

Topische Immuntherapie mit DCP (Diphenylcyclopropenon) bei Alopecia areata

Klinik der Alopecia Areata

Die Alopecia areata (kreisrunder Haarausfall) gehört nach der androgenetischen Alopezie zu den häufigsten Haarkrankheiten und befällt im Gegensatz zu dieser bereits Kinder und beide Geschlechter in gleicher Inzidenz (kumulative Inzidenz bis zum 20. Lebensjahr ca. 0,3 % (12)). In der Mehrzahl der Fälle läßt sich die Diagnose klinisch stellen. Am behaarten Kopf entstehen meistens eine oder mehrere kreisrunde haarlose Areale (kleinfleckiger Typ), seltener tritt ein isolierter Haaraus-

fall im Randgebiet des Kapillitiums (Ophiasis) oder diffus auf. Diese Formen haben eine schlechte Prognose. Häufig bildet sich der kleinfleckige Typ der Alopecia areata spontan zurück, mitunter kann er sich aber auch bis zum kompletten Ausfall der Kopfbehaarung ausdehnen (Alopecia totalis) oder alle Körperhaare erfassen (Alopecia universalis). Auch ein isolierter Haarverlust an anderen Körperbereichen, z. B. Bartregion, Augenbrauen, Wimpern, Körperbehaarung ist möglich. Meist zeigen die haarlosen Bezirke keine Vernarbung, Atrophie oder Entzündung,

während sog. „Ausrufezeichen-Haare“ (kurze abgebrochene Haare, die nach proximal dünner werden) am Rand der Kahlstellen sowie deutlich sichtbare Follikelöffnungen charakteristisch sind. Etwa ein Viertel der Patienten mit Alopecia areata zeigen Nagelveränderungen in Form von kleinen Grübchen (Tüpfelnägel), Querrillen, einer fleckigen Rötung der Lunula, einer Aufrauung der Nagelplatte (Sandpapiernägel) oder dem vollständigen Verlust der Nagelplatte (Onychomadesis).

Ätiologie und Pathogenese der Alopecia areata

Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung sind derzeit noch unbekannt. Familiäres Vorkommen wird mit 10 - 24 % angegeben (4, 6, 11). Das Erkrankungsrisiko für Kinder von Patienten beträgt ca. 2 % (14). Wahrscheinlich handelt es sich um einen polygenen Vererbungsmodus; als möglicher genetischer Teilfaktor wurde ein Polymorphismus im kodierenden Gen für den Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten identifiziert (15). Einige aktuelle Forschungsergebnisse rechtfertigen die Vermutung, daß der Alopecia areata eine Autoimmunpathogenese zugrunde liegt (häufig ist die Alopecia areata mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert). Bei etwa 30 % der Alopecia-areata-Patienten findet sich ein atopisches Ekzem, bei 1 - 4 % eine Vitiligo (5). Die Tatsache, daß häufiger pigmentierte Haare ausfallen, während unpigmentierte Haare relativ verschont bleiben, läßt vermuten, daß Melanozyten eine Rolle in der Pathogenese spielen könnten. Hierfür spricht zum einen die frühzeitige Blockierung der Melanogenese im Haarbulbus (10), zum anderen der Nachweis von Antikörpern gegen follikuläre Melanozyten bei Patienten mit Alopecia areata (16). Histologisch findet sich ein dichtes, vorwiegend aus T-Lymphozyten bestehendes peribulbäres Infiltrat, wobei auch die Haarmatrix infiltriert wird. Die Haarfollikel werden jedoch nicht zerstört, sondern in einer frühen anagenen Haarwachstumsphase gestoppt. Ein Erklärungsmodell hierfür wäre eine Präsentation eines bisher unbekanntes Antigen in einer frühen anagenen Wachstumsphase, wodurch T-Lymphozyten angelockt werden, die wiederum proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren freisetzen. Während der aktiven Entzündungsphase könnte es über sezernierte Zytokine unspezifisch zu einer Proliferationshemmung der Matrixkeratinozyten kommen. So lange die Entzündungsphase besteht, wird das Haarwachstum gestoppt (1, 2, 8, 9).

Therapie der Alopecia areata

Die Therapie der Alopecia areata ist meist

kompliziert, da es bis jetzt noch keine sicher wirksame Behandlung gibt und alle Therapieformen rein symptomatisch sind. Darüber hinaus können Spontanremissionen nie ausgeschlossen werden, so daß Angaben über Therapieerfolge nur nach kontrollierten Studien größerer Patientenzahlen möglich sind. Vor einer topischen Immuntherapie sollten zunächst herkömmliche Behandlungsmethoden wie topische Glukokortikosteroide und durchblutungsfördernde Maßnahmen (z. B. Dithranol, Propylnicotinat) sowie UV-Therapie oder PUVA-Therapie angewandt werden. Darüber hinaus wird immer wieder über Therapieerfolge mit Zink oral oder Minoxidil topisch berichtet. Auch „exotische“ Behandlungsmethoden (z. B. Akupunktur, Bioresonanz, Massage, Hypnose) klingen für die Patienten oft vielversprechender als die erreichbaren therapeutischen Ergebnisse.

Topische Immuntherapie der Alopecia areata

Die topische Immuntherapie mit Kontaktallergenen ist derzeit als erfolgreichste und wirkungsvollste Therapie unter allen Behandlungsmethoden bei ausgedehnten Formen der Alopecia areata anzusehen. Als Prinzip liegt ihr die intermittierende Erzeugung einer allergischen Kontaktdermatitis an der Kopfhaut zugrunde. Der exakte Wirkungsmechanismus dieser Therapie ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht bekannt. Bei der histologischen Untersuchung von Kopfhautbiopsien nach erfolgreicher topischer Immuntherapie fanden sich veränderte Zytokinmuster (Erhöhung von IL-10, TNF- α , TGF- β 1 (9)). Es konnte gezeigt werden, daß bei erfolgreich behandelten Patienten die Marker für eine Zytokinfreisetzung in Form von ICAM-1 und MHC-Molekülen auf den Zellen der Haarfollikel herunterreguliert sind (3), während sich keine Veränderung bei „Therapieversagern“ fand (13). Dies läßt die Schlußfolgerung zu, daß die allergische Kontaktdermatitis zu einer lokalen Immunsuppression im Haarfollikelbereich führt (8). Als potente Kontaktallergene eignen sich Stoffe, die in der natürlichen und technischen Umwelt des Menschen nicht vorkommen. Wir verwenden derzeit Diphenylcyclopropenon (Di-

phenylcyclopropenon, DCP), während andere Zentren zusätzlich auch Quadratsäurebutylester (SADBE) zur topischen Immuntherapie anwenden. Von mehr als 1000 Patienten liegen heute weltweit Berichte über die Therapie mit DCP vor (8), die vor 16 Jahren erstmals zum Einsatz kam (7). Da es kein zugelassenes Arzneimittel ist, beschränkt sich die Anwendung auf einzelne Zentren nach Einholung des Votums der Ethikkommission. Zunächst erfolgt die Sensibilisierung mit 2 % DCP in Aceton auf einem ca. 6 x 6 cm großes Areal einer Kopfhauthälfte. Danach wird das Kontaktallergen in steigender Konzentration einmal wöchentlich auf eine Kopfhauthälfte aufgetragen, bis die Konzentration erreicht wird, bei der es nachfolgend für 2 - 3 Tage zur Auslösung einer leichten Dermatitis der Kopfhaut mit Rötung, geringem Pruritus und leichter Schuppung kommt. Die Behandlung von zunächst nur einer Kopfhauthälfte erfolgt zur Objektivierung des Therapieerfolges und zum Ausschluß von Spontanremissionen. Nach Auftreten eines Halbseiteneffektes (Haarwachstum auf der behandelten Seite) wird die gesamte Kopfhaut bis zur Erzielung eines kosmetisch akzeptablen Resultats behandelt, und nachfolgend erfolgt das „Ausschleichen“ aus der Therapie durch längere Behandlungsintervalle.

Da die topische Immuntherapie eine symptomatische Behandlungsmethode darstellt, ist das Auftreten von Rezidiven nach Absetzen der Therapie möglich, so daß eine erneute Therapie begonnen werden muß. Sollte nach einem halben Jahr der Behandlung kein Halbseiteneffekt auftreten, wird die Therapie abgebrochen.

Als Indikation für die DCP-Therapie ist in der Regel ein Haarverlust von mehr als 30 % anzusehen, ferner ein hoher psychischer Leidensdruck der Patienten und ein Fehlen des Ansprechens auf herkömmliche Behandlungsverfahren und keinerlei Spontanremissionstendenz. Nicht durchgeführt wird die Therapie bei Patienten unter 15 Jahren sowie bei Patienten mit konsumierenden oder immunsupprimierenden Erkrankungen.

Im Ames-Test ist DCP nicht mutagen (17). Obwohl sich in Tierversuchen keine Hinweise auf eine Teratogenität ergeben, wird die Therapie nicht bei Kinderwunsch,

Schwangeren und stillenden Frauen durchgeführt, da vollständige toxikologische Daten fehlen, die langfristige Risiken sicher ausschließen. Hinsichtlich der auftretenden Nebenwirkungen wird zwischen erwünschten und unerwünschten Begleiterscheinungen unterschieden. Zur ersten Gruppe zählen Pruritus, Erythem mit nachfolgender leichter Schuppung und Schwellung der regionären Lymphknoten. Als unerwünschte Nebenwirkungen sind eine überschießende Ekzemreaktion, Pigmentverschiebung sowie eine Urtikaria aufzuführen.

Studien der letzten Jahre weisen Ansprechraten der topischen Immuntherapie mit DCP von 30 - 80 % auf (8). Als prognostisch ungünstig gilt eine jahrelange Bestandsdauer vor Behandlungsbeginn, ein frühes Erstmanifestationsalter der Erkrankung, eine atopische Diathese und gleichzeitige Nagelveränderungen.

Insgesamt ist die topische Immuntherapie mit DCP derzeit die wirkungsvollste Behandlungsmethode, die spezielle Kenntnisse und Fingerspitzengefühl erfordert.



Abb. 1: vor Behandlung



Abb. 2: nach 6 Monaten



Abb. 3: nach 13 Monaten

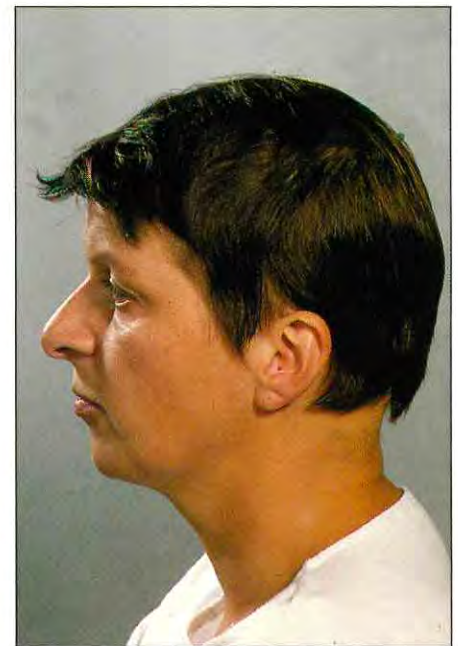


Abb. 4: nach 21 Monaten

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Hautarztpraxis

Dr. med. Beatrice Gerlach

Rothenburger Straße 10

01099 Dresden

Tel. (03 51) 8 01 39 05

Artikel eingegangen: 21. 7. 1997

Artikel angenommen: 5. 8. 1997

Legenden

Abbildung 1 - 4: Topische Immuntherapie bei Alopecia areata totalis