et al. [215], Friedland et al. [106], Smith et al. [205], und Hubiche et al. [217] wurde die Kortikosteroid-Pulstherapie von Kindern mit AA gut toleriert. Die Kinder mit AA unserer Untersuchung zeigten ebenfalls keine schweren Nebenwirkungen.

Die Zahl der Nebenwirkungen waren in unserer Untersuchung teilweise deutlich höher als in anderen Studien. Das kann einerseits an der größeren Patientenzahl liegen, andererseits an der Angabe von mehreren Nebenwirkungen durch einen Patienten. In kleinen Untersuchungen ist es nicht möglich, die Häufigkeit seltener Kortikosteroid-Nebenwirkungen wie z.B. Glaukom, aseptische Nekrose des Femur- oder Humeruskopfes oder Osteoporose abzuschätzen [238]. Eine Kortikosteroid-Pulstherapie kann aufgrund der passageren und moderaten Nebenwirkungen Patienten mit Alopecia areata verabreicht werden.

#### **4.6. Schlussfolgerungen**

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurde der Erfolg der intravenösen Dexamethason- bzw. Methylprednisolon-Pulstherapie bei ausgeprägten

Formen der Alopecia areata (AA) geprüft und der Versuch unternommen, prognostische Faktoren zu ermitteln, die eine Einschätzung des voraussichtlichen Therapieerfolgs vor Behandlungsbeginn ermöglichen. Zusammenfassend ergibt sich folgendes Fazit:

Von Bedeutung für die Prognose einer Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie bei ausgeprägter AA sind die folgenden anamnestischen und klinischen Faktoren: Bestandsdauer der Erkrankung, Typ und Schweregrad der Alopecia areata und Nagelbeteiligung. Die AA sollte nicht länger als 6 Monate vor Therapiebeginn bestehen. Patienten mit AAP und einer Bestandsdauer der AA von maximal als 6 Monaten haben die besten Erfolgsaussichten. Alter bei Erstmanifestation, das Vorliegen einer Atopie und von Schilddrüsenerkrankungen zeigen nur einen Trend zu einem ungünstigen Behandlungsergebnis. Ein frühes Manifestationsalter mit schwer ausgeprägter AA weist häufiger auf einen schlechteren Therapieeffekt hin. Der Unterschied zwischen erfolgreich und erfolglos therapierten AA-Patienten mit Atopie war in unserer Untersuchung nur gering. Das Screening der Schilddrüsenfunktion und auf thyreoidale Autoantikörper sollte bei allen AA-Patienten zur frühzeitigen Diagnosestellung einer pathologischen Funktion dieses Organs durchgeführt werden.

Geschlecht, Autoimmunerkrankungen in der Eigenanamnese und positive Familienanamnese sind unserer Untersuchung zufolge keine prognostisch ungünstigen Faktoren.

Die obige Auflistung berücksichtigt nicht die Abhängigkeiten einzelner Faktoren untereinander. Diese könnten nur mithilfe einer Multivarianzanalyse ermittelt werden, für die ein sehr viel größeres Kollektiv erforderlich gewesen wäre.

## 5 Zusammenfassung

Bei der Entscheidung für eine intravenöse Kortikosteroid-Pulstherapie bei schweren Formen der Alopecia areata (AA) ist die Abwägung von Therapieaufwand, Nebenwirkungen und Risiken einerseits und der Erfolgsaussicht andererseits von zentraler Bedeutung. Ziel dieser retrospektiven Analyse war es daher, die Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie bei Patientinnen und Patienten mit ausgeprägter AA zu untersuchen, prognostisch bedeutsame Faktoren für den Therapieeffekt zu ermitteln und hierdurch die beste Indikation herauszuarbeiten.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Daten von 126 Patienten mit ausgeprägten Formen der AA, die sich zwischen 1993 und 2010 in der Hautklinik und Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg einer Dexamethason- oder Methylprednisolon-Pulstherapie unterzogen hatten, erfasst und ausgewertet. Die 74 weiblichen und 52 männlichen AA-Patienten waren zwischen 11 und 68 Jahre, im Durchschnitt 34 Jahre, alt. Die aktuelle Episode ihrer Erkrankung war weniger als 4 Wochen bis 12 Monate, im Mittel 4,3 Monate (Median 3 Monate), vor Therapiebeginn aufgetreten. 97 der 126 Patienten (77%) litten unter einer AA partialis, mehrheitlich (44,4%) mit einem Kopfhhaarverlust von 25-49%. Die Patienten wurden, einmalig (n=126), zweimalig (n=53) oder dreimal (n=36), entweder mit 100 mg Dexamethason (Erwachsene) oder mit 500 mg Methylprednisolon (Kinder und Jugendliche) i.v. an drei aufeinanderfolgenden Tagen unter oralem Magenschutz mit Pantoprazol und oraler Candida-Prophylaxe mit Nystatin behandelt. Die Wiederholungsbehandlungen fanden nach jeweils vier bzw. acht Wochen statt.

Patienten mit einer AA partialis bzw. diffusa zeigten im Hinblick auf ein vollständiges oder kosmetisch akzeptables Wiederwachstum die besten Ansprechraten (44,3%, n=43). Unter den Ophiasis-Patienten und den Patienten mit AA totalis/universalis sprach nur etwa ein Viertel auf die Therapie an (Ophiasis 23,8%, n=5; AA totalis/universalis: 25%, n=2). Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. In der vorliegenden Untersuchung ließen sich eine längere Bestandsdauer der Erkrankung und Erkrankungsepisode (über 6 Monate), ein schwerer Ausprägungsgrad (Ophiasis, AA totalis/universalis) und krankheitstypische Nagelveränderungen als

wichtige ungünstige prognostische Faktoren nachweisen. Dagegen wirkten sich die untersuchten Kriterien Alter, Geschlecht, atopisches Ekzem und andere Erkrankungen des atopischen Formenkreises, Schilddrüsen- und Autoimmunerkrankungen in der Eigenanamnese sowie AA in der Familienanamnese nicht negativ auf den Behandlungserfolg aus.

Die Therapie sollte daher vor allem Patienten mit ausgeprägter AA partialis angeboten werden, da sie den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung und den weitaus meisten publizierten Studien zufolge besser auf eine intravenöse Kortikosteroid-Pulstherapie ansprechen als Patienten mit Ophiasis oder AA totalis/universalis. Die Ergebnisse dieser Untersuchung ermöglichen den behandelnden Ärzten eine Einschätzung der Erfolgsaussichten der Therapie. Auch dem Patienten wird die Entscheidung für oder gegen eine aufwendige Therapie erleichtert.

Die intravenöse Dexamethason- bzw. Methylprednisolon-Pulstherapie kann als relativ wirksame und sichere Therapieoption in der Behandlung akuter, schwerer Manifestationen der AA angesehen werden. Es wäre wünschenswert, den Therapieeffekt einer intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie bei Erwachsenen und Kindern in einer großen prospektiven multizentrischen Studie zu prüfen, in der auch der Langzeiteffekt der Therapie evaluiert wird, da fast alle publizierten Studien nur eine kurze Nachbeobachtungszeit haben.

## 6 Literaturverzeichnis

1. von Felbert, V. and H.F. Merk, *Alopecia areata*. *Hautarzt*, 2013. 64(11): p. 806-9.
2. Sharma, V.K., G. Dawn, and B. Kumar, *Profile of alopecia areata in Northern India*. *Int J Dermatol*, 1996. 35(1): p. 22-7.
3. McMichael, A.J., et al., *Alopecia in the United States: outpatient utilization and common prescribing patterns*. *J Am Acad Dermatol*, 2007. 57(2 Suppl): p. S49-51.
4. Alkhalifah, A., et al., *Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis*. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 62(2): p. 177-88, quiz 189-90.
5. Ito, T., *Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata*. *Clin Dev Immunol*, 2013. 2013: p. 348546.
6. Kalabokes, V.D., W.F. Bergfeld, and A.M. Christiano, *Introduction to innovations in the immunology and clinical science of alopecia areata*. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2013. 16(1): p. S1-4.
7. Gilhar, A., A. Etzioni, and R. Paus, *Alopecia areata*. *N Engl J Med*, 2012. 366(16): p. 1515-25.
8. Wasserman, D., et al., *Alopecia areata*. *Int J Dermatol*, 2007. 46(2): p. 121-31.
9. Jabbari, A., et al., *Genetic basis of alopecia areata: a roadmap for translational research*. *Dermatol Clin*, 2013. 31(1): p. 109-17.
10. Tan, E., et al., *The pattern and profile of alopecia areata in Singapore - a study of 219 Asians*. *Int J Dermatol*, 2002. 41(11): p. 748-53.
11. Hordinsky, M.K., *Overview of alopecia areata*. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2013. 16(1): p. S13-5.
12. Alopecia Areata e.V. (AAD). *Was ist Alopecia Areata (kreisrunder Haarausfall)?* 2017; Available from: <https://kreisrunderhaarausfall.de/alopecia-areata-kreisrunder-haarfall/>.
13. Sharma, V.K., B. Kumar, and G. Dawn, *A clinical study of childhood alopecia areata in Chandigarh, India*. *Pediatr Dermatol*, 1996. 13(5): p. 372-7.
14. Xiao, F.L., et al., *Association of HLA class I alleles with alopecia areata in Chinese Hans*. *J Dermatol Sci*, 2006. 41(2): p. 109-19.
15. Guzman-Sanchez, D.A., et al., *A clinical study of alopecia areata in Mexico*. *Int J Dermatol*, 2007. 46(12): p. 1308-10.
16. Shellow, W.V., J.E. Edwards, and J.Y. Koo, *Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family*. *Int J Dermatol*, 1992. 31(3): p. 186-9.
17. Kyriakis, K.P., et al., *Alopecia areata prevalence by gender and age*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009. 23(5): p. 572-3.
18. Xiao, F.L., et al., *The epidemiology of childhood alopecia areata in China: a study of 226 patients*. *Pediatr Dermatol*, 2006. 23(1): p. 13-8.
19. Sato, M., M. Amagai, and M. Ohyama, *Detailed clinicopathological characterization of progressive alopecia areata patients treated with i.v. corticosteroid pulse therapy toward optimization of inclusion criteria*. *J Dermatol*, 2014. 41(11): p. 957-63.
20. Petukhova, L. and A.M. Christiano, *The genetic architecture of alopecia areata*. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2013. 16(1): p. S16-22.
21. Paus, R. and M. Bertolini, *The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata: status and perspectives*. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2013. 16(1): p. S25-7.
22. Petukhova, L., et al., *The genetics of alopecia areata: What's new and how will it help our patients?* *Dermatol Ther*, 2011. 24(3): p. 326-36.
23. Sun, J., et al., *The C3H/HeJ mouse and DEBR rat models for alopecia areata: review of preclinical drug screening approaches and results*. *Exp Dermatol*, 2008. 17(10): p. 793-805.

24. Paus, R., B.J. Nickoloff, and T. Ito, A 'hairy' privilege. *Trends Immunol*, 2005. 26(1): p. 32-40.
25. Ito, T., et al., *Immune privilege and the skin*. *Curr Dir Autoimmun*, 2008. 10: p. 27-52.
26. Ito, T., *Hair follicle is a target of stress hormone and autoimmune reactions*. *J Dermatol Sci*, 2010. 60(2): p. 67-73.
27. Gilhar, A., *Collapse of immune privilege in alopecia areata: coincidental or substantial?* *J Invest Dermatol*, 2010. 130(11): p. 2535-7.
28. Gilhar, A., R. Paus, and R.S. Kalish, *Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata*. *J Clin Invest*, 2007. 117(8): p. 2019-27.
29. Akar, A., et al., *Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the scalp of patients with alopecia areata*. *J Dermatol Sci*, 2002. 29(2): p. 85-90.
30. Colombe, B.W., et al., *HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata*. *J Am Acad Dermatol*, 1995. 33(5 Pt 1): p. 757-64.
31. de Andrade, M., et al., *Alopecia areata in families: association with the HLA locus*. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1999. 4(3): p. 220-3.
32. Welsh, E.A., et al., *Human leukocyte antigen-DQB1\*03 alleles are associated with alopecia areata*. *J Invest Dermatol*, 1994. 103(6): p. 758-63.
33. Morling, N., et al., *DNA polymorphism of HLA class II genes in alopecia areata*. *Dis Markers*, 1991. 9(1): p. 35-42.
34. King, L.E., Jr., K.J. McElwee, and J.P. Sundberg, *Alopecia areata*. *Curr Dir Autoimmun*, 2008. 10: p. 280-312.
35. Ito, T., et al., *Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack*. *J Invest Dermatol*, 2008. 128(5): p. 1196-206.
36. Xing, L., et al., *Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition*. *Nat Med*, 2014. 20(9): p. 1043-9.
37. Gilhar, A., et al., *Alopecia areata induced in C3H/HeJ mice by interferon-gamma: evidence for loss of immune privilege*. *J Invest Dermatol*, 2005. 124(1): p. 288-9.
38. Freyschmidt-Paul, P., et al., *Interferon-gamma-deficient mice are resistant to the development of alopecia areata*. *Br J Dermatol*, 2006. 155(3): p. 515-21.
39. McElwee, K.J., et al., *Comparison of alopecia areata in human and nonhuman mammalian species*. *Pathobiology*, 1998. 66(2): p. 90-107.
40. Divito, S.J. and T.S. Kupper, *Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata*. *Nat Med*, 2014. 20(9): p. 989-90.
41. Petukhova, L., et al., *Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity*. *Nature*, 2010. 466(7302): p. 113-7.
42. Redler, S., et al., *ImmunoChip-based analysis: high-density genotyping of immune-related loci sheds further light on the autoimmune genetic architecture of alopecia areata*. *J Invest Dermatol*, 2015. 135(3): p. 919-21.
43. Paus, R., A. Slominski, and B.M. Czarnecki, *Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb?* *Yale J Biol Med*, 1993. 66(6): p. 541-54.
44. Gilhar, A., et al., *Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc(scid) mice*. *J Invest Dermatol*, 2001. 117(6): p. 1357-62.
45. Tobin, D.J., D.A. Fenton, and M.D. Kendall, *Ultrastructural observations on the hair bulb melanocytes and melanosomes in acute alopecia areata*. *J Invest Dermatol*, 1990. 94(6): p. 803-7.
46. Brzezinska-Wcislo, L., et al., *New aspects of the treatment of alopecia areata*. *Postepy Dermatol Alergol*, 2014. 31(4): p. 262-5.

47. Betz, R.C., et al., *Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci*. Nat Commun, 2015. 6: p. 5966.
48. Majewski, B.B., et al., *Increased ratio of helper to suppressor T cells in alopecia areata*. Br J Dermatol, 1984. 110(2): p. 171-5.
49. Anderson, I., *Alopecia areata: a clinical study*. Br Med J, 1950. 2(4691): p. 1250-2.
50. Finner, A.M., *Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases*. Dermatol Ther, 2011. 24(3): p. 348-54.
51. Mubki, T., et al., *Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part I. History and clinical examination*. J Am Acad Dermatol, 2014. 71(3): p. 415 e1-415 e15.
52. Madani, S. and J. Shapiro, *Alopecia areata update*. J Am Acad Dermatol, 2000. 42(4): p. 549-66; quiz 567-70.
53. Muller, S.A. and R.K. Winkelmann, *Alopecia areata: an evaluation of 736 patients*. Arch Dermatol, 1963. 88: p. 290-7.
54. Walker, S.A. and S. Rothman, *A statistical study and consideration of endocrine influences*. J Invest Dermatol, 1950. 14(6): p. 403-13.
55. Biran, R., A. Zlotogorski, and Y. Ramot, *The genetics of alopecia areata: new approaches, new findings, new treatments*. J Dermatol Sci, 2015. 78(1): p. 11-20.
56. Goh, C., et al., *Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. 20(9): p. 1055-60.
57. Kasumagic-Halilovic, E. and A. Prohic, *Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. 23(2): p. 240-1.
58. Nanda, A., A.S. Al-Fouzan, and F. Al-Hasawi, *Alopecia areata in children: a clinical profile*. Pediatr Dermatol, 2002. 19(6): p. 482-5.
59. Sharma, V.K., et al., *Nail changes in 1000 Indian patients with alopecia areata*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 1998. 10(2): p. 189-91.
60. Tosti, A., *Practice gaps. Alopecia areata and comorbid conditions*. JAMA Dermatol, 2013. 149(7): p. 794.
61. Huang, K.P., et al., *Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States*. JAMA Dermatol, 2013. 149(7): p. 789-94.
62. Barahmani, N., M.B. Schabath, and M. Duvic, *History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 2009. 61(4): p. 581-91.
63. Silverberg, J.I. and J.M. Hanifin, *Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study*. J Allergy Clin Immunol, 2013. 132(5): p. 1132-8.
64. Silverberg, J.I. and E.L. Simpson, *Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization*. Pediatr Allergy Immunol, 2013. 24(5): p. 476-86.
65. Hordinsky, M. and M. Ericson, *Autoimmunity: alopecia areata*. J Invest Dermatol Symp Proc, 2004. 9(1): p. 73-8.
66. Freyschmidt-Paul, P., R. Happle, and R. Hoffmann, *Alopecia areata. Clinical aspects, pathogenesis and rational therapy of a T-cell-induced autoimmune disease*. Hautarzt, 2003. 54(8): p. 713-22.
67. Safavi, K.H., et al., *Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989*. Mayo Clin Proc, 1995. 70(7): p. 628-33.
68. Ikeda, T., *A new classification of alopecia areata*. Dermatologica, 1965. 131(6): p. 421-45.

69. Chu, S.Y., et al., *Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study*. J Am Acad Dermatol, 2011. 65(5): p. 949-56.
70. Strazzulla, L.C., et al., *Alopecia areata: disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis*. J Am Acad Dermatol, 2018. 78(1): p. 1-12.
71. Olsen, E.A., et al., *Alopecia areata investigational assessment guidelines - Part II. National Alopecia Areata Foundation*. J Am Acad Dermatol, 2004. 51(3): p. 440-7.
72. Spano, F. and J.C. Donovan, *Alopecia areata: Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis*. Can Fam Physician, 2015. 61(9): p. 751-5.
73. Hamm, H., *Mehr über weniger - Alopezien 2018*. Begleitheft zum "Consilium live Dermatologie 2018", 2018.
74. Messenger, A.G., et al., *British Association of Dermatologists guidelines for the management of alopecia areata 2012*. Br J Dermatol, 2012. 166(5): p. 916-26.
75. Hordinsky, M. and A.L. Junqueira, *Alopecia areata update*. Semin Cutan Med Surg, 2015. 34(2): p. 72-5.
76. Shapiro, J., *Current treatment of alopecia areata*. J Investig Dermatol Symp Proc, 2013. 16(1): p. S42-4.
77. Spano, F. and J.C. Donovan, *Alopecia areata: Part 2: treatment*. Can Fam Physician, 2015. 61(9): p. 757-61.
78. Kassim, J.M., et al., *How effective is intralesional injection of triamcinolone acetonide compared with topical treatments in inducing and maintaining hair growth in patients with alopecia areata? A critically appraised topic*. Br J Dermatol, 2014. 170(4): p. 766-71.
79. Delamere, F.M., et al., *Interventions for alopecia areata*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(2): p. CD004413.
80. Meah, N., et al., *The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) Study: results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 2020.
81. Tosti, A., et al., *Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis*. J Am Acad Dermatol, 2003. 49(1): p. 96-8.
82. Alkhalifah, A., et al., *Alopecia areata update: part II. Treatment*. J Am Acad Dermatol, 2010. 62(2): p. 191-202, quiz 203-4.
83. Lenane, P., et al., *Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: a randomized clinical trial*. JAMA Dermatol, 2014. 150(1): p. 47-50.
84. Ucak, H., et al., *The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata*. J Dermatolog Treat, 2012. 23(6): p. 410-20.
85. Tosti, A., et al., *Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. 20(10): p. 1243-7.
86. Ucak, H., et al., *Prognostic factors that affect the response to topical treatment in patchy alopecia areata*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. 28(1): p. 34-40.
87. Abell, E. and D.D. Munro, *Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector*. Br J Dermatol, 1973. 88(1): p. 55-9.
88. Strazzulla, L.C., et al., *Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies*. J Am Acad Dermatol, 2018. 78(1): p. 15-24.
89. Friedli, A., et al., *Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients*. J Am Acad Dermatol, 1998. 39(4 Pt 1): p. 597-602.
90. Kar, B.R., et al., *Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 2005. 52(2): p. 287-90.

91. Olsen, E.A., S.C. Carson, and E.A. Turney, *Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata*. Arch Dermatol, 1992. 128(11): p. 1467-73.
92. Kurosawa, M., et al., *A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata*. Dermatology, 2006. 212(4): p. 361-5.
93. Burton, J.L. and S. Shuster, *Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata*. Acta Derm Venereol, 1975. 55(6): p. 493-6.
94. Sharma, V.K., *Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata*. Int J Dermatol, 1996. 35(2): p. 133-6.
95. Sharma, V.K. and S. Muralidhar, *Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse*. Pediatr Dermatol, 1998. 15(4): p. 313-7.
96. Sharma, V.K. and S. Gupta, *Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata*. J Dermatol, 1999. 26(9): p. 562-5.
97. Khaitan, B.K., R. Mittal, and K.K. Verma, *Extensive alopecia areata treated with betamethasone oral mini-pulse therapy: an open uncontrolled study*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2004. 70(6): p. 350-3.
98. Ait Ourhroui, M., B. Hassam, and I. Khoudri, *Treatment of alopecia areata with prednisone in a once-monthly oral pulse*. Ann Dermatol Venereol, 2010. 137(8-9): p. 514-8.
99. Bin Saif, G.A., et al., *Efficacy and safety of oral mega pulse methylprednisolone for severe therapy resistant Alopecia areata*. Saudi Med J, 2012. 33(3): p. 284-91.
100. Jang, Y.H., et al., *A comparative study of oral cyclosporine and betamethasone minipulse therapy in the treatment of alopecia areata*. Ann Dermatol, 2016. 28(5): p. 569-574.
101. Dehghan M, A.A., Shahini N, *Comparison of oral prednisolone pulse therapy with intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe alopecia areata*. Pakistan Assoc Dermatol, 2013. Vol 23(No 2 (2013)).
102. Dillaha, C.J. and S. Rothman, *Therapeutic experiments in alopecia areata with orally administered cortisone*. J Am Med Assoc, 1952. 150(6): p. 546-50.
103. Winter, R.J., F. Kern, and R.M. Blizzard, *Prednisone therapy for alopecia areata. A follow-up report*. Arch Dermatol, 1976. 112(11): p. 1549-52.
104. Nakajima, T., S. Inui, and S. Itami, *Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: a study of 139 patients*. Dermatology, 2007. 215(4): p. 320-4.
105. Al-Fouzan, A.S. and A. Nanda, *Alopecia in children*. Clin Dermatol, 2000. 18(6): p. 735-43.
106. Friedland, R., et al., *Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: a retrospective study*. Dermatology, 2013. 227(1): p. 37-44.
107. Perriard-Wolfensberger, J., et al., *Pulse of methylprednisolone in alopecia areata*. Dermatology, 1993. 187(4): p. 282-5.
108. Acikgoz, G., et al., *Pulse methylprednisolone therapy for the treatment of extensive alopecia areata*. J Dermatolog Treat, 2014. 25(2): p. 164-6.
109. Bin Saif, G.A., *Oral mega pulse methylprednisolone in alopecia universalis*. Saudi Med J, 2006. 27(5): p. 717-20.
110. Im, M., et al., *Prognostic factors in methylprednisolone pulse therapy for alopecia areata*. J Dermatol, 2011. 38(8): p. 767-72.
111. Luggen, P. and T. Hunziker, *High-dose intravenous corticosteroid pulse therapy in alopecia areata: own experience compared with the literature*. J Dtsch Dermatol Ges, 2008. 6(5): p. 375-8.

112. Trüeb, R.M. and M. Dias, *Alopecia areata: a comprehensive review of pathogenesis and management*. Clin Rev Allergy Immunol, 2018. 54(1): p. 68-87.
113. Rosenberg EW, D.L., *Society transactions*. Arch Dermatology Res, 1976. 112(25).
114. Happle, R., et al., *Contact allergy as a therapeutic tool for alopecia areata: application of squaric acid dibutylester*. Dermatologica, 1980. 161(5): p. 289-97.
115. Shapiro, J., *Topical immunotherapy in the treatment of chronic severe alopecia areata*. Dermatol Clin, 1993. 11(3): p. 611-7.
116. Wilkerson, M.G., et al., *Squaric acid and esters: analysis for contaminants and stability in solvents*. J Am Acad Dermatol, 1985. 13(2 Pt 1): p. 229-34.
117. Rokhsar, C.K., et al., *Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 1998. 39(5 Pt 1): p. 751-61.
118. Ashworth, J., E. Tuyp, and R.M. Mackie, *Allergic and irritant contact dermatitis compared in the treatment of alopecia totalis and universalis. A comparison of the value of topical diphencyprone and tretinoin gel*. Br J Dermatol, 1989. 120(3): p. 397-401.
119. Buckley, D.A. and A.W. du Vivier, *Topical immunotherapy in dermatology*. Int J Clin Pract, 1999. 53(2): p. 130-7.
120. Bolduc, C. and J. Shapiro, *DPCP for the treatment of alopecia areata*. Skin Therapy Lett, 2000. 5(5): p. 3-4.
121. Galadari, I., et al., *Diphenylcyclopropenone (diphencyprone, DPCP) in the treatment of chronic severe alopecia areata (AA)*. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2003. 35(10): p. 397-401.
122. Cotellessa, C., et al., *The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 2001. 44(1): p. 73-6.
123. Aghaei, S., *Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone (DPCP): experience in an Iranian population*. BMC Dermatol, 2005. 5: p. 6.
124. Sotiriadis, D., et al., *Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in the treatment of chronic extensive alopecia areata*. Clin Exp Dermatol, 2007. 32(1): p. 48-51.
125. El-Zawahry, B.M., et al., *Five-year experience in the treatment of alopecia areata with DPCP*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. 24(3): p. 264-9.
126. Ohlmeier, M.C., et al., *Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata - a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. 26(4): p. 503-7.
127. Chiang, K., et al., *Clinical efficacy of diphenylcyclopropenone in alopecia areata: retrospective data analysis of 50 patients*. J Am Acad Dermatol, 2014. 71(3): p. 595-7.
128. Pericin, M. and R.M. Trüeb, *Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone: evaluation of 68 cases*. Dermatology, 1998. 196(4): p. 418-21.
129. Lee, S., et al., *Hair regrowth outcomes of contact immunotherapy for patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis*. JAMA Dermatol, 2018. 154(10): p. 1145-1151.
130. Freyschmidt-Paul, P., et al., *Alopecia areata: treatment of today and tomorrow*. J Invest Dermatol Symp Proc, 2003. 8(1): p. 12-7.
131. Broecker, E.B., et al., *Topical immunotherapy with contact allergens in alopecia areata: evidence for non-specific systemic suppression of cellular immune reactions*. Arch Dermatol Res, 1991. 283(2): p. 133-4.
132. Lamb, R.C., D. Young, and S. Holmes, *Retrospective review of diphencyprone in the treatment of alopecia areata*. Clin Exp Dermatol, 2016. 41(4): p. 352-8.

133. van der Steen, P.H., J.B. Boezeman, and R. Happle, *Topical immunotherapy for alopecia areata: re-evaluation of 139 cases after an additional follow-up period of 19 months*. *Dermatology*, 1992. 184(3): p. 198-201.
134. Tosti, A., et al., *Long-term results of topical immunotherapy in children with alopecia totalis or alopecia universalis*. *J Am Acad Dermatol*, 1996. 35(2 Pt 1): p. 199-201.
135. Bressan, A.L., et al., *Immunosuppressive agents in Dermatology*. *An Bras Dermatol*, 2010. 85(1): p. 9-22.
136. Phan, K., V. Ramachandran, and D.F. Sebaratnam, *Methotrexate for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Acad Dermatol*, 2019. 80(1): p. 120-127 e2.
137. Chartaux, E. and P. Joly, *Long-term follow-up of the efficacy of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia areata totalis or universalis*. *Ann Dermatol Venereol*, 2010. 137(8-9): p. 507-13.
138. Landis, E.T. and R.O. Pichardo-Geisinger, *Methotrexate for the treatment of pediatric alopecia areata*. *J Dermatolog Treat*, 2018. 29(2): p. 145-148.
139. Browne, R., L. Stewart, and H.C. Williams, *Is methotrexate an effective and safe treatment for maintaining hair regrowth in people with alopecia totalis? A critically appraised topic*. *Br J Dermatol*, 2018. 179(3): p. 609-614.
140. Gupta, A.K., et al., *Cyclosporine A in the treatment of severe alopecia areata*. *Transplant Proc*, 1988. 20(3 Suppl 4): p. 105-8.
141. Shapiro, J., et al., *Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation*. *J Am Acad Dermatol*, 1997. 36(1): p. 114-7.
142. Kim, B.J., et al., *Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata*. *J Dermatolog Treat*, 2008. 19(4): p. 216-20.
143. Farshi, S., et al., *Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study*. *Int J Dermatol*, 2010. 49(10): p. 1188-93.
144. Rossi, A., et al., *Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata*. *G Ital Dermatol Venereol*, 2019. 154(6): p. 609-623.
145. Cinats, A., E. Heck, and L. Robertson, *Janus kinase inhibitors: a review of their emerging applications in dermatology*. *Skin Therapy Lett*, 2018. 23(3): p. 5-9.
146. Mackay-Wiggan, J., et al., *Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata*. *JCI Insight*, 2016. 1(15): p. e89790.
147. e.V., D.D.G., *Alopecia areata: Neues Medikament bei kreisrundem Haarausfall - JAK-Hemmer Baricitinib erhält Zulassungserweiterung in der EU*. 2022.
148. Craiglow, B.G. and B.A. King, *Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis*. *J Invest Dermatol*, 2014. 134(12): p. 2988-90.
149. King, B., et al., *Two phase 3 trials of Baricitinib for alopecia areata*. *N Engl J Med*, 2022. 386(18): p. 1687-1699.
150. Triyankulsri, K. and P. Suchonwanit, *Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata*. *Drug Des Devel Ther*, 2018. 12: p. 2323-2335.
151. Guo, L., et al., *Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020. 34(1): p. 192-201.
152. Liu, L.Y., et al., *Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients*. *J Am Acad Dermatol*, 2017. 76(1): p. 22-28.
153. Jabbari, A., et al., *An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata, totalis, and universalis*. *J Invest Dermatol*, 2018. 138(7): p. 1539-1545.

154. Bayart, C.B., et al., *Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 2017. 77(1): p. 167-170.
155. Bokhari, L. and R. Sinclair, *Treatment of alopecia universalis with topical Janus kinase inhibitors - a double blind, placebo, and active controlled pilot study*. Int J Dermatol, 2018. 57(12): p. 1464-1470.
156. Putterman, E. and L. Castelo-Soccio, *Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis*. J Am Acad Dermatol, 2018. 78(6): p. 1207-1209 e1.
157. Liu, L.Y., B.G. Craiglow, and B.A. King, *Tofacitinib 2% ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata: A pilot study of 10 patients*. J Am Acad Dermatol, 2018. 78(2): p. 403-404 e1.
158. Dhayalan, A. and B.A. King, *Tofacitinib citrate for the treatment of nail dystrophy associated with alopecia universalis*. JAMA Dermatol, 2016. 152(4): p. 492-3.
159. Craiglow, B.G., L.Y. Liu, and B.A. King, *Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents*. J Am Acad Dermatol, 2017. 76(1): p. 29-32.
160. Gupta, A.K., J.L. Carviel, and W. Abramovits, *Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. 30(8): p. 1373-8.
161. Ibrahim, O., et al., *Treatment of alopecia areata with tofacitinib*. JAMA Dermatol, 2017. 153(6): p. 600-602.
162. Kennedy Crispin, M., et al., *Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata*. JCI Insight, 2016. 1(15): p. e89776.
163. Park, H.S., et al., *Oral tofacitinib monotherapy in Korean patients with refractory moderate to severe alopecia areata: A case series*. J Am Acad Dermatol, 2017. 77(5): p. 978-980.
164. Fiedler-Weiss, V.C. and C.M. Buys, *Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata*. Arch Dermatol, 1987. 123(11): p. 1491-3.
165. Durdu, M., et al., *Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: a retrospective case series*. J Am Acad Dermatol, 2015. 72(4): p. 640-50.
166. Fiedler-Weiss, V.C., et al., *Topical minoxidil dose-response effect in alopecia areata*. Arch Dermatol, 1986. 122(2): p. 180-2.
167. Price, V.H., *Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 1987. 16(3 Pt 2): p. 730-6.
168. Seetharam, K.A., *Alopecia areata: an update*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013. 79(5): p. 563-75.
169. Fiedler, V.C., et al., *Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin*. Arch Dermatol, 1990. 126(6): p. 756-9.
170. Olsen, E.A., et al., *A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men*. J Am Acad Dermatol, 2007. 57(5): p. 767-74.
171. Fiedler-Weiss, V.C., *Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 1987. 16(3 Pt 2): p. 745-8.
172. Price, V.H., *Topical minoxidil (3%) in extensive alopecia areata, including long-term efficacy*. J Am Acad Dermatol, 1987. 16(3 Pt 2): p. 737-44.
173. Al-Mutairi, N., *308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata*. Dermatol Surg, 2007. 33(12): p. 1483-7.
174. Gibson, R.S., et al., *Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence*. Br J Nutr, 2008. 99 Suppl 3: p. S14-23.

175. King, J.C., *Zinc: an essential but elusive nutrient*. Am J Clin Nutr, 2011. 94(2): p. 679S-84S.
176. Chasapis, C.T., et al., *Zinc and human health: an update*. Arch Toxicol, 2012. 86(4): p. 521-34.
177. Abdel Fattah, N.S., M.M. Atef, and S.M. Al-Qaradaghi, *Evaluation of serum zinc level in patients with newly diagnosed and resistant alopecia areata*. Int J Dermatol, 2016. 55(1): p. 24-9.
178. Ead, R.D., *Oral zinc sulphate in alopecia areata-a double blind trial*. Br J Dermatol, 1981. 104(4): p. 483-4.
179. Wolowa, F. and A. Stachow, *Treatment of alopecia areata with zinc sulfate*. Z Hautkr, 1980. 55(17): p. 1125-34.
180. Wolowa, F., *Treatment of alopecia areata totalis and maligna with Solvezink*. Z Hautkr, 1982. 57(6): p. 393-405.
181. Willemsen, R., et al., *Increased history of childhood and lifetime traumatic events among adults with alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 2009. 60(3): p. 388-93.
182. Taheri, R., et al., *Triggering role of stressful life events in patients with alopecia areata*. Acta Dermatovenerol Croat, 2012. 20(4): p. 246-50.
183. Manolache, L., D. Petrescu-Seceleanu, and V. Benea, *Alopecia areata and relationship with stressful events in children*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. 23(1): p. 107-9.
184. Manolache, L. and V. Benea, *Stress in patients with alopecia areata and vitiligo*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007. 21(7): p. 921-8.
185. Chu, S.Y., et al., *Psychiatric comorbidities in patients with alopecia areata in Taiwan: a case-control study*. Br J Dermatol, 2012. 166(3): p. 525-31.
186. Montgomery, K., C. White, and A. Thompson, *A mixed methods survey of social anxiety, anxiety, depression and wig use in alopecia*. BMJ Open, 2017. 7(4): p. e015468.
187. Wiseman, M.C., et al., *Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone*. Arch Dermatol, 2001. 137(8): p. 1063-8.
188. Vañó-Galván, S., et al., *Alopecia areata totalis and universalis: a multicenter review of 132 patients in Spain*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. 31(3): p. 550-556.
189. Joly, P., *The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis*. J Am Acad Dermatol, 2006. 55(4): p. 632-6.
190. Taylor, C.R. and J.L. Hawk, *PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology*. Br J Dermatol, 1995. 133(6): p. 914-8.
191. Tosti, A., S. Bellavista, and M. Iorizzo, *Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients*. J Am Acad Dermatol, 2006. 55(3): p. 438-41.
192. De Waard-van der Spek, F.B., et al., *Juvenile versus maturity onset alopecia areata, a comparative retrospective clinical study*. Clin Exp Dermatol, 1989. 14(6): p. 429-33.
193. Yang, S., et al., *The genetic epidemiology of alopecia areata in China*. Br J Dermatol, 2004. 151(1): p. 16-23.
194. Cunliffe, W.J., et al., *Alopecia areata, thyroid disease and autoimmunity*. Br J Dermatol, 1969. 81(12): p. 877-81.
195. Seiter, S., et al., *High-dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata*. Dermatology, 2001. 202(3): p. 230-4.
196. Agarwal, A., J. Nath, and K.N. Barua, *Twice weekly 5 mg betamethasone oral pulse therapy in the treatment of alopecia areata*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. 20(10): p. 1375-6.

197. Villasante Fricke, A.C. and M. Miteva, *Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2015. 8: p. 397-403.
198. Inui, S., et al., *Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases*. Int J Dermatol, 2008. 47(7): p. 688-93.
199. Muralidhar, S., V.K. Sharma, and S. Kaur, *Ophiasis inversus: a rare pattern of alopecia areata*. Pediatr Dermatol, 1998. 15(4): p. 326-7.
200. MacDonald Hull, S.P., et al., *Guidelines for the management of alopecia areata*. Br J Dermatol, 2003. 149(4): p. 692-9.
201. Burroway, B., J. Griggs, and A. Tosti, *Alopecia totalis and universalis long-term outcomes: a review*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. 34(4): p. 709-715.
202. Olsen, E.A. and D. Canfield, *SALT II: A new take on the Severity of Alopecia Tool (SALT) for determining percentage scalp hair loss*. J Am Acad Dermatol, 2016. 75(6): p. 1268-1270.
203. Hill, N.D., K. Bunata, and A.A. Hebert, *Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester*. Clin Dermatol, 2015. 33(3): p. 300-4.
204. Ito, T., et al., *Combination therapy with oral PUVA and corticosteroid for recalcitrant alopecia areata*. Arch Dermatol Res, 2009. 301(5): p. 373-80.
205. Smith, A., et al., *High relapse rates despite early intervention with intravenous methylprednisolone pulse therapy for severe childhood alopecia areata*. Pediatr Dermatol, 2015. 32(4): p. 481-7.
206. Yang, C.C., et al., *Early intervention with high-dose steroid pulse therapy prolongs disease-free interval of severe alopecia areata: a retrospective study*. Ann Dermatol, 2013. 25(4): p. 471-4.
207. Alabdulkareem, A.S., A.A. Abahussein, and A. Okoro, *Severe alopecia areata treated with systemic corticosteroids*. Int J Dermatol, 1998. 37(8): p. 622-4.
208. Friedli, A., D. Salomon, and J.H. Saurat, *High-dose pulse corticosteroid therapy: is it indicated for severe alopecia areata?* Dermatology, 2001. 202(3): p. 191-2.
209. Assouly, P., et al., *Intravenous pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open study of 66 patients*. Ann Dermatol Venereol, 2003. 130(3): p. 326-30.
210. Senila, S.C., et al., *Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe alopecia areata*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2015. 81(1): p. 95.
211. Yoshimasu, T., et al., *Multiple courses of pulse corticosteroid therapy for alopecia areata*. J Dermatol, 2016. 43(9): p. 1075-7.
212. Fukuyama, M., et al., *Chronological clinicopathological characterization of rapidly progressive alopecia areata resistant to multiple i.v. corticosteroid pulse therapies: An implication for improving the efficacy*. J Dermatol, 2018. 45(9): p. 1071-1079.
213. Fujii, H., et al., *Predictive factors of response to pulse methylprednisolone therapy in patients with alopecia areata: A follow-up study of 105 Japanese patients*. J Dermatol, 2019. 46(6): p. 522-525.
214. Wada-Irimada, M., et al., *A retrospective study evaluating the outcomes of high-dose methylprednisolone pulse therapy for 483 patients with moderate to severe alopecia areata*. Br J Dermatol, 2021.
215. Droitcourt, C., et al., *Interest of high-dose pulse corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata: a retrospective case series*. Dermatology, 2012. 224(4): p. 369-73.
216. Lalosevic, J., et al., *Combined intravenous pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: Comparison of two regimens*. Dermatol Ther, 2019. 32(6): p. e13092.

217. Hubiche, T., et al., *Poor long term outcome of severe alopecia areata in children treated with high dose pulse corticosteroid therapy*. Br J Dermatol, 2008. 158(5): p. 1136-7.
218. Mirzoyev, S.A., et al., *Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009*. J Invest Dermatol, 2014. 134(4): p. 1141-2.
219. Seyrafi, H., et al., *Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients*. BMC Dermatol, 2005. 5: p. 11.
220. Blaumeiser, B., et al., *Familial aggregation of alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 2006. 54(4): p. 627-32.
221. Kavak, A., et al., *Alopecia areata in Turkey: demographic and clinical features*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008. 22(8): p. 977-81.
222. Uchiyama, M., et al., *Multivariate analysis of prognostic factors in patients with rapidly progressive alopecia areata*. J Am Acad Dermatol, 2012. 67(6): p. 1163-73.
223. Miteva, M. and A. Tosti, *Treatment options for alopecia: an update, looking to the future*. Expert Opin Pharmacother, 2012. 13(9): p. 1271-81.
224. Kowalska-Oledzka, E., M. Czarnecka, and A. Baran, *Epidemiology of atopic dermatitis in Europe*. J Drug Assess, 2019. 8(1): p. 126-128.
225. Tan, E., Y.K. Tay, and Y.C. Giam, *A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore*. Pediatr Dermatol, 2002. 19(4): p. 298-301.
226. Diaz-Angulo, S., et al., *High prevalence of thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata and vitiligo: a controlled study*. Australas J Dermatol, 2015. 56(2): p. 142-3.
227. Reiners, C., et al., *Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees*. Thyroid, 2004. 14(11): p. 926-32.
228. Kakourou, T., K. Karachristou, and G. Chrousos, *A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007. 21(3): p. 356-9.
229. Lo Sicco, K., S. McGuire, and J.C. English, 3rd, *A retrospective study of thyroid structural abnormalities in alopecia patients*. Dermatoendocrinol, 2011. 3(4): p. 251-4.
230. Baars, M.P., R.J. Greebe, and V.J. Pop, *High prevalence of thyroid peroxidase antibodies in patients with alopecia areata*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. 27(1): p. e137-9.
231. Saylam Kurtipek, G., et al., *The frequency of autoimmune thyroid disease in alopecia areata and vitiligo patients*. Biomed Res Int, 2015. 2015: p. 435947.
232. Kasumagic-Halilovic, E., *Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata*. Acta Dermatovenerol Croat, 2008. 16(3): p. 123-5.
233. Lyakhovitsky, A., A. Shemer, and B. Amichai, *Increased prevalence of thyroid disorders in patients with new onset alopecia areata*. Australas J Dermatol, 2015. 56(2): p. 103-6.
234. Klaber, M.R. and D.D. Munro, *Alopecia areata: immunofluorescence and other studies*. Br J Dermatol, 1978. 99(4): p. 383-6.
235. Mitchell, A.J. and E.A. Krull, *Alopecia areata: pathogenesis and treatment*. J Am Acad Dermatol, 1984. 11(5 Pt 1): p. 763-75.
236. van der Steen, P., et al., *The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate*. Acta Derm Venereol, 1992. 72(5): p. 373-5.
237. Wang, S., et al., *Role of family history in patchy alopecia areata*. Dermatol Online J, 2018. 24(10).
238. Sladden, M.J. and P.E. Hutchinson, *Is oral pulsed prednisolone useful in alopecia areata? Critical appraisal of a randomized trial*. J Am Acad Dermatol, 2005. 53(6): p. 1100-1; author reply 1101.

## I Abkürzungsverzeichnis

AA	Alopecia areata
AD	Atopische Dermatitis
AAD	Alopecia areata diffusa
al.	alii, andere
ANA	Antinukleäre(r) Antikörper
AAT	Alopecia areata totalis
AAU	Alopecia areata universalis
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Drgs.	Dragees
ggf.	gegebenenfalls
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i.d.R.	in der Regel
i.v.	intravenös
Mio.	Million(en)
NaCl	Natriumchlorid
o.g.	oben genannt
p.o.	per os
SD	Schilddrüse
sog.	so genannt
Susp.	Suspension
Tbl.	Tablette
tgl.	täglich
v.Chr.	vor Christus
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
1. SALT-Score vor Beginn und 9-12 Wochen nach Abschluss der Dexamethason- bzw. Methylprednisolon-Pulstherapie	36
2. SALT-Scores vor Therapiebeginn und nach Therapieende	37
3. Therapieeffekt 9-12 Wochen nach Abschluss der Dexamethason- bzw. Methylprednisolon-Pulstherapie bei Patienten mit unterschiedlichen Formen der Alopecia areata	39

### III Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
1. Behandlungsoptionen bei Alopecia areata	7
2. SALT-Score gemäß Kopfskizze nach Olsen et al.	24
3. Demographische und klinische Daten des Patientenkollektivs	30
4. Nagelbeteiligung, Komorbiditäten und Familienanamnese des Patientenkollektivs	33
5. Vitalparameter für Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Blutzucker bei Aufnahme, während der 1.-3. Sitzung und bei Entlassung	35
6. Zusammenfassung der von den Patienten berichteten und von den Ärzten dokumentierten Nebenwirkungen während und bis zu einem Monat nach Pulstherapie	41
7. Zusammenfassung publizierter Studien zur oralen Kortikosteroid-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata	46
8. Zusammenfassung publizierter Studien zur intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata	47
9. Zusammenfassung publizierter Studien zur oralen und intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata bei Kindern und Jugendlichen	51
10. Zusammenfassung publizierter Studien zur oralen im Vergleich zur intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata	52
11. Zusammenfassung publizierter Studien zur oralen und intravenösen Kortikosteroid-Pulstherapie bei ausgeprägter Alopecia areata in Kombination mit anderen Therapien	53

#### **IV Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Henning Hamm, ehemaliger leitender Oberarzt, der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg und Herrn PD Dr. med. Andreas Kerstan, Oberarzt, an derselben Klinik, dass ich die Daten aus den Patientenakten der Hautklinik für diese Dissertation nutzen und auswerten durfte. Ich möchte mich für das interessante Thema und die sehr hilfreiche Unterstützung bei der Realisierung und Abfassung der Arbeit sowie bei der Klärung von Fragen bedanken.

Für die umfangreiche Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung dieser Dissertation gilt mein besonderer Dank Herrn Dipl. Ing. Hans Peter Michael Braun.

Mein ganz persönlicher Dank für die ausdauernde moralische Unterstützung gilt meiner Familie.