

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

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

Diagnostik und Therapie der Alopecia areata bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen

Langversion



Version: 1.0

18.09.2025

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22016 (S3 LL AA) gefördert.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	2
HERAUSGEBENDE	6
FEDERFÜHRENDE FACHGESELLSCHAFT	6
DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK	8
Allgemeine Therapiegrundsätze zu Kortikosteroiden	8
Tabelle 1 Übersicht über alle Empfehlungen nach Wirkstoff – Topische Therapie	9
Allgemeine Therapiegrundsätze zur systemischen Therapie	11
Tabelle 2 Übersicht über alle Empfehlungen nach Wirkstoff – Systemische Therapie	12
KLINISCHE ALGORITHMEN	14
GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	16
Zielsetzung und Fragestellung	16
Fragestellungen	17
Versorgungsbereich	19
Patientenzielgruppe	19
Adressaten	20
Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	20
ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE	21
Leitlinienkoordination	21
Leitliniensekretariat	21
Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	21
Tabelle 3 Mandatstragende und beteiligte Fachgesellschaften	21
Patientenbeteiligung	22
Methodische Begleitung	22
INFORMATION ZU DIESER LEITLINIE	23
Methodische Grundlagen	23
Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz	23
Kritische Bewertung der Evidenz	23

Limitationen der zugrundeliegenden Studien / Evidenz	24
Strukturierte Konsensfindung	25
Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke	26
Tabelle 4 Schema zur Graduierung von Empfehlungen	26
Feststellung der Konsensstärke	27
Tabelle 5 Klassifikation der Konsensstärke	27
REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	28
Finanzierung der Leitlinie	28
Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	28
EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG	29
GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	30
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	31
Tabelle 6 Abkürzungsverzeichnis	31
TABELLENVERZEICHNIS	36
Tabelle 1 Übersicht über alle Empfehlungen nach Wirkstoff – Topische Therapie	36
Tabelle 2 Übersicht über alle Empfehlungen nach Wirkstoff – Systemische Therapie	36
Tabelle 3 Mandatstragende und beteiligte Fachgesellschaften	36
Tabelle 4 Schema zur Graduierung von Empfehlungen	36
Tabelle 5 Klassifikation der Konsensstärke	36
Tabelle 6 Abkürzungsverzeichnis	36
Tabelle 7 Effektschätzer zu Risikofaktoren einer AA	36
Tabelle 8 Charakteristische dermatoskopische Befunde bei AA	36
Tabelle 9 Häufige Differenzialdiagnosen der umschriebenen und diffusen AA, gruppiert nach Altersgruppen	36
Tabelle 10 Häufigkeiten von Komorbiditäten bei AA	36
Tabelle 11 Effektschätzer für Familienanamnese als prognostischer Faktor	36
Tabelle 12 Effektschätzer für Organ-spezifische Autoimmunerkrankung/Atopie	36
Tabelle 13 Bedeutung als prognostischer Faktor	36
Tabelle 14 Keine Bedeutung als prognostischer Faktor	36
Tabelle 15 Weitere topische Wirkstoffe	36
Tabelle 16 Weitere Dosierungsschemata von Kortikosteroid-Therapien aus der Literatur	36
Tabelle 17 Haarerersatz / Alternative Kopfbedeckungen	36
Tabelle 18 Wimpern- und Augenbrauenerersatz	36
1. KLINISCHE EINLEITUNG	37
1.1. Definition	37
1.2. Epidemiologie	37
Prävalenz	37
Inzidenz	38
Risikofaktoren	39
1.3 Zusammenfassung	44
Tabelle 7 Effektschätzer zu Risikofaktoren einer AA	45

1.4. Ätiopathogenese und Formen der AA	47
Pathogenese und Pathophysiologie	47
Formen der AA	48
2. DIAGNOSTIK UND DIFFERENZIALDIAGNOSTIK	50
2.1 Anamnese	50
2.2 Körperliche Untersuchung	51
2.3 Diagnostische Methoden	52
Dermatoskopische Untersuchung	52
Tabelle 8 Charakteristische dermatoskopische Befunde bei AA	53
Haarzipftest	54
Trichogramm	54
Biopsie	55
2.4 Differenzialdiagnose	56
Tabelle 9 Häufige Differenzialdiagnosen der umschriebenen und diffusen AA, gruppiert nach Altersgruppen	56
2.5 Klassifizierungsinstrumente	56
2.6 Laborwerte	58
Mykologie	59
2.7 Komorbiditäten und assoziierte Autoimmunerkrankungen	60
Einführung	60
Tabelle 10 Häufigkeiten von Komorbiditäten bei AA	60
Komorbiditäten nach Ethnie und / oder regionaler Verteilung	63
3 PROGNOTISCHE FAKTOREN	65
3.1 Prognostische Faktoren eines progressiven Krankheitsverlaufs (Verschlechterung der AA, Anstieg des Schweregrads)	65
3.2 Prognostische Faktoren für einen Therapieerfolg (Nachwachsen der Haare) und das Ansprechen der Therapie	65
Dauer der AA als prognostischer Faktor für das Therapieansprechen	66
Zeitpunkt der Erstmanifestation als prognostischer Faktor für das Therapieansprechen	66
Familienanamnese (FA) einer AA für das Therapieansprechen	67
Tabelle 11 Effektschätzer für Familienanamnese als prognostischer Faktor	67
Nagelbeteiligung als prognostischer Faktor für das Therapieansprechen	68
Organ-spezifische Autoimmunerkrankung/Atopie als prognostischer Faktor für das Therapieansprechen	68
Tabelle 12 Effektschätzer für Organ-spezifische Autoimmunerkrankung/Atopie	69
3.3 Prognostische Faktoren für einen Rückfall der AA	69
3.4 Weitere Faktoren und ihre prognostische Bedeutung	70
Tabelle 13 Bedeutung als prognostischer Faktor	70
Tabelle 14 Keine Bedeutung als prognostischer Faktor	71
4. LEBENSQUALITÄT ZUM ZEITPUNKT DER DIAGNOSE	72
5. THERAPIE	73

5.1 Watch-and-Wait	73
5.2 Topische Therapie	74
Einführung	74
Topische Kortikosteroide	74
Intraläsionale Kortikosteroide	79
Topische Immuntherapie	83
Topische Reiztherapie	87
Topisches Minoxidil	89
Topische Calcineurin-Inhibitoren	92
Topische Anwendung von Prostaglandin F2 α -Analoga	94
Thrombozytenreiches Plasma (PRP)	96
Topische JAK-Inhibitoren	99
Laser-Verfahren	102
UVA1 Phototherapie und Photochemotherapie (PUVA)	108
Weitere topische Wirkstoffe	111
Tabelle 15 Weitere topische Wirkstoffe	115
Topische Therapie spezieller Lokalisationen	117
5.2 Systemische Therapie	118
Einführung	118
Allgemeine Therapiegrundsätze	118
Systemische Kortikosteroide	120
Tabelle 16 Weitere Dosierungsschemata von Kortikosteroid-Therapien aus der Literatur	123
Methotrexat	125
Cyclosporin A (Calcineurininhibitor)	129
Monoklonale Antikörper	132
Tumor Nekrose F alpha-Inhibitoren (TNF-alpha-Inhibitoren)	132
Verschiedene Monoklonale AK, modifiziertes Zytokin und rekombinantes Protein	133
Azathioprin	135
Janus Kinase Inhibitoren (JAK Inhibitoren)	137
Weitere steroid-sparende Therapien	143
5.3 Wirkstoffe, die sich in der Behandlung der Alopecia areata als wirkungslos herausgestellt haben	145
5.4. Supportive Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln	146
6. PSYCHOLOGISCHE UNTERSTÜTZUNG	147
Psychotherapie	148
Kognitive Verhaltenstherapie	149
Stressreduktion	149
Hypnotherapie	149
7. LEBENSQUALITÄT IM VERLAUF DER THERAPIE	150
8. KOSMETISCHE ANGEBOTE	151
Einführung	151
Tabelle 17 Haarerersatz / Alternative Kopfbedeckungen	151
Tabelle 18 Wimpern- und Augenbrauenersatz	154
REFERENZEN	157

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) ist die federführende Gesellschaft und Herausgeberin der Leitlinie. Ansprechpartner in der Kommission für Qualitätssicherung in der Dermatologie ist

Herr Martin Dittmann, Tel: 030 450 618 313, gm@derma.de

Zitierweise

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata

Version 1.0, 18.09.2025

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

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der pharmazeutischen Unternehmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall entsprechende Fachleute zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse dem Leitliniensekretariat mitgeteilt werden.

Die Nutzenden selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der federführenden Fachgesellschaft unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne deren schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Abweichend davon stimmen die Rechteinhaberinnen und Rechteinhaber der uneingeschränkten Nutzung ihrer für diese Leitlinie erstellten Abbildungen und Tabellen durch Dritte ausdrücklich zu. Insbesondere ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzung gestattet, einschließlich der vollständigen oder teilweisen Aufnahme von Abbildungen und Tabellen in veränderter oder unveränderter Form in amtlichen Werken, wie den Richtlinien und Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses, und deren Veröffentlichung, unter anderem im Bundesanzeiger und im Internet.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Allgemeine Therapiegrundsätze zu Kortikosteroiden

	<u>Allgemeine Therapiegrundsätze zu Kortikosteroiden</u>	Empfehlungsstärke
E1	Zur topischen Therapie der AA im Bereich der Kopfhaut mit Kortikosteroiden sollen bei Jugendlichen und Erwachsenen bevorzugt Substanzen der Wirkstoffklassen III-IV (nach Niedner) mit einem hohen therapeutischen Index angewandt werden.	
E2	Zur topischen Therapie der AA im Bereich der Kopfhaut mit Kortikosteroiden sollen bei Kindern bevorzugt Substanzen der Wirkstoffklassen II-III (nach Niedner) mit einem hohen therapeutischen Index angewandt werden.	
E3	Zur intraläsionalen Therapie der AA im Bereich der Kopfhaut mit Kortikosteroiden sollen 2,5–10 mg/ml Triamcinolon Acetonid (0,1ml/cm ² , max. 100cm ² , streng intrakutan) angewandt werden.	
E4	Bei fehlendem Ansprechen sollte eine Behandlung mit topischen oder intraläsionalen Kortikosteroiden eine Behandlungsdauer von 3 Monaten nicht überschreiten.	
E5	Bei Therapieansprechen auf topische oder intraläsionale Kortikosteroide sollte diese Therapie individualisiert mit einer maximalen Anwendungsdauer von 12 Monaten fortgeführt werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

Tabelle 1 Übersicht über alle Empfehlungen nach Wirkstoff – Topische Therapie

Wirkstoff	Schweregrad SALT-Score	Kinder	Jugendliche	Erwachsene
Topische Applikation von Kortikosteroiden	Mild <25%	↑↑	↑↑	↑↑
	Moderat 25-49%	↑↑	↑↑	↑↑
	Schwer >50-75%	↑	↑↑	↑↑
	Sehr schwer 76% - 100%	0	0	0
	Augenbrauen, Bart	↑	↑	↑
Intraläsionale Applikation von Kortikosteroiden	Mild <25%	↓	↓	↑
	Moderat 25-49%	↓	0	↑
	Schwer >50-75%	↓	0	0
	Sehr schwer 76% - 100%	↓	↓	↓
	Augenbrauen, Bart	Keine Empfehlung	0*	0*
Kontakt-Immunotherapie (DCP/SADBE)	Mild <25%	↓↓	↓↓	↓↓
	Moderat 25-49%	0	0	0
	Schwer >50-75%	0	0	0
	Sehr schwer 76% - 100%	0	0	0
Reiztherapie mit Dithranol	Mild <25%	0	0	0
	Moderat 25-49%	0	0	0
	Schwer >50-75%	0	0	0
	Sehr schwer 76% - 100%	0	0	0
Minoxidil Lösung oder Schaum	Mild <25%	0	0	0
	Moderat 25-49%	0	0	0
	Schwer >50-75%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
	Sehr schwer 76% - 100%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
Calcineurin-Inhibitoren	Mild <25%	0	0	Keine Empfehlung
	Moderat 25-49%	0	0	Keine Empfehlung
	Schwer >50-75%	0	0	0

Calcineurin-Inhibitoren	Sehr schwer 76% - 100%	0	0	0
	Augenbrauen, Bart	↑	↑	↑
Prostaglandin F2α-Analoga	Mild <25%	↓↓	↓↓	Keine Empfehlung
	Moderat 25-49%	↓↓	↓↓	Keine Empfehlung
	Schwer >50-75%	↓↓	↓↓	Keine Empfehlung
	Sehr schwer 76% - 100%	↓↓	↓↓	Keine Empfehlung
	Wimpern	0	0	0
Thrombozytenreiches Plasma (PRP)	Mild <25%	↓↓	↓↓	Keine Empfehlung
	Moderat 25-49%	↓↓	↓↓	Keine Empfehlung
	Schwer >50-75%	↓↓	↓↓	Keine Empfehlung
	Sehr schwer 76% - 100%	↓↓	↓↓	Keine Empfehlung
JAK-Inhibitoren	Mild <25%	↓↓	↓↓	↓↓
	Moderat 25-49%	↓↓	↓↓	↓↓
	Schwer >50-75%	↓↓	↓↓	↓↓
	Sehr schwer 76% - 100%	↓↓	↓↓	↓↓
Excimer Laser und Excimer Licht	Mild <25%	0	0	0
	Moderat 25-49%	0	0	0
	Schwer >50-75%	0	0	0
	Sehr schwer 76% - 100%	0	0	0
UVA1 Phototherapie und Photochemotherapie (PUVA)	Mild <25%	↓	↓	↓
	Moderat 25-49%	↓	↓	↓
	Schwer >50-75%	↓	↓	↓
	Sehr schwer 76% - 100%	↓	↓	↓
*Angebot nur von in der Anwendung erfahrenen Ärztinnen und Ärzten				

Allgemeine Therapiegrundsätze zur systemischen Therapie

		Empfehlungsstärke
E6	Die Einleitung einer systemischen Therapie sollte bei Erwachsenen mit AA in den folgenden Situationen angeboten werden: • Patientinnen und Patienten ab einer moderaten AA bei ausbleibendem Ansprechen auf topische Therapieoptionen über 6 Monate • Bei schwerer bis sehr schwerer AA, die länger als sechs Monate besteht • Bei innerhalb von Tagen bis Wochen rasch progredienter AA • Patientinnen und Patienten ab einer moderaten AA bei hohem Leidensdruck / ausgeprägter Einschränkung der Lebensqualität • Bei AA mit schwerer Nagelbeteiligung	
	Starker Konsens	Konsensbasiert
E7	Die Einleitung einer systemischen Therapie sollte bei Jugendlichen mit AA in den folgenden Situationen angeboten werden: • Ab einer moderaten AA mit hohem Leidensdruck / ausgeprägter Einschränkung der Lebensqualität bei ausbleibendem Ansprechen auf topische Therapieoptionen über 6 Monate • Bei schwerer bis sehr schwerer AA ab einem Bestehen länger als 6 Monate • Bei innerhalb von Tagen bis Wochen rasch progredienter AA	
	Starker Konsens	Konsensbasiert
E8	Bei Kindern mit AA sollte eine systemische Therapie in ausgewählten Einzelfällen, nach besonderer Abwägung von Nutzen und Risiken, erfolgen.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert
E9	Bei <u>unzureichendem</u> Ansprechen auf eine topische oder systemische Therapie über einen Zeitraum von 6 Monaten soll das therapeutische Vorgehen reevaluiert und ein Wechsel auf eine alternative Therapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

Tabelle 2 Übersicht über alle Empfehlungen nach Wirkstoff – Systemische Therapie

Wirkstoff	Schweregrad SALT-Score	Kinder	Jugendliche	Erwachsene
Puls-Therapie mit Kortikosteroiden	Mild <25%	↓	↓	↓
	Moderat 25-49%	↓	↓	0
	Schwer >50-75%	0	0	↑
	Sehr schwer 76% - 100%	0	0	↑
Methotrexat (MTX)	Mild <25%	↓	↓	↓
	Moderat 25-49%	↓	↓	0*
	Schwer >50-75%	0	0	0*
	Sehr schwer 76% - 100%	0	0	0*
Cyclosporin A	Mild <25%	↓↓	↓↓	↓↓
	Moderat 25-49%	↓↓	↓↓	↓↓
	Schwer >50-75%	↓↓	0**	0**
	Sehr schwer 76% - 100%	↓↓	0**	0**
Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) α-Inhibitoren	Mild <25%	↓↓	↓↓	↓↓
	Moderat 25-49%	↓↓	↓↓	↓↓
	Schwer >50-75%	↓↓	↓↓	↓↓
	Sehr schwer 76% - 100%	↓↓	↓↓	↓↓
Monoklonale Antikörper, zum Beispiel Dupilumab	Mild <25%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
	Moderat 25-49%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
	Schwer >50-75%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
	Sehr schwer 76% - 100%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
Azathioprin	Mild <25%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
	Moderat 25-49%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
	Schwer >50-75%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
	Sehr schwer 76% - 100%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung

Janus Kinase Inhibitoren (Baricitinib ≥18 Jahre, Ritlecitinib ≥12 Jahre, Stand 07/2025)	Mild <25%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
	Moderat 25-49%	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
	Schwer >50-75%	0***	0***	↑
	Sehr schwer 76% - 100%	0***	0***	↑
Glycyrrhizin	Mild <25%	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
	Moderat 25-49%	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
	Schwer >50-75%	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
	Sehr schwer 76% - 100%	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓

*=Die systemische Therapie mit Methotrexat sollte Erwachsenen mit einer moderaten, schweren oder sehr schweren Form der AA als Kombinationstherapie mit systemischen Kortikosteroiden angeboten werden

**= Die systemische Therapie mit Cyclosporin A kann Jugendlichen und Erwachsenen mit einer schweren oder sehr schweren Form der AA mit rasch progredientem Verlauf für eine kurzzeitige Therapieintervention angeboten werden.

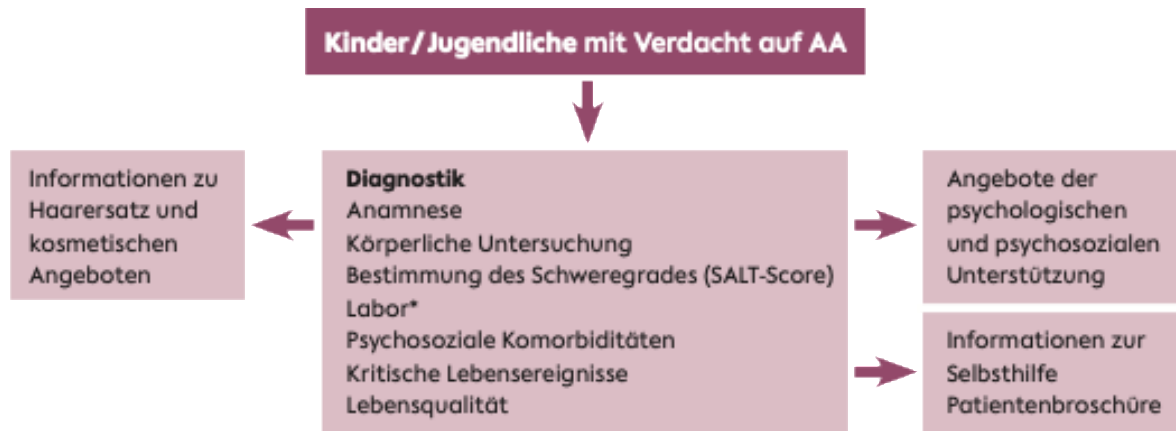
***= Die systemische Therapie mit JAK-Inhibitoren **kann** bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer und sehr schwerer AA bei entsprechender Zulassung in Hinblick auf die Altersgruppe angeboten werden.

Stand 07/2025: Für die Behandlung einer schweren Alopecia areata bei Erwachsenen (≥18. Lebensjahr) ist seit 20. Juni 2022 europaweit der JAK Inhibitor Baricitinib in einer Dosierung von 4mg/Tag zugelassen (1). Seit 15. September 2023 hat auch der JAK Inhibitor Ritlecitinib in einer Dosierung von 50mg/Tag eine EU-weite Zulassung für die Behandlung einer schweren Alopecia areata bei Jugendlichen und Erwachsenen (≥12. Lebensjahr) (2).

Beide Medikamente sind laut Paragraph §34 Abs. 1 Satz 7 SBG V verordnungsfähig, aber nicht erstattungsfähig.

Klinische Algorithmen

Algorithmus in der Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AA)



Schweregrad AA	Therapie	Empfehlungsstärke: Angebot = soll / sollte Erwägung = kann
Mild/Moderat SALT-Score: 0–24 mild 25–49 moderat	Topisch	Angebot von topischen Kortikosteroiden als 1. Wahl**, bei Versagen: Erwägung von intraläsionalen Kortikosteroiden (nur bei Jugendlichen mit moderater Form)** Erwägung einer Kontakt-Immunotherapie (nur bei moderater Form)** Erwägung einer Reiztherapie** Erwägung von Minoxidil Lösung / Schaum** Erwägung von Calcineurin-Inhibitoren** Erwägung von Excimer Laser und Eximer Licht**
Schwer/ Sehr Schwer SALT-Score: 50–74 schwer 75–100 sehr schwer	Topisch	Angebot von topischen Kortikosteroiden (nur bei schwerer Form) als 1. Wahl** Erwägung von topischen Kortikosteroiden (nur bei sehr schwerer Form) als 1. Wahl** Erwägung von Intraläsionalen Kortikosteroiden (nur bei Jugendlichen mit schwerer Form)** Erwägung einer Kontakt-Immunotherapie** Erwägung einer Reiztherapie** Erwägung von Calcineurin-Inhibitoren** Erwägung von Excimer Laser und Eximer Licht**
	Systemisch	Erwägung einer Therapie mit Kortikosteroiden, bevorzugt in Puls-Form** Erwägung einer Methotrexat-Therapie** Erwägung einer Cyclosporin A-Therapie (nur bei Jugendlichen)** , **** Erwägung einer systemischen Januskinase Inhibitoren-Therapie (JAK)***

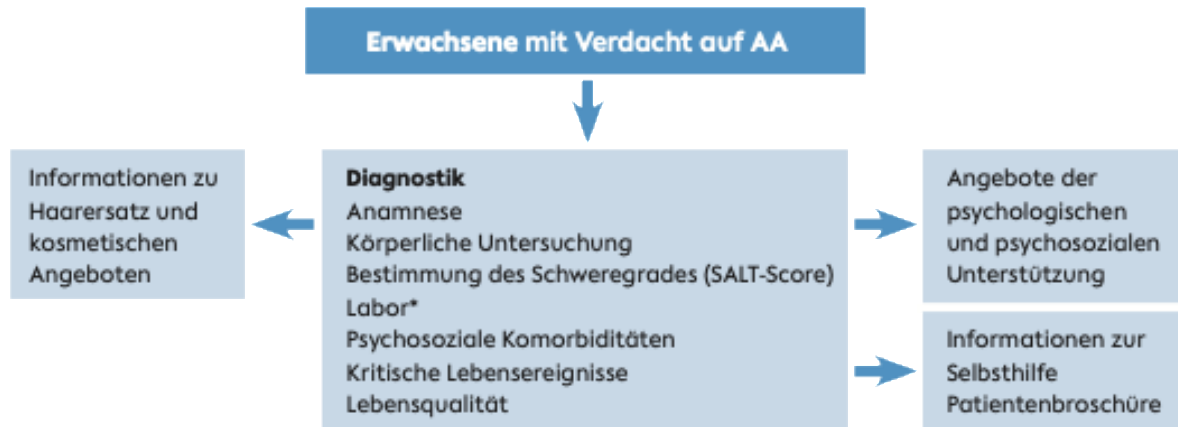
* DiffBB, Krea, ALT, TSH, fT3, fT4, TPO, ANA, 25-OH-Vit. D.

** Bis auf die JAK-Therapie erfolgen alle Therapieoptionen im Off-Label-Use.

*** Die systemische Therapie mit JAK-Inhibitoren kann Kindern und Jugendlichen mit schwerer und sehr schwerer AA bei entsprechender Zulassung in Hinblick auf die Altersgruppe angeboten werden.

**** Die systemische Therapie mit Cyclosporin A kann Jugendlichen mit einer schweren oder sehr schweren Form der AA mit rasch progredientem Verlauf für eine kurzzeitige Therapieintervention angeboten werden.

Algorithmus in der Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AA)



Schweregrad AA	Therapie	Empfehlungsstärke: Angebot = soll / sollte Erwägung = kann
Mild/Moderat SALT-Score: 0–24 mild 25–49 moderat	Topisch	Angebot von topischen Kortikosteroiden** Angebot von intraläsionalen Kortikosteroiden** Erwägung einer Kontakt-Immunotherapie (nur bei moderater Form)** Erwägung einer Reiztherapie** Erwägung von Minoxidil Lösung / Schaum** Erwägung von Excimer Laser und Excimer Licht**
	Systemisch	Erwägung einer Therapie mit Kortikosteroiden, bevorzugt in Puls-Form (nur bei moderater Form)** Erwägung einer Methotrexat-Therapie, ggf. in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden (nur bei moderater Form)**
Schwer/ Sehr Schwer SALT-Score: 50–74 schwer 75–100 sehr schwer	Topisch	Angebot von topischen Kortikosteroiden (nur bei schwerer Form) als 1. Wahl** Erwägung von topischen Kortikosteroiden (nur bei sehr schwerer Form)** Erwägung von Intraläsionalen Kortikosteroiden (nur bei schwerer Form)** Erwägung einer Kontakt-Immunotherapie** Erwägung einer Reiztherapie** Erwägung von Calcineurin-Inhibitoren** Erwägung von Excimer Laser und Excimer Licht**
	Systemisch	Angebot einer Therapie mit Kortikosteroiden, bevorzugt in Puls-Form** Erwägung einer Methotrexat-Therapie, ggf. in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden** Erwägung einer Cyclosporin A-Therapie**, *** Angebot einer systemischen Januskinase Inhibitoren-Therapie (JAK)

* DiffBB, Krea, ALT, TSH, fT3, fT4, TPO, ANA, 25-OH-Vit. D), wenn eine spezifische anamnestische und/oder klinische Indikation dafür besteht.

** Bis auf die JAK-Therapie erfolgen alle Therapieoptionen im Off-Label-Use.

*** Die systemische Therapie mit Cyclosporin A kann Jugendlichen und Erwachsenen mit einer schweren oder sehr schweren Form der AA mit rasch progredientem Verlauf für eine kurzzeitige Therapieintervention angeboten werden.

Geltungsbereich und Zweck

Zielsetzung und Fragestellung

Die Alopecia areata (AA) vom Typ der Alopecia areata circumscripta (AC) als häufigste Erstmanifestation einer AA und vom seltenen Typ der Alopecia areata totalis (AT, ORPHA: 700), und der Alopecia areata universalis (AU, ORPHA:701) tritt häufig bereits im Kindes- und Jugendalter auf und kann akut oder auch chronisch rezidivierend bis hin zu komplettem Verlust der Kopf-, Gesichts- und Körperhaare führen. Der sichtbare Haarverlust führt neben kosmetischen und funktionellen Einschränkungen (Augenentzündungen, erhöhte UV-Exposition) oftmals zu einer nicht zu unterschätzenden enormen emotionalen und psychosozialen Belastung. Es kommt häufig zu einer sozialen Stigmatisierung, Mobbing, bis hin zu sozialem Rückzug und nachhaltiger Einschränkung der Lebensqualität. 66% aller AA-Patientinnen und Patienten erfahren die Erstmanifestation ihrer Erkrankung im Kindes- und Jugendalter bis zum Ende des dritten Lebensjahrzehnts. Insbesondere sind in der prägenden Sozialisierungsphase Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in ihrer familiären und Berufsfindungsphase häufig nachhaltig beeinträchtigt. Evidenzbasierte diagnostische und therapeutische Empfehlungen für die verschiedenen Formen der AA fehlen allgemein, aber sind speziell für diese Altersgruppe mit besonderen Bedürfnissen dringend erforderlich.

Die folgenden Ziele werden mit der Erstellung und Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt:

- Verbreitung von evidenzbasierten Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie, die sowohl Kinderärzte, Jugendmediziner, Dermatologen und Psychosomatiker als auch Patientinnen und Patienten in der individuellen informierten Entscheidungsfindung unterstützen sollen
- Verbreitung evidenzbasierter Entscheidungshilfen von zum Beispiel in Form von Algorithmen und Informationsbroschüren für die oben genannten Ärztegruppen, Patientinnen und Patienten und betreuende Berufsgruppen
- Aufzeigen von neuen Ergebnissen zur Pathogenese und ihrem Potenzial zur Therapie
- Setzen von Qualitätsstandards in der Diagnostik zur standardisierten Beurteilung der Schweregrade der Alopecia areata
- Weichenstellung für eine Kriterien-geleitete Auswahl von Therapien, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen
- Verringerung der Rate an Patientinnen und Patienten mit einer nicht-indizierten oder nicht adäquaten systemischen, immunsuppressiven Therapie und somit Verringerung iatrogen induzierter Nebenwirkungen
- Reduzierung von Kosten der Gesundheitsversorgung bedingt durch psychosomatische Folgeerscheinungen bei den Patientinnen und Patienten mit Alopecia areata

Fragestellungen

Folgende Schlüsselfragen wurden in der Auftaktveranstaltung am 24. Februar 2023 verabschiedet:

Epidemiologie (Konsensbasiert)

1. Wie häufig erkranken Menschen an Alopecia areata neu im Jahr?
2. Wie häufig sind die verschiedenen Formen der AA?
3. Wie ist die Altersverteilung bei Erstmanifestation der AA?
4. Welche pathophysiologischen Vorgänge sind bekannt, die das Entstehen der AA erklären?

Diagnostik (Konsensbasiert)

5. Welche Untersuchungen sollen zur Diagnosesicherung durchgeführt werden?
6. Welche ergänzende Diagnostik soll bei gesicherter AA durchgeführt werden?
7. Wie soll der Schweregrad der AA an der Kopfhaut und sonstigen Körperarealen eingeschätzt und dokumentiert werden?
8. Wie soll die AA im Wimpern-, Augenbrauen- und Bartbereich erfasst werden?
9. Welche Differenzialdiagnosen der AA sollten abgegrenzt werden?

Risikofaktoren (Evidenzbasiert)

10. Stellt die Ethnie einen Risikofaktor dar, eine AA zu entwickeln?
11. Stellt die pos. Familienanamnese einer organspezifischen Autoimmunerkrankung/Atopie einen Risikofaktor dar, eine AT/AU zu entwickeln?
12. Stellen die folgenden Erkrankungen einen Risikofaktor dar, an einer AA zu erkranken?
 - a. Autoimmunerkrankungen (Schilddrüse, Vitiligo, Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis, Psoriasis)
 - b. Atopien (Dermatitis, Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma)
 - c. Psychiatrische Erkrankungen (Depression, Angststörung)
 - d. Andere: Vitamin-D-Mangel, Eisenmangelanämie, Metabolisches Syndrom, Infektionen insbesondere Streptokokken, Sars-Cov-2, Helicobacter pylori, Chronischer Stress, Life-Events

Prognostische Faktoren (Evidenzbasiert)

13. Spielt das Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung eine Rolle als prognostischer Faktor für einen schweren Verlauf?
14. Spielt eine positive Familienanamnese einer organspezifischen Autoimmunerkrankung/Atopie eine Rolle als prognostischer Faktor im Verlauf der AA?
15. Spielt der Zeitpunkt der Erstmanifestation eine Rolle für den Therapieerfolg?

16. Spielt chronischer Stress eine Rolle als auslösender Faktor für episodische Rückfälle im Verlauf der AA?
17. Stellen folgenden Faktoren einen prognostischen Faktor für die Antwort auf die Therapie dar?
- Familienanamnese einer AA
 - Organ-spezifische Autoimmunerkrankung/Atopie
 - individuelle Anamnese einer Autoimmunerkrankung
 - Typ 1 Diabetes
 - Myasthenia gravis
 - Perniziöse Anämie
 - Psoriasis
 - systemischer Lupus erythematoses (LE), kutaner Lupus/LE, diskoider LE
 - Rheumatoide Arthritis
 - Zöliakie
 - Asthma
 - Allergische Rhinokonjunktivitis
 - Nahrungsmittelallergie
 - Allergische Kontaktdermatitis
 - Schwangerschaft
 - Vitamin D-Mangel
 - Virale Erkrankung/Infektion
18. Stellt die Einleitung einer Therapie der AA in den ersten 6 Monaten einen prognostischen Faktor für den Verlauf der AA dar?
19. Stellt das Bestehen der Erkrankung seit 6-12 Monaten ohne Nachwachsen einen prognostischen Faktor für das mögliche Nachwachsen dar?
20. Stellt die Dauer der AA von 6 Monaten (12 Mo, 5 J, or 8 J) einen prognostischen Faktor für einen anhaltenden Haarverlust dar?
21. Stellt eine Nagelbeteiligung einen prognostischen Faktor für das Ansprechen der Therapie dar?

Zusätzlicher Prüfauftrag aus der Kick-Off-Veranstaltung:

22. Stellen Angst und Depression jeweils einen prognostischen Faktor für den Verlauf der AA dar?

Topische / lokale Therapie (Evidenzbasiert)

23. Wie wirksam und sicher ist die topische Applikation von Kortikosteroiden?
24. Wie wirksam und sicher ist die intraläsionale Applikation von Kortikosteroiden?
25. Wie wirksam und sicher ist die topische Kontakt-Immuntherapie? (zum Beispiel DCP)
26. Wie wirksam und sicher ist die topische Reiztherapie? (Dithranol)
27. Wie wirksam und sicher ist die topische Anwendung von Minoxidil?
28. Wie wirksam und sicher ist die topische Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren?

- 29. Wie wirksam und sicher ist die topische Anwendung von Prostaglandin $F_{2\alpha}$ -Analoge?
- 30. Wie wirksam und sicher ist die Anwendung von thrombozytenreichem Plasma (PRP)?
- 31. Wie wirksam und sicher ist die Behandlung mit einem topischen JAK-Inhibitor?
- 32. Wie wirksam und sicher sind andere topische oder intraläsionale Therapien, die in RCTs untersucht wurden?
- 33. Wie wirksam und sicher ist die Laser-Therapie?

Systemische Therapie (Evidenzbasiert)

- 34. Wie wirksam und sicher ist die Gabe von systemischen Kortikosteroiden?
- 35. Wie wirksam und sicher ist die systemische Gabe von Methotrexat?
- 36. Wie wirksam und sicher ist die systemische Gabe von Cyclosporin A?
- 37. Wie wirksam und sicher ist die systemische Gabe von Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) α -Inhibitoren?
- 38. Wie wirksam und sicher ist die systemische Gabe von weiteren monoklonalen Antikörpern (zum Beispiel IL-4/IL-13, IL-17, IL-23)?
- 39. Wie wirksam und sicher ist die systemische Gabe von Azathioprin?
- 40. Wie wirksam und sicher ist die Behandlung mit einem systemischen JAK-Inhibitor?
- 41. Welche Wirksamkeit haben weitere steroid-sparende Therapien? (Beschränkung auf RCTs)

Lebensqualität (Evidenzbasiert)

- 42. Wie ist die Lebensqualität zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und im Verlauf der Erkrankung?

Supportive Maßnahmen (Evidenzbasiert)

- 43. Wie wirksam und sicher ist die supportive Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln?

Weitergehende Unterstützungsangebote (Konsensbasiert)

- 44. Welche Effekte zeigt die Unterstützung durch eine kosmetische Behandlung?
- 45. Welche Effekte zeigt die psychologische Unterstützung?

Versorgungsbereich

Der Versorgungsbereich liegt im ambulanten Setting in der primärärztlichen und spezialärztlichen Versorgung mit den Schwerpunkten der Diagnostik und Therapie.

Patientenzielgruppe

Die Zielpopulation besteht aus Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Verdacht auf eine AA-Erkrankung oder mit einer bestehenden AA-Erkrankung.

Adressaten

Primäre Adressaten der Leitlinie sind Ärztinnen und Ärzte und andere medizinische Leistungserbringer, die an der Diagnostik und Therapie der Patientinnen und Patienten mit AA beteiligt sind, insbesondere richtet sich die Leitlinie an Dermatologinnen und Dermatologen, Kinder- und Jugendärztinnen und Kinder- und Jugendärzte, Psychosomatikerinnen und Psychosomatiker, Friseure sowie Patientinnen und Patienten und An- und Zugehörige. Sie dient darüber hinaus zur Information für Hausärztinnen und Hausärzte und Pädagoginnen und Pädagogen.

In der Früherkennung spielen Friseure und Pädagoginnen und Pädagogen eine besondere Rolle, daher sind sie weitere Adressatengruppe der Leitlinie. Auch Patientinnen und Patienten und An- und Zugehörige gelten als primäre Adressaten dieser Leitlinie und werden im spezifischen Format einer laienverständlichen Patientinnen- und Patientenbroschüre berücksichtigt.

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Alopecia areata (AMWF Nr. 013-104) ist eine durch den Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) geförderte Leitlinie. Sie wurde von 2023 bis 2025 federführend von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), unter Beteiligung der AG Pädiatrische Dermatologie der DDG, der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DGPM), dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV) und dem Verein Alopecia areata e.V. (AAD) erstellt.

Zur Leitlinie sind sowohl die Langversion als auch die Kurzversion auf den folgenden Webseiten abrufbar und stehen dort zum Download zur Verfügung:

- AMWF-Webseite <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-104>
- Homepage der DDG <https://derma.de/leitlinien>

Neben der Lang- und Kurzversion stehen folgende ergänzende Dokumente zur Verfügung:

- Foliensatz (Implementierungshilfe)
- Leitlinienreport
- Evidenzbericht (inkl. Bewertung der eingeschlossenen Studien)
- Patientenleitlinie

Die Patientenleitlinie wird überwiegend über die oben genannte Webseite der DDG, die Webseite der AWMF und über den Verein Alopecia Areata Deutschland (AAD) e.V. in Umlauf gebracht. Webseite des AAD e.V.: <https://kreisrunderhaarausfall.de/>.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Leitlinienkoordination

Die Leitlinienkoordination besteht aus der Projektleitung Prof. Dr. Ulrike Blume-Peytavi, Charité Universitätsmedizin Berlin und der Projekt- und methodischen Koordination durch Dr. Doris Wilborn, Charité Universitätsmedizin Berlin.

Leitliniensekretariat

Dr. Doris Wilborn, Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinisches Studienzentrum für Haut- und Haarforschung
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Charité Mitte | Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Besuchsadresse: Robert-Koch-Platz 4

T +49 30 450 518 499

F +49 30 450 518 998

doris.wilborn@charite.de

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Die folgenden Fachgesellschaften beteiligen sich durch Mandatierung von Mitgliedern an der aktiven Entwicklung der Leitlinie:

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie der DDG
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DGPM)
- Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)
- Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Alopecia areata e.V. (AAD)

Tabelle 3 Mandatstragende und beteiligte Fachgesellschaften

Mandatstragende	Fachgesellschaft/Organisation
Prof. Dr. Ulrike Blume-Peytavi	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Annika Vogt	DDG, AG Pädiatrische Dermatologie
Prof. Dr. Michael Sticherling	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Pia Freyschmitt-Paul (ausgeschieden Ende Februar 2024)	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Uwe Gieler	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DGPM)

Dr. Uwe Schwichtenberg	Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)
Prof. Dr. Adrian Tanew (seit März 2024)	Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)
Prof. Dr. Hermann Girschick	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
André Märtens	Friseur, externer Berater, Berlin
Kerstin Zienert	Alopecia Areata e.V. (AAD)
Claudia Stenders (Stellvertreterin)	Alopecia Areata e.V. (AAD)

Die wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen Dr. Andria Constantinou (Ärztin in Weiterbildung Dermatologie), Dr. Tsenka Tomova-Simitchieva (Ärztin in Weiterbildung Dermatologie) und Dr. Doris Wilborn (Pflegewissenschaftlerin), alle Charité Universitätsmedizin Berlin, waren für die Literatursuche, die kritische Bewertung, Erstellung von Evidenztabelle, Evidenzberichtes und die Erstellung der Hintergrundtexte sowie der Erstellung des Leitlinienreports, der Patientenleitlinie und von weiterem Material zur Leitlinie verantwortlich.

Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patientenvertreterinnen erstellt. Es beteiligten sich Frau Kerstin Zienert, Nürnberg und Frau Claudia Stenders, beide Alopecia areata e.V. (AAD), Krefeld vom 01.01.2023 bis zum 30.06.2025. Sie waren beteiligt an der Auswahl und Bewertung der zu berücksichtigenden PICO-Fragen, nahmen an der Konsensuskonferenz teil und waren stimmberechtigt bei der Konsentierung der Empfehlungen.

Methodische Begleitung

Die Erstellung wurde durch PD Dr. med. Ricardo Werner, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, methodisch begleitet, er moderierte die Kick-Off-Veranstaltung am 24.02.2023 und die Konsensuskonferenz am 06. und 07. September 2024. Herr Dr. Werner ist AWMF-zertifizierter Leitlinienberater.

Information zu dieser Leitlinie

Methodische Grundlagen

Die Methodik folgt den Regeln des Regelwerks der AWMF, Version 2.0 (2020) (3) und Version 2.1 (2023) (4) und ist ausführlich im Leitlinienreport der Leitlinie beschrieben.

Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Eine ausführliche Beschreibung zur Literaturrecherche finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

Kritische Bewertung der Evidenz

Es erfolgte eine Recherche, Auswahl und methodische Bewertung bereits vorhandener internationaler Leitlinien mit dem Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation (AGREE)-Instrument (5) und deren Aufbereitung in einer Synopse. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden mit dem A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews (AMSTAR-2) -Instrument bewertet (6).

Die Bewertung des Risk of Bias der Risikofaktoren-Studien erfolgte mit dem Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) -Instrument für Fall-Kontroll-Studien (7), dem SIGN-Instrument für Kohortenstudien (8) und dem Newcastle-Ottawa Scale (NOS) -Instrument für Querschnittstudien (9). Prognose-Faktor-Studien wurden mit dem Quality in prognostic factor studies (Quips) -Instrument bewertet (10). Die Qualitätsbewertung der Studien erfolgte durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin. Zur Beantwortung der Schlüsselfragen zu den Risikofaktoren und zu den Prognose-Faktoren wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die als Effektschätzer ein Odds Ratio (OR) oder ein Hazard Ratio (HR) berichtet haben. Außerdem sollten sie idealerweise im Längsschnittdesign durchgeführt worden sein, um den Zusammenhang zwischen Exposition und Endpunkt sicher anzeigen zu können. Die Risk of Bias Einschätzung für die Interventionsstudien erfolgte mit dem Risk of Bias-2 (RoB-2) -Instrument von Cochrane für RCT (11), zur Beantwortung aller therapeutischen Schlüsselfragen wurden nur randomisierte klinische Studien (RCT) eingeschlossen, Beobachtungsstudien wurden ausgeschlossen, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden ebenfalls mit eingeschlossen, auch wenn diese experimentelle und nicht-experimentelle Studien eingeschlossen hatten.

Zusätzlich zu der Einschätzung mit dem Rob-2-Instrument erfolgte die Zuordnung zu einem Evidenzlevel nach Oxford 2011 (12).

Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung

Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur mit dem RoB-2-Instrument und die Zuordnung zu einem Evidenzlevel nach Oxford 2011 bildeten die Grundlage zur Einschätzung der Güte der Evidenz der Einzelstudien. Die Bewertung der systematischen Übersichtsarbeiten durch das AMSTAR-2-Instrument bildete die Grundlage zur Einschätzung der vorhandenen aggregierten Evidenz. Eine hohe Qualitätsbewertung der Primärstudien per RoB-Instrument ermöglicht einen hohen Empfehlungsgrad einer Empfehlung.

Mit dem Schema zur Graduierung von Empfehlungen der AWMF (A, B und 0) wurden die Empfehlungen gekennzeichnet. Dieser Kennzeichnung geht voraus, dass neben der zugrundeliegenden Evidenz Kriterien wie die Konsistenz der Studienergebnisse, das Nutzen-Risiko-Verhältnis oder ethische, rechtliche und ökonomische Erwägungen bei der Formulierung der Empfehlung berücksichtigt werden (4).

Die verschiedenen Therapie-Optionen mit ihren dazugehörigen Empfehlungen wurden anhand der methodisch aufbereiteten Evidenz unter klinischen Gesichtspunkten gewertet und die Empfehlungen auf dieser Grundlage diskutiert.

Abschließend wurde die Stärke der Empfehlungen festgestellt und ein Empfehlungsgrad angegeben. Die folgenden Aspekte wurden insbesondere dabei berücksichtigt (3):

- Wie substantiell sind der erwartete Nutzen und der erwartete Schaden der Intervention?
- Wie sicher ist die zugrundeliegende Evidenz, wie vertrauenswürdig sind die Effektschätzer? Zu welchen Endpunkten oder Teilfragestellungen fehlt Evidenz?
- Wie sicher ist die Einschätzung der Ansichten und Präferenzen der betroffenen Patientinnen und Patienten/Bürger*innen und deren Variabilität?
- Wie sehr spricht die Abwägung von Nutzen und Schaden für die Intervention?
- Spricht die Kosten-Nutzen-Abwägung für die Intervention?
- Wie wird die Umsetzbarkeit im Alltag / in verschiedenen Versorgungsbereichen in Bezug auf Akzeptanz und Umsetzbarkeit eingeschätzt?
- Gibt es soziale, ethische, und/oder rechtliche Erwägungen, die die Empfehlungsstärke beeinflussen?

Limitationen der zugrundeliegenden Studien / Evidenz

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

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

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

Neben dem Potenzial der Verzerrung in den Übersichtsarbeiten und in den Einzelstudien lässt sich zusammenfassen, dass es kaum RCT bei Kindern zu den Schlüsselfragen gab. Für Kinder basieren die Erkenntnisse hauptsächlich auf teilweise sehr kleinen Beobachtungsstudien, die in wenigen systematischen Übersichtsarbeiten zusammengefasst wurden. Aber auch für die Altersgruppe der Erwachsenen liegt nicht für jeden Wirkstoff ausreichend Evidenz basierend

auf mehreren robusten RCT vor. Vor allem für die topischen Therapien weisen die eingeschlossene Studien teilweise ein hohes Verzerrungsrisiko auf.

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

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

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

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

Strukturierte Konsensfindung

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Auf der Basis der eingeschlossenen, bewerteten Evidenz folgte die Erstellung erster Hintergrund-Textentwürfe der Kapitel durch die wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen. Die Textentwürfe wurden der Expertengruppe zur abschließenden Formulierung und dem Entwerfen der Empfehlungen und Statements vorgelegt.

Die ersten Empfehlungsentwürfe wurden in einer Runde über das Online-Tool Lime Survey vorab abgestimmt. Empfehlungen und Statements, die in der Vorab-Online-Abstimmung schon mit einer Konsensusstärke von mindestens 95% abgestimmt wurden, wurden in der Konsensuskonferenz vorgestellt, aber nur im Fall von Einwänden seitens der Konferenzteilnehmenden diskutiert und ggf. erneut abgestimmt.

Strukturierte Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Die Diskussion und Verabschiedung der Empfehlungen erfolgte nach dem Prinzip der strukturierten Konsensusfindung mittels Konsensuskonferenz im NIH-Typ und wurde von einem AWMF-zertifizierten Moderator (PD Dr. med. Ricardo Werner, Charité Berlin) geleitet. Es erfolgte die Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen und der Evidenzgrundlage sowie der Rationale durch die wissenschaftliche Mitarbeiterin im Plenum. Dabei wurden die in der vorab per Online-Abstimmung schon abgestimmten Empfehlungen vorgetragen und galten als abgestimmt. Die noch nicht vorab konsentierten Empfehlungen und Statements wurden abschließend diskutiert und dann verabschiedet. Zu jeder vorgestellten Empfehlung

gab es Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen. Diese Änderungsanträge wurden im Protokoll festgehalten. Bei Änderungsanträgen einer Empfehlung erfolgte zunächst eine Diskussion mit anschließender Abstimmung der Empfehlung. Die Abstimmungsergebnisse und die Konsensstärke wurden im Protokoll dokumentiert. Folgende Abstimmungsoptionen standen den Teilnehmenden der Konsensuskonferenz zur Auswahl: „ich stimme zu“, „ich stimme nicht zu, weil...“, „ich enthalte mich aufgrund von Interessenkonflikten“, „ich enthalte mich“.

Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken

Der Kennzeichnung der Empfehlung ging voraus, dass neben der zugrundeliegenden Evidenz Kriterien wie die Konsistenz der Studienergebnisse, das Nutzen-Risiko-Verhältnis oder ethische, rechtliche und ökonomische Erwägungen bei der Formulierung der Empfehlung berücksichtigt werden (4).

Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Festlegung des Empfehlungsgrades

Mit dem Schema zur Graduierung von Empfehlungen der AWMF (A, B und 0) wurden die Empfehlungen gekennzeichnet. Die Konsensstärken der verabschiedeten Empfehlungen wurden dokumentiert, als Grundlage der Konsensusstärke diente die Klassifikation der Konsensusstärke aus dem Regelwerk der AWMF von 2023, Version 2.1 (4).

Abstimmungsergebnisse und die Konsensstärke wurden für jede Empfehlung dokumentiert.

In Tabelle 4 ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

Tabelle 4 Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsstärke	Ausdrucksweise	Symbol	Interpretation
Starke Empfehlung für eine Vorgehensweise	Soll	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit Patienten nehmen und können diese Zeit stattdessen für die Überwindung von Barrieren bei der Implementierung und der Therapieadhärenz einsetzen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
Schwache Empfehlung für eine Vorgehensweise	Sollte	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung

			zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen sich mehr Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit Patienten nehmen. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Interessengruppen.
Empfehlung offen / keine Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	Kann erwogen/ verzichtet werden	0	Zurzeit kann eine Empfehlung für oder gegen diese Intervention aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (zum Beispiel unklares oder ausgeglichenes Nutzen-Risiko-Verhältnis, keine verfügbare Evidenz)
Schwache Empfehlung gegen eine Vorgehensweise	Sollte nicht	↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden.
Starke Empfehlung gegen eine Vorgehensweise	Soll nicht	↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.

Feststellung der Konsensstärke

Grundlage zur Einordnung der Konsensstärke ist die folgende Tabelle 5:

Tabelle 5 Klassifikation der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss, ausgeschrieben am 07. Juni 2021 in der Förderbekanntmachung des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Förderung von Versorgungsforschung gemäß § 92a Absatz 2 Satz 4 zweite Alternative des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Projekte zur Entwicklung oder Weiterentwicklung ausgewählter medizinischer Leitlinien, für die in der Versorgung besonderer Bedarf besteht, gefördert.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Laut AWMF-Regelwerk Version 2.1 von 2023 sind Interessenkonflikte (IK) definiert als „Gegebenheiten, die ein Risiko dafür schaffen, dass professionelles Urteilsvermögen oder Handeln, welches sich auf ein primäres Interesse bezieht, durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst wird“ (4).

Die Abfrage und Dokumentation von IK erfolgte zu Beginn des Entwicklungsprojektes im Januar 2023 bei allen Beteiligten in der Leitliniengruppe mit der Papierversion Erklärung von Interessen, AWMF-Formblatt Version vom 01.11.2020. Die Angaben wurden tabellarisch aufbereitet, die Bewertung auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch die Projektkoordinierenden. Die Bewertung wurde während der Auftaktveranstaltung diskutiert und der Umgang damit festgelegt. Eine Wiederholung der Abfrage erfolgte erneut vor der Konsensuskonferenz im Juli 2024 mittels Papierversion des AWMF-Formblattes zur Erklärung von Interessen von 2020. Die Angaben wurden erneut tabellarisch aufbereitet und während der Konsensuskonferenz diskutiert und der Umgang damit festgelegt. Die folgenden Verabredungen zum Umgang mit IK wurden während der Auftaktveranstaltung im Februar 2023 verabschiedet:

Als geringe IK wurden persönliche Honorare für bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeiten von <1.500€ pro Jahr gewertet. Auch gelten Forschungsmittel für Forschungsvorhaben/Studien für die Klinik/Institution als geringe IK. Als moderate IK wurden persönliche Honorare <15.000€ pro Jahr für Berater-Gutachtertätigkeiten oder die Mitarbeit in einem medizinischen Beirat/AdBoard eingeordnet. Wenn persönliche Honorare für bezahlte Vortrags-/Schulungstätigkeiten >1.500€ pro Jahr lagen, galten sie als moderate IK. Hohe IK lagen vor, wenn persönliche Honorare >15.000€ pro Jahr für Berater-Gutachtertätigkeiten oder Mitarbeit in einem medizinischen Beirat/AdBoard oder Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe vorlagen.

Keine IK hatten keine Einschränkungen für die Mandatstragenden zur Folge, siehe auch Tabelle 3. Ein geringer IK hatte keine Leitungsfunktion einer AG zur Konsequenz. Ein moderater IK hatte die Stimmenthaltung und keine Leitungsfunktion als Konsequenz. Ein hoher Interessenkonflikt führte zum Ausschluss von der Mitarbeit in einer AG zum betreffenden Thema sowie alle anderen Einschränkungen in der Beteiligung wie für geringe und moderate IK beschrieben. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch

Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation und die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit IK zu Beginn der Konsenskonferenz gewertet werden.

Die Bewertung der Interessenkonflikte wurde von der Projektleitung Frau Prof. Blume-Peytavi und der Projektkoordinatorin Frau Dr. Doris Wilborn vorgenommen. Die Bewertung der IK-Erklärungen der Projektleitung und der Projektkoordinatorin wurden von Herrn PD Dr. Werner, Charité, durchgeführt.

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde mittels externer Begutachtung durch eine Expertin und zwei Experten aus der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft kritisch gelesen und Vorschläge zur Überarbeitung formuliert.

Die Leitlinie wurde im Zeitraum von 22.03.2025 bis 15.06.2025 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet.

Alle Kommentare durch das DDG-Review wurden systematisch erfasst und Schritt für Schritt bearbeitet. Anzahl und Inhalte der Änderungen wurden tabellarisch festgehalten und sind im Leitlinienreport nachzulesen. Die weiteren beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen hatten keine Änderungswünsche. Alle Änderungen wurden der Leitliniengruppe und der DDG erneut vorgelegt. Es gab keine Änderungen an Konsensus pflichtigen Passagen der Leitlinie.

Die Gesamtverabschiedung der Leitlinie erfolgte vor der Erstellung der endgültigen weiteren Leitliniendokumente. Die Implementierung erfolgte gemäß dem etablierten Vorgehen der DDG sowie die Publikation der Leitliniendokumente bei der AWMF, über die DDG-Webseite und die Webseiten weiterer Fachgesellschaften. Eine internationale englisch-sprachige Publikation von Auszügen aus der Langversion ist im Journal der DDG (JDDG) vorgesehen.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie wurde zuletzt am 18.09.2025 inhaltlich überarbeitet und ist am 18.09.2025 redaktionell überarbeitet worden.

Die Leitlinie ist ab dem 18. September 2025 bis zur nächsten Aktualisierung voraussichtlich bis zum 17. September 2030 gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre und ist abhängig vom eingeschätzten Aktualisierungsbedarf. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Leitliniensekretariat

Dr. Doris Wilborn, Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Klinisches Studienzentrum für Haut- und Haarforschung
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Campus Charité Mitte | Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Besuchsadresse: Robert-Koch-Platz 4

T +49 30 450 518 499

F +49 30 450 518 998

doris.wilborn@charite.de

Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 6 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AA	Alopecia areata
AAD	Alopecia Areata Deutschland e.V.
AAI	Alopecia areata incognita
AAPI	Alopecia Areata Progression Index
AC	Alopecia areata circumscripta
AGA	Androgenetische Alopezie
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
aHR	Adjusted Hazard Ratio
AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews
AT	Alopecia areata totalis
AU	Alopecia areata universalis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azelainsäure
BSG	Bundessozialgericht
CBT	Cognitive behaviour therapy
CD	Cluster of Differentiation
CDLE	chronisch diskoider Lupus erythematodes
cDLQI	Children Dermatology Quality of Life Index
CHS	Clalit Health Services (Israel)
CLBH	collocated behavioral health
CTLA 4	cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CyA	Cyclosporin A
DAA	Diffuse Alopecia areata

DCP	Diphenylcyclopropenon
DD	Differenzialdiagnose
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
DMEP	Dimethylether-Propan-Gemisch
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
FA	Familienanamnese
FDA	Food and Drug Administration
FKBP12	FK binding protein 12
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H/L	Hispanic/Latin
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCV	Hepatitis C virus
HF	Haarfollikel
HFSC	hair follicle stem cells
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Human papilloma virus
HR	Hazard Ratio
HZ	Herpes Zoster
i.S.v.	Im Sinne von, gemäß
ICD	International Classification of Diseases
IFN- γ	Interferon gamma
IG	Interventionsgruppe
IKZF4	Ikaros family zinc finger
IL	Interleukin
ILC	intralesional corticosteroid
IP	Immunprivileg

JAK	Januskinase
KG	Kontrollgruppe
LLLT	Low Level Laser Therapie
MBSR	Mindfulness-based stress reduction
MD	Mean Difference
MDD	Major Depression Disorders
mg/kg	Milligramm pro Kilogramm
mg/kg/KG/	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
MHC-Klasse	major histocompatibility complex class
MR	Mendelian randomization
MTX	Methotrexat
NAAR	National Alopecia Areata Register
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NHI	National Health Insurance
NHIRD	National Health Insurance Research Database
NKG2D	Natural killer group 2, member D
NOS	Newcastle Ottawa Scale
OR	Odds Ratio
OTC	“Over-the-counter” (drug), rezeptfrei in der Apotheke erhältlich
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRDX5	Peroxiredoxin-5
PRO	patient reported outcome
PRP	Platelet Rich Plasma (-Therapie)
PRSD	posttraumatic stress disorder
p.o.	per os (orale Verabreichung)
PUVA	Psoralen-Ultraviolett-A (Behandlung)

PUVASOL	Solare Psoralen-Ultraviolett-A (Behandlung)
PY	Person years (Personenjahre)
Quips	Quality in prognostic factor studies
RA	rheumatoide Arthritis
RCT	Randomized controlled trial
RD	Risk difference
RoB	Risk of Bias
RR	Relatives Risiko
SADBE	squaric acid dibutylester (Quadratsäuredibutylester)
SALT-Score	Severity of Alopecia Tool-Score (Score zur Bestimmung des Schweregrades der AA)
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guideline Network
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
STX17	Syntaxin 17
TA	Triamcinolonacetonid
TCA	trichloroacetic acid (Trichloressigsäure)
TCI	Topische Calcineurin-Inhibitoren
TCS	Topical corticosteroid
TGPC	Total glucosides of paeony capsule
Th-Zellen	T-Helferzellen
TNF	Tumornekrosefaktor
TPMT	Thiopurinmethyltransferase
ULBP	UL16-binding protein
UV	Ultraviolette (Licht)

VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
γ c	common gamma chain

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht über alle Empfehlungen nach Wirkstoff – Topische Therapie

Tabelle 2 Übersicht über alle Empfehlungen nach Wirkstoff – Systemische Therapie

Tabelle 3 Mandatstragende und beteiligte Fachgesellschaften

Tabelle 4 Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Tabelle 5 Klassifikation der Konsensstärke

Tabelle 6 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 7 Effektschätzer zu Risikofaktoren einer AA

Tabelle 8 Charakteristische dermatoskopische Befunde bei AA

Tabelle 9 Häufige Differenzialdiagnosen der umschriebenen und diffusen AA, gruppiert nach Altersgruppen

Tabelle 10 Häufigkeiten von Komorbiditäten bei AA

Tabelle 11 Effektschätzer für Familienanamnese als prognostischer Faktor

Tabelle 12 Effektschätzer für Organ-spezifische Autoimmunerkrankung/Atopie

Tabelle 13 Bedeutung als prognostischer Faktor

Tabelle 14 Keine Bedeutung als prognostischer Faktor

Tabelle 15 Weitere topische Wirkstoffe

Tabelle 16 Weitere Dosierungsschemata von Kortikosteroid-Therapien aus der Literatur

Tabelle 17 Haarersatz / Alternative Kopfbedeckungen

Tabelle 18 Wimpern- und Augenbrauenersatz

1. Klinische Einleitung

1.1. Definition

Die Alopecia areata (AA) ist eine chronische, immunvermittelte Krankheit, die durch einen akut einsetzenden, nicht vernarbenden Haarausfall gekennzeichnet ist, der von kleinen, umschriebenen haarlosen Arealen auf der Kopfhaut bis zum vollständigen Verlust der Kopf- und Körperhaare reicht. Nach heutigem Kenntnisstand geht man davon aus, dass der Zusammenbruch des Immunprivilegs (IP) des Haarfollikels (HF) zusammen mit genetischen und äußeren Faktoren für die Manifestation der Erkrankung hauptverantwortlich ist (13).

Die AA kann mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und erheblichen psychosozialen und somatischen Begleiterkrankungen einhergehen.

	Statement	
S1	Bei der AA handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und erheblichen psychosozialen und somatischen Begleiterkrankungen einhergehen kann.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

1.2. Epidemiologie

Prävalenz

Die Analyse der systematischen Übersichtsarbeit von Jeon et al. 2024 zeigt, dass die geschätzte Lebenszeitprävalenz der AA in der Allgemeinbevölkerung 0,10 % (95 % CI 0,03-0,39) betrug, was bedeutet, dass weltweit etwa 8,3 Millionen Menschen betroffen sind. Dabei variierte die Prävalenz je nach regionaler Verteilung von 0,02 % (95 % CI 0,00-0,22) in Zentralafrika südlich der Sahara bis 0,21 % (95% CI 0,04-1,15) in Nordafrika und dem Nahen Osten. Die länderspezifischen Prävalenzschätzungen waren sehr unterschiedlich und abhängig von der Höhe des landesweiten Einkommens. Die meisten Regionen mit hohem Einkommen wiesen eine ähnliche Prävalenzrate von 0,14 % auf (Asien-Pazifik mit hohem Einkommen: 95% CI 0,03-0,67; Westeuropa: 95% CI 0,04-0,48; Nordamerika mit hohem Einkommen: 95% CI 0,03-0,80) (14).

Die geschätzte Prävalenzrate von AA war bei Erwachsenen tendenziell höher als bei Kindern. Die Lebenszeitprävalenz von AA bei Erwachsenen lag bei 0,12 % (95 % CI 0,02-0,52) und reichte von 0,02 % (95 % CI 0,00-0,28) in Zentralafrika südlich der Sahara bis zu 0,24 % in Nordafrika und dem Nahen Osten (95 % CI 0,04-1,51). Bei Kindern lag die Prävalenzrate bei 0,03 % (95 % CI 0,01-0,12) und reichte von 0,00 % (95 % CI 0,00-0,06) in Zentralafrika südlich der Sahara bis 0,06 % in Nordafrika und dem Nahen Osten (95 % CI 0,01-0,33). Die

Prävalenzrate war in der Region Asien (einschließlich Südostasien, Ostasien, Asien-Pazifik mit hohem Einkommen und Südasien) am höchsten und am niedrigsten in der Region Afrika (einschließlich Westafrika südlich der Sahara, Südafrika südlich der Sahara, Ostafrika südlich der Sahara und Zentralafrika südlich der Sahara) (14).

Daten zur populationsbasierten Prävalenz der AA aus Deutschland zeigen ähnliche Ergebnisse. Augustin et al. 2024 haben Daten einer repräsentativen 40%-Stichprobe aller Erwachsenen, die zwischen 2016 und 2020 bei einer deutschen gesetzlichen Krankenkasse (DAK-Gesundheit) versichert waren (n = 2,88 Millionen) ausgewertet. Basierend auf mindestens einer relevanten ambulanten oder stationären Diagnose der International Classification of Diseases (ICD)-10 L63 (L63, L 63.0, L 63.1, L 63.2, L 63.8, L63.9) wurden die jährliche AA-Prävalenz und -Inzidenz (ICD-10 L63) und darüber hinaus die Häufigkeit von Komorbiditäten für 2016 bis 2020 berechnet (15).

Sie errechneten eine populationsbasierte Prävalenz der AA von 0,22% (95% CI 0,21–0,22) für 2016 und 0,21% (95% CI 0,20 – 0,22) für 2020. Im Jahr 2020 hatten somit 210 Personen pro 100 000 die Diagnose einer AA (alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenzrate 0,21 %). Bei einer Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung angewendet, würde diese Prävalenzrate bedeuten, dass im Jahr 2020 170.000 Menschen an einer AA erkrankt waren. Die Autoren ermittelten darüber hinaus, dass die in der Auswertung eingeschlossenen Frauen ab der Altersgruppe >40 Jahre häufiger betroffen waren als Männer (0,2 % Frauen gegenüber 0,1 % Männern). In der Altersgruppe 70 bis < 80 Jahre war die Prävalenz von AA bei Frauen sogar mehr als 6,5-mal so hoch wie bei Männern. In der Altersgruppe < 40 Jahre waren die Männer etwas häufiger betroffen als die Frauen. Höhere Prävalenz- und Inzidenzraten für AA wurden in Hessen (Prävalenz 215 pro 100 000; Inzidenz 73 pro 100 000), in Nordrhein-Westfalen (Prävalenz 210 pro 100 000; Inzidenz 73 pro 100 000) und in Bremen (Prävalenz 235 pro 100 000; Inzidenz 62 pro 100 000) festgestellt. Aber auch in Berlin und Brandenburg waren die Prävalenzraten eher höher (beide Prävalenz 211 pro 100 000). Am niedrigsten war die Prävalenz in Thüringen, Hamburg und Mecklenburg-Vorpommern (15).

Vergleichbare populationsbezogene Prävalenzen zeigen auch die Ergebnisse einer amerikanischen Querschnittstudie: die Prävalenz einer durch Ärzte bestätigten AA lag in der repräsentativen Stichprobe der Studie bei 0,21% (95% CI 0,17%, - 0,25%) (16).

Eine Besonderheit im Verlauf der AA zeigt eine weitere Analyse aus den USA: Bei den eingeschlossenen Kindern (n=336) war der Anteil an akuten Schüben der AA („flare“) in den Monaten April bis August am niedrigsten. Der prozentuale Anteil von Schüben in den Monaten September bis März war bis zu dreimal höher als in den Monaten April bis August (November 11,4%; Mai 3,5%) (17).

Inzidenz

Die Analyse der systematischen Übersichtsarbeit von Jeon et al. 2024 zeigt eine Inzidenz der AA in allen Altersgruppen von 2,4 pro 100 000 Personenjahre (PY) in Taiwan bis zu 886,8 in den USA. Eine Studie aus den USA aus dem Jahr 2023 berichtet über eine leicht ansteigende

Inzidenz in allen Altersgruppen zwischen 2016 und 2019 (37,11/100 000 PY im Jahr 2016 versus 40,48/100 000 PY im Jahr 2019), sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Ebenso berichten Studien aus Südkorea tendenziell über einen leichten Anstieg oder eine stabile Inzidenz von AA im Laufe der Zeit. Eine britische Studie berichtet über eine AA-Inzidenz von 13,1 Fällen pro 100 000 PY von 1986 bis 2012 (14). Die Autoren stellten fest, dass die Häufigkeit von AA bei Erwachsenen höher ist als bei Kindern. In allen Studien, die Daten sowohl für Kinder als auch für Erwachsene lieferten, waren die Inzidenzraten bis zum Alter von 18 Jahren tendenziell niedriger als die für Erwachsene bis zum Alter von 50 Jahren. Die Inzidenz von AA war bei Frauen im Alter von ≥ 40 Jahren tendenziell höher als bei Männern derselben Altersgruppe im Vereinigten Königreich, den USA und Dänemark (14). Eine britische Studie, in der jede 5-Jahres-Altersschicht analysiert wurde, zeigte durchweg eine höhere Inzidenz von AA bei Frauen als bei Männern im Alter von ≥ 40 Jahren (18). Die Autoren fassen zusammen, dass davon auszugehen ist, dass die Zahl der Menschen mit AA in einer alternden Gesellschaft weiter zunehmen wird (14).

Daten zur Inzidenz der AA aus Deutschland zeigen, dass im Jahr 2020 bei 72 Patientinnen und Patienten pro 100 000 eine AA neu diagnostiziert wurde (RR 0,072 %; 95% CI 0,07 – 0,08). Hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung bedeutet dies, dass etwa 70.000 Menschen im Jahr 2020 neu an einer AA erkrankt waren (15).

Risikofaktoren

Unter Risikofaktoren in der Medizin versteht man „Vorläufer und Prädiktoren von Krankheiten sowie Gesundheitsstörungen. Ein Risikofaktor gibt Auskunft über eine potenzielle, sich direkt oder indirekt und in der Regel erst mit zeitlicher Verzögerung manifestierende Gefährdung der Gesundheit“ (19).

Im Zusammenhang mit einer AA werden bestimmte Erkrankungen, insbesondere weitere Autoimmunerkrankungen, gehäuft beobachtet. Einige dieser Erkrankungen sind Komorbiditäten im Sinne von zeitgleich auftretenden Begleiterkrankungen. Ob Erkrankungen explizit als Risikofaktoren für eine AA gelten, und somit von Komorbiditäten abgegrenzt werden können, zeigen Ergebnisse aus epidemiologischen Studien. Dafür eignen sich vor allem Fall-Kontroll-Studien (retrospektiv) und Kohortenstudien (prospektiv). Dabei wird verglichen, ob Personen mit einer bestimmten Erkrankung in der Vergangenheit häufiger eine bestimmte Exposition aufwiesen als Personen ohne diese Erkrankung. Mit den Kennziffern Odds Ratio (OR) oder Hazard Ratio (HR) wird die Bedeutung des jeweiligen Faktors rechnerisch ermittelt.

Folgende Faktoren wurden von 50 internationalen dermatologischen Experten als Risikofaktoren für eine AA konsentiert: positive Familienanamnese für AA oder Autoimmunerkrankungen, Eigenanamnese für Autoimmunerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Vitiligo, Atopie und/oder atopische Dermatitis (20).

Eisenmangel, Schwangerschaft sowie Impfungen haben laut Meah et al. 2020 keinen Einfluss auf die Entstehung einer AA. Umweltfaktoren, Trauma und akuter Stress werden als Triggerfaktoren für Entstehung von AA genannt (20).

Inwieweit zusätzliche Faktoren die Wahrscheinlichkeit erhöhen, an einer AA zu erkranken, zeigen die folgenden Ergebnisse aus Querschnittstudien oder auch Längsschnittstudien, die OR-oder HR-Werte nach Cox-Analyse oder multipler logistischer Regression berichtet haben.

Ethnie

Basierend auf Daten des amerikanischen Nationalen Alopecia Areata Registers (NAAR) aus den Jahren 2002 bis 2016 wurden epidemiologische Angaben von Patientinnen und Patienten mit einer AA (n=9340) mit denen ohne AA (n=2064) verglichen (21). Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einer AA und weißer Hautfarbe hatten Patientinnen und Patienten mit afro-amerikanischer Ethnie eine 1,77-fache Wahrscheinlichkeit an einer AA zu erkranken (OR 1,77; 95% CI 1,37-2,28). Im Vergleich dazu hatten Patientinnen und Patienten mit asiatischer Ethnie eine 0,4-fach erniedrigte (OR 0,40; 95% CI 0,32-0,50) Wahrscheinlichkeit, an einer AA zu erkranken. Die Wahrscheinlichkeit für Patientinnen und Patienten mit afro-amerikanischer Ethnie an einer AT oder AU zu erkranken war noch etwas höher. Die Wahrscheinlichkeit lag bei 1,93 (OR 1,93; 95% CI 1,48-2,52) im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit asiatischer Ethnie, die bei 0,46 (OR 0,46; 95% CI 0,37-0,59) lag (21).

Schilddrüsenerkrankung

Für die Überprüfung einer Schilddrüsenerkrankung als Risikofaktor sind die vorliegenden Studiendaten widersprüchlich: die Metaanalyse von Kinoshita-Ise et al. 2019 zeigt keine eindeutigen Ergebnisse, ob das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung als Risikofaktor einzuordnen ist. Bei der Analyse aller Fälle einer Schilddrüsenerkrankung wird ein 1,91-fach erhöhtes Risiko an einer AA zu erkranken errechnet („any thyroid disease“ OR 1,91; 95% CI 1,23–2,94), bei der Betrachtung der eingeschlossenen Untergruppen (nach Hypo- und Hyperthyreodismus) verschwindet aber der Zusammenhang, die Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant: Hypothyreodismus (OR 1,28 95% CI 0,98-1,67), Hyperthyreodismus OR 1,22 (95% CI 0,59-2,52). (22).

Eine taiwanesische Kohortenstudie mit 35.071 Patientinnen und Patienten mit Hyperthyreose (thyrotoxicosis), 19.227 Patientinnen und Patienten mit Morbus Basedow (Graves disease), 5.460 Patientinnen und Patienten mit Thyreoiditis, 3.352 Patientinnen und Patienten mit Hashimoto Thyreoiditis (Autoimmunthyreoiditis), und ihren im Verhältnis 1:10 zugeordneten Kontroll-Patientinnen und Patienten aus dem Jahr 2021 zeigt jedoch einen deutlichen Zusammenhang, der das Vorhandensein einer Schilddrüsenerkrankung als Risikofaktor mit einer bis zu 9-fachen Wahrscheinlichkeit für eine AA belegt: Patientinnen und Patienten mit Hyperthyreose (aHR 9,29; 95% CI 7,11–12,14), Morbus Basedow (aHR 8,66; 95% CI 6,03–12,42), und Thyreoiditis (aHR 6,42; 95% CI 3,15–13,11). Für die Hashimoto Thyreoiditis wurde in dieser Studie allerdings keine statistisch signifikante Assoziation gefunden (aHR 2,70; 95% CI 0,75–9,70) (23). Die Autoren untersuchten auch die umgekehrte Richtung. Die Ergebnisse

weisen auf einen Zusammenhang hin, dass Patientinnen und Patienten mit einer AA ein bis um das 10-fach erhöhte Risiko für eine Schilddrüsenerkrankung haben. Die Ergebnisse im Einzelnen: Toxische Struma (toxic nodular goiter) (aHR 10,17; 95% CI 5,32–19,44), nicht-toxische Struma (nontoxic nodular goiter) (aHR 5,23; 95% CI 3,76–7,28), Hyperthyreose (thyrotoxicosis) (aHR 7,96; 95% CI 6,01–10,54), Morbus Basedow (aHR 8,36; 95% CI 5,66–12,35), Thyreoiditis (aHR 4,04; 95% CI 2,12–7,73), und Hashimoto Thyreoiditis (aHR 4,35; 95% CI 1,88–10,04) (23).

Die sogenannte Nurses' Health study aus den USA (prospektive Nachbeobachtung von 63.692 Krankenschwestern von 2002 bis 2014) von Moseley et al. 2023 zeigt eine 1,8-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit an einer AA zu erkranken bei gleichzeitigem Vorliegen eines Hypothyreoidismus (HR 1,88, 95% CI 1,30–2,71) (24).

Vitiligo, Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Psoriasis

Die erhöhten Wahrscheinlichkeitswerte für Vitiligo (HR 3,13, 95% CI 1,08–9,10), systemischer Lupus erythematodes (HR 5,43, 95% CI 2,11–13,97), rheumatoide Arthritis (HR 1,66, 95% CI 1,09–2,52), sowie Psoriasis (HR 2,01, 95% CI 1,00–4,03) weisen auf ihre Bedeutung als Risikofaktor für eine AA hin (24). Begründet werden kann dieser Zusammenhang möglicherweise durch gemeinsame verantwortliche molekulare Signalwege bei der Entstehung dieser Krankheiten (25, 26).

Atopie/Atopische Dermatitis

Die Metanalyse von Lu et al. 2021, die Studien aus dem Zeitraum von 2014 bis 2020 einschließt, untersucht das Vorhandensein einer atopischen Dermatitis als Risikofaktor für eine AA. Aus den eingeschlossenen fünf Querschnittsstudien ergibt sich ein etwa 10fach erhöhtes Risiko für Patientinnen und Patienten mit einer atopischen Dermatitis für die Manifestation einer AA (OR 9,72; 95% CI 4,38–21,59) (27). Drei weitere Kohortenstudien zeigen ein fast dreifach erhöhtes Risiko für Patientinnen und Patienten mit einer atopischen Dermatitis an einer AA zu erkranken (RR 2,98; 95% CI 1,36–6,53) (27). Studien, die nicht in der Metaanalyse enthalten sind, zeigen ähnliche Ergebnisse: Das OR 2,36 (95% CI 1,52–3,67) in der Fall-Kontroll-Studie von Barahmani et al. 2009 (Fälle n = 2055 und Kontrollfälle n = 558) und das OR 2,79 (95% CI 1,27–6,13) in der südkoreanischen retrospektiven Studie mit 871 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten von Lee et al. 2014 zeigen den Zusammenhang (28, 29).

Zusätzliche Analysen von Barahmani et al. 2009, die das Erkrankungsrisiko für eine AT oder AU untersuchen, weisen ein 2,5-faches Risiko für jegliche Form einer atopischen Erkrankung (OR 2,52; 95% CI 1,88–3,37) auf, oder sogar ein dreifaches Risiko der atopischen Dermatitis (OR 2,98; 95% CI 1,95–4,55), ein 2,2-faches Risiko des Heuschnupfens (OR 2,20; 95% CI 1,58–3,08) und ein 1,8-fach erhöhtes Risiko von Asthma (OR 1,76; 95% CI 1,15–2,70) (28).

Ergebnisse aus einer taiwanesischen retrospektiven Kohorten-Studie von Wei et al. 2020, basierend auf Daten der NHI Research Database aus den Jahren 1998 – 2008 zeigen jeweils

nicht signifikante Zusammenhänge zwischen der allergischen Rhinitis (aHR 1,20; 95% CI 0,98-1,45) sowie Asthma (aHR 0,80; 95% CI 0,64-1,01) als Risikofaktoren für eine AA (30).

Positive Familienanamnese einer Atopie

Für die Beantwortung der Frage, ob die positive Familienanamnese einer Atopie für die Entstehung der schweren Form einer AA (AT oder AU) ein Risiko darstellt, wurden keine Studien, die OR- oder HR-Werte berichteten, gefunden, somit bleibt die Evidenz dazu unklar.

Allergische Konjunktivitis, Eisenmangel, chronischer Stress

Für die allergische Konjunktivitis, aber auch für die Eisenmangelanämie, chronischer Stress (posttraumatic stress disorder (PRSD) oder stressful events) wurden keine Studien gemäß Einschlusskriterien gefunden, die die Bedeutung als Risikofaktoren für die Entstehung einer AA belegen.

Vitamin D Mangel

Einzelne Studien konnten entweder keine Wahrscheinlichkeit zeigen, dass ein Vitamin D3-Mangel einen Risikofaktor für eine AA darstellt (HR 1,08; 95% CI 0,68–1,73) mit Daten von 133 Teilnehmern (31) oder eine 2,3-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit (OR 2,3; 95% CI 2,2–3,1) bei n=23 mit AA und n=20 Kontroll-Fällen (32).

Metabolisches Syndrom

Ob das metabolische Syndrom als Risikofaktor einzuordnen ist, wurde anhand von Surrogat-Parametern versucht zu beantworten, diese liefern aber keine Hinweise darauf: Hyperlipidämie (aHR 0,71; 95% CI 0,42-1,19); Übergewicht (aHR 1,01; 95% CI 0,42-2,43) (30).

Infektionen

Daten der dänischen Kohortenstudie (Danish Civil Registration System National Hospital Register) aus dem Zeitraum von 1977 bis 2010 mit einer Auswertung von 1716 Fällen mit einer AA ergaben ein 1,6-fach erhöhtes Risiko an einer AA zu erkranken, wenn ein Hospitalkontakt aufgrund einer Infektion vorlag (OR 1,61; 95% CI 1,45-1,78). Betrachtet man die Infektionen differenziert nach bakterieller oder viraler Infektion, zeigt sich für bakterielle Infektionen ein 1,8-fach erhöhtes Risiko (OR 1,81; (95% CI 1,56-2,08) und für virale Infektionen ein zweifach erhöhtes Risiko (OR 2,0; 95% CI 1,67-2,38) an einer AA zu erkranken (33).

Streptokokken

Wenn aktuell bei Patientinnen und Patienten eine bakterielle Besiedlung im Oropharynx nachgewiesen wurde lag ein 2,6-fach erhöhtes Risiko vor (OR 2,6; 95% CI 1,1–6,2). Bei einem Nachweis von Streptococcus pyogenes war das Risiko 2,1-fach erhöht (OR 2,1; 95% CI 1,7–

2,5). Die Anamnese einer Tonsillitis oder einer Halsentzündung ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko an einer AA zu erkranken (OR 1,1; 95% CI 0,6–2,3) (34).

Helicobacter pylori Infektion

In der Metaanalyse von Ghazvini et al. 2022, die acht Studien mit 926 Patientinnen und Patienten einschließt, wurde errechnet, dass eine Helicobacter-pylori-Infektion das Risiko für eine AA 1,5-fach erhöht (OR 1,57; 95% CI 1,19–2,05) (35).

SARS CoV 2-Infektion

Drei systematische Übersichtsarbeiten, die einen Zusammenhang zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion und dem Neu-Auftreten einer AA, oder der Verschlechterung einer bereits existierenden AA (36–38), untersuchten, konnten einen Zusammenhang nicht eindeutig belegen. Die eingeschlossenen Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse, zusätzlich sind die jeweiligen Studiendesigns zu heterogen, um sichere Schlussfolgerungen zu ziehen (36). Es lagen überwiegend Fallberichte vor, die sich nicht eignen, belastbare Aussagen zur Evidenz zu formulieren (36–38).

Hepatitis-C-Infektion

In einer taiwanesischen Kohortenstudie basierend auf Daten von 23.509 Hepatitis-C-Virus-(HCV) Patientinnen und Patienten und 94.036 Vergleichsfällen, die zwischen 1998 und 2011 in der Datenbank des nationalen Gesundheitssystems (NHI Research Database) identifiziert wurden, zeigen die Daten ein 6,6-fach erhöhtes Risiko (aHR 6,69 (95% CI 4,28–10,44) bei vorliegender Hepatitis-C-Infektion eine AA zu entwickeln im Vergleich zu Nicht-Infizierten (39).

Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV)

30.001 Patientinnen und Patienten, die zwischen 2000 und 2012 neu mit einer HPV-Infektion diagnostiziert wurden, hat man in einer taiwanesischen Kohortenstudie so lange verfolgt, bis sie eine AA entwickelt haben, oder bis maximal zum Ende von 2013. Datengrundlage bilden Angaben aus Taiwans National Health Insurance Research Database (NHIRD). Zufällig ausgewählte Patientinnen und Patienten ohne eine HPV-Infektion hat man als Vergleichsgruppe verwendet. Der Vergleich zeigte ein 2,5-fach erhöhte Risiko (aHR 2,55; 95% CI 1,88–3,47) für HPV-infizierte Patientinnen und Patienten an einer AA zu erkranken im Vergleich zu Nicht-HPV-Infizierten (40).

Depression

Die Frage nach einer Depression als Risikofaktor für eine AA beantworten drei epidemiologische Studien mit unterschiedlich hohen Wahrscheinlichkeiten: aHR 11,61; 95% CI 9,92–13,59 (41); aHR 1,90; 95% CI 1,67–2,15 (42); RR 1,66; 95% CI 1,24–2,22 (43). Das Risiko bei vorliegender Depression an einer AA zu erkranken ist daher als erhöht zu bezeichnen. Das bestätigt auch eine Metaanalyse, die eine 2,7-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit errechnet, bei Vorliegen einer Depression an einer AA zu erkranken (OR 2,71; 95% CI 1,52–4,82) (44). Eine retrospektive Studie aus Israel mit Daten der größten Health Care Organisation Israels Clalit Health Services (CHS) ging der Frage nach, welche Hinweise für Depression als Risikofaktor für eine AA vorliegen (45). Es wurden Daten von 1.936 Patientinnen und Patienten mit

komorbider AA und Depression ausgewertet. Von den 1.936 Patientinnen und Patienten mit komorbider AA und Depression hatten 1.211 (62.6%) Patientinnen und Patienten zunächst eine Depression und sie entwickelten später eine AA. Bei Betrachtung der Zeit seit der ersten Diagnose der Depression erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit einer AA mit zunehmender Dauer der Erkrankung: 2-4 Jahre OR 1,33; 95% CI 1,00–1,77; 6–8 Jahre OR 2,36; 95% CI 1,71–3,27; ≥ 8 Jahre OR 15,89 (95% CI 10,39–24,31) (45).

Für die umgekehrte Frage, inwiefern das Vorhandensein einer AA als Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression gilt, liegen Ergebnisse aus zwei epidemiologischen Studien mit deutlichen Hinweisen vor (aHR 1,34; 95%CI 1,23-1,46 (42), (RR 8,22; 95% CI 6,41-10,54) (43). Eine Studie, die einen Zusammenhang von Depressionen und der AA auf der molekulargenetischen Ebene untersucht, zeigt, dass es eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer AA bei genetisch bedingter Depression gibt. Die groß angelegte „Zwei-Stichproben-Mendelsche Randomisierungsanalyse“ nutzte den Datensatz der „FinnGen release 9 databases“, mit 682 AA-Fällen und 361.822 Kontrollen. Die Daten zur Depression stammen aus einer Genom-weiten Meta-analyse mit 170.756 Fällen einer Depression und 329.443 Kontrollen. Die Analyse zeigt, dass bei Vorliegen einer genetischen Anfälligkeit für eine Depression die Wahrscheinlichkeit um das 1,8-fache erhöht ist, an einer AA zu erkranken (OR 1,85; 95% CI 1,00–3,42). Die Autoren errechneten in der umgekehrten Richtung keine erhöhte Wahrscheinlichkeit an einer Depression zu erkranken bei einer gleichzeitigen genetischen Anfälligkeit für eine AA (OR 1,01; 95% CI 1,00–1,02) (46).

Eine Analyse auf der Ebene der „systemic cytokine signature“ zeigt eine systemische „Entzündungssignatur“, die mit einer AA assoziiert ist und durch erhöhte Werte von Interleukin (IL)-17A, IL-17F, IL-21 und IL-23 gekennzeichnet ist, die auf eine Typ-17-Immunreaktion hinweisen. Auch die zirkulierenden Werte der Typ-2-Zytokine IL-33, IL-31 und IL-17E (IL-25) waren bei AA deutlich erhöht. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass zirkulierende Zytokine zu weiteren Komorbiditäten im Zusammenhang mit AA beitragen können. Die Bewertung einer psychiatrischen Komorbidität bei AA anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zeigt, dass 18% der AA-Patientinnen und Patienten Symptome einer Depression hatten. Mithilfe einer linearen Regressionsmodellierung stellten die Autoren fest, dass die Werte von IL-22 und IL-17E positiv und signifikant mit Depressionen assoziiert waren (47).

Diese Studienergebnisse verdeutlichen die bi-direktionale Richtung von Depression und AA, was sich durch die pathophysiologischen Zusammenhänge von AA und psychischen Störungen erklären lässt.

1.3 Zusammenfassung

Internationaler Konsens herrscht über die folgenden Risikofaktoren, eine AA zu entwickeln (20):

- positive Familienanamnese für Alopecia areata
- Autoimmunerkrankungen,
- Eigenanamnese für Autoimmunerkrankungen (AI),

- Schilddrüsenerkrankungen,
- Vitiligo,
- Atopie und/ oder atopische Dermatitis

Als Triggerfaktoren für Entstehung von AA können Umweltfaktoren, darunter bakterielle oder virale Infektionen, Trauma, sowie akuter Stress fungieren (20).

Tabelle 7 fasst die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu den Risikofaktoren zusammen. Risikofaktoren, zu denen Studienergebnisse mit einem positiven Zusammenhang gefunden wurden als auch Studienergebnisse, die auf keinen Zusammenhang hinweisen, werden dargestellt. Zum Vitamin-D-Mangel liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, sodass Vitamin-D-Mangel nach der derzeitigen Studienlage nicht als Risikofaktor bewertet wird. Auch zu Schilddrüsenerkrankungen ist die Evidenzlage widersprüchlich: wenn alle Schilddrüsenerkrankungen zusammen analysiert werden, zeigt sich ein positiver Zusammenhang, Subgruppenanalysen zeigen aber auch teilweise keinen Zusammenhang, z.B. für die Hypothyreose und auch die Hyperthyreose.

Tabelle 7 Effektschätzer zu Risikofaktoren einer AA

Risikofaktor	Endpunkt	Positiver Zusammenhang (Referenzen)	Kein Zusammenhang (Referenzen)
afro-amerikanische Ethnie (Vergleich mit Weißen, „Whites“) (21)	AA	OR 1,77 (95% CI 1,37–2,28) (21)	
asiatische Ethnie (Vergleich mit Weißen, „Whites“) (21)	AA		OR 0,40 (95% CI 0,32–0,50) (21)
Schilddrüsenerkrankung	AA	OR 1,91 (95% CI 1,23–2,94) (22)	
Hypothyreose	AA	HR 1,88 (95% CI 1,30–2,71) (24)	OR 1,28 (95% CI 0,98–1,67) (22)
Hyperthyreose	AA	aHR 9,29 (95% CI 7,11–12,14) (23)	OR 1,22 (95% CI 0,59–2,52) (22)
Morbus Basedow	AA	aHR 8,66 (95% CI 6,03–12,42) (23)	
Thyreoiditis	AA	aHR 6,42 (95% CI 3,15–13,11) (23)	
Hashimoto Thyreoiditis	AA		aHR 2,70 (95% CI 0,75–9,70) (23)
Vitiligo	AA	HR 3,13 (95% CI 1,08–9,10) (24)	
Systemischer Lupus erythematodes	AA	HR 5,43 (95% CI 2,11–13,97) (24)	

rheumatoide Arthritis	AA	HR 1,66 (95% CI 1,09–2,52) (24)	
Psoriasis	AA	HR 2,01 (95% CI 1,00–4,03) (24)	
atopische Dermatitis	AA	OR 9,72 (95% CI 4,38–21,59) (27) RR 2,98 (95% CI 1,36–6,53) (27) OR 2,36 (95% CI 1,52–3,67) (28) OR 2,79 (95% CI 1,27–6,13) (29)	
atopische Dermatitis	AU	OR 2,98 (95% CI 1,95–4,55) (28)	
metabolisches Syndrom: Hyperlipidämie	AA		aHR 0,71 (95% CI 0,42–1,19) (30)
metabolisches Syndrom: Übergewicht	AA		aHR 1,01 (95% CI 0,42–2,43) (30)
Vitamin- D- Mangel	AA	OR 2,3 (95% CI 2,2–3,1) (32)	HR 1,08 (95% CI 0,68–1,73) (31)
bakterielle Infektionen	AA	OR 1,8 (95% CI 1,56–2,08) (33)	
virale Infektionen	AA	OR 2,0 (95% CI 1,67– 2,38) (33)	
Helicobacter pylori- Infektion	AA	OR 1,57 (95% CI 1,19–2,05) (35)	
Hepatitis-C-Infektion	AA	aHR 6,69 (95% CI 4,28–10,44) (39)	
Humanes Papilloma Virus (HPV)	AA	aHR 2,55 (95% CI 1,88–3,47) (40)	
Depression	AA	aHR 11,61 (95% CI 9,92–13,59) (41) aHR 1,90 (95% CI 1,67–2,15) (42) RR 1,66 (95% CI 1,24–2,2) (43) OR 2,71; (95% CI 1,52–4,82) (44)	

1.4. Ätiopathogenese und Formen der AA

Pathogenese und Pathophysiologie

Die AA ist eine nicht vernarbende autoimmun-bedingte Haarerkrankung mit Zielantigen in anagenen Haarfollikeln (48). Die Haupthypothese zur Ätiopathogenese der AA geht von einem komplexen Zusammenspiel zwischen genetischer oder epigenetischer Prädisposition sowie vermuteten auslösenden Faktoren wie Virusinfektionen, physischem oder emotionalem Stress aus. Diese Wechselwirkungen führen letztlich zu einer regionalen Hochregulierung der Zytokinproduktion, wodurch das Immunprivileg des Haarfollikels (HF-IP) zusammenbricht und eine Autoimmunreaktion ausgelöst wird, die sich durch die Aktivierung autoreaktiver zytotoxischer T-Zellen gegen exponierte HF-Autoantigene richtet (48, 49).

Dieser Zusammenbruch des Immunprivilegs (IP) im Bulbus anagener Haarfollikel wird als zentraler Faktor der AA gesehen. Die auslösenden Faktoren unterdrücken die Expression von IP-Wächtern und tragen so zum Zusammenbruch des IP und zur lokalen Aktivierung des angeborenen Immunsystems bei, die in erster Linie durch NKG2D+-Zellen vermittelt wird. Jüngste Daten zeigen, dass IL-15 ein funktionell wichtiger Wächter des Haarfollikel-Immunsystems ist, dessen Signalübertragung in den Haarfollikeln von AA-Patientinnen und Patienten konstitutiv gestört ist (50).

Die lokale Aktivierung des angeborenen Immunsystems führt zur anschließenden Produktion von Interferon ($\text{IFN-}\gamma$) und zur Hochregulierung von MHC-Klasse-I-Molekülen, was den Zusammenbruch des IP weiter vorantreibt (51). Das entzündliche Infiltrat, das den Haarfollikel umgibt und aus vornehmlich CD8+ T-Zellen, aber auch CD4+ T-Zellen, Mastzellen, NK-Zellen und dendritischen Zellen besteht, manifestiert sich wie ein "Bienenschwarm", der die Bulbusregion angreift (52). Die Wulstregion, in der sich die Haarfollikel-Stammzellen (HFSCs) befinden, ist nicht betroffen, sodass die Möglichkeit einer Haarregeneration bestehen bleibt. Die Pathophysiologie der AA ist eng mit der Hochregulierung von $\text{IFN-}\gamma$ und der gemeinsamen Gamma-Kette (γc) der Interleukine (IL) IL-2, IL-7 und IL-15 verbunden, wodurch die Aktivität von $\text{IFN-}\gamma$ -produzierenden CD8+NKG2D+ T-Lymphozyten in den von der Krankheit betroffenen Hautregionen gefördert und in der Folge die Entzündungsreaktion um die Haarfollikel verstärkt wird (53, 54). Unter diesen Bedingungen ist der Haarfollikel-Bulbus besonders anfällig für einen Immunangriff durch CD8+ NKG2D+ T-Zellen. Die Signalgebung von $\text{IFN-}\gamma$ und γc -Zytokinen wird über Rezeptoren vermittelt, die Januskinasen (JAKs) als nachgeschaltete Mediatoren einsetzen (53, 54). Beispielsweise fördert IL-15 eine AA, indem es regulatorische T-Zellen hemmt, NK-Zellen aktiviert und die Zytotoxizität von CD8+ T-Zellen erhöht. Es löst den NKG2D-Signalweg aus, aktiviert Januskinasen und ermöglicht T-Zell-Rezeptor-unabhängige zytotoxische Funktionen in CD8+ T-Zellen (55). Entsprechend den erhöhten IL-15-Serumspiegeln bei AA-Patientinnen und Patienten war die Zahl der perifollikulären IL-15+-Zellen nicht nur in läsionalen AA-Biopsien, sondern auch in nicht-läsionaler Haut von AA-Patientinnen und Patienten im Vergleich zu gesunder Kontrollhaut deutlich erhöht (50).

Im Hinblick auf die genetischen Faktoren, die der AA zugrunde liegen, wurden in genomweiten Assoziationsuntersuchungen 139 signifikante Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) identifiziert, die mit der Krankheit in Verbindung stehen. Diese SNPs befinden sich

insbesondere in genomischen Regionen, die an der Regulierung regulatorischer T-Zellen (T_{reg}-Zellen) beteiligt sind, darunter CTLA4, IL-2/IL-21, IL-2RA (CD25) und Eos (IKZF4), sowie in der HLA-Region. Darüber hinaus wurden Assoziationen in Regionen gefunden, die im Haarfollikel selbst exprimierte Gene enthalten (PRDX5 und STX17). Besonders interessant ist die starke Assoziation innerhalb des ULBP (Cytomegalovirus UL16-binding protein) Genclusters auf Chromosom 6q25.1, das für Liganden des NKG2D-Rezeptors kodiert, ein Befund, der bisher nicht mit Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht wurde (56).

Diese jüngsten Entwicklungen mit einem verbesserten Verständnis der pathogenen Mechanismen, die bei der AA eine Rolle spielen, waren ein entscheidender Durchbruch für die Entwicklung innovativer therapeutischer Modalitäten, die unsere Fähigkeit zur Umkehrung der Alopezie und zur Aufrechterhaltung des Haarwachstums verbessern. Dazu gehören die JAK-Inhibitoren (JAKi), die auf den für die Immunpathogenese von AA bedeutsamen γ c-Zytokin- und IFN- γ -Signalweg abzielen (57). Die Hemmung dieser Zytokine durch JAKi führt zu einer Herunterregulierung des Autoimmunangriffes auf die Haarfollikel und zu einem Neueintreten in die Anagenphase vormals betroffener Haarfollikel.

Formen der AA

Die AA zeigt ein breites inter- und sogar intraindividuelles klinisches Erscheinungsbild. Je nach den betroffenen Hautarealen, dem Muster und dem Ausmaß des Haarausfalls wird die Erkrankung klinisch in mehrere Varianten eingeteilt. Die häufigste klinische Erscheinungsform der AA ist die umschriebene AA mit dem Auftreten einzelner oder mehrerer umschriebener haarloser Areale auf der Kopfhaut, die Alopecia areata circumscripta (AC). Diese umschriebenen Herde können entweder isoliert sein oder mit anderen Läsionen zu einem größeren haarlosen Bereich zusammenwachsen. Die Kopfhaut innerhalb der AA-Herde ist glatt, und erscheint unauffällig, manchmal ist ein leichtes Ödem tastbar, jedoch ohne Erythem. Je nach Krankheitsaktivität kann eine Läsion in ihrer Größe stabil bleiben, im Durchmesser zunehmen, oder auch eine spontane Remission mit teilweisem oder vollständigem Nachwachsen der Haare zeigen. Eine umschriebene AA kann in einen vollständigen Haarausfall der Kopfhaut (Alopecia totalis, AT), oder in einen vollständigen Verlust der Kopf- und Körperhaare (Alopecia universalis, AU), übergehen. Die AA der Kopfhaut kann auch in anderen Mustern auftreten und lässt sich daher in weitere klinische Typen einteilen. Der randständige Ausfall der Haare an der okzipitalen und temporalen Kopfhaut wird als Ophiasis-Typ bezeichnet; er bildet ein bandförmiges, kahles Areal, das an eine Schlange erinnert (ophis = Schlange). Der entgegengesetzte Zustand, der inverse Ophiasis- oder Saisipho-Typ, tritt mit zentralem Haarausfall auf und ähnelt dem einer androgenetischen Alopezie. Die diffuse Alopecia areata (DAA) oder Alopecia areata incognita (AAI) sind seltene, nicht umschriebene Unterformen der AA, die häufig fehldiagnostiziert werden, sodass die Diagnose erst mit erheblicher Verzögerung gestellt wird (58). Die diffuse AA ist durch diffusen Haarausfall gekennzeichnet und tritt häufiger bei Frauen zwischen 20 und 40 Jahren auf (59, 60). Einige Autoren vertreten die Auffassung, dass es sich bei DAA und AAI um zwei verschiedene Entitäten handelt (61, 62). Andere atypische Haarwuchstypen wie konzentrischer oder targetoider Haarwuchs sind zwar sehr selten, aber in Einzelfällen berichtet worden (63).

Neben der Kopfhaut kann die AA auch an jeder anderen haartragenden Kopf- oder Körperstelle auftreten, entweder im Verlauf der Krankheit oder als isolierte Manifestation. In diesem Zusammenhang kann sich die AA als teilweiser oder vollständiger Verlust von Augenbrauen, Wimpern, Bart, Scham- oder Achselhaar beziehungsweise mit Nagelveränderungen äußern. Eine AA, die nur den Bart betrifft, wird als Alopecia barbae bezeichnet und betrifft in der Regel Männer mittleren Alters. Die AA der Nägel äußert sich typischerweise durch Tüpfelnägel und in schweren Fällen durch eine Trachyonychie (64, 65). Andere, weniger häufige Veränderungen sind Längsrillen, Onychomadesis, Onycholyse, Onychorrhexis und die rote Lunula, die in der akuten Phase einer schweren AA auftreten (64, 66-68). Eine auf die Nägel beschränkte AA ist sehr selten, wohingegen eine Nagelbeteiligung in der Regel Teil der klinischen Präsentation anderer, meist schwer verlaufender Formen der AA ist. Das Auftreten von Nagelveränderungen, die bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen vorkommen, schwankt stark zwischen 7 % und 66 %, mit einer durchschnittlichen Prävalenz (bezogen auf AA-Erkrankte) von etwa 30 % (64, 65, 67). Nagelveränderungen können dem AA-induzierten Haarausfall vorausgehen oder Monate oder Jahre nach dem Haarausfall auftreten und auch nach dem Nachwachsen der Haare fortbestehen (69). Augenbefunde in Form von Veränderungen des retinalen Pigmentepithels, Fundusveränderungen und punktuellen Linsentrübungen wurden bei Patientinnen und Patienten mit AA berichtet (70, 71). Diese Befunde scheinen jedoch weder die Sehschärfe zu beeinträchtigen (71), noch mit dem Schweregrad oder der Aktivität der Erkrankung zu korrelieren (70). Das Sicca-Syndrom kann auch bei AA assoziiert auftreten (72).

2. Diagnostik und Differenzialdiagnostik

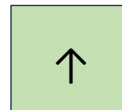
2.1 Anamnese

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E10	Für die Anamnese sollen das Alter bei Erstmanifestation, der Krankheitsverlauf, die aktuelle Krankheitsaktivität einschließlich früherer Schübe, die Dauer der aktuellen und der vergangenen Schübe sowie damit verbundene Symptome erfragt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E11	In der Anamnese sollen andere Autoimmun- oder Entzündungs-erkrankungen wie atopische Dermatitis oder eine atopische Diathese, verschiedene Autoimmunkomorbiditäten (zum Beispiel Schilddrüsenerkrankungen, Vitiligo, entzündliche Darmerkrankungen), rezidivierende Infektionen oder Entzündungsfoci erfragt werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E12	In der Anamnese soll zusätzlich nach einer positiven Familienanamnese einer AA oder anderen Autoimmunerkrankungen gefragt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E13	In der Anamnese soll zusätzlich nach früheren Therapien der AA und dem Ansprechen darauf gefragt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E14	Ein zeitlicher Zusammenhang von kritischen Lebensereignissen (Life-Events) mit der Auslösung einer AA sollte in der Anamnese erfragt und die Bedeutung kritisch bewertet werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

Die Erhebung der speziellen Anamnese zur AA umfasst das Alter bei Erstmanifestation zur Stratifizierung in Altersgruppen unterschiedlicher Verlaufsprognosen (zum Beispiel vor oder nach der Pubertät, junge Erwachsene, vor/nach Menopause/Adrenopause), den Krankheitsverlauf (akut, intermittierend, chronisch), aktuelle Krankheitsaktivität, das Erfassen früherer Schübe, die Dauer des aktuellen und der vergangenen Schübe sowie die damit verbundenen Symptome wie Missempfindungen, Juckreiz und andere. Darüber hinaus werden in der Anamnese andere Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen wie atopische Diathese (Rhinitis allergica, Asthma bronchiale, atopische Dermatitis), verschiedene Autoimmunkomorbiditäten (zum Beispiel Schilddrüsenerkrankungen, Vitiligo, entzündliche Darmerkrankungen), rezidivierende Infektionen oder akute und/oder chronische Entzündungsfoci sowie alle aktuellen oder kürzlich durchgeführten topischen oder systemischen Therapien erfragt. Die Erhebung der Familienanamnese in Bezug auf AA und auch Autoimmunerkrankungen wird bei der Erstvorstellung mit erfragt, da für die Beratung sowohl eine positive Familienanamnese für AA als auch für andere Autoimmunerkrankungen relevant sind (58). Darüber hinaus sind Angaben zu vergangenen kritischen Lebensereignissen der letzten drei Monate zu erfragen. Lebensereignisse (Life events) können als Ereignisse definiert werden, die den meisten Menschen irgendwann im Laufe ihres Lebens widerfahren, die aber dennoch für den Einzelnen ein außergewöhnliches Ereignis darstellen (73). Zu den Lebensereignissen gehören Trauerfälle, die Geburt eines Kindes, neuer Job und Heirat (74). Daten aus Befragungen von AA-Patientinnen und Patienten zeigen, dass 24% der AA-Patientinnen und Patienten von kritischen Lebensereignissen berichteten (75) oder im Vergleich zu gesunden Kontrollfällen häufiger vorkommen (76), (77).

2.2 Körperliche Untersuchung

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E15	Im Rahmen einer körperlichen Untersuchung soll eine makroskopische Inspektion der Kopfhaut und des gesamten Integuments, insbesondere der haartragenden Bereiche und der Nägel sowie eine Bestimmung der Ausdehnung und des Haarausfallmusters durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E16	Im Rahmen einer körperlichen Untersuchung soll das Erscheinungsbild der Kopfhaut und die Haut des Integuments innerhalb der haarlosen Areale auf Anzeichen von Narbenbildung, Schuppung, erythematösen Papeln, Pusteln oder Krusten untersucht werden, um andere Differenzialdiagnosen auszuschließen.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

Eine sorgfältige klinische Untersuchung beinhaltet eine makroskopische Inspektion der Kopfhaut und des gesamten Integuments, insbesondere der Körperbehaarung und der Nägel sowie eine Bestimmung der Ausdehnung und des Haarausfallmusters. Speziell auch die Behaarung der Arme und Beine wird mit evaluiert. Das Vorgehen der Ganzkörperuntersuchung erfordert einen behutsamen umsichtigen Umgang. Auch wenn das Muster des umschriebenen Haarausfalls einer AA normalerweise charakteristisch ist, wird in selteneren Fällen (zum Beispiel DAA/AAI) eine diffuse Verringerung der Haardichte beobachtet. Zusätzlich wird das Erscheinungsbild der Kopfhaut und die Haut innerhalb der haarlosen Areale auf Anzeichen von Narbenbildung, Schuppung, erythematösen Papeln, Pusteln oder Krusten untersucht, um andere Differenzialdiagnosen auszuschließen (58).

2.3 Diagnostische Methoden

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E17	Zur Diagnosestellung einer AA sollte bei jeder Patientin/jedem Patienten mit Verdacht auf eine AA eine dermatoskopische Untersuchung der alopezischen Areale durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E18	Zur Verlaufskontrolle einer AA sollte eine dermatoskopische Untersuchung der alopezischen Areale durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

Dermatoskopische Untersuchung

Die dermatoskopische Untersuchung der Kopfhaut, Haarfollikel und Haarschäfte, auch Trichoskopie genannt, ist eine einfache, nichtinvasive mikroskopische Untersuchung, die bei der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle von Kopfhaut- und Haarerkrankungen sehr hilfreich ist (78-80). Die dermatoskopische Untersuchung ist besonders wichtig für die Unterscheidung zwischen nicht vernarbenden und vernarbenden Haarerkrankungen, speziell auch für die Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose einer AA und die Bewertung ihrer Krankheitsaktivität. Generell empfiehlt sich zunächst eine trockene dermatoskopische Untersuchung, um Schuppen oder perifollikuläre Keratosen nicht zu übersehen, gefolgt von Auftragen von Immersionsöl oder Desinfektionsspray, bei Dermatoskopen mit polarisiertem Licht kann darauf verzichtet werden. Die häufigsten dermatoskopischen Befunde bei AA sind gelbe Punkte („yellow dots“), schwarze Punkte („black dots“), abgebrochene Haare, Ausrufezeichenhaare und Vellushaare, während andere, weniger häufig beschriebene Befunde, senkrechte Haare („upright hairs“), spitz zulaufende Haare („tapered hairs“), Schweineschwänzchen-Haare („pigtail hairs“) und Pohl-Pinkus-Verengungen sind (81-84). Detaillierte Beschreibungen der einzelnen Befunde sind in [Tabelle 8](#) zusammengefasst. Gelbe

Punkte treten vor allem bei lang bestehenden Läsionen und bei schwereren Formen der AA, AT und AU auf. Obwohl „yellow dots“ ein typischer Befund für eine AA sind, können sie auch bei anderen Haarerkrankungen wie der androgenetischen Alopezie oder Trichotillomanie auftreten (80). Schwarze Punkte und kurze, abgebrochene Haare sind typische Befunde im aktiven Randbereich von AA-Herden, beides kann aber auch bei Trichotillomanie beobachtet werden. Ausrufezeichenhaare sind pathognomonisch für die AA und werden typischerweise am aktiven Rand von AA-Herden gefunden. Vellushaare in typischerweise durch Intermediär- oder Terminalhaare charakterisierten Bereichen werden mit einer Remission oder einer lang anhaltenden Erkrankung in Verbindung gebracht (84).

Tabelle 8 Charakteristische dermatoskopische Befunde bei AA

aus: Lintzeri et al. 2022 (58)

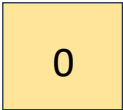
Dermatoskopische Befunde bei AA	Beschreibung
Yellow dots	Runde, gelbe oder rosa-gelbe kreisförmige Punkte, welche die erweiterten, aber intakten Haarfollikelöffnungen darstellen, die mit Talg oder Überresten von Keratinozyten gefüllt sind
Black dots	Überreste von im Haarkanal abgebrochenen Haarschäften, vor allem bei dunkelhaarigen Patientinnen und Patienten mit hellem Hauttyp
Abgebrochene Haare	Kurze, abgebrochene Haarschäfte
Ausrufezeichen-Haare	Kurze, abgebrochene Haare, die sich zu ihrem proximalen Ende hin verjüngen
Vellushaare	Dünne, unpigmentierte Flaumhaare
Senkrechte Haare	Gesunde, senkrecht nachwachsende Haare mit einem spitz zulaufenden distalen Ende; auch zu finden bei Telogen-Effluvium, Trichotillomanie, Tinea capitis und temporaler triangulärer Alopezie
Spitz zulaufende Haare	Normal aussehende Haare mit einem spitz zulaufenden proximalen Ende; Vorläufer von Ausrufezeichenhaaren und schwarzen Punkten
Pigtail hairs	Kurze, nachwachsende, zusammengerollte Haare mit spitz zulaufenden Enden; weisen auf einer Remission der Ausfallsepisode hin
Pohl-Pinkus-Einschnürungen	Fortschreitende und unregelmäßige Verschmälerung entlang des Haarschafts; Hinweis auf den Schweregrad der Erkrankung; auch bei Chemotherapie-induzierter Alopezie zu finden

Haarzupftest

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E19	Für die Differenzialdiagnose und zur Bestimmung der Krankheitsaktivität zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung sollte bei jeder Patientin/jedem Patienten mit Verdacht auf eine AA ein Haarzupftest am Rand der Läsionen und der kontralateralen klinisch nicht betroffenen Seite durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

Für die Differenzialdiagnose und zur Bestimmung der Krankheitsaktivität ist ein Haarzupftest hilfreich. Ein Büschel von 50–60 Haaren wird kopfhautnah fest gefasst und mäßig in Wuchsrichtung gezogen, und zwar am Rand der einzelnen Läsionen und auf der kontralateralen, klinisch nicht betroffenen Seite (85), (86). Haarewaschen oder Bürsten der Haare beeinflusst nicht die Aussagekraft des Haarzupftests (87). Ein positiver Haarzupftest mit Epilation von $\geq 10\%$ der erfassten Haare weist auf eine aktive Erkrankung hin, während ein negativer Test mit weniger als zwei ausgezupften Haaren auf ein „normales“ Ausfallen der Haare hinweist (87). Ein positiver Zupftest an einer klinisch nicht erkennbar betroffenen Stelle kann auf eine fortschreitende Erkrankung mit diffusem Verlauf hinweisen (88).

Trichogramm

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E20	Ein Trichogramm kann in Einzelfällen zur Diagnostik, speziell zur Differenzialdiagnostik durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

Der Einsatz eines Trichogramms in der Diagnostik einer AA wird international kontrovers bewertet. Es handelt sich hierbei um eine mikroskopische Haarwurzeluntersuchung nach Epilation und Einbettung von 60–80 Haaren, welche fünf Tage nach der letzten Haarwäsche mittels Klemme und geübter Zupftechnik entnommen werden.

Rudnicka und Kollegen halten das Trichogramm für ein hilfreiches ergänzendes Zusatz-Instrument für die klinische Bewertung, die Diagnose und die Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung (79). Eine andere Expertenrunde bewertet das Trichogramm als nicht hilfreich für die Diagnostik. Uneinig waren sich die Experten auch in der Bewertung des Trichogramms zur Beurteilung der Krankheitsaktivität (78). Das Trichogramm könne allenfalls eine DAA von einem Telogeneffluvium unterscheiden, da eine DAA durch das Vorhandensein von anagen-dysplastischen und dystrophen Haaren gekennzeichnet ist (89). Zu bedenken ist allerdings, dass ein Überwiegen von Telogenhaaren durch die entzündliche Invasion von Haarfollikeln mit vermehrter Induktion der Telogenphase auch im chronischen Stadium einer AA beobachtet werden kann.

Biopsie

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E21	Eine Biopsie der Kopfhaut sollte bei Verdacht auf eine diffuse AA oder bei nicht eindeutiger Klinik zum Ausschluss anderer Differentialdiagnosen durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E22	Wenn für die Diagnosestellung einer AA eine Biopsie erfolgen soll, soll diese am Rand des umschriebenen Herdes unter Vermeidung einer für die androgenetische Alopezie typischen Stelle durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

In einer internationalen Expertenabstimmung bewerteten alle Beteiligten übereinstimmend, dass bei einem nicht eindeutigen klinischen Befund einer AA in ausgewählten Situationen eine Hautbiopsie in Betracht gezogen werden kann, um andere Erkrankungen auszuschließen (79). Eine Kopfhautbiopsie ist insbesondere dann angezeigt, wenn eine vernarbende Alopezie klinisch nicht sicher ausgeschlossen werden kann, eine einzelne Läsion behandlungsresistent ist oder bei DAA zur differenzialdiagnostischen Abklärung (78). Im Zusammenhang mit einer AA ist eine einzige Biopsie in der Regel ausreichend, um die Diagnose zu stellen. Die Biopsie wird in der Übergangszone von haarlosem Areal zu behaarter Kopfhaut des umschriebenen Herdes durchgeführt unter Vermeidung einer für androgenetische Alopezie typischen Stelle (78). Eine zusätzliche Kopfhautbiopsie aus nicht-läsionaler Kopfhaut wird als nicht wichtig erachtet (78). Die histopathologischen Befunde bei AA hängen von der Aktivität der Krankheit zum Zeitpunkt der Biopsie ab. Im akuten (frühen) Stadium ist das Hauptmerkmal im Befund ein peribulbäres und intrabulbäres lymphozytäres Infiltrat, das die anagenen oder katagenen Follikel umgibt und als „Bienenschwarm“ beschrieben wird. Das Infiltrat besteht hauptsächlich aus CD4+ und CD8+ T-Zellen; es können jedoch auch eosinophile Zellen, Mastzellen und Plasmazellen nachgewiesen werden. Zusätzlich wird ein verfrühter oder prozentual erhöhter Übergang in die katagene oder telogene Phase beobachtet. Bei langfristig persistierender (chronischer) AA kann die Intensität der Infiltration variieren; die meisten HF befinden sich in der telogenen Phase, und es können auch miniaturisierte HF vorhanden sein. Es kann aber auch eine erhöhte Anzahl leerer HF beobachtet werden. Teilweise zeigen Keratinpfropfe in leeren Follikelostien einen langanhaltenden Verlauf ohne Nachwachsen an (90, 91).

2.4 Differenzialdiagnose

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E23	Bei klinisch nicht eindeutigem Befund einer AA soll in Abhängigkeit vom klinischen Befund und der Altersgruppe eine sorgfältige Differenzialdiagnostik erfolgen.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

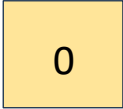
Die Differenzialdiagnose einer AA umfasst vor allem Erkrankungen, die mit nicht vernarbendem, umschriebenem oder diffusem Haarausfall einhergehen. Abhängig von der Altersgruppe werden unterschiedliche Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen: Trichotillomanie, Tinea capitis und temporale trianguläre Alopezie sind die wichtigsten Krankheitsbilder, die bei der Unterscheidung von umschriebener AA vor allem im Kindes- und Jugendalter in Betracht gezogen werden, während ein Telogeneffluvium, eine AGA mit weiblichem Haarausfallmuster und medikamenteninduzierte Alopezie hauptsächlich bei diffusen Formen von AA für die DD in Frage kommen. Das gesamte Spektrum der Differenzialdiagnose der AA ist in [Tabelle 9](#) zusammengefasst (58).

Tabelle 9 Häufige Differenzialdiagnosen der umschriebenen und diffusen AA, gruppiert nach Altersgruppen

	DD Umschriebene AA	DD diffuse AA
Kinder/Jugendliche	Tinea capitis	loses oder kurzes Anagenhaar Syndrom
	Trichotillomanie	telogenes Effluvium
	temporale trianguläre Alopezie (N. Brauer)	kongenitale Hypotrichose
Jugendliche/Erwachsene	follikuläre Muzinosen, follikulotrope Mycosis fungoides	telogenes Effluvium
	Alopecia syphilitica	AGA mit weiblichem Haarausfallmuster
	vernarbende Alopezie, z.B. CDLE, Lichen planopilaris	medikamenteninduzierte (antiproliferative) Alopezie

2.5 Klassifizierungsinstrumente

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E24	Zur Bestimmung des Schweregrades der AA bei Erstvorstellung und zur Verlaufsbeurteilung sollte der SALT-Score verwendet werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E25	Zur Bestimmung des Schweregrades der Beteiligung der Augenbrauen, der Wimpern und der Nägel kann der Einsatz des ClinRo-Instruments oder von PRO-Skalen für Wimpern und Augenbrauen erwogen werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

Die Bewertung des Schweregrades der AA ist für die Beratung und Therapieplanung der Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung. Die Ausprägung einer AA leitet die Ärztin, den Arzt bei der therapeutischen Entscheidungsfindung, und hilft, das Ansprechen auf die Therapie abzuschätzen und die Prognose der Krankheit einzuschätzen. Um die Bewertung des Ausmaßes und des Verlaufs der AA in klinischen Studien zu erleichtern und zu standardisieren, wurde ein einfacher, aber zuverlässiger und reproduzierbarer Schweregrad-Score entwickelt: der sogenannte „Severity of Alopecia Tool (SALT)-Score“ (92). Der SALT-Score wird in der klinischen Praxis als Maß für die Einschätzung der Ausdehnung der AA im Bereich der Kopfhaut verwendet (78). Hierbei wird die Kopfhaut in vier Quadranten unterteilt, die jeweils einen Prozentsatz (%) der gesamten Kopfhautfläche darstellen: linke Seite (18 %), rechte Seite (18 %), Oberseite (40 %) und Rückseite (24 %). Um den SALT-Score, der ein Maximum von 100 % hat, zu ermitteln, wird der Prozentsatz des Haarverlustes in jedem Quadranten visuell geschätzt und dann addiert. Anhand des so berechneten SALT-Scores lassen sich fünf Schweregrade des Haarverlusts unterscheiden: S0 = kein Haarverlust, S1 < 25 % Haarverlust, S2 = 25–49 % Haarverlust, S3 = 50–74 % Haarverlust, S4 = 75–99 % Haarverlust, S5 = 100 % Haarverlust (92, 93). Üblicherweise wird ein SALT $\geq$ 50 als schwere AA und ein SALT $\geq$ 75 als sehr schwere AA angesehen. Eine Limitation des SALT-Scores ist darin zu sehen, dass er die mögliche Beteiligung anderer anatomischer Bereiche nicht berücksichtigt, die aber für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung und der Prognose wichtig sind. Um auch die Manifestationen der AA außerhalb der Kopfhaut zu berücksichtigen, stehen weitere Bewertungsskalen zur Verfügung, die den SALT-Score ergänzen. So können Augenbrauen-, Wimpern-, Bart-, Achselhöhlen-, Schamhaar- und andere Beteiligungen bewertet werden, um die Charakterisierung individueller Patientinnen und Patienten zu verbessern (94). Diese Methode berücksichtigt dabei das Ausmaß der Kopfhautbeteiligung (SALT-Score), das Muster der Kopfhaut-AA, die Anzahl anderer betroffener anatomischer Stellen und ihre Ausdehnung. In ähnlicher Weise entwickelten Jang et al. 2016 den „Alopecia Areata Progression Index (AAPI)“ zur Bewertung der Gesamtaktivität des Haarausfalls bei AA-Patientinnen und Patienten mit pigmentiertem Haar, indem sie zum SALT-Score klinische Befunde im Zusammenhang mit Haarausfall (Zupf-Test und dermatoskopische Untersuchungsbefunde) hinzufügten und so ein erweiterter Score berechnet werden kann (95).

Zur Einschätzung des Schweregrades der Beteiligung der Augenbrauen, Wimpern und der Nägel sind Instrumente wie das ClinRo-Instrument und andere Patientinnen und Patientenorientierte Einschätzungsinstrumente (PRO) verfügbar (96). Idealerweise wird die Einschätzung durch eine Fotodokumentation begleitet (96).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der täglichen klinischen Praxis die Berechnung des SALT-Scores, die Identifizierung anderer betroffener anatomischer Stellen und die Inspektion der Nägel auf AA-bedingte Läsionen wesentliche Elemente bei der Beurteilung der Krankheitsschwere sind.

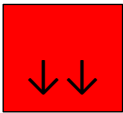
2.6 Laborwerte

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E26	Bei Vorliegen einer AA sollte ein Screening auf eine Schilddrüsenerkrankung (TSH) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E27	Bei Erwachsenen mit AA sollten Blutuntersuchungen (Differenzialblutbild, Nieren- und Leberfunktion) durchgeführt werden. Schilddrüsenwerte (TSH, TPO, +/- TRAK, +/-TG), ANA-Titer und 25-OH-Vit. D sollten nur durchgeführt werden, wenn eine spezifische anamnestische und/oder klinische Indikation dafür besteht.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E28	Bei Kindern und Jugendlichen mit AA sollten zum Screening auf mögliche Komorbiditäten Blutuntersuchungen (Differenzialblutbild, Nieren- und Leberfunktion), Schilddrüsenwerte (TSH, fT3, fT4, TPO), ANA-Titer und 25-OH-Vit. D untersucht werden.	
	Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E29	Bei anamnestischem und/oder klinischem Hinweis auf das Vorliegen von weiteren Autoimmunerkrankungen sollte eine gezielte Labordiagnostik erfolgen.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E30	Eine infektionsserologische Untersuchung, insbesondere hinsichtlich virologischer Trigger, sofern es anamnetisch und klinisch orientierend keinen zusätzlichen Infektionsverdacht gibt, soll nicht bestimmt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E31	Vor der Einleitung einer systemischen Behandlung der AA sollen die gleichen (Labor)-Untersuchungen für das einzusetzende Medikament wie bei anderen dermatologischen Erkrankungen entsprechend Fachinformation und allgemeinen Handlungsempfehlungen des jeweiligen Wirkstoffs durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

Es gibt bisher keine validierten Biomarker, die bei der Diagnose einer AA bestimmt werden können (79). Zu etlichen Laborparametern herrscht international Uneinigkeit, so zum Beispiel ob routinemäßige Screenings auf Vitamin-D-Mangel und Schilddrüsenerkrankungen durchgeführt werden sollten (78). Dennoch entschied sich die Leitliniengruppe für die oben formulierte Empfehlung. Darüber hinaus beschränken sich folgende Untersuchungen nur auf den Einzelfall, sie sind nicht bei allen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose AA und vor allem nur zur differenzialdiagnostischen Abklärung empfohlen:

-Vollständiges Blutbild, -Nieren- und Leberfunktion, -Screening auf weitere Autoimmunerkrankungen, -Bindegewebserkrankungen, -Zöliakie, -perniziöse Anämie und Diabetes.

In Ermangelung relevanter klinischer Symptome und Anzeichen ist eine infektionsserologische Untersuchung auf Viren nicht sinnvoll, um einen potenziellen Auslöser für eine AA-Episode zu identifizieren. Der morgendliche Cortisolspiegel ist kein nützlicher Test bei Patientinnen und Patienten, die glauben, dass Stress eine AA-Episode ausgelöst haben könnte. Vor der Einleitung einer systemischen Behandlung der AA sind die gleichen Untersuchungen erforderlich wie bei Anwendung der jeweiligen Therapeutika bei anderen dermatologischen Erkrankungen (78).

Mykologie

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E32	Eine mykologische Abklärung soll durchgeführt werden, wenn ein klinischer Verdacht auf Tinea capitis besteht.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

Eine mykologische Diagnostik stellt keine routinemäßige Untersuchung dar. Sie ist nur erforderlich, wenn ein klinischer Verdacht auf Tinea capitis besteht.

2.7 Komorbiditäten und assoziierte Autoimmunerkrankungen

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E33	In der Diagnostik solte auf psychosoziale Komorbiditäten, vor allem Angst (soziale Angst) und Depression sowie Stigmatisierung geachtet werden.	
	Starker Konsens	konsensbasiert

Einführung

In der Definition des Begriffs Komorbidität von Feinstein et al. heißt es, dass Komorbidität sich auf jede eigenständige klinische Entität bezieht, die gleichzeitig mit oder während des klinischen Verlaufs einer anderen Krankheit oder eines anderen Zustands auftritt (97).

Im Zusammenhang mit der Alopecia areata werden gehäuft Beobachtungen zu gleichzeitig vorliegenden Erkrankungen gemacht, sodass an dieser Stelle anhand von Daten aus der Literatur eine Bewertung erfolgen sollte, welche dieser Erkrankungen besonders häufig und in welchem Ausmaß mit der AA assoziiert sind. Von vielen der gezeigten Begleiterkrankungen sind deren spezifische Bedeutung als [Risikofaktoren](#) oder auch als [prognostische Faktoren](#) bekannt, was in den entsprechenden Kapiteln anhand von Literatur bewertet wurde.

Die Expertengruppe hat die psychosozialen Komorbiditäten als besonders bedeutsam herausgegriffen und in der oben genannten Empfehlung abgebildet, weil sie aus Patientensicht sehr bedeutsame Begleiterkrankungen mit einer besonders hohen Art der individuellen Belastung darstellen. Dem soll schon in der Diagnostik Rechnung getragen werden. Außerdem waren sie bisher in den diagnostischen Empfehlungen noch nicht enthalten. Weitere Komorbiditäten wurden in den bisherigen diagnostischen Empfehlungen schon abgebildet.

Tabelle 10 fasst die Häufigkeiten zu den Komorbiditäten zusammen.

Tabelle 10 Häufigkeiten von Komorbiditäten bei AA

Komorbidität	Häufigkeit	Referenz
Vitamin-D-Mangel ¹	65.4% (95% CI 50.6 – 77.8)*	(98)
Helicobacter pylori-Infektionen ¹	62.8% (95% CI 46.2 – 76.9)*	
Psychiatrische Erkrankungen ¹	49.2% (95% CI 17.8 – 81.5)*	
Angst ¹	27.1% (95% CI 17.7 – 39.2)*	
Depression ¹	18.9% (95% CI 10.9 – 30.8)*	
Atopische Erkrankungen ¹	20.6 % (95% CI 16.2 – 25.9)*	
Allergische Rhinitis ¹	17.7% (95% CI 14.1 – 21.9)*	

Atopische Dermatitis ¹	9.6% (95% CI 6.2 – 14.4)*	
Schilddrüsenerkrankungen ¹	8.0% (95% CI 5.9 – 10.7)*	
¹ Ergebnisse basieren auf mehreren Studien mit insgesamt hohen Fallzahlen		
Hyperinsulinämie ²	60.8% (95% CI 46.9 – 73.1)*	
Alexithymie ²	52.9% (95% CI 37.1 – 68.2)*	
Metabolisches Syndrom ²	37.3% (95% CI 25.2 – 51.2)*	
Linsenveränderungen ²	32.1% (95% CI 18.7 – 57.8)*	
Retinale Veränderungen ²	24.0% (95% CI 13.8 – 38.5)*	
Audiologische Veränderungen ²	17.3% (95% CI 0.5 – 89.4)*	
² =Ergebnisse basieren auf sehr kleinen Fallzahlen aus wenigen Studien	*Prävalenz basiert auf mind. einer Studie mit einer Vergleichsgruppe mit Gesunden, bezogen auf AA-Erkrankte	

atopische Dermatitis	RR 2,9; 95% CI 2,7-3,2**	(15)
Pruritus	RR 2,7; 95% CI 2,4-3,1**	
Lupus erythematoses	RR 2,4; 95% CI 1,7-3**	
Urtikaria	RR 2,3; 95% CI 1,9-2,7**	
	Relatives Risiko RR **bei einer Prävalenz <3% bezogen auf die gesamte Bevölkerung	

Angstzustände	8%***	(99)
atopische Dermatitis	5%***	
Autoimmunthyreosen	4%***	
	***Prävalenz bezogen auf AA-Erkrankte mit Ko-Morbidität	

In der Metaanalyse von Fall-Kontroll- und Querschnittstudien haben Lee et al. 2019 die häufigsten Komorbiditäten aus 87 Studien ermittelt (98). Die Ergebnisse zeigen, dass die folgenden Erkrankungen (in der Reihenfolge ihrer Nennung) häufiger bei Patientinnen und Patienten mit einer AA gefunden wurden: Vitamin-D-Mangel, Helicobacter pylori-Infektionen, metabolisches Syndrom, psychiatrische Erkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen, und atopische Erkrankungen. Die Ergebnisse basieren auf mehreren Studien mit insgesamt hohen Fallzahlen (98).

Eine Studie zu Häufigkeiten von Komorbiditäten von AA-Patientinnen und Patienten in Deutschland bestätigt die bisherigen Erkenntnisse zum Vorkommen von Komorbiditäten. Augustin et al. 2024 haben Daten einer repräsentativen 40%-Stichprobe aller Erwachsenen, die zwischen 2016 und 2020 bei einer deutschen gesetzlichen Krankenkasse (DAK-Gesundheit) versichert waren (n=2,88 Millionen) ausgewertet. Basierend auf mindestens einer relevanten ambulanten oder stationären Diagnose der International Classification of Diseases (ICD)-10 L63 wurden die jährliche AA-Prävalenz und -Inzidenz (ICD-10 L63) und darüber hinaus die Häufigkeit von Komorbiditäten für 2016 bis 2020 berechnet (15).

Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne AA wiesen Patientinnen und Patienten mit AA eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, hier als Relatives Risiko (RR) angegeben, für 36 Komorbiditäten oder Erkrankungen auf. Die höchsten Wahrscheinlichkeiten gab es für atopische Dermatitis (RR 2,9; 95% CI 2,7-3,2), Pruritus (RR 2,7; 95% CI 2,4-3,1), Lupus erythematodes (RR 2,4; 95% CI 1,7-3,3) und Urtikaria (RR 2,3; 95% CI 1,9-2,7). Bei den folgenden 17 Krankheiten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Personen mit AA und solchen ohne AA: chronische Nierenerkrankung, chronische Virushepatitis B, chronische Virushepatitis C, kolorektales Karzinom, Fieber anderer und unbekannter Ursache, HIV, Leukämie, Lungenkrebs, Lymphom, Stoffwechselstörung (nicht spezifiziert), Myokardinfarkt, Parodontitis, periphere arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten, Niereninsuffizienz, Schizophrenie, Ulkus oder Uveitis (15).

Vañó-Galván et al. 2024 hat in seinem Survey aus fünf europäischen Ländern drei Gruppen von Komorbiditäten gebildet: atopische, autoimmune und psychiatrische Komorbiditäten. Für die Auswertung haben die Autoren Merkmale und Komorbiditäten von 2.083 Patientinnen und Patienten mit einer AA untersucht. Die Daten stammen aus dem AdelphiTM-Programm, einer Querschnittsbefragung von Ärztinnen/von Ärzten und ihren erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AA, die zwischen Oktober 2021 und Juni 2022 in Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich durchgeführt wurde (99).

Rund ein Viertel der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (n=558 Patientinnen und Patienten, 27 % der 2.083 Patientinnen und Patienten) hatten mindestens eine atopische, autoimmune oder psychiatrische Begleiterkrankung. Die häufigsten Komorbiditäten in diesen drei Gruppen waren Angstzustände (8%), die atopische Dermatitis (5%) und Autoimmunthyreosen, (4%). In den drei Komorbiditätsgruppen wiesen 51 %, 50 % und 55 % der Patientinnen und Patienten eine schwere AA auf, wobei bei jeweils 30 %, 28 % und 30 % der AA-Fälle eine Progression der AA angegeben wurde, während in der Gruppe ohne Komorbiditäten bei 37 % eine schwere AA und in 21 % der AA-Fälle eine Verschlechterung festgestellt wurde (99).

Für die Assoziation zwischen einer AA und einer weiteren Autoimmunerkrankung sprechen unter anderem die Ergebnisse von genetischen Untersuchungen, die auf die Möglichkeit gemeinsamer verantwortlicher molekularer Signalwege bei einigen dieser Krankheiten hinweisen (25, 26). Für die Assoziation zwischen einer rheumatoiden Arthritis (RA) und dem Risiko einer AA zeigt das Ergebnis einer aktuellen genetischen Untersuchung, dass die RA mit einem leicht erhöhten Risiko für eine AA verbunden ist (OR 1,21; 95% CI 1,11-1,32) (100).

Eine Assoziation zwischen einer AA und psychiatrischen Komorbiditäten hat eine Mendelsche Randomisierungsanalyse (MR) mit zwei Stichproben untersucht. Die genetische Veranlagung zu einer AA zeigt kein erhöhtes Risiko für Major Depression Disorders (MDD) (OR 1,01; p=0,046) und ein leicht erhöhtes Risiko für Angstzustände (OR 1,16; p=0,004). Bei der umgekehrten Analyse wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Angstzuständen und MDD und dem Risiko für eine AA festgestellt (46).

Komorbiditäten nach Ethnie und / oder regionaler Verteilung

Ausgehend davon, dass die Häufigkeit der AA regional / weltweit unterschiedlich ist, zeigt sich beim Blick auf die Komorbiditäten eine Verteilung ohne regionalen Bezug, jedoch mit unterschiedlicher Ausprägung nach Ethnien:

Joshi et al. 2023 untersuchten die Häufigkeiten von Komorbiditäten bei 280 lateinamerikanischen Patientinnen und Patienten mit einer AA im Vergleich zu 1.120 Kontrollfällen. Lateinamerikanische Patientinnen und Patienten mit AA zeigten ein erhöhtes Vorkommen für die folgenden Autoimmunerkrankungen: Hypothyreose (OR 2,21; 95% CI 1,16-4,19), rheumatoide Arthritis (OR 4,68; 95% CI 2,55-8,59), systemischer Lupus erythematodes (OR 8,13; 95% CI 3,09-22,35) und Typ-1-Diabetes (OR 4,68; 95% CI 1,68-13,01) (101). Phong et al. 2023 haben retrospektiv lateinamerikanische Patientinnen und Patienten identifiziert (n=197), bei denen eine AA nach ICD einschließlich AT und AU, diagnostiziert wurde. Die demografischen Merkmale wurden anhand der Krankenakten, die Begleiterkrankungen anhand der ICD-Codes und die klinische Symptomatik anhand der dokumentierten körperlichen Untersuchungen bewertet (102). Die häufigste Komorbidität bei allen Patientinnen und Patienten waren Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (n=48, 24,4%), einschließlich allergischer Rhinitis (n=24, 12,2%), Asthma bronchiale (n=20, 10,2%) und/oder atopischer Dermatitis (n=13, 6,6%). Fünfunddreißig Patientinnen und Patienten (17,8 %) hatten eine oder mehrere Autoimmunerkrankungen, am häufigsten rheumatoide Arthritis (n=17, 8,6 %), gefolgt von Schilddrüsenerkrankungen (n=11, 5,6%). Keiner der Patientinnen und Patienten hatte eine Zöliakie, Myasthenia gravis oder eine entzündliche Darmerkrankung. Zu den anderen Komorbiditäten gehörten Vitamin-D-Mangel (n=43, 21,8%), Hyperlipidämie (n=39, 19,8%), Adipositas (n=35, 17,8%), gastroösophageale Refluxkrankheit (n=32, 16,2%) und Anämie (n=24, 12,2%). Psychiatrische Komorbiditäten wie Depressionen, Angstzustände oder Schlafstörungen wurden bei 14,2 % festgestellt (102).

Feaster et al. 2022 haben retrospektiv 198 Schwarze Menschen identifiziert, bei denen zwischen dem 1. Januar 2015 und dem 31. Dezember 2020 eine AA diagnostiziert wurde. Vierundvierzig Patientinnen und Patienten (22,2 %) wiesen eine oder mehrere koexistierende Autoimmunkrankheiten auf. Die häufigste war eine Schilddrüsenerkrankung, die bei 13 (6,6 %) der Patientinnen und Patienten auftrat (103). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (n=117; 59,1 %) hatte eine oder mehrere medizinische Komorbiditäten. Ungefähr die Hälfte der Patientinnen und Patienten (n=98; 49,5 %) hatte eine dermatologische Erkrankung. Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis waren am häufigsten, wobei 88 (44,4%) Patientinnen und Patienten eine oder mehrere atopische Erkrankungen, einschließlich einer allergischen Rhinitis (n=57, 28,8%), atopischen Dermatitis (n=41; 20,7 %), Asthma bronchiale (n=40; 20,2 %) und der atopischen Trias (n=6; 3,0 %) hatten. Andere Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit AA waren Bluthochdruck (n=38; 19,2 %), seborrhoische Dermatitis (n=29; 14,6%), Fettleibigkeit (n=26; 13,1%), Diabetes mellitus Typ 2 (n=16; 8,1%), Anämie (n=10; 5,1%) und Traktionsalopecie (n=13; 6,6%). Neununddreißig (19,7%) Patientinnen und Patienten hatten psychiatrische Begleiterkrankungen, darunter Depressionen oder Angstzustände (103).

In den beiden Studien von Phong et al. 2023 und Feaster et al. 2022 gibt es im Gegensatz zur Studie von Joshi et al. 2023 keine Vergleichsgruppen, sodass lediglich Häufigkeiten von Komorbiditäten ermittelt werden konnten (101-103). Das schränkt die Beurteilung der berechneten Häufigkeiten der Komorbiditäten hinsichtlich ihrer Vertrauenswürdigkeit ein.

3 Prognostische Faktoren

Prognostische Faktoren sagen den zukünftigen Verlauf einer Erkrankung vorher (104). Wir bezeichnen an dieser Stelle alle Faktoren, die den weiteren Krankheitsverlauf, die Ausprägung von AA sowie das Therapieansprechen beeinflussen können, als prognostische Faktoren. Diese sind für das Verständnis und die Planung des Behandlungskonzeptes sowie für die Patientinnen und Patientenberatung besonders wichtig.

3.1 Prognostische Faktoren eines progressiven Krankheitsverlaufs (Verschlechterung der AA, Anstieg des Schweregrads)

In den Jahren 2020 und 2021 veröffentlichten Meah et al. Ergebnisse einer mehrstufigen Delphi-Befragung von 41 internationalen AA-Expertinnen und Experten von allen fünf Kontinenten zum Management der AA. Sie verabschiedeten Aussagen zur Diagnostik und Therapie der AA, wenn ein Konsens von mehr als 66% Übereinstimmung erreicht wurde. Die nicht konsentierten Aussagen wurden ebenfalls beschrieben (20, 78).

Internationaler Konsens dieser Expertenrunde besteht über die folgenden Faktoren und deren prognostische Bedeutung für einen progressiven Verlauf der AA: sie werteten die positive Eigenanamnese für Autoimmunerkrankungen oder Atopie, die Dauer der Erkrankung über fünf Jahre, den Ophiasis-Typ, die Nagelbeteiligung sowie den Verlust der Wimpern und der restlichen Körperbehaarung als prognostische Faktoren (78). Ein Eisenmangel oder auch eine Impfung werden nicht als Faktoren bewertet, die einen Einfluss auf die Prognose der AA haben (78).

Fünf identifizierte Studien untersuchten jeweils Wahrscheinlichkeiten für den Faktor des Alters bei Erstmanifestation, jedoch bezogen auf die Endpunkte des Wiederwachsens von Haaren oder des Ansprechens auf die Therapie (105-109). Keine der fünf Studien untersuchte den Faktor Alter bei Erstmanifestation hinsichtlich seiner Bedeutung auf einen schweren Verlauf. Damit liegt keine Evidenz zu der Bedeutung des Alters bei Erstmanifestation für einen progressiven Verlauf vor.

Auch für den Faktor der positiven Familienanamnese für eine organspezifische Autoimmun- oder atopische Erkrankung wurde keine Evidenz identifiziert. Wenn die Familienanamnese (FA) untersucht wurde, dann nur bezogen auf eine AA. Ähnliches gilt für den Faktor des chronischen Stresses, für den es in der Literatur keine Belege als auslösender Faktor für episodische Rückfälle im Verlauf der AA gibt.

Evidenz fehlte auch für die Beantwortung der Frage, ob die Einleitung einer Therapie der AA in den ersten sechs Monaten den Verlauf von AA prognostizieren kann.

3.2 Prognostische Faktoren für einen Therapieerfolg (Nachwachsen der Haare) und das Ansprechen der Therapie

Ein Eisenmangel oder auch eine Impfung werden von den internationalen Experten nicht als prognostische Faktoren bewertet, die einen Einfluss auf das Ansprechen auf eine Therapie und den natürlichen Verlauf haben (78).

Dauer der AA als prognostischer Faktor für das Therapieansprechen

Die Metaanalyse von Lee et al. 2018 schließt für den Faktor Erkrankungsdauer >1 Jahr sieben Studien mit 299 Patientinnen und Patienten, die mit einer Form der Kontakt-Immuntherapie (Diphenylcyclopropenon (DCP) oder Quadratsäuredibutylester (SADBE) behandelt worden waren, sowie 143 Kontrollfälle ein. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankungsdauer von mehr als einem Jahr eine prognostische Bedeutung hinsichtlich des Nachwachsens der Haare hat, ist zwar erhöht, zeigt jedoch keinen statistisch signifikanten Wert (OR 1,56; 95% CI 0,95–2,55) (110).

Drei aktuellere Studien, die nicht in der Metaanalyse eingeschlossen sind, untersuchen die Bedeutung der Dauer der AA als prognostischen Faktor für den Therapierfolg (hair regrowth), die Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht signifikant (Chanprapaph et al. 2022: HR 0,63; 95%CI 0,25–1,49); El-Zawahry 2010: HR 0,96; p=0,99; Jang 2017: OR 3,58; 95% CI 0,51 – 25,14) (105, 106, 108) .

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der Studie von Suchonwanit et al. 2020, dass bei einer Dauer der Erkrankung von mehr als sechs Monaten die Wahrscheinlichkeit für ein mehr als 80%iges Nachwachsen statistisch signifikant deutlich verringert ist (HR 0,67; 95% CI 0,16–0,95) (111). Die Daten von Huang et al. 2023 zeigen, dass bei einer Erkrankungsdauer von >60 Monaten die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen der Therapie sinkt (OR 0,19; 95% CI 0,05–0,68) (112).

Zusammenfassend zeigen die Daten der Metaanalyse und der Einzelstudien, dass die Dauer der AA von sechs Monaten bezogen auf den Endpunkt des Therapieerfolges, statistisch nicht signifikant sind, sodass die Bedeutung der Erkrankungsdauer von mehr als sechs Monaten als prognostischer Faktor bezogen auf den Therapierfolg nicht sicher beantwortet werden kann. Bezogen auf den Endpunkt des Rückfalls zeigen die Ergebnisse jedoch, dass bei einer Erkrankungsdauer von mehr als sechs Monaten die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall steigt.

Zeitpunkt der Erstmanifestation als prognostischer Faktor für das Therapieansprechen

Es wurden fünf Studien eingeschlossen, die die Frage zum Zeitpunkt der Erstmanifestation als prognostischen Faktor beantworten: drei von fünf Studien zeigen für den Endpunkt des Therapierfolges die folgenden Effektschätzer, alle Ergebnisse sind aber statistisch nicht signifikant: El-Zawahry 2010: HR 1,05 p=0,79; Chanprapaph 2022: HR 1,68; 95% CI 0,92–3,42; Jang 2017: OR 1,11; 95% CI 0,26–4,92 (105, 106, 108).

Zwei Studien zeigen statistisch signifikante, aber einander widersprechende Ergebnisse: In einer retrospektiven Studie von Friedland et al. 2013, die bei 24 Kindern im Alter zwischen zwei und 17 Jahren durchgeführt wurde, hatte der Faktor des Alters bei Erstmanifestation einen protektiven Charakter, das heißt bei einem Alter von unter zehn Jahren war die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges (complete response) um das 0,6fache erhöht (OR 0,62 pro Jahr; 95% CI 0,41–0,95) (107). In der retrospektiven Datenanalyse von 1030 AA-Patienten von Uchiyama et al. 2012 hatte ein Alter von <16 Jahren bei Erstmanifestation eine 3,4fach erhöhte Wahrscheinlichkeit (OR 3,45; 95% CI 1,52–7,81), dass es zu keinem

Therapieerfolg kommt. Als Endpunkt wurde in beiden Studien das vollständige Nachwachsen der Haare gemessen (109).

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

Familienanamnese (FA) einer AA für das Therapieansprechen

Keine der eingeschlossenen acht Studien liefert Belege für das Merkmal der FA als prognostischen Faktor für das Ansprechen auf die Therapie, in den Studien gemessen durch das Nachwachsen der Haare. Alle Effektschätzer sind entweder statistisch nicht signifikant oder die Effektschätzer OR oder HR liegen um den Wert 1, das heißt, es ist kein Effekt vorhanden (105-107, 111, 113-116), siehe auch [Tabelle 11](#).

Tabelle 11 Effektschätzer für Familienanamnese als prognostischer Faktor

Quelle	Effektschätzer	Bewertung
(105)	HR 0,96; 95% CI 0,41–3,56; p=0,36 outcome significant hair regrowth	kein prognostischer Faktor
(106)	HR 1,08; p=0,9 outcome excellent response	kein prognostischer Faktor
(107)	Family history: No other variables were significantly associated with complete response in the multivariate model.	kein prognostischer Faktor
(113)	age, gender, family history of AA, systemic autoimmune diseases, and atopy, personal history of atopy, and nail involvement did not affect Hair regrowth	kein prognostischer Faktor
(114)	Family history of AA OR 0,7; 95% CI 0,1-3,5; p=0,66 Outcome: complete hair regrowth, follow up: 2-3 months	kein prognostischer Faktor
(111)	Significant hair regrowth: HR 0,55; 95% CI 0,27-1.12; p=0,10 mean time to achieve endpoint of treatment: 124 d - 134 d	kein prognostischer Faktor
(115)	Family history of AA OR 3,73; 95 CI 0,7–42,8; p=0,08	kein prognostischer Faktor
(116)	Presence of a family member with AA: OR 16,3; 95% CI 2,79-95,18; p=0,002	Prognostischer Faktor für recurrence of disease, aber nicht für das Outcome response to treatment

Nagelbeteiligung als prognostischer Faktor für das Therapieansprechen

Die Metaanalyse von Lee et al. 2018 schließt für den Faktor Nagelbeteiligung zehn Studien mit 251 Patientinnen und Patienten, die mit einer Form der Kontakt-Immuntherapie (DCP oder SADBE) behandelt wurden und 353 Kontrollfälle ein. Bei einer Nagelbeteiligung ist die Wahrscheinlichkeit für ein schlechteres Nachwachsen der Haare um das Zweifache erhöht (OR 2,06; 95% CI 1,26-3,36). Die Autoren haben allerdings nicht genau definiert, was sie unter einem schlechteren Nachwachsen der Haare verstehen (110).

Drei Studien, die nach Erscheinen der Metaanalyse von Lee et al. 2018 publiziert wurden, zeigen keine eindeutigen Ergebnisse: das Ergebnis der retrospektiven Datenanalyse von Chanprapah et al. 2022 zeigt, dass die Beteiligung der Nägel der einzige unabhängige Faktor war, der die Wahrscheinlichkeit eines signifikanten Nachwachsens der Haare (cosmetically acceptable >75% regrowth), negativ beeinflusste (adjusted HR 0,04; 95% CI 0,01– 0,55 (105). Die Ergebnisse der Analyse von Muhaidat et al. 2020 zeigen zwar für die Nagelbeteiligung als prognostischen Einflussfaktor auf das Ansprechen der Therapie eine bis zu zweifach erhöhte Wahrscheinlichkeit für die eingeschlossenen Outcomes (complete hair regrowth, satisfactory hair regrowth und recurrence after 1-3 yrs), jedoch ohne statistische Signifikanz (OR 2,2; 95% CI 0,2 –23,0; OR 1,1; 95% CI 0,1-11,5; OR 2,2; 95% CI 0,2-23,0), und mit sehr breiten Konfidenzintervallen (114). Auch das Ergebnis der retrospektiven Studie von Suchonwanit et al. 2020 zeigt zum einen keine prognostischen Effekte einer Nagelbeteiligung auf das Outcome Nachwachsen der Haare (HR 1,07; 95% CI 0,25-4,63), die Werte sind jedoch auch hier statistisch nicht signifikant (111).

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

Organ-spezifische Autoimmunerkrankung/Atopie als prognostischer Faktor für das Therapieansprechen

Anamnese einer Autoimmunerkrankung

Keine der eingeschlossenen Studien zeigen Hinweise für die prognostische Bedeutung einer organ-spezifischen Autoimmunerkrankung (Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (105-107), Diabetes mellitus Typ 1 (106) oder der individuellen Anamnese einer Autoimmunerkrankung (113) für das Ansprechen auf die Therapie, in den Studien gemessen durch das Nachwachsen der Haare. Alle Effektschätzer sind statistisch nicht signifikant.

Atopie

International besteht Konsens darüber, dass eine Autoimmun- oder atopische Erkrankung in der Anamnese die Prognose der AA beeinflussen kann (78).

Die Metaanalyse von Lee et al. 2018 schließt für den Faktor Autoimmunerkrankung/Atopie zehn Studien mit 251 Patientinnen und Patienten, die mit einer Form der Kontakt-Immuntherapie (DCP oder SADBE) behandelt wurden und 353 Kontrollfälle ein (110).

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine atopische Erkrankung (Personal history of atopic dermatitis, allergic rhinitis, or asthma bronchiale) einen prognostischen Einfluss auf das Ansprechen der

Therapie hat, ist um das 1,6fache erhöht (OR 1,61; 95% CI 1,03-2,50). Endpunkt ist in der Metaanalyse ein Nachwachsen der Haare von <60% , auch als kosmetisch nicht akzeptabel bezeichnet (110).

Die aktuelleren Einzelstudien (siehe nachfolgende [Tabelle 12](#)), die nicht in der Metaanalyse von Lee et al. 2018 enthalten sind, zeigen keine prognostische Bedeutung einer Autoimmunerkrankung oder Atopie in Bezug auf das Nachwachsen der Haare (105-107, 111, 113, 114).

Tabelle 12 Effektschätzer für Organ-spezifische Autoimmunerkrankung/Atopie

Quelle	Effektschätzer	Bewertung
(105)	Autoimmune thyroid diseases HR 1,91; 95% CI 0,83–3,28) p=0,14 Atopy HR 0.68; 95% CI 0,13–5,16) p=0,62	Keine prognostischen Faktoren
(106)	History of Atopy: HR 1,07 p=0,90 History of DM: HR 0,81 p=0,84 History of thyroid disease: HR 1,56 p=0,73	keine prognostischen Faktoren
(107)	No other variables were significantly associated with complete response in the multivariate model. • Hypothyroidism • Atopic dermatitis • Atopic diathesis	keine prognostischen Faktoren
(113)	In both groups, age, gender, family history of AA, systemic autoimmune diseases, and atopy, personal history of atopy, and nail involvement did not affect Hair regrowth.	keine prognostischen Faktoren
(114)	Atopy (Yes vs No) OR 1.2; 95% CI 0,3 – 4,1; p=0,07	kein prognostischer Faktor
(111)	Atopic diseases: HR 1.80; 95% CI 0,81-3,98 p=0,15 Autoimmune thyroid diseases: HR 0.86; 95% CI 0,32-2,25 p=0,75	keine prognostischen Faktoren

3.3 Prognostische Faktoren für einen Rückfall der AA

Kazan et al. 2024 untersuchten, inwiefern die FA einer AA eine prognostische Bedeutung für den Endpunkt des Wiederauftretens der Erkrankung hat. Die Wahrscheinlichkeit war hierfür um das 16fache erhöht (OR 16,3; 95% CI 2,79-95,18). Jedoch ist das Vertrauen in den Effektschätzer eher gering, weil das 95%-Konfidenzintervall sehr breit ist (116).

Bei der Betrachtung eines Wiederauftretens der AA als Endpunkt für den Therapieerfolg zeigen die Daten von Chanprapaph et al. 2022, dass das Bestehen der Erkrankung seit mehr als sechs Monaten zu einer 4fach erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls führt (HR 4,02; 95% CI 1,52-4,66) (105). Die Daten der retrospektiven Analyse von Uchiyama et al. von 2012 zeigen, bezogen auf den Endpunkt Rückfall, eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, wenn die Erkrankung kürzer als sechs Monate andauert (OR 0,37; 95% CI 0,14-0,94), im Umkehrschluss also eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall, wenn die Erkrankung länger als sechs Monate besteht (109).

3.4 Weitere Faktoren und ihre prognostische Bedeutung

Für die Erkrankungen wie Myasthenia gravis, perniziöse Anämie, Zöliakie, Nahrungsmittelallergie, allergische Kontaktdermatitis, Vitamin D-Mangel, virale Erkrankung sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft als prognostische Faktoren für AA-Therapieansprechen konnten keine Studien mit den festgelegten Einschlusskriterien gefunden werden. Keine Studie mit den festgelegten Einschlusskriterien untersuchte Angst und Depression als prognostische Faktoren bei AA.

Die folgenden Tabellen 13 und 14 fassen die Bedeutung von individuellen Merkmalen hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung zusammen, dabei liegen für einige Faktoren Studienergebnisse vor, für andere liegt nur eine Expertenmeinung vor.

Tabelle 13 Bedeutung als prognostischer Faktor

Endpunkt	Prognostischer Faktor	Studienergebnisse/Expertenmeinung
Progressiver Verlauf	positive Eigenanamnese für Autoimmunerkrankungen	Expertenmeinung
	positive Eigenanamnese für Atopie	Expertenmeinung
	Dauer der Erkrankung über fünf Jahre	Expertenmeinung
	Ophiasis-Typ	Expertenmeinung
	Nagelbeteiligung	Expertenmeinung
	Verlust der Wimpern und der restlichen Körperbehaarung	Expertenmeinung
Ansprechen der Therapie	Alter bei Erstmanifestation	Expertenmeinung
	Autoimmun- oder atopische Erkrankung in der Anamnese	Studienergebnisse (105-107), (110, 111), (113), (114)
	Nagelbeteiligung*	Studienergebnisse (110)
Rückfall	Familienanamnese einer AA	Studienergebnisse (116)
	Erkrankungsdauer > 6 Monate	Studienergebnisse (105), (109)
*Nagelbeteiligung: widersprüchliche Ergebnisse, daher in Tab. 14 und Tab. 15 aufgeführt		

Tabelle 14 Keine Bedeutung als prognostischer Faktor

Endpunkt	Prognostischer Faktor	Studienergebnisse/Expertenmeinung
Ansprechen der Therapie	Eisenmangel	Expertenmeinung
	Impfung	Expertenmeinung
	Hypothyroidismus (Kinder)	Studienergebnisse (107)
	Atopische Dermatitis (Kinder)	Studienergebnisse (107)
	Atopische Diathese (Kinder)	Studienergebnisse (107)
	Erkrankungsdauer > 1 Jahr	Studienergebnisse (110)
	Nagelbeteiligung*	Studienergebnisse (105) (114) (111)
	Zeitpunkt der Erstmanifestation	Studienergebnisse (106) (105) (108)
	Familienanamnese einer AA	Studienergebnisse (105-107) (111) (113) (114) (115) (116)
Progressiver Verlauf	positive Familienanamnese für eine organspezifische Autoimmun- oder atopische Erkrankung	Expertenmeinung
	Einleitung einer Therapie der AA in den ersten sechs Monaten	Expertenmeinung
*Nagelbeteiligung: widersprüchliche Ergebnisse, daher in Tab. 13 und Tab. 14 aufgeführt		

4. Lebensqualität zum Zeitpunkt der Diagnose

Die Auswirkungen von Haarausfall können für jeden einzelnen Betroffenen weit über rein kosmetische Belange hinausgehen (117), was häufig psychologische und psychosoziale Folgen haben kann. Dazu gehören ein vermindertes Gefühl der persönlichen Attraktivität, ein geringeres Selbstvertrauen und Selbstwertgefühl sowie negative Auswirkungen auf soziale Interaktionen (118). Die Analyse der Lebensqualität von Menschen mit AA zeigt, wie sie ihre körperliche, geistige und soziale Gesundheit im Zusammenhang mit ihrer Krankheit wahrnehmen (119). Der chronische oder häufig schubweise Verlauf der AA trägt dabei erheblich zur Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten bei.

Zur Erfassung der Lebensqualität stehen diverse Instrumente zur Verfügung, von generischen Instrumenten bis hin zu dermatologisch spezifischen Instrumenten wie der Dermatology Quality of Life Index (DLQI) (120). Die Gesamtwerte des DLQI können wie folgt interpretiert werden: 0-1 = keine Auswirkung auf das Leben des Patientinnen und Patienten, 2-5 = geringe Auswirkung, 6-10 = moderate Auswirkung, 11-20 = sehr große Auswirkung, 21-30 extrem große Auswirkung auf das Leben des Patientinnen und Patienten (120).

In einer Metaanalyse wurden aus 14 Studien Daten des DLQI-Scores von 3978 Erwachsenen mit einer AA und einem durchschnittlichen Alter von 23 bis 51 Jahren zusammengeführt. Der gepoolte Wert des DLQI lag bei 6,67 (95% CI 5,54–7,81). Dieser Wert wird als moderate Beeinträchtigung der Lebensqualität gewertet. Die Autoren der Metaanalyse stellten bei den eingeschlossenen Studien eine hohe Heterogenität in den Ergebnissen fest, die durchschnittlichen DLQI-Werte reichten von 2,1 (95% CI 1,91–2,29) bis 10,6 (95% CI 9,53–11,85). Die Metaanalyse lässt offen, inwiefern der Schweregrad der AA, die Art der Therapie oder die Dauer der Erkrankung die Lebensqualität beeinflussten (121).

Daten einer amerikanischen Querschnittstudie zeigten jedoch Zusammenhänge mit dem Schweregrad der AA, dem Verlust der Augenbrauen und der Lebensqualität auf. In der Studie wurden Daten von 259 Patientinnen und Patienten analysiert, die eine leichte Form der AA hatten (durchschnittlicher SALT-Score 12,8). Als Instrument zur Messung der Lebensqualität wurde der Skindex 16-Fragebogen genutzt. Es zeigte sich eine durchschnittliche Lebensqualität von 37,1 (SD 23,6) Punkten bei einem möglichen Maximalwert von 100 Punkten, ein höherer Wert bedeutet eine höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Autoren berechneten per Regressionsanalyse zusätzlich Faktoren, die eine Beeinträchtigung in der Lebensqualität vorhersagen. Das Ergebnis zeigte, dass der Schweregrad der AA, eine Augenirritation und der Verlust der Augenbrauen eine höhere Beeinträchtigung in der Lebensqualität vorhersagten (moderate severity: 12,9; 95% CI 6,1–19,6); severe severity: 14,9; 95% CI 6,7–23,2; Eye irritation: 37,0; 95% CI 7,1–66,9; Eyebrow hair loss: 6,8; 95% CI –0,5–14,0, wobei das Ergebnis für den Faktor der Augenirritation mit großer Unsicherheit verbunden ist, nur zwei Patientinnen und Patienten in der Studie haben eine Augenirritation angegeben. Die Dauer der Erkrankung hatte keinen prädiktiven Wert (0,8; 95% CI 0,3–1,3), und bei Männern zeigte sich, dass sie eher eine höhere Lebensqualität hatten im Vergleich zu Frauen (–10,7; 95% CI –16,0 to –5,4) (122).

5. Therapie

5.1 Watch-and-Wait

Das abwartende Vorgehen (watch-and-wait) bei AA ist eine konservative Behandlungsstrategie, bei der die Behandler und die Betroffenen in gegenseitigem Einvernehmen und nach Erläuterung der verschiedenen Behandlungsansätze, die Krankheit und ihren Verlauf eher beobachten als sofort zu behandeln. Die Rationale für diese Strategie liegt in der Tatsache, dass es bei Alopecia areata in den ersten sechs Monaten auch ohne Therapie zu einem spontanen Nachwachsen kommen kann (123), und dass bei bis zur Hälfte der Patientinnen und Patienten mit umschriebenem Haarausfall das Haar innerhalb eines Jahres auf natürliche Weise nachwächst (123). Diese Vorgehensweise wird daher häufig gewählt, v.a. bei Kindern unter zehn Jahren, in Fällen, bei denen die Krankheit erst vor kurzem aufgetreten ist (weniger als sechs bis zwölf Monate), und bei Patientinnen und Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsansätzen eher zurückhaltend sind. Dieser Ansatz kann zwar dazu beitragen, unerwünschte Wirkungen von Behandlung zu vermeiden, und kann kostensparend sein, ist aber nicht für alle Betroffenen geeignet. Patientinnen und Patienten, die einen starken Haarausfall oder ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung zeigen, wünschen in der Regel ein aktives Handeln, um den Haarausfall zu stoppen. Dieser Ansatz kann daher als Option bei der Therapieentscheidung mit angeboten werden, erfordert allerdings eine ausführliche Beratung der Patienten.

Eine Entscheidung für oder gegen ein Behandlungsangebot kann nur individuell nach ausführlicher Beratung der/des Betroffenen und ggfs. seiner Angehörigen getroffen werden, wobei Faktoren wie Alter und allgemeiner Gesundheitszustand, Ausprägung der Erkrankung, Erstmanifestation oder Rezidive, psychologisches Wohlbefinden und persönlichen Präferenzen zu berücksichtigen sind. In der Mehrzahl der Fälle wünschen die Betroffenen einen Behandlungsversuch in den ersten sechs Monaten v.a. bei Erstmanifestation.

Die Entscheidung darüber, wie lange die abwartende Vorgehensweise fortgesetzt wird, kann auch nur individuell getroffen werden, wobei Faktoren wie Alter, Stabilität des Haarzustands, das psychische Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten und die Patientenwünsche berücksichtigt wird. Bisher gibt es keine longitudinalen Studien, die die Auswirkung dieser watch-and-wait Strategie und deren Bedeutung für den weiteren Verlauf der Erkrankung untersucht haben.

5.2 Topische Therapie

Einführung

Die verschiedenen Wirkstoffe, die in den topischen Applikationsformen in der Therapie der AA zum Einsatz kommen, sind in der Regel zur Behandlung der AA in Deutschland nicht zugelassen, können jedoch im Off-Label-use verwendet werden. Auf den Off-Label-use wird in den Empfehlungen jeweils hingewiesen. Im Hintergrundtext wird er aber nicht nochmals extra erwähnt. Laut Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 34 Ausgeschlossene Arznei-, Heil- und Hilfsmittel sind alle Medikamente, die „zur Verbesserung des Haarwuchses dienen“, von dieser Regelung betroffen, das heißt, dass keine Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen für diese Medikamente in der Therapie der AA erfolgt (124). Für eine Übernahme der Kosten bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen kann versucht werden, individuelle Anträge auf Kostenerstattung bei den Krankenversicherungen zu stellen. Aufgrund der oben genannten Gesetzeslage wird die überwiegende Mehrheit der individuellen Anträge auf Kostenerstattung von den Krankenversicherungen jedoch abgelehnt.

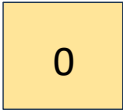
Topische Kortikosteroide

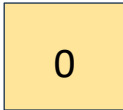
	<u>Allgemeine Therapiegrundsätze zu Kortikosteroiden</u>	Empfehlungsstärke
E1	Zur topischen Therapie der AA im Bereich der Kopfhaut mit Kortikosteroiden sollen bei Jugendlichen und Erwachsenen bevorzugt Substanzen der Wirkstoffklassen III-IV (nach Niedner) mit einem hohen therapeutischen Index angewandt werden.	
E2	Zur topischen Therapie der AA im Bereich der Kopfhaut mit Kortikosteroiden sollen bei Kindern bevorzugt Substanzen der Wirkstoffklassen II-III (nach Niedner) mit einem hohen therapeutischen Index angewandt werden.	
E3	Zur intraläsionalen Therapie der AA im Bereich der Kopfhaut mit Kortikosteroiden sollen 2,5–10 mg/ml Triamcinolon Acetonid (0,1ml/cm ² , max. 100cm ² , streng intrakutan) angewandt werden.	
E4	Bei fehlendem Ansprechen sollte eine Behandlung mit topischen oder intraläsionalen Kortikosteroiden eine Behandlungsdauer von 3 Monaten nicht überschreiten.	
E5	Bei Therapieansprechen auf topische oder intraläsionale Kortikosteroide sollte diese Therapie individualisiert mit einer maximalen Anwendungsdauer von 12 Monaten fortgeführt werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

Anmerkung: die Empfehlungen zu topischen Kortikosteroiden beziehen sich auf die Applikation auf der Kopfhaut. [Empfehlungen zu spezifischen Lokalisationen](#) sind auf S. 118 beschrieben.

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E34	Die topische Applikation von Kortikosteroiden soll Kindern mit einer milden oder moderaten Form der AA und Jugendlichen und Erwachsenen mit einer milden, moderaten oder schweren Form der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (125), (126), (127), (128), (129), (130), (131), (132), (133), (134), (135), (136)	
	LoE: Level 2*, Level 2	
	Level 2*: von Level 1 auf Level 2 herab gestufte systematische Übersichtsarbeit, Metaanalyse, wenn dort nur Beobachtungsstudien eingeschlossen waren (siehe Oxford 2011 LoE-Schema)	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E35	Die topische Applikation von Kortikosteroiden sollte Kindern mit einer schweren Form der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (125)	
	LoE: Level 2*	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E36	Die topische Applikation von Kortikosteroiden kann Kindern mit einer sehr schweren Form der AA mit Nagelbeteiligung und/oder Körperhaarverlust im Off-Label-use angeboten werden.	
	Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (125)	
	LoE: Level 2*	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E37	Die topische Applikation von Kortikosteroiden kann Jugendlichen und Erwachsenen mit einer sehr schweren Form der AA mit Nagelbeteiligung und/oder Körperhaarverlust im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Topische Kortikosteroide entfalten ihre Wirkung über verschiedene Mechanismen, darunter entzündungshemmende, antimitotische und immunsuppressive Effekte (137). Die entzündungshemmende Wirkung wird durch Vasokonstriktion, Hemmung der Phospholipase A2 und direkte Hemmung von DNA und entzündlichen Transkriptionsfaktoren erreicht, wodurch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren in das betroffene Gebiet verringert wird (138). Die immunsuppressiven Wirkungen umfassen die Hemmung humoraler Faktoren bei der Entzündungsreaktion und die Unterdrückung der Reifung, Differenzierung und Proliferation von Immunzellen (139).

Topische Kortikosteroide sind Therapie erster Wahl bei der Behandlung von AA sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen (20, 79).

Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von topischen Kortikosteroiden zur Behandlung von AA liegt aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit Kindern und/oder Erwachsenen vor, insbesondere für Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Therapie einen leichten bis mittleren Schweregrad der Erkrankung aufweisen (125-136). Eine Studie hat auch Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Form der AA (auch AT) eingeschlossen (126).

Laut einer internationalen Expertengruppe können topische Kortikosteroide als Erstbehandlung (allein oder in Kombination) zur Behandlung von AA auf der Kopfhaut, in den Augenbrauen oder im Bart verschrieben werden. Bei AA der Kopfhaut wird ein starkes topisches Kortikosteroid täglich für mindestens sechs bis zwölf Wochen und höchstens drei bis sechs Monate angewendet. Ultrapotente (Klasse IV) topische Kortikosteroide induzieren mit größerer Wahrscheinlichkeit ein Nachwachsen als potente (Klasse II und III) topische Kortikosteroide. Topische Kortikosteroide sind unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung bei Kindern bis zu zwölf Jahren die Behandlung der ersten Wahl. Ein vollständiges Nachwachsen (und nicht das erste Anzeichen eines Nachwachsens oder ein Wachstum von 50 % oder mehr) gilt als klinische Indikation für das Absetzen topischer Kortikosteroide (20).

Mehrere Studien haben die Überlegenheit von topischen Kortikosteroiden bei der Förderung des Haarwachstums im Vergleich zu Placebo und anderen aktiven Behandlungen (Calcineurin-Inhibitoren, Minoxidil oder Anthralin) gezeigt (126, 128, 130, 132, 133, 136).

Die erfolgreiche Anwendung topischer Kortikosteroide hängt von der Wahl des geeigneten Vehikels, der Wirkstärke und der Häufigkeit der Anwendung ab (137). Die Wahl des Vehikels richtet sich nach der betroffenen Region (zum Beispiel Gesicht, noch teilbehaarte Kopfhaut). Es stehen Salben, Cremes, Lotionen, Gele und Schäume zur Verfügung. Topisch angewandte Glukokortikoide werden in Deutschland nach Niedner vereinfacht in vier Wirkstärkeklassen eingeordnet: wobei Klasse I die schwachen (zum Beispiel Hydrocortison) und Klasse IV die sehr starken (Clobetasolpropionat) Kortikosteroide sind (140).

Dosierung

Für die Auswahl eines geeigneten topischen Kortikosteroids (TCS) sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen. Neben der Wirkstärke spielt auch die Darreichungsform, das Alter der Patientinnen und Patienten und die Ausprägung der AA eine wichtige Rolle. Bei der

Behandlung von Kindern werden vorzugsweise mittelstark wirksame (zum Beispiel Klasse II, Methylprednisolonaceponat), aber auch stark wirksame (zum Beispiel Klasse III, Mometasonfuroat 0,1%, Betamethason 0,1%) TCS eingesetzt, die über einen begrenzten Zeitraum angewendet werden. Für Jugendliche und Erwachsene können unter fachärztlicher Beobachtung auch höher potente TCS, stark oder sehr stark wirksame TCS-Präparate, in Betracht gezogen werden. Insbesondere zeigten zum Beispiel Mometasonfuroat 0,1%, Betamethason 0,1%, und Clobetasolpropionat 0,05% (Salbe, Schaum und Lotion) im Vergleich zu Placebo und anderen topischen Behandlungen eine überlegene Wirksamkeit (31). Darüber hinaus war der Betamethason-Valerat-Schaum 0,1% in der Wirksamkeit der Betamethason-Dipropionat-Lotion 0,05% überlegen (127).

Die optimale Dauer der topischen Kortikosteroid Therapie bei AA kann je nach Schweregrad der Erkrankung, Alter der Patientinnen und Patienten und dessen Ansprechen auf die Behandlung variieren. In den eingeschlossenen klinischen Studien wurden die jeweiligen Behandlungsregime zweimal täglich entweder zwölf Wochen lang oder 24 Wochen lang durchgeführt und evaluiert (126-134, 136). Eine Studie untersuchte zwei Therapie-Zyklen von je sechs Wochen Therapie, dann sechs Wochen Pause für insgesamt 24 Wochen bei zweimaliger Anwendung pro Tag (135).

Bei der Festlegung der Behandlungsdauer ist es wichtig, die Dauer des Haarwachstumszyklus zu berücksichtigen und entsprechend langfristig die Therapiedauer zu planen. Die Patientinnen und Patienten müssen entsprechend ausdauernd behandelt und beobachtet werden und die Dauer der Behandlung ist je nach individuellem Ansprechen und dem Auftreten von eventuellen Nebenwirkungen anzupassen.

Monitoring

Eine sorgfältige Überwachung der Kopfhaut mittels klinischer Inspektion und dermatoskopischer Untersuchung auf mögliche unerwünschte Ereignisse ist bei einer Langzeittherapie mit hochpotenten TCS unerlässlich. Der Therapieerfolg wird mithilfe des SALT-Scores und Durchführung des Zupftestes überwacht. Bei gutem Ansprechen kann im Verlauf eine schrittweise Reduktion der Anwendungsfrequenz oder der Stärke des Kortikosteroids erfolgen. Bei Ausbleiben des gewünschten Behandlungsergebnisses ist ein Absetzen der TCS-Therapie in Betracht zu ziehen, um Kortikosteroid-bedingte Nebenwirkungen zu vermeiden.

Sicherheit

Die häufigsten Nebenwirkungen von TCS sind lokal und umfassen Hautatrophie (128, 130, 135), Teleangiektasien (131) und Follikulitis (126, 128, 131, 133) oder akneiforme Eruptionen (141). Eine Hautatrophie ist die häufigste Nebenwirkung, die auf die antimitotische Wirkung der TCS zurückzuführen ist (142), wobei Mometasonfuroat als Alternative zu Betamethason ein wesentlich geringeres Hautatrophie-Risiko hat (142). Follikulitis oder akneiforme Eruptionen können aufgrund des Abbaus des Follikelepithels und eines Anstiegs der Konzentration freier Fettsäuren auf der Hautoberfläche auftreten, was das Bakterienwachstum und die Komedogenese fördert (142). In den Studien wurden keine

schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, und die meisten Patientinnen und Patienten berichteten keine Nebenwirkungen.

Kombination mit anderen Therapien

Die Kombination von Clobetasol-Lotion 0,05% mit Calcipotriol-Lotion 0,005% zeigte bei limitierter AA (medianer SALT-Score ca. 10%) eine überlegene Wirksamkeit gegenüber der Monotherapie mit Clobetasol-Lotion, was sich in einer stärkeren Verbesserung des SALT-Scores widerspiegelte (134).

Besondere Hinweise

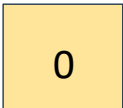
Wenn eine Behandlung mit TCS während Schwangerschaft und Stillzeit von einer Patientin ausdrücklich gewünscht wird, empfiehlt es sich, bevorzugt gering- bis mittelpotente TCS (Klasse II-III) einzusetzen, sofern dies im Hinblick auf das Krankheitsbild vertretbar ist (143).

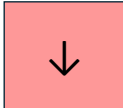
In der Studie von Lenane et al. 2014 wurden Kinder/Jugendliche im Alter von 2-16 Jahren mit AA 24 Wochen lang mit Clobetasolpropionat 0,05 % Creme behandelt, was zu einer signifikant größeren Reduktion der alopezischen Kopfhautareale und einem verbesserten Nachwachsen der Haare im Vergleich zu Hydrocortison 1% Creme führte (135). Das Behandlungsregime hatte zwei Zyklen von je sechs Wochen Therapie, dann sechs Wochen Pause für insgesamt 24 Wochen bei zweimaliger Anwendung pro Tag (135). Keiner der Teilnehmenden klagte über ein Brennen oder Stechen bei der Anwendung der Creme. Bei Teilnehmenden mit ausgedehnter AA, die mit Clobetasol behandelt wurden, kam es zu einer Atrophie der Kopfhaut, die sich jedoch nach sechs Wochen ohne Behandlung vollständig zurückbildete (135).

Intraläsionale Kortikosteroide

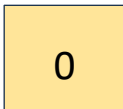
Anmerkung: die Empfehlungen zu intraläsionalen Kortikosteroiden beziehen sich auf die Applikation an der Kopfhaut. [Empfehlungen zu spezifischen Lokalisationen](#) werden auf S. 118 beschrieben.

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E38	Die intraläsionale Applikation von Kortikosteroiden sollte Kindern mit allen Formen der AA und Jugendlichen mit einer milden Form der AA nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (125), (144)	
	LoE: Level 2*, Level 4	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E39	Die intraläsionale Applikation von Kortikosteroiden kann Jugendlichen mit einer moderaten oder schweren Form der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (145)	
	LoE: Level 2	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E40	Die intraläsionale Applikation von Kortikosteroiden sollte Jugendlichen und Erwachsenen mit einer sehr schweren Form der AA nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E41	Die intraläsionale Applikation von Kortikosteroiden sollte Erwachsenen mit einer milden oder moderaten Form der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (145), (146), (147), (148), (149), (150), (151)	
	LoE: Level 2	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E42	Die intraläsionale Applikation von Kortikosteroiden kann Erwachsenen mit einer schweren Form der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Intraläsionale Kortikosteroide (ILC) sind eine weitere Behandlungsoption für AA, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit umschriebenen Läsionen. Die Wirkmechanismen von topischen und intraläsionalen Kortikosteroiden sind zwar identisch, aber die intraläsionale Verabreichung bietet einige entscheidende Vorteile. Durch die direkte Injektion in das betroffene Gewebe wird die Hautbarriere umgangen und der Wirkstoff gezielt intracutan eingebracht, der entzündungshemmend und immunsuppressiv wirkt. Im Vergleich zur topischen Anwendung ermöglicht die intraläsionale Gabe auch eine deutlich bessere Penetration des Wirkstoffs in tiefere Hautschichten und die darunter liegenden Strukturen, während systemische Nebenwirkungen, wie sie bei einer oralen oder parenteralen Therapie auftreten können, vermindert werden (152).

Rudnicka und Kollegen bewerten in ihrer durchgeführten Delphi-Runde die ILC alleine oder als Kombinationstherapie mit topischer lokaler Kortikoidbehandlung als Erstlinienbehandlung für Erwachsene mit einer milden bis moderaten aktiven Form der AA (79).

Laut einer weiteren internationalen Expertengruppe kann eine einzelne Stelle der AA auf der Kopfhaut zunächst mit 2,5 bis 5 mg/ml Triamcinolonacetonid (TA) behandelt werden und sollte nicht mehr als 10 mg/ml betragen. In der Nähe des vorderen Haaransatzes ist wegen des erhöhten Atrophierisikos Vorsicht geboten. Etwa 0,1 ml ILC in der oben genannten Dosierung wird im Abstand von 1 cm in die Dermis und/oder Subcutis injiziert. Geeignete Stellen sind Bereiche mit Krankheitsaktivität (zum Beispiel Ausrufezeichenhaare, positiver Haarzug, schwarze Punkte) oder mit depigmentierter Vellusbehaarung, die gesamte Stelle oder die behaarte Kopfhaut am Rande einer betroffenen Stelle. ILC-Injektionen sind wirksamer als ultrapotente/potente topische Steroide, um ein Nachwachsen und eine dauerhaftere Remission herbeizuführen (79). Als unerwünschte Nebenwirkung kann eine subdermale/dermale Atrophie auftreten, von der erwartet wird, dass sie sich über acht bis 16 Wochen oder länger, jedoch nicht weniger als in vier Wochen, zurückbildet (20).

Der Cochrane Review von Mateos-Haro 2023 zeigt beim Vergleich von ILC mit einer Placebo-Behandlung ein relatives Risiko (RR) von RR 13,84, (95% CI 0,87-219,76) bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von >75%. Jedoch ist der Effekt statistisch nicht signifikant und das Konfidenzintervall ist extrem weit, sodass keine sichere Aussage zur Wirksamkeit möglich ist (153).

In weiteren RCTs, die ILC mit einer anderen Therapieoption verglichen, konnte gezeigt werden, dass ILC, insbesondere mit TA und Betamethasonacetat, bei der Behandlung von AA anderen Therapien teilweise überlegen sind, teilweise aber auch keinen Behandlungsvorteil zeigt. Im Vergleich zur Eigenbluttherapie (Platelet Rich Plasma-Therapie) sind die Ergebnisse, inwiefern ILC der PRP-Therapie überlegen ist, widersprüchlich (148, 154). Im Vergleich von ILC mit der intraläsionalen Candida-Antigen-Injektionstherapie ist die ILC dieser alternativen Candida-Immuntherapie überlegen (145), ebenso der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren (128, 130, 132, 133) oder auch der Kryotherapie (150). Der Vergleich mit intraläsionalem Methotrexat (MTX) zeigt eine ähnliche Wirksamkeit wie die ILC-Therapie, in der Studie sind aber die Baseline-SALT-Werte so niedrig, dass die klinische Bedeutung fraglich ist (152). Auch

ein Vergleich der ILC mit einer topischen Lichttherapie (PUVA Therapie) zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit (146).

Dosierung

Die optimale Konzentration und Dosierung von ILC kann je nach Präparat und Schweregrad der AA variieren. In den untersuchten Studien wurden hauptsächlich TA und Betamethasonacetat in verschiedenen Konzentrationen verwendet. Alle Autoren weisen auf die Menge des angewendeten TA von multiplen 0,05-0,1 ml Injektionen in jeweils 1 cm Abstand hin. Darüber hinaus sollte pro Behandlungstermin nicht mehr als 100 cm² Fläche Kopfhaut behandelt werden, weil sonst die Möglichkeit einer systemischen Wirkung des Kortikosteroids besteht.

Für TA wurden Konzentrationen von 2,5 mg/ml bis 10 mg/ml eingesetzt, wobei höhere Konzentrationen mit besseren Ergebnissen in Bezug auf das Haarwachstum verbunden waren (149, 151). Betamethasonacetat wurde in Konzentrationen von 0,375 mg/ml bis 5 mg/ml untersucht, wobei ebenfalls höhere Konzentrationen einen stärkeren Effekt zeigten (151, 155).

Bei der Dosierungsentscheidung ist zu bedenken, dass die unerwünschten Ereignisse dosisabhängig sind (149). In den oben genannten Studien erfolgten die Injektionen in 4-6-wöchigen Abständen über einen Zeitraum von 12-24 Wochen.

Sicherheit

ILC werden im Allgemeinen gut vertragen, jedoch können lokale Nebenwirkungen wie Schmerzen an der Injektionsstelle, Hautirritationen, Atrophie und Teleangiektasien auftreten. In den eingeschlossenen Studien traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf.

Häufige Nebenwirkungen waren Schmerzen und Brennen während der Injektion, Erythem und Follikulitis (147, 154). Diese Reaktionen waren meist vorübergehend und erforderten keine spezielle Behandlung.

Das Risiko einer Atrophie und Teleangiektasien stieg mit höheren Konzentrationen und längerer Behandlungsdauer (149). Daher wird die niedrigste wirksame Konzentration verwendet und die Behandlung wird nicht unnötig verlängert.

Die kraniofaziale Region, insbesondere die Glabella, die Augenbraue, der temporale und infraorbitale Bereich, die Nasolabialfalte und die Nase, gelten aufgrund der vorhandenen Gefäßanastomosen im arteriellen System des Gesichts als Hochrisikobereich für Injektionen (156). Obwohl selten, wurde in Fallberichten ein embolischer Verschluss von Netzhaut- und Aderhautkapillaren nach subkutanen TA-Injektionen in diesen Bereichen beschrieben (157-160).

Subkutane Injektionen können im Vergleich zu tieferen Injektionen aufgrund der oberflächlichen Lage der Arteria temporalis ein größeres Risiko darstellen. Um das Risiko einer intraarteriellen Injektion zu minimieren, wird bei der Verabreichung von Injektionen in diesen Gefahrenzonen eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und Aspiration vor der Injektion dringend empfohlen (157). Injektionen sind immer intrakutan und niemals tiefer als subcutan zu verabreichen.

Die Zufriedenheit der Studienteilnehmer war vom Nachwachsen der Haare abhängig und weniger von den unerwünschten Ereignissen, die meistens nur während der Therapie auftraten und anschließend verschwanden.

Monitoring

Während der Behandlung mit ILC, wird einerseits der Therapieerfolg beurteilt und andererseits auf mögliche Nebenwirkungen geachtet. Die Beurteilung des Haarwachstums kann klinisch, dermatoskopisch und mithilfe vom SALT-Score und Zupftest erfolgen.

Bei gutem Ansprechen werden die Injektionen über weitere Zyklen fortgeführt. Bei unzureichender Wirksamkeit oder dem Auftreten von Nebenwirkungen wird die Behandlung angepasst oder beendet.

Kombination mit anderen Therapien

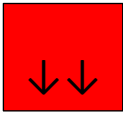
Die Kombination von ILC mit anderen Behandlungen kann den Therapieerfolg verbessern. Eine Studie zeigte, dass die Kombination von ILC mit einer Carboxy-Therapie zu einer stärkeren Verbesserung des SALT-Scores führte als die jeweiligen Monotherapien (147).

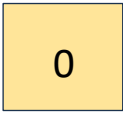
Auch die Kombination von ILC mit dem Nahrungsergänzungsmittel QR678 Neo® führte zu besseren Ergebnissen in Bezug auf den SALT-Score und die Patientinnen und Patientenzufriedenheit im Vergleich zur alleinigen ILC-Therapie (161).

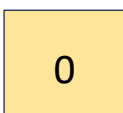
Besondere Hinweise

Bei der Behandlung von Kindern mit AA werden ILC aufgrund der Schmerzhaftigkeit bei der Injektion zurückhaltend eingesetzt. Eine klinische Studie mit ILC bei 280 Kindern zeigt eine Ansprechrate von 75% ohne schwerwiegende Nebenwirkungen, jedoch brachen 11 % (n=32/280) der Patientinnen und Patienten die Therapie wegen Schmerzen, fehlendem Ansprechen oder Fortschreiten der Krankheit ab (144).

Topische Immuntherapie

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E43	Die Kontakt-Immunotherapie (DCP/SADBE) soll Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit einer milden Form der AA nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E44	Die Kontakt-Immunotherapie (DCP/SADBE) kann bei Kindern mit einer moderaten, schweren oder sehr schweren chronischen Form der AA als individueller Heilversuch im Off-Label-use erwogen werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (162), (163), (125), (110), (164), (153), (165), (166), (167)	
	LoE: Level 2*, Level 2	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E45	Die Kontakt-Immunotherapie (DCP/SADBE) kann Jugendlichen und Erwachsenen mit einer moderaten, schweren oder sehr schweren Form der AA als individueller Heilversuch im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (162), (163), (125), (110), (164), (153), (165), (166), (167)	
	LoE: Level 2*, Level 2	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Die topische Immuntherapie, insbesondere mit Diphenylcyclopropenon (DCP) und Quadratsäure-Dibutylester (Squaric acid dibutylester (SADBE)), ist eine Behandlungsoption für AA, vor allem bei Patientinnen und Patienten mit schweren ($SALT \geq 50$) und sehr schweren Formen ($SALT \geq 75$ oder AU) mit sehr unterschiedlich berichteten Ergebnissen (168).

Sowohl DCP als auch SADBE weisen ähnliche Wirkmechanismen auf, sind beide keine zugelassenen Therapien nach dem AMG und werden als individuelle Heilversuche in der Regel nur in spezialisierten Zentren durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung mit Erläuterung von Wirkung, Nebenwirkung und Wirksamkeit erfolgt vor Beginn einer Behandlung.

DPC und SADBE sind Kontaktsensibilisatoren, die eine allergische Reaktion der Haut verursachen (169, 170). Das Immunsystem erkennt den Kontaktsensibilisator als Fremdstoff und löst bei erneuter Exposition eine Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV) aus. Der genaue Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, aber es wird vermutet, dass die durch DCP verursachte Entzündung die Zielrichtung des Immunsystems ändert und so den Autoimmunangriff auf die Haarfollikel verringert. Zusammenfassend lassen sich zwei mögliche Mechanismen der topischen Immuntherapie bei der Behandlung von AA aufzeigen:

der erste beinhaltet eine Antigenkonkurrenz, die das Ziel der T-Zellen von den Haarfollikeln auf die Epidermis verlagert. Der zweite beinhaltet eine Veränderung der Zytokine, die zu einem Anstieg der T-regulierenden Lymphozyten und damit zu einem Rückgang der follikulären Immunreaktion führt (171).

International konsentiert wurde, dass auch Kindern mit AA vom Ophiasis-Typ/AT/AU eine Kontaktimmuntherapie angeboten wird, bevor eine systemische Therapie in Erwägung gezogen wird. Die klinische Indikation für die Beendigung der topischen Immuntherapie ist ein vollständiges Nachwachsen, nicht das erste Anzeichen eines erneuten Wachstums (20).

In einer internationalen Delphi-Runde stimmten die Expertinnen und Experten überein, dass die topische Immuntherapie bei Jugendlichen und Erwachsenen mit AA in der chronischen Phase, die nicht auf eine topische Kortikosteroidbehandlungen ansprechen, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung die Behandlung der ersten Wahl ist (79).

Der Cochrane-Review von Mateos-Haro et al. 2023 zeigte beim Vergleich der topischen Immuntherapie mit Placebo, aber auch beim Vergleich zu topischem Minoxidil, und auch als Kombinationstherapie (DCP + topisches Minoxidil versus DCP) einen Vorteil für die Immuntherapie bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von >75%, jedoch waren alle Effektschätzer statistisch nicht signifikant (RR 1,16; 95% CI 0,79-1,71, RR 1,16; 95% CI 0,79-1,71, RR 0,67; 95% CI 0,13-3,44), sodass dies die Beurteilung der Wirksamkeit deutlich einschränkt (153).

Die Metaanalyse von Lee et al. 2018, welche 31 Beobachtungsstudien zur DCP-Therapie und 15 Studien zur SADBE-Therapie mit insgesamt 2.227 Patientinnen und Patienten mit AA einschloss, zeigte eine moderate Wirksamkeit der topischen Immuntherapie. Insgesamt wurde bei 65,5% der Patientinnen und Patienten ein Nachwachsen der Haare beobachtet, wobei 32,3% ein komplettes Nachwachsen erreichten. Die SADBE-Therapie scheint im Vergleich zur DCP-Therapie etwas wirksamer zu sein, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit AT oder AU, bei denen 35% in der SADBE-Gruppe im Vergleich zu 22% in der DCP-Gruppe ein komplettes Nachwachsen der Haare zeigten. Jedoch erlebten 48,5% der Patientinnen und Patienten aus beiden Therapieformen ein Wiederkehren der AA, wobei eine Erhaltungstherapie das Rezidivrisiko senken konnte (38% mit Erhaltungstherapie versus 49% ohne Erhaltungstherapie) (110). In den Studien, die die DCP- oder SADBE-Therapie testen, wurden überwiegend Patientinnen und Patienten ab einer moderaten Form und höher eingeschlossen, nur ein RCT schloss auch Patientinnen und Patienten mit einer milden Form der AA ein (165).

Dosierung

Die Dosierung und Anwendungsfrequenz der topischen Immuntherapie variiert je nach Präparat und Studienprotokoll. Typischerweise wird DCP in einer Konzentration von 0,001% bis 2% angewendet, während SADBE in einer Konzentration von 0,0001% bis 2% verwendet wird.

Zur Sensibilisierung kann die 2%ige Lösung auf einem umschriebene Hautareal von ca. 1 cm² aufgespritzt werden. Zwei bis drei Wochen später wird DCP oder SADBE in allmählich ansteigenden Konzentrationen über mehrere Wochen auf die Kopfhaut im Sinne eines

Challenge aufgetragen, was darauf abzielt, eine allergische Kontaktdermatitis in dem behandelten Bereich auszulösen (172). Wenn die Fläche der betroffenen Kopfhaut es zulässt, kann ein gleichzeitiger Multikonzentrations-Patch-Test die mittlere Dauer bis zur ersten klinischen Verbesserung verkürzen (165). Die Konzentration, die diese Dermatitis-Reaktion hervorruft, wird als Erhaltungskonzentration für die nachfolgenden Behandlungen verwendet. Die Erhaltungskonzentration der Lösung variiert also je nach Patient*in.

Die Behandlung erfolgte meist wöchentlich oder zwei-wöchentlich über einen Zeitraum von mehreren Monaten. Lee et al. 2018 schlagen in ihrer Metaanalyse vor, dass nach sechs Monaten ohne Nachwachsen der Haare über eine alternative Therapie nachgedacht werden kann (110). Zur Aufrechterhaltung des Haarwachstums kann eine kontinuierliche Erhaltungstherapie alle zwei bis vier Wochen erforderlich sein, da AA eine chronische Erkrankung ist, die zu Rückfällen neigt (110, 173).

Sicherheit

Die häufigsten Nebenwirkungen der topischen Immuntherapie sind lokale Hautreaktionen wie lokalisierte Ekzeme, Erytheme, Juckreiz und Blasenbildung. Lee et al. 2018 berichteten schwere Ekzeme bei 30,8% und Lymphadenopathie bei 25,7% der Patientinnen und Patienten. Andere Nebenwirkungen waren generalisierte Ekzeme (15,8%), Hyperpigmentierung (12,7%) und grippeähnliche Symptome (11,1%). Schwerwiegende Nebenwirkungen wie zum Beispiel anaphylaktische Reaktionen waren selten, können aber auftreten (110).

Die behandelnde Ärztin / der behandelnde Arzt kann in Abstimmung mit der Patientin/ dem Patienten auch gemeinsam entscheiden, die Erhaltungskonzentration selbst aufzutragen; die Patientin / der Patient wird jedoch auf die schweren, möglichen allergischen Reaktionen aufmerksam gemacht, wie im Sicherheitsdatenblatt der DCP angegeben, die im Falle eines Verschüttens oder einer unvorsichtigen Anwendung auftreten können, und über das Risiko einer Kontaktsensibilisierung im familiären Umfeld aufgeklärt werden. Dies erfolgt schriftlich und liegt in der Verantwortung der Behandelnden.

Monitoring

Lee et al. 2018 schlagen in ihrer Metaanalyse eine wöchentliche Überwachung in der Dosisfindungsphase vor und eine zwei- bis vierwöchige Überwachung während der Phase der Erhaltungskonzentrationsanwendung (110). Bei unzureichender Wirksamkeit oder dem Auftreten von Nebenwirkungen wird die Behandlung angepasst oder beendet.

Kombination mit anderen Therapien

Die Kombination der topischen Immuntherapie mit anderen Behandlungen wurde in einigen Studien untersucht, jedoch ohne eindeutige Überlegenheit gegenüber der Monotherapie. Die Kombination von DCP mit Platelet Rich Plasma (PRP) oder Dithranol (Anthralin) zeigte ähnliche Ergebnisse wie die DCP-Monotherapie, jedoch mit einem tendenziell höheren Auftreten von Nebenwirkungen in den Kombinationsgruppen (166, 167).

Besondere Hinweise

Die topische Immuntherapie kann bei Kindern mit moderater, schwerer oder sehr schwerer AA eingesetzt werden, jedoch mit Vorsicht und unter sorgfältiger Überwachung. Einige

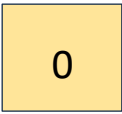
spezialisierte Zentren bieten den Einsatz erst Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr an. In einer systematischen Übersichtsarbeit zeigten 54% der behandelten Kinder ein Ansprechen auf die Therapie, jedoch mit einer Rückfallrate von 53% (41 von 78 Kindern) nach Behandlungsende (125).

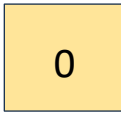
Die systematische Übersichtsarbeit von Behrangi et al. 2022, die Kinder mit schwerer AA einschloss, untersuchte die Wirksamkeit der topischen Immuntherapie mit SADBE. Die Ergebnisse zeigten, dass durchschnittlich 53,8% der behandelten Kinder auf die Therapie generell ansprachen und bei 79,6% ein vollständiges Nachwachsen der Haare beobachtet wurde, ohne schwerwiegende Nebenwirkungen. Allerdings betrug die durchschnittliche Rückfallrate 57 % (162).

Ärztinnen und Ärzte, die die topische Immuntherapie durchführen, sollten sich der Möglichkeit einer Selbstsensibilisierung bewusst sein und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen treffen, da sie über Jahre den therapeutischen Verfahren ausgesetzt sind (110). DCP-Lösung wird vor Lichteinwirkung geschützt aufbewahrt, um eine Photodegradation zu verhindern.

Der Hersteller des DCP-Wirkstoffs hat die Produktion eingestellt, sodass zurzeit das Präparat nicht zur Verfügung steht. Ob und wann ggf. eine Wiederaufnahme der Produktion erfolgen wird ist unklar.

Topische Reiztherapie

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E46	Die Reiztherapie mit Dithranol kann Kindern und Jugendlichen mit allen Formen der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (162), (125)	
	LoE: Level 2*	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E47	Die Reiztherapie mit Dithranol kann Erwachsenen mit allen Formen der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (174), (167)	
	LoE: Level 2	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Die topische Reiztherapie mit Anthralin/Dithranol ist eine Behandlungsoption für AA, insbesondere bei Kindern mit einer schweren Form der AA, bei AT und AU.

Anthralin, auch bekannt als Dithranol (und früher als Cignolin), ist eine synthetische Verbindung, die von Anthracen abgeleitet ist. Es wird in erster Linie als topisches Medikament zur Behandlung von Schuppenflechte eingesetzt, wird aber auch im Off-Label use zur Behandlung der AA verwendet. Bis heute wurden kaum Fortschritte bei der Identifizierung der molekularen Mechanismen der antipsoriatischen Wirkung von Anthralin erzielt, und auch über den Mechanismus der therapeutischen Wirkung von Anthralin bei AA kann nur spekuliert werden. Die Anwendung von Anthralin führt zu einer irritativen lokalen Dermatitis (175). Obwohl keine Verringerung der Gesamtzahl an infiltrierenden Lymphozyten beobachtet wurde, kam es bei erfolgreicher Anthralin-Behandlung zu einer Verlagerung der CD8+-Zellen von perifollikulären und intrafollikulären Regionen in der unbehandelten Haut zu einer einheitlichen Präsenz in der Dermis (176). Es wird daher spekuliert, dass die Hautreizung durch die topische Reiztherapie, ähnlich wie bei der topischen Immuntherapie, zu einer Verlagerung der Immunreaktion führen könnte, die den Angriff von den Haarfollikeln ablenkt.

Ein internationaler Konsens zum Einsatz der topischen Reiztherapie mit Anthralin wurde nicht erreicht (20). In einer systematischen Übersichtsarbeit mit insgesamt 67 Kindern mit schwerer AA erreichten ca. 30% der Kinder mit der Anthralin-Therapie ein vollständiges Nachwachsen der Haare innerhalb von 6-12 Monaten (162). Die berichtete durchschnittliche Rückfallrate betrug 43%. In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit mit 111 Kindern wurde eine mittlere Ansprechrate von 42% auf die Anthralin-Monotherapie berichtet, allerdings mit einer Rückfallquote von 51% (125).

RCTs zur Wirksamkeit von Anthralin bei Erwachsenen mit AA zeigten keine eindeutige Überlegenheit gegenüber anderen Therapien wie Azelainsäure (174) oder der Kombination mit DCP im Vergleich zur DCP-Monotherapie (167).

Dosierung

In den eingeschlossenen Studien wurde Anthralin typischerweise in einer Konzentration von 0,5% bis 1% als Minutentherapie mit steigender Applikationszeit angewendet. Bei guter Verträglichkeit und Gewöhnung wurde die Dauer der Anthralin-Anwendung gesteigert. Bei fehlender Hautreaktion wurde die Konzentration gesteigert und/oder die Einwirkzeit verlängert. Die Behandlung erfolgte meist täglich oder jeden zweiten Tag über einen Zeitraum von mehreren Monaten.

Sicherheit

Die häufigsten Nebenwirkungen der topischen Reiztherapie mit Anthralin sind lokale Hautreaktionen wie Reizungen, Juckreiz, Erytheme, epidermale vorübergehende Hyperpigmentierungen der behandelten Hautareale und zervikale Lymphadenopathie. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet (164).

Monitoring

Die Behandlung mit Anthralin erfordert keine engmaschigen Kontrollen, da schwerwiegende Nebenwirkungen eher selten sind. Die Patientinnen und Patienten werden darauf hingewiesen, dass bei zu starker Reizung die Anwendung entweder pausieren wird, oder die Anwendungsdauer oder die Konzentration zu reduzieren. Die Beurteilung des Haarwachstums erfolgt klinisch und mithilfe des SALT-Scores und der dermatoskopischen Untersuchung, zur Beurteilung der Aktivität der AA wird der Zupftest genutzt.

Bei gutem Ansprechen kann auf Grund der hohen Rückfallrate eine Erhaltungstherapie erwogen werden. Bei unzureichender Wirksamkeit oder dem Auftreten von schweren Nebenwirkungen wird die Konzentration angepasst oder die Behandlung beendet.

Kombination mit anderen Therapien

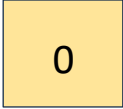
Die Kombination von Anthralin mit anderen Behandlungen wie DCP zeigte in der Studie von Ghandi et al. 2021 keine eindeutige Überlegenheit gegenüber der DCP-Monotherapie in Bezug auf das Haarnachwachsen (167). Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen ähnlich, mit Erythemen und Juckreiz als häufigste unerwünschte Ereignisse.

Besondere Hinweise

Der galenischen Zubereitung von Anthralin wird häufig Salicylsäure zugesetzt, um die Stabilität von Anthralin zu erhöhen und seine Penetration und Wirksamkeit zu verstärken.

Vorsichtsmaßnahmen sind erforderlich, da Anthralin die Haut, die Haare, die Fingernägel, die Kleidung, die Bettwäsche oder die Badewanne / Dusche verfärben kann (177, 178).

Topisches Minoxidil

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E48	Die Anwendung von Minoxidil Lösung oder Schaum kann Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit milder oder moderater AA zur Behandlung im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (153), (179), (125), (180), (181)	
	LoE: Level 1, Level 2*, Level 2	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Minoxidil wurde ursprünglich als potenter oraler peripherer Vasodilatator für die Behandlung schwerer refraktärer Hypertonie entwickelt. Jahrzehnte später wurde eine topische Formulierung von Minoxidil zur Behandlung der androgenetischen Alopezie entwickelt, die zunächst für Männer als 5%ige Lösung, später als Schaum und später auch für Frauen als 2%ige Lösung 2 x tgl. oder 5%igen Schaum 1 x tgl. entwickelt wurde (182).

Minoxidil wirkt dem Haarausfall entgegen, indem es die Telogenphase verkürzt, die Haarfollikel dazu veranlasst, früher in die Anagenphase einzutreten, und die Anagenphase verlängert, was die Haarlänge und -dicke erhöht. Es aktiviert die Kaliumkanäle, wodurch der Blutfluss und die Nährstoffversorgung der Haarfollikel verbessert werden (183). Minoxidil erhöht außerdem den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), fördert das Haarwachstum durch Aktivierung der Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase-1 und hemmt die Androgenwirkung auf die Haarfollikel. Es wirkt als epidermaler Wachstumsfaktor, verlängert die Anagenphase über den Beta-Catenin-Signalweg und hat antifibrotische Wirkungen. Die ersten Ergebnisse zeigen sich nach acht Wochen, signifikant messbare Wirkung auf das Haarwachstum nach etwa vier Monaten (183).

Prinzipiell hat Minoxidil keine entzündungshemmenden Wirkungen. Der genaue Wirkmechanismus von Minoxidil bei AA ist nicht vollständig geklärt. Topisches Minoxidil wurde auch bei der Behandlung der umschriebenen AA eingesetzt, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit lokalisierten Formen.

Internationaler Konsens besteht zur Anwendung von Minoxidil bei AA: Topisches Minoxidil kann die lineare Wachstumsrate des Haarwachstums bei AA beschleunigen und kann in Verbindung mit anderen topischen oder systemischen Präparaten zur Behandlung von AA angewendet werden (20).

Der Cochrane-Review von Mateos-Haro et al. 2023 zeigt für den Endpunkt >75% Nachwachsen der Haare eine Überlegenheit von Minoxidil 1% und 2% im Vergleich zu Placebo (RR 2,31; 95% CI 1,34 – 3,96) (153). Eine weitere Metaanalyse mit sechs RCT und insgesamt 255 Patientinnen und Patienten (sowohl Kinder als auch Erwachsene) untersuchte die Wirksamkeit von topischem Minoxidil in verschiedenen Konzentrationen (1%, 3% und 5%) im Vergleich zu Placebo. Die gepoolte Analyse aller Studien zeigte ein relatives Risiko (RR) von RR 7,86 (95% CI 3,74-16,5) für ein Haarnachwachsen von über 50% zugunsten von Minoxidil im Vergleich zu Placebo (179), wobei für die Wirksamkeit der 5%-Konzentration die Evidenz

vertrauenswürdiger erscheint. Die Qualität der Evidenz für die Wirksamkeit von 1 %- und 3 %igem Minoxidil ist aufgrund des geringen Stichprobenumfangs in den eingeschlossenen Studien und des Mangels an methodisch einwandfreien Studien eher gering.

In einer systematischen Übersichtsarbeit zur Behandlung von AA bei Kindern wurde in vier Beobachtungsstudien ein Ansprechen auf topisches Minoxidil bei 44% (n=4/9) der Patientinnen und Patienten gezeigt, ohne Berichte über Rückfälle (125).

Auch bei Vorliegen von Ergebnissen aus systematischen Übersichtsarbeiten basieren deren Analysen auf wenigen Studien mit kleinen Fallzahlen, darüber hinaus ist der Wirkmechanismus von Minoxidil bei der AA bisher nicht vollständig plausibel geklärt.

Dosierung

In den eingeschlossenen Studien wurde topisches Minoxidil in den Konzentrationen von 1% bis 5% verwendet, in Deutschland ist es als rezeptfreies (Over the counter OTC) Präparat als 2%ige oder 5%ige Lösung oder Schaum verfügbar. Die empfohlene Anwendung ist zweimal täglich (5%ige Lösung und 5%iger Schaum Männer, 2%ige Lösung Frauen) und einmal täglich als 5% Minoxidil Schaum bei Frauen. Die Anwendungsdauer ist abhängig vom klinischen Ansprechen, dieses kann frühestens nach vier bis sechs Monaten evaluiert werden; die Anwendungsdauer ist abhängig vom klinischen Verlauf.

Die Zulassung für topisches Minoxidil gilt ab dem 18. Lebensjahr und für die Anwendung bei androgenetischer Alopezie. Bei Anwendung für die AA im Kindes- und Jugendalter und auch im Erwachsenenalter befindet man sich daher in der Off-Label Anwendung. In Anbetracht der möglichen systemischen Absorption wird die 2%ige Lösung für Kinder und Jugendliche empfohlen.

Sicherheit

In den Studien der Metaanalyse von Freire et al. 2019 wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet (179)

In der systematischen Übersichtsarbeit von Waskiel-Burnat et al. 2021 traten bei Kindern eine generalisierte Hypertrichose (11%; 1/9) und Arrhythmien (33%; 3/9) als Nebenwirkungen auf (125).

Monitoring

Topisches Minoxidil ist nicht verschreibungspflichtig, meist gut verträglich und hat einen OTC-Status. Daher ist ein regelmäßiges Monitoring nicht erforderlich, jedoch eine gute Aufklärung vor Einleitung, insbesondere zu dem möglichen vermehrten, jedoch vorübergehenden Ausstoßen der Haare (Shedding-Effekt) zwei bis sechs Wochen nach Beginn der Therapie.

Mögliche Nebenwirkungen sind eine irritative oder allergische Kontaktdermatitis oder auch Juckreiz.

Bei Kindern kann eine Kontrolle nach Therapieeinleitung erwogen werden, um mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

Kombination mit anderen Therapien

In einer Vergleichsstudie mit 20 Patientinnen und Patienten (5 patches pro Patient=100 patches, 19 Männer, 1 Frau; Durchschnittsalter 30 Jahre) wurden folgende Interventionen

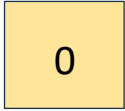
intraindividuell miteinander verglichen: intraläsionale TA-Injektionen mit einer Konzentration von 5 mg/ml, intradermale Minoxidil 5%-Injektionen, intradermale Injektionen mit einer Kombination von 5%igem Minoxidil mit intraläsionalem TA, Micro-Needling und ein Patch hatte keine Behandlung. Alle Therapieoptionen wurden 4x im 4-wöchigen Intervall durchgeführt und in Woche 20 evaluiert.

Die Kombinationstherapie und TA allein führte zu einem signifikant höheren Haarwachstum im Vergleich zur Kontrolle, während die Wirksamkeit von Minoxidil allein nicht besser war. Die Behandlungen waren gut verträglich mit leichten Nebenwirkungen, die hauptsächlich aus einem leichten brennenden Schmerzgefühl während der ILC bestanden (180).

Besondere Hinweise

Bei der Anwendung von topischem Minoxidil bei Kindern wird die Verträglichkeit sorgfältig überwacht, da in einigen Fällen Nebenwirkungen wie generalisierte Hypertrichose und Arrhythmien beobachtet wurden (125) und eine schriftliche Aufklärung der Eltern mit Einverständniserklärung eingeholt werden, da es sich um eine Off-Label Anwendung handelt. Laut Fachinformation wird Minoxidil nicht bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahren angewendet.

Topische Calcineurin-Inhibitoren

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E49	Die topische Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren kann Kindern und Jugendlichen mit allen Formen der AA und Erwachsenen mit schwerer oder sehr schwerer AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (125), (128), (130), (131), (132, 133), (133), (184)	
	LoE: Level 2*, Level 2	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) wie Tacrolimus und Pimecrolimus sind immunsuppressive Wirkstoffe, die für Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen sind (185). TCIs werden häufig Off-Label bei verschiedenen entzündlichen oder anderen auf Steroide ansprechenden Dermatosen eingesetzt (186). Topisches Tacrolimus und Pimecrolimus binden an FKBP12, hemmen Calcineurin und verhindern die Produktion entzündlicher Zytokine. Dadurch werden die Aktivierung von T-Zellen, die Degranulation von Mastzellen und die zelluläre Infiltration in der Haut reduziert, was letztlich die Entzündung unterdrückt (187).

Eine internationale Expertengruppe konsentiert, dass topische Calcineurin-Inhibitoren zur Behandlung von AA auf der Kopfhaut, in den Augenbrauen oder im Bart eingesetzt werden können, wird aber nicht als topische Behandlung der ersten Wahl - allein oder in Kombination - bei AA im Bart angesehen (20).

In mehreren randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurde die Wirksamkeit von TCI bei Patientinnen und Patienten mit milder AA untersucht. Eine Überlegenheit von TCI gegenüber Placebo konnte gezeigt werden, jedoch war die Wirksamkeit im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden in den meisten Studien geringer (128, 130-133, 184).

In einer systematischen Übersichtsarbeit zur Behandlung von AA bei Kindern mit 0,1%iger Tacrolimus-Salbe wurde eine Gesamtansprechrate von 42% (8/19) beobachtet, jedoch mit inkonsistenten Ergebnissen zwischen den Studien (125).

Dosierung

Topische Calcineurin-Inhibitoren wurden in verschiedenen Konzentrationen in den eingeschlossenen Studien getestet, darunter 0,03%, 0,05% und 0,1% für Tacrolimus und 1% für Pimecrolimus. In der EU sind jedoch nur die Pimecrolimus-Creme (1%) und die Tacrolimus-Salbe in den Konzentrationen 0,03% und 0,1% erhältlich. Die Anwendung erfolgte in den Studien zur Behandlung der AA meist zweimal täglich über einen Zeitraum von drei Monaten.

Sicherheit

Die häufigsten Nebenwirkungen von TCI sind lokale Hautreaktionen wie Brennen, Juckreiz, Rötung und Missempfindungen an der Applikationsstelle (125, 130, 131). In den untersuchten Studien traten diese Nebenwirkungen häufiger auf als bei der Behandlung mit topischen Kortikosteroiden.

Monitoring

Topisch angewendete Calcineurin-Inhibitoren werden nur in geringem Umfang systemisch resorbiert, und in Anbetracht der begrenzt zu behandelnder Fläche bei der Indikation AA, gibt es keine Empfehlung für eine routinemäßige Blutüberwachung von Patientinnen und Patienten. Bei gutem Ansprechen kann die Behandlung eventuell über einen Zeitraum von drei Monaten hinaus fortgesetzt werden, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht ist. Bei unzureichender Wirksamkeit oder dem Auftreten von störenden Nebenwirkungen wird die Behandlung angepasst oder beendet.

Kombination mit anderen Therapien

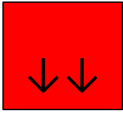
In einer Studie wurde die Kombination Pimecrolimus mit 0,05% Tretinoin im Vergleich zur Pimecrolimus-Monotherapie bei der Alopecia areata circumscripta (patchy AA) untersucht. Die Kombinationstherapie zeigte eine höhere Rate an vollständigem Haarnachwachsen (45% versus 20%), jedoch auch ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen (188).

Eine weitere Studie verglich die Wirksamkeit von Calcineurin-Inhibitoren und topischen Kortikosteroiden als Mono- oder Kombinationstherapie: Gruppe 1 nutzte 0,03%iges Tacrolimus, Gruppe 2 nutzte eine Kombination aus topischem Steroid und Vitamin-D-Analogon (topisches Calcipotriol 0,005% gemischt mit Betamethasondipropionat) und Gruppe 3 nutzte Clobetasol dipropionate 0,05%. Die Tacrolimus-Behandlung war den steroidhaltigen Therapien in Bezug auf die Verbesserung des SALT-Scores und die Rückfallrate unterlegen (184).

Besondere Hinweise

Obwohl TCI eine mögliche Behandlungsoption für AA darstellen, deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass ihre Wirksamkeit im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden geringer sein kann. Weitere Studien sind erforderlich, um die optimale Dosierung, Anwendungsdauer und mögliche Kombinationstherapien zu untersuchen und die Rolle von TCI in der Behandlung von AA genauer zu definieren.

Topische Anwendung von Prostaglandin F2 α -Analoga

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E50	Die topische Anwendung von Prostaglandin F2 α -Analoga soll Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit allen Formen der AA zur Anwendung auf der Kopfhaut nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (189), (190)	
	LoE: Level 2	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Prostaglandin F2 α -Analoga wie Bimatoprost und Latanoprost sind Wirkstoffe, die ursprünglich zur Behandlung eines Glaukoms entwickelt wurden, aber auch haarwachstumsfördernde Eigenschaften aufweisen, insbesondere an den Wimpern (191). Die therapeutischen Optionen für den Wimpernverlust bei AA sind jedoch sehr begrenzt.

In einer Studie zur Behandlung von Wimpernverlust bei einer AU erreichten 17,5% der Patientinnen und Patienten unter Latanoprost-Therapie ein vollständiges Nachwachsen der Wimpern, während in der Kontrollgruppe ohne Behandlung kein Nachwachsen beobachtet wurde (192).

International besteht Konsens darüber, dass topische Prostaglandinanaloga (zum Beispiel Bimatoprost oder Latanoprost) als topische Erstbehandlung (allein oder in Kombination) zur Behandlung von Wimpern-AA verschrieben werden können (20).

Ein RCT verglich die Wirksamkeit von topischem Bimatoprost mit topischem Mometasonfuroat bei Patientinnen und Patienten mit AA mit folgendem Therapieschema: 1 x tgl Mometason 0,1% vs Bimatoprost 2 x tgl 0,3% bei jeweils einem AA-Patch am Kopf über drei Monate. Nach drei Monaten zeigte Bimatoprost ein statistisch signifikant höheres Haarnachwachsen (48,9% versus 22,4%, $p=0,001$) und eine geringere Rückfallrate (4% versus 11,8%, $p=0,03$) im Vergleich zu Mometasonfuroat (190).

Dosierung

In der verfügbaren Studie wurde Bimatoprost in einer Konzentration von 0,03% angewendet, während Latanoprost in einer Konzentration von 0,005% eingesetzt wurde. Die Anwendung erfolgte meist ein- bis zweimal täglich über einen Zeitraum von mehreren Monaten.

Sicherheit

In den eingeschlossenen Studien traten unter der Behandlung mit Prostaglandin F2 α -Analoga keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse waren meist mild und vorübergehend, wie zum Beispiel leichte Schmerzen und Rötungen an der Applikationsstelle sowie Haarwuchs an unerwünschten Stellen (Augenlid) (189). Im Vergleich zu topischen Kortikosteroiden war das Nebenwirkungsprofil von Prostaglandin F2 α -Analoga günstiger (190).

Monitoring

Die Anwendung von topischen Prostaglandin F2 α -Analoga zeigt in den einbezogenen klinischen Studien für dermatologische Indikationen im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit.

Die Patientinnen und Patienten werden jedoch über die möglichen Risiken aufgeklärt, einschließlich der periokulären Fettatrophie und lokalen Hyperpigmentierung der Haut, die in einigen Fällen irreversibel sein können. Die Patientinnen und Patienten werden angewiesen, sich bei Auftreten von Nebenwirkungen an den behandelnden Arzt / die behandelnde Ärztin zu wenden.

Bei gutem Ansprechen kann die Behandlung fortgesetzt werden, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht ist. Bei unzureichender Wirksamkeit oder dem Auftreten von störenden Nebenwirkungen wird die Behandlung angepasst oder beendet.

Kombination mit anderen Therapien

Eine Studie zeigte für die Kombination von topischem Bimatoprost mit Mikroneedling eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Mikroneedling allein oder der Kombination von Mikroneedling mit topischem Vitamin D3 in Bezug auf die Reduktion des SALT-Scores und des Haarnachwachsens bei Patientinnen und Patienten mit einer leichten Form der AA (SALT-Score <10) ($p=0,000$) nach zwölf Wochen (189). Allerdings gab es keinen Unterschied mehr im Therapieerfolg beim Follow-up nach drei Monaten.

Bei der Kombination von Bimatoprost mit der ablativen fraktionierten Lasertherapie zeigte sich ein Vorteil für diese Kombinationstherapie hinsichtlich der durchschnittlichen Verbesserung im SALT-Score im Vergleich zur Monotherapie mit Bimatoprost (193).

Besondere Hinweise

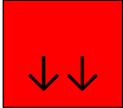
Bimatoprost 0,03%, das zur Glaukombehandlung und zur kosmetischen Wimpernverlängerung eingesetzt wird, birgt ein Risiko, die Prostaglandinanaloga-assoziierte Periorbitopathie (PAP), eine irreversible periokuläre Fettatrophie zu verursachen. Ärztinnen und Ärzte informieren die Patientinnen und Patienten über diese potentiell entstellende Nebenwirkung ausreichend, bevor sie dieses Medikament verschreiben (194). Darüber hinaus traten bei Patientinnen und Patienten, die Bimatoprost und Latanoprost als Augentropfen angewendet haben, statistisch signifikante Hyperpigmentierungen auf (einschließlich Pigmentierung der Iris), durch erhöhte Melanogenese verursacht, was das Potenzial für Hautverfärbungen als Nebenwirkung dieser Medikamente unterstreicht (195-197).

Obwohl die verfügbaren Daten Hinweise auf eine Wirksamkeit geben, ist die Evidenz zur Wirksamkeit von topischen Prostaglandin F2 α -Analoga bei AA noch sehr begrenzt. Insgesamt stellen topische Prostaglandin F2 α -Analoga eine potenzielle Off-label-Behandlungsoption für AA dar, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Wimpernverlust. Weitere Forschung ist jedoch notwendig, um ihre Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu etablierten Therapien zu bestätigen und die optimalen Anwendungsmodalitäten zu definieren.

Die Empfehlung zur Anwendung der Prostaglandin F2 α -Analoga bei den Wimpern wird gesondert aufgeführt unter [Therapie von speziellen Lokalisationen](#), S. 118.

Thrombozytenreiches Plasma (PRP)

	Statement	
S2	Aufgrund der vorliegenden Studienlage kann keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von PRP bei AA ausgesprochen werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (198), (199), (166), (200)	
	LoE: Level 1, Level 2	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E51	Kindern und Jugendlichen soll die Anwendung von PRP zur Behandlung einer AA nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (198), (199)	
	LoE: Level 1	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Thrombozytenreiches Plasma (Platelet Rich Plasma/PRP) ist eine autologe Therapie, bei der Wachstumsfaktoren und Zytokine aus den Thrombozyten der Patientinnen und Patienten gewonnen und in die betroffenen Hautareale injiziert werden (201). Es wird angenommen, dass diese Faktoren die Haarfollikelzellen stimulieren und das Haarwachstum fördern.

Thrombozytenreiches Plasma wird seit langem in verschiedenen medizinischen Bereichen eingesetzt. Ursprünglich wurde PRP in den 1970er Jahren in der Hämatologie als Transfusionsprodukt bei Thrombozytopenie eingesetzt. In den 1980er Jahren wurde es in der Kiefer- und Gesichtschirurgie aufgrund seiner Haftfähigkeit und homöostatischen Eigenschaften populär. Danach fand PRP breite Anwendung in der Sportmedizin zur Behandlung von Verletzungen. In jüngerer Zeit wird es in der Dermatologie zur Hautregeneration, Wundheilung, Narbenrevision, Hautverjüngung und Behandlung der Alopezie eingesetzt, wobei Studien auf sein Potenzial zur Förderung des Haarwachstums bei androgenetischer Alopezie und AA hinweisen (202).

Eine Metaanalyse mit vier eingeschlossenen RCT mit insgesamt 201 Patientinnen und Patienten, die die intraläsionale PRP-Therapie mit der intraläsionalen Triamcinolonacetonid-(TA) Therapie vergleicht, zeigt, dass beim Vergleich im SALT-Score nach zwölf Wochen eine mittlere Differenz (MD) des SALT-Scores von MD -2.04 (95% CI -4.72 – 0.65) für die TA erreicht werden konnte. Die Metaanalyse zeigt eine Überlegenheit der TA-Behandlung im Vergleich zur PRP, das Ergebnis war jedoch statistisch nicht signifikant (198).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Tejapira et al. 2022 mit 23 Studien und 621 Patientinnen und Patienten zeigt PRP bei leichten Fällen von AA eine Überlegenheit gegenüber Placebo in Bezug auf die Reduktion des SALT-Scores, des Nachwachsens der Haare und des Rückgangs dystrophischer Haare. Bei schwereren AA-Fällen (AT) erwies sich PRP als Monotherapie jedoch als unwirksam (199). Im Vergleich zu TA zeigen fünf Studien eine

vergleichbare Wirksamkeit von PRP bei Patientinnen und Patienten mit AA < 25% oder einer Krankheitsdauer < 6 Monate. PRP war topischem 5%igem Minoxidil hinsichtlich der Verbesserung von dystrophischem Haar überlegen und hatte einen größeren Effekt auf den Haardurchmesser im Vergleich zur Low Level Laser Therapie (LLLT) (199).

In einer weiteren RCT, die nicht in der Metaanalyse von Meznerics et al. 2022 enthalten war, erwies sich die PRP-Therapie ebenfalls als weniger wirksam im Vergleich zur intraläsionalen TA. In der TA-Gruppe sprachen 90% der Patientinnen und Patienten auf die Behandlung an, während in der PRP-Gruppe 73% der Patientinnen und Patienten ein Ansprechen zeigten ($p < 0,05$) (200). Die Kombination von PRP mit DCP zeigte keine Überlegenheit gegenüber der DCP-Monotherapie (166).

Tejapira et al. 2022 diskutieren kritisch die folgenden Nachteile in den eingeschlossenen Studien ihrer Übersichtsarbeit: sie sehen in der kurzen Nachbeobachtungsdauer der Studien, dass die Sicherheit der PRP- Therapie nicht angemessen beurteilt werden kann. (199). Belege, die eine langfristige Wirksamkeit der Therapie zeigen, stehen noch aus ebenso wie geeignete Kriterien zur Auswahl der Patientinnen und Patienten, die sich für die Therapie eignen. Hier sollten zukünftige Studien die aktuelle Heterogenität in der PRP-Therapie in den Blick nehmen.

Dosierung

Die Herstellung von PRP erfolgt durch verschiedene Verfahren (Single-Spin-Methode, Double-Spin-Methode) unter Verwendung von Aktivatoren wie Calciumchlorid, Calciumgluconat oder Calciumcarbonat. Die Behandlung umfasst meist drei bis vier Sitzungen im Abstand von zwei bis sechs Wochen oder länger. Tejapira et al. 2022 schlussfolgern in ihrer systematischen Übersichtsarbeit, dass obwohl PRP in einigen Studien wirksam ist, die klinische Anwendung durch den fehlenden Konsens der Vorbereitungs- und Behandlungsprotokolle und der unterschiedlichen Anzahl und Intervalle der Sitzungen und in der Dosierung erschwert wird (199).

Sicherheit

In den untersuchten Studien traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Berichtete Nebenwirkungen waren Schmerzen während der Injektion und auch nach der Behandlung, Kopfhautbeschwerden wie Empfindlichkeit bis zu drei Tagen nach der Behandlung, Brennen und vorübergehendes Erythem (199).

Kontraindikationen für die PRP-Behandlung sind hämodynamische Instabilität, Gerinnungserkrankungen und Infektionen an der behandelten Kopfhautstelle (199).

Monitoring

Kombination mit anderen Therapien

Besondere Hinweise

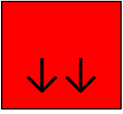
Das Fehlen eines Standardprotokolls für die PRP-Therapie stellt eine erhebliche Einschränkung dar und führt zu einer ausgeprägten Heterogenität bei den Zubereitungsmethoden, der

Dosierung und den Verabreichungsmethoden der verschiedenen Anbieter. Diese Variabilität kann zu unvorhersehbaren Ergebnissen und Schwierigkeiten beim Vergleich der Wirksamkeit von Behandlungen in verschiedenen Studien und klinischen Settings führen. Die Erstellung eines standardisierten, evidenzbasierten Protokolls für die PRP-Therapie ist von entscheidender Bedeutung, um einheitliche, zuverlässige Ergebnisse zu gewährleisten und eine genauere Bewertung des therapeutischen Potenzials bei verschiedenen Anwendungen, einschließlich der Behandlung von Haarausfall, zu ermöglichen.

Trotz vielversprechender Ergebnisse in einigen Studien wird die klinische Anwendung von PRP durch den fehlenden Konsens bezüglich der Vorbereitungs- und Behandlungsprotokolle, der Anzahl und Intervalle der Sitzungen sowie der Dosierung erschwert (199). Insgesamt stellt PRP eine potenzielle Behandlungsoption für AA dar, insbesondere bei leichten Fällen.

RCT's zur Wirksamkeit der PRP im Kindesalter wurden in der Literatursuche nicht identifiziert. Aufgrund der multiplen Injektionen und Schmerzhaftigkeit und keiner eindeutigen Wirksamkeitslage im Kindes- und Jugendalter soll die Indikation in dieser Altersgruppe nicht gestellt werden.

Topische JAK-Inhibitoren

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E52	Topische JAK-Inhibitoren sollen zur Behandlung der AA nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (153), (203), (162), (204), (205), (206)	
	LoE: Level 1	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) sind eine neue Klasse von Medikamenten, die in die Signalübertragung von Zytokinen eingreifen und dadurch entzündliche Prozesse hemmen. Im Fall der AA wird angenommen, dass JAK-Inhibitoren die durch Zytokine vermittelte Entzündung der Haarfollikel reduzieren und so das Haarwachstum fördern (58).

Die Wirksamkeit von topischen JAK-Inhibitoren bei AA wurde in mehreren Metaanalysen und in dem Cochrane-Review von Mateos-Haro et al. 2023 beschrieben. Der Cochrane Review fasst alle JAK- Inhibitoren in der topischen Anwendung zusammen und bewertet sie in Bezug auf das Nachwachsen der Haare von mind. 75% nach 12 bis 26 Wochen (RR: 5.00; 95% CI 0.25-100.89) (153). Im Vergleich zu Placebo zeigt sich ein um das fünffach verbesserte Nachwachsen, jedoch sind die Ergebnisse statistisch nicht signifikant und das sehr weite Konfidenzintervall schränkt das Vertrauen in den Effektschätzer sehr erheblich ein (153).

Delgocitinib ist ein breit wirkender, sogenannter Pan-JAK-Inhibitor, der in Japan für die Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen und in Europa von der EMA für die Behandlung des chronischen Handekzems zugelassen ist (207). In einer explorativen doppelblinden Studie mit 31 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AA ($\geq 30\%$ Kopfhautbeteiligung) zeigte sich nach zwölf Wochen Behandlung mit Delgocitinib-Salbe (30 mg/g, zweimal täglich) im Vergleich zu einer Vehikel-Salbe keine signifikante Verbesserung im Prozentsatz der Patientinnen und Patienten, die eine 50%ige Reduktion im SALT-Score erreichten (208).

Topisches Ruxolitinib, ein selektiver JAK1-JAK2 Inhibitor, ist in Europa zur Behandlung von nichtsegmentaler Vitiligo mit Beteiligung des Gesichts bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren zugelassen (209). In einer Metaanalyse zeigte sich in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) keine Überlegenheit des topischen JAK-Inhibitors Ruxolitinib gegenüber Placebo in Bezug auf eine 50%ige Verbesserung im SALT-Score (RR: 1,00; 95% CI: 0,31--3,18). In Nicht-RCTs erreichten sieben von 22 Patientinnen und Patienten unter topischem Ruxolitinib oder Tofacitinib (ein selektiver JAK1-JAK3 Inhibitor) eine mindestens 50%ige Verbesserung im SALT-Score (0,28; 95% CI: 0,01-0,72) (203). In einer doppelblinden klinischen Studie wurden 78 AA-Patientinnen und Patienten (SALT ≥ 25) randomisiert, um zweimal täglich über insgesamt 24 Wochen 1,5%ige Ruxolitinib-Creme (n=39) oder Vehikel-Creme (n=39) auf die betroffene Kopfhautregion und bis zu 2,5 cm in die umgebenden Bereiche aufzutragen. In Woche 24 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet, 12,8% (n=5/39) der Patientinnen und Patienten erreichten nach Anwendung der Ruxolitinib-Creme oder Vehikel-Creme eine 50%ige Verbesserung im

SALT-Score (57). Obwohl Pilotstudien vor der Durchführung von klinischen Studien (RCT) die Wirksamkeit von Ruxolitinib bei der Behandlung von AA gezeigt haben, zeigen die Ergebnisse der RCTs keine zufriedenstellende Wirksamkeit der Ruxolitinib-Creme.

Eine Subgruppenanalyse in einer Metaanalyse ergab, dass ein gutes oder vollständiges Haarnachwachsen bei durchschnittlich 20,8% der Patientinnen und Patienten unter topischer Tofacitinib-Therapie erreicht wurde, verglichen mit 46,5% unter oraler Therapie, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p=0,19$) (205). Bei Kindern mit AA fand eine Metaanalyse eine Eventrate für das Haarnachwachsen von 23% (95% CI: 4-48%) bei 17 Kindern unter topischem Tofacitinib 2% (162). In einer weiteren Metaanalyse mit 69 Kindern sprachen 71% der Kinder auf die topische JAK-Inhibitor-Therapie an, während 28% keine Reaktion zeigten (204).

Dosierung

In den untersuchten Studien wurden topische JAK-Inhibitoren in verschiedenen Konzentrationen und Formulierungen angewendet:

- Tofacitinib: 2%ige Lösung oder Salbe, ein- bis zweimal täglich. Die mittlere Behandlungsdauer variierte zwischen zwölf und 28 Wochen (205, 210)).
- Ruxolitinib: 0,6%ige oder 1,5%ige Creme, ein- bis zweimal täglich über 24 Wochen plus 24 Wochen Verlängerungsphase (203)
- Delgocitinib: Salbe mit 30 mg/g, zweimal täglich über zwölf Wochen (208)

Sicherheit

In den Metaanalysen wurden für die topische Anwendung von JAK-Inhibitoren folgende unerwünschte Ereignisse berichtet:

- Lokale Hautirritationen und Follikulitis bei topischem Tofacitinib und Delgocitinib (162, 204, 210),
- Erhöhte Lebertransaminasen in einem Fall unter topischem Tofacitinib (204)
- Keine unerwünschten Ereignisse unter topischem Ruxolitinib (210)

In einer systematischen Übersichtsarbeit und in einem RCT waren die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Delgocitinib Lymphadenopathie, Müdigkeit, Follikulitis, Bindehautentzündung und Alopezie (57), während bei Ruxolitinib trockene Haut, Follikulitiden, Juckreiz oder Hautabschuppung beobachtet wurden (57, 211).

Insgesamt scheint das Sicherheitsprofil von topischen JAK-Inhibitoren günstig zu sein, jedoch sind weitere Studien erforderlich, um mögliche Langzeitnebenwirkungen zu untersuchen.

Monitoring

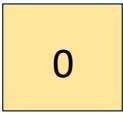
Kombination mit anderen Therapien

Besondere Hinweise

Die Evidenz zur Wirksamkeit von topischen JAK-Inhibitoren bei AA ist begrenzt und teilweise widersprüchlich. Die meisten Studien waren Beobachtungsstudien oder Fallserien ohne

Kontrollgruppen, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Zudem wurden vier von acht registrierten klinischen Studien zu topischen JAK-Inhibitoren bei AA vorzeitig aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgebrochen (206).

Laser-Verfahren

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E53	Der Einsatz der gezielten UVB-Phototherapie (Excimer Laser oder Excimer Licht) kann bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit allen Formen der AA im Off-Label-use erwogen werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (212), (213), (214), (125), (162), (215)	
	LoE: Level 1, Level 2*, Level 2	

	Statement	
S3	Auf der Basis der identifizierten Evidenz kann die LL-Gruppe keine Empfehlung für die Anwendung von hochenergetischen und Low-Level Lasersystemen (mit Ausnahme der Excimer Therapie, siehe Empfehlung E 53) zur Behandlung der AA bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aussprechen.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (216), (213), (214), (125), (162), (217), (218), (219), (220)	
	LoE: Level 1, Level 2*, Level 2	

In diesem Abschnitt werden die folgenden Laser-Verfahren beschrieben: Excimer Laser, Excimer Licht, fraktionierter CO₂-Laser, und die Low-Level-Lasertherapie (LLLT). Für diese Verfahren wurden in der Literatursuche Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen, identifiziert. Andere Laserverfahren wurden in der Suche zur Behandlung der AA nicht identifiziert. Laserverfahren wie der Excimer Laser oder Excimer Licht, der fraktionierte CO₂-Laser und die Low-Level-Lasertherapie werden als nicht-invasive Behandlungsoptionen eingesetzt.

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Zur Unterscheidung der identifizierten Technologien hier einige Hinweise: Die Low-Level-Lasertherapie (LLLT), die auch als Kaltlasertherapie bezeichnet wird, arbeitet mit geringerer Leistung und stützt sich in erster Linie auf photochemische Effekte, um zelluläre Reparaturmechanismen zu stimulieren. Die Lasertherapie der Klasse IV hingegen nutzt höhere Leistungsdichten, um eine tiefere Gewebedurchdringung zu erreichen, und kann sowohl photochemische als auch photothermische Effekte erzeugen (221).

Die Low-Level-Lasertherapie (LLLT) ist eine von der FDA zur Behandlung der androgenetischen Alopezie (AGA) zugelassene Therapie. Sie nutzt rotes Licht, um den Zellstoffwechsel zu stimulieren, die Haarfollikel in die Anagenphase (Wachstumsphase) zu versetzen und diese Phase zu verlängern, was das Haarwachstum fördert (219).

Beim ablativen fraktionierten Laser-Resurfacing werden mit Hilfe von Laserenergie mikrothermische Zonen geschaffen, die durch eine schnelle Wundheilung eine Hautremodellierung ohne Narbenbildung bewirken. Der Prozess umfasst Entzündungen,

Zellmigration und die Bildung von Gewebe, wie zum Beispiel Neokollagen. Es werden Erbium-dotierte Yttrium-Aluminium-Granat (Er:YAG)- und Kohlendioxid (CO₂)-Laser verwendet, wobei programmierbare Parameter den Koagulationsbereich, die Eindringtiefe und die Erholungszeit steuern (219).

Excimer-Laser, die in der Regel eine Kombination aus einem Edelgas (wie Argon oder Xenon) und einem Halogen (wie Chlor oder Fluor) verwenden, erzeugen ultraviolettes (UV) Licht mit einer Wellenlänge von 308 nm. Neben dem Excimer Laser gibt es mittlerweile auch nicht auf Lasertechnologie basierende Excimer Lichtsysteme, die ebenfalls hochintensives Licht mit einem Maximum bei 308 nm emittierten. Es wird vermutet, dass die Excimer Laser-, bzw. Excimer-Licht-Therapie eine Apoptose (programmierter Zelltod) in T-Zellen auslöst. Indem sie die Zahl der T-Zellen und die Antigenpräsentation verringert, kann die Excimer Bestrahlung dazu beitragen, immunvermittelte Hautkrankheiten wie Psoriasis und AA zu stabilisieren (220).

Die Metaanalyse von Lee et al. 2020 (212) mit 129 AA-Patientinnen und Patienten basierend auf 9 prospektiven Studien, vier davon ohne Vergleichsgruppe untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der Excimer-Laser oder Excimer Lichttherapie im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung. Die Anwendung erfolgte in fünf Studien 2x wöchentlich, einmal wöchentlich in zwei Studien oder alle zwei Wochen in zwei Studien. Die Behandlungsdauer lag im Median bei 12 Wochen und reichte von 4 bis 62 Wochen. 50,2% (95% CI: 31,5%-68,9%) der Patientinnen und Patienten erreichten unter der Excimer-Therapie ein Haarnachwachsen von mehr als 75%. Bei Patientinnen und Patienten mit lokalisierter AA lag die Rate bei 56,8% (95% CI: 34,7%-79,1%). Die Wahrscheinlichkeit für ein Haarnachwachsen von mehr als 75% war unter Lasertherapie 7,8-mal höher als unter Placebo (RR: 7,83; 95% CI: 2,11-29,11) (212). In die Berechnungen der Metaanalyse wurden Daten der Excimer-Laser-Behandlung und der Excimer-Licht-Behandlung eingeschlossen ohne eine Differenzierung der beiden Methoden (212).

Eine randomisierte klinische Studie aus dem Jahr 2022, die nicht in der oben genannten Metaanalyse enthalten ist, vergleicht die Wirksamkeit des 308-nm-Excimer-Laser-Verfahrens (XTRAC®; Ultra PhotoMedex) mit der Verabreichung von intraläsionalem Kortikosteroid (215). Die mit Excimer-Laser behandelten Hautstellen wurden in regelmäßigen Abständen einmal pro Woche über einen Zeitraum von 12 Sitzungen (3 Monate) bestrahlt. Die anfängliche Bestrahlungsdosis betrug je nach Hauttyp 100–200 mJ. Wenn keine unerwünschten Ereignisse auftraten, wurde die Bestrahlungsdosis bei jeder Sitzung um 100 mJ erhöht. Sobald das Erythem 24 bis 48 Stunden lang anhielt, wurde die Dosis konstant gehalten. Wenn das Erythem länger als 48 Stunden anhielt oder mit Juckreiz einherging, wurde die Dosis in der nächsten Sitzung um 100 mJ reduziert. Wenn das Erythem schmerzhaft wurde oder mit Bläschen oder Blasen einherging, wurde die weitere Behandlung verschoben. Die ILC-Injektionen (Triamcinolon 5 mg/ml) wurden alle 4 Wochen in den Sitzungen 1, 5 und 9 (3 Mal) verabreicht; im Allgemeinen wurden 0,1–0,2 ml pro Quadratzentimeter der betroffenen Haut injiziert. Die Patienten kamen einen Monat nach der Behandlung zur Nachuntersuchung in die Klinik zurück. Die Excimer-Lasertherapie ist in der Wirksamkeit der ILC-Therapie unterlegen. Bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von mehr als 50% erreichten 47%

der mit Laser behandelten AA-Patches eine positive Antwort auf die Therapie im Vergleich zu 66% der Patches, die mit ILC behandelt wurden (OR 0,45, $p=0,088$), allerdings ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (215).

Rückfälle wurden teilweise in den Studien nicht evaluiert, eine Studie zum 308-nm Excimer Laser berichtet, dass eine durchschnittliche Verbesserung von 47,5 % nach 3 Monaten erreicht wurde, aber nur 23,7 % Verbesserung nach 6 Monaten. Diese Verringerung erklärten die Autoren aufgrund von Rückfällen (222).

Die Metaanalyse von Shen et al. 2023 schließt 14 Studien (10 RTC und 4 prospektive klinische Studien) aus den Jahren 2014 bis 2022 ein, die Studien stammen vorwiegend aus China, aber auch aus Ägypten, Belgien und der Türkei (216). Insgesamt werden Daten von 890 Patienten mit einer AA eingeschlossen mit einem durchschnittlichen Alter in den Studien zwischen 24 und 43 Jahren. In die Metaanalyse fließen Daten aus 12 Studien ein. Angaben zum Schweregrad der AA werden nicht berichtet. Die folgenden Behandlungsoptionen wurden in den Einzelstudien getestet:

10600 nm ultra-pulsed fractional CO₂ Laser, kombiniert mit Minoxidil oder kombiniert mit Kortikosteroiden, 1565 nm non-ablative fractional Laser, 1550 nm non-ablative fractional Laser, 2940 nm fractional erbium yttrium aluminum garnet Laser, non-ablative Laser. Die Laser-Behandlungen wurden alle zwei Wochen durchgeführt, teilweise lagen auch Intervalle von bis zu 6 Wochen vor. Die Dauer der Behandlung lag zwischen 6 und 18 Wochen, am häufigsten waren es 12 Wochen. Die kombinierte Lasertherapie mit Minoxidil war der Monotherapie mit Minoxidil überlegen. Die Chance bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von mehr als 50% war um das 1,32fache erhöht im Vergleich zur Monotherapie mit Minoxidil (RR 1.32, 95% CI 1.17–1.49, $p<0.00001$). Die Kombinationstherapie Laser plus Cortisol (ILC) war der Monotherapie mit Cortisol überlegen. Die Chance bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von mehr als 50% war um das 1,39fache erhöht im Vergleich zur Monotherapie mit Cortisol (RR 1.39, 95% CI 1.15–1.67, $p = 0.00006$). Bei dem Vergleich der Lasertherapie gegenüber keiner Therapie ist die Chance bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare von mehr als 50% um das 10fache erhöht (RR 10.33, 95% CI 2.07–51.36, $p = 0.004$). Der Vergleich der Laser-Therapie versus Cortisol-Monotherapie zeigt eine um das 1,86fach erhöhte Chance bezogen auf das Nachwachsen der Haare von mehr als 50% für die Laser-Therapie (RR 1.86, 95% CI 1.36–2.52, $p < 0.00001$). Die Einbeziehung eines fraktionierten Lasers in die Behandlung unterschied sich hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (Erytheme, Exfoliation) von der Behandlung ohne fraktionierten Laser (RR 1.20, 95% CI 0.71–2.02; $p = 0.49$) (216).

Die Metaanalyse von Zhang et al. 2023 schließt 10 Studien (RCT) aus dem Zeitraum von 2014 bis 2022 mit insgesamt 784 Patienten mit einer Altersgruppe in den jeweiligen Studien zwischen 4 und 64 Jahren ein (213). Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine lokalisierte Form der AA (patchy AA). Die eingeschlossenen RCT wurden in China durchgeführt. Die Behandlungsdauer lag bei 3 Monaten in den einzelnen Studien.

Die Kombinationstherapie von Laser plus topische Anwendung von Minoxidil 5% ist der Monotherapie mit Minoxidil überlegen in der Wirksamkeit. Bezogen auf den Endpunkt der Verringerung des Salt-Scores zeigt sich eine durchschnittliche Verringerung um 5,8 Punkte (MD= -5.88, 95% CI [-9.79, -1.98], $p=0.003$ bei der Kombinationstherapie. Der aggregierte Endpunkt „Antwort auf die Therapie“ wurde in der MA zusammengefasst, egal wie die Autoren der Einzelstudien ihn definiert hatten. Bezogen auf diesen Endpunkt ist die Chance auf Antwort auf Therapie für die Kombinationstherapie um das 1,33 fache erhöht im Vergleich zur Monotherapie mit Minoxidil (RR= 1.33, 95% CI [1.22, 1.46], $P<0.00001$). Die Subgruppenanalyse für die unterschiedlichen Laserarten zeigt für die Kombinationstherapie mit dem „fractional CO2 laser“ (RR=1.29, 95% CI [1.14, 1.46], $P<0.0001$), dem 308-nm excimer laser/light-Laser (RR=1.32, 95% CI [1.12, 1.55], $P=0.001$), dem He-Ne Laser (RR=1.69, 95% CI [1.07, 2.69], $P=0.03$) und der NB-UVB-Therapie (RR=1.35, 95% CI [1.07,1.70], $P=0.01$) eine ähnliche Wirksamkeit. Für die Kombinationstherapie zeigt sich eine um das 0,39fache reduzierte Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten der AA nach drei Monaten (RR=0.39, 95% CI [0.08, 1.97], $P=0.26$), allerdings ohne statistische Signifikanz. Bei der Überprüfung nach 12 Monaten lag die Wahrscheinlichkeit in der Kombinationstherapiegruppe ebenfalls niedriger im Vergleich zur Monotherapie (RR=0.54, 95% CI [0.31, 0.93], $P=0.03$) (213).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Behrangi et al. 2022b werden insgesamt 10 Studien aus den Jahren 1996-2019 bei insgesamt 329 Kindern bei einem durchschnittlichen Alter von 9,3 Jahren zusammengefasst (162). Davon sind drei retrospektive Studien, eine prospektive Studie, ein RCT, eine Open-Label-Studie und eine Kohortenstudie. Bei drei eingeschlossenen Studien gab es keine Zuordnung zu einem Studiendesign. Die eingeschlossenen Studien untersuchten Kinder mit einer schweren Form der AA: AT, AU, multilokaler AA, subtotaler AA und AA ophiasis oder Kinder mit einer AA mit >30-50% Haarverlust. Dabei kamen die folgenden Laser-Behandlungsarten zum Einsatz: low-level light/laser therapy (LLLT), 308- nm excimer lamp, mit einer minimalen Intensität von 50 MJ/cm². Die Behandlungen erfolgten zweimal pro Woche für maximal 24 Sitzungen. In zwei Studien in der Übersichtsarbeit mit insgesamt 29 Kindern wird die Wirksamkeit des Excimer-Lasers untersucht. Das komplette Nachwachsen der Haare wurde in einer der beiden Studien von 63,6% der Kinder erreicht, in der zweiten Studie erreichten 41,5% ein Nachwachsen der Haare (ohne genauere Definition). In beiden Studien war die Nachbeobachtungszeit sechs Monate und in beiden Studien gab es kein Wiederauftreten der AA. Als unerwünschte Ereignisse werden Erytheme, Hyperpigmentation, Juckreiz, mildes Peeling der Haut bei 4/11 Kindern berichtet.

Dosierung

Die Dosierung und Behandlungsintervalle variieren, basierend auf den einbezogenen Studien, je nach Lasertyp und Studienprotokoll:

- Excimer-Laser/System: Kumulative Dosis von 4,7-67,3 J/cm², ein- bis zweimal wöchentlich über 4-62 Wochen (212)

- Fraktionierter CO₂-Laser: Leistung von 10-20 W, Pulsdauer von 3-500 ms, ein- bis zweimal wöchentlich über 6-18 Wochen (216)
- LLLT: Verschiedene Protokolle mit Wellenlängen von 655-904 nm und Behandlungsdauer von 10-25 Minuten, zwei- bis dreimal wöchentlich über sechs bis zwölf Wochen (213)

Sicherheit

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen der Lasertherapie sind mild und vorübergehend, darunter Erytheme, Hyperpigmentierung, Juckreiz, Schuppung, leichte Schmerzen und Blasenbildung (162, 212, 214). In einigen Fällen führten anhaltende Erytheme zum Abbruch der Behandlung (212).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet. Insgesamt scheint das Sicherheitsprofil der Lasertherapie günstig zu sein, jedoch sind weitere Langzeitstudien erforderlich, um mögliche Spätkomplikationen auszuschließen.

Monitoring

Die in den Studien untersuchten Laser-Behandlungsschemata (eine bis drei Behandlungen pro Woche) erfordern häufige Wiederholungen der Behandlung über Monate hinweg, wodurch auch ein regelmäßiges Monitoring allfälliger Nebenwirkungen gegeben ist.

Kombination mit anderen Therapien

Die Kombination von Lasertherapie mit topischen Medikamenten wie Minoxidil oder Kortikosteroiden scheint synergistische Effekte zu haben und der jeweiligen Monotherapie überlegen zu sein (213, 216).

Eine Metaanalyse zeigt, dass die Kombination von fraktioniertem CO₂-Laser mit topischem Minoxidil oder topischen Kortikosteroiden der jeweiligen Monotherapie überlegen war (RR 1,32, 95% CI 1,17–1,49; RR 1,39, 95% CI 1,15–1,67). Im Vergleich zu keiner Behandlung war die Chance auf ein Haarnachwachsen von mehr als 50% unter Lasertherapie um das 10-fache erhöht (RR: 10,33; 95% CI: 2,07-51,36) (216).

Eine weitere Metaanalyse zeigt, dass die Kombination von Excimer-Laser- oder Lichttherapie mit topischem Minoxidil 5% der Minoxidil-Monotherapie hinsichtlich des SALT-Scores (MD: -5,88; 95% CI: -9,79 bis -1,98) und der Ansprechrate (RR: 1,33; 95% CI: 1,22-1,46) überlegen war. Darüber hinaus war die Rückfallrate nach einem Jahr unter der Kombinationstherapie niedriger (RR: 0,54; 95% CI: 0,31-0,93) (213).

In einer RCT zeigt sich eine Überlegenheit der Laser-Monotherapie und der Laser-Kombinationstherapie (fraktionierter CO₂ Laser) im Vergleich zur Betamethason-Monotherapie bezogen auf den Endpunkt des erreichten SALT-Scores. Eingeschlossen waren AA-Patientinnen und Patienten mit einem SALT-Score von weniger als 25. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet (218).

Besondere Hinweise

Die Lasertherapie stellt eine nicht-invasive Behandlungsoption für AA dar. Hinweise zur Wirksamkeit der Laser- und Excimer Lichttherapie bei AA liegen zwar vor, jedoch diskutierte die Expertengruppe sehr kritisch diese therapeutische Option wegen der UV-Strahlen - Exposition der Excimer-Therapie besonders bei Kindern und Jugendlichen. Daher entschied

sie sich auch bei vorliegenden Hinweisen zur Wirksamkeit für eine bedingte Empfehlung. Begründet wird diese Entscheidung darüber hinaus durch die kleinen Fallzahlen in den meisten Studien, deren kurze Nachbeobachtungszeiträume und die vorliegenden heterogenen Behandlungsprotokolle. Es sind weitere gut konzipierte randomisierte kontrollierte Studien mit größeren Patientinnen und Patientenkohorten und Langzeit-Follow-up erforderlich, um die Ergebnisse zu bestätigen und die optimalen Behandlungsparameter zu definieren.

Die Low-Level-Lasertherapie (LLLT) hat sich bei verschiedenen medizinischen Anwendungen als eventuell nützlich erwiesen, unter anderem bei der Stimulierung des Haarwachstums, doch gibt es potenzielle Bedenken hinsichtlich ihrer Anwendung. Einige Studien deuten darauf hin, dass LLLT die Vermehrung bestimmter Krebszellen verstärken kann, auch wenn derzeit noch keine endgültigen Daten vorliegen (223, 224).

In der Aufklärung werden daher mögliche Risiken sorgfältig erläutert, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit bösartigen Hauterkrankungen in der Anamnese.

UVA1 Phototherapie und Photochemotherapie (PUVA)

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E54	Eine UVA1-Therapie sollte Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit allen Formen der AA nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (225), (226), (227), (228)	
	LoE: Level 1, Level 2*, Level 2	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E55	Eine PUVA-Therapie sollte Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit allen Formen der AA nicht angeboten werden.	
	Mehrheitliche Zustimmung	Evidenzbasiert
	Referenzen: (125), (227), (228), (229), (230)	
	LoE: Level 2*, Level 2	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Bei der UVA1 Phototherapie wird ausschließlich längerwelliges (340 – 400 nm) UVA Licht eingesetzt, der kürzerwellige Anteil des UVA Spektrums (320 – 340 nm) wird durch Filtersysteme eliminiert. Bei der Photochemotherapie / PUVA Therapie kommt eine Kombination aus der Verabreichung eines Photosensibilisators (Psoralen) und UVA Strahlung zur Anwendung. Je nach der Verabreichungsrouten des Psoralens (als Creme, Lösung, in Badewasser aufgelöst oder als orale Zubereitung) wird zwischen einer topischen und systemischen PUVA Therapie unterschieden. Bei der PUVASOL Therapie wird als anstatt einer künstlichen UVA Lichtquelle natürliches Sonnenlicht zur Bestrahlung verwendet. Beide Verfahren haben immunmodulatorische Effekte, die zur Behandlung verschiedener chronisch entzündlicher Dermatosen eingesetzt werden können. Die überwiegend immunsuppressive Wirkung lässt sich durch die Induktion der Apoptose von T-Helferzellen (CD8/CD4 T-Zellen, NK-Zellen) und die Unterdrückung der Expression von Th-assoziierten Zytokinen sowie IFN- γ erklären (231, 232). Ebenso bewirken diese Therapien eine Apoptose der Keratinozyten der Epidermis sowie einen Funktionsverlust von antigenpräsentierenden Zellen der Epidermis und der Dermis. Dieser immunregulatorische Mechanismus erklärt angesichts der Pathogenese von AA ([Kapitel Ätiopathogenese](#)) den Einsatz der UVA1 und PUVA Therapie bei der Behandlung von AA-Patientinnen und Patienten.

Insgesamt gibt es jedoch kaum belastbaren Daten aus randomisiert klinischen Studien zu den therapeutischen Ergebnissen und Sicherheit der UVA1- oder Photochemotherapie bei AA. Ein RCT aus 1991 hatte nur acht Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine orale PUVA Therapie erhalten hatten, und liegt außerhalb des Einschlusszeitraums der Literatur (228).

Eine weitere klinische randomisierte Studie untersuchte die oberflächliche Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff im Vergleich zu einer topischen PUVA-Therapie. Obwohl der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein Nachwachsen der Haare von mehr als 50% erreichten, in

der mit PUVA behandelten Gruppe höher war als in der Kryotherapiegruppe (80% versus 62,9%), waren die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Behandlungsmethoden bei AA statistisch nicht signifikant, wobei die PUVA-Gruppe eine geringere Rückfallrate aufwies (233).

Eine weitere randomisierte klinische Studie mit je 20 Patientinnen und Patienten mit milder / moderater AA in den Vergleichsgruppen verglich die PUVA-Therapie mit intraläsionalen Kortikosteroiden (ILCs). Den Therapieerfolg definierten die Autoren mit dem Erreichen eines kosmetisch akzeptablen Bedeckens der Kopfhaut mit Haar von >80%. Nach sechs Monaten Behandlung erreichten jeweils 45% in beiden Behandlungsgruppen diesen Endpunkt, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p=1$). Die Ausgangs-SALT-Werte lagen in der PUVA-Gruppe bei $41,47 \pm 23,62$ und in der ILC-Gruppe bei $33,43 \pm 19,50$. Die PUVA-Gruppe erreichte eine Verbesserung im SALT-Score um 55,32% (95% CI -72,88 bis -37,75) und hatte einen mittleren SALT-Score von $21,42 \pm 24,19$ (95% CI 10,1 bis 32,74) nach sechs Monaten. Die ILC-Gruppe erreichte eine Verbesserung von 51,73 % (95% CI 68,97 bis 34,49) und hatte einen mittleren SALT-Score von $18,33 \pm 20,27$ (95% CI 8,85 bis 27,82) nach sechs Monaten (146).

Die Beschreibung der therapeutischen Ergebnisse aus den RCT wird durch zwei Fallserien ergänzt: Bei dem Verfahren „Turban- PUVASOL“ (Anwendung einer topischen Psoralen Lösung mit nachfolgender Sonnenlichtbestrahlung) liegen Ergebnisse aus einer Fallserie mit 15 Patientinnen und Patienten mit einem mittleren SALT-Score vor der Behandlung von $75,36 \pm 19,10$ und einer Altersverteilung von 14 bis 45 Jahren vor. In 86 % (6/7) der Fälle <18 Jahren wurde ein teilweises Nachwachsen der Haare innerhalb von drei Monaten beobachtet (mittlerer SALT-Score nach der Behandlung bei $44,41 \pm 33,88$, ($p = 0,0002$)). Die Erwachsenen ($n=7$) zeigten eher ein heterogenes Ansprechen, ein Erwachsener hatte ein gutes Ansprechen, zwei zeigten ein moderates Ansprechen, und vier Erwachsene zeigten ein nur mildes / geringfügiges Ansprechen auf die Therapie (229). Zwei Patientinnen und Patienten wiesen kleine Flecken eines AA-Rezidivs innerhalb der sechs-monatigen Nachbeobachtungszeit auf (125, 229). In der Fallserie von Mohamed erreichten 14 von 25 Patientinnen und Patienten mit einer AT/AU und auch 85% der 124 Patienten mit einer umschriebenen AA ein gutes oder sehr gutes Ansprechen auf die topische PUVA-Therapie. Eine Ausbreitung der AA und Rückfälle wurde in insgesamt 16 Fällen beobachtet. Die fehlende Vergleichsgruppe und die Auswertung auf Fallebene (keine Mittelwerte, keine Angaben zur statistischen Signifikanz) erlauben jedoch nur eine eingeschränkte Bedeutung der Studie (230). Wenig wirksam zeigte sich auch die UVA-1-Phototherapie in der Studie von Herz-Ruelas et al. 2017 mit 22 AA-Patientinnen und Patienten, welche eskalierende UVA1-Dosen bis 120 J/cm^2 in bis zu 75 Sitzungen bekommen haben. Bei der Dosierung von 60 J/cm^2 wurde lediglich eine mittlere Verbesserung im SALT-Score von -2,6 (SD 5,05) $p=0,02$ erreicht (227).

Dosierung

Die Photochemotherapie (PUVA) erfolgte 3x pro Woche über einen Zeitraum von neun Monaten in einer klinischen Untersuchung (228), Dosissteigerungen erfolgten entsprechend

des Hautphototyps (234). Weitere experimentelle Protokolle werden an dieser Stelle nicht beschrieben.

Sicherheit

Die beobachteten Nebenwirkungen der Turban-PUVA waren Schmerzen, Blasenbildung, Erytheme, Juckreiz, Reizung, Schuppung und Hyperpigmentierung (125), (146). Unter der UVA1-Phototherapie wurden Xerosis cutis und Hyperpigmentierung berichtet (227).

Monitoring

Kombination mit anderen Therapien

Besondere Hinweise

Weitere topische Wirkstoffe

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Verschiedene weitere Wirkstoffe wurden in RCTs auf ihre Wirksamkeit bei AA untersucht, darunter topische und intraläsionale Anwendungen von Biologika, Vitamin D, Schilddrüsenhormon, Azelainsäure, Candida-Antigen, Methotrexat und andere Substanzen.

Die Evidenz zur Wirksamkeit der untersuchten Wirkstoffe bei AA ist jedoch sehr begrenzt, bis auf einen Wirkstoff liegen nur Einzelstudien vor. Die meisten Studien hatten sehr kleine Fallzahlen und kurze Nachbeobachtungszeiträume, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Oftmals waren Patienten mit einem SALT-Score <25 eingeschlossen, sodass die Ergebnisse nicht eindeutig von spontanen Remissionen abgegrenzt werden konnten. Einige Studien haben Teilnehmende mit SALT-Werten kleiner als 5 eingeschlossen, und es wurden Verbesserungen auf einen SALT-Wert auf 2 erreicht, sodass die Wirksamkeit nicht eindeutig gezeigt werden kann. Aus diesen Gründen wurden für die in diesem Kapitel erläuterten Wirkstoffe keine Empfehlungen formuliert.

Es sind weitere gut konzipierte RCTs mit größeren Teilnehmerzahlen und Langzeit-Follow-up erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffe zu bestätigen und ihre Rolle im Gesamtkontext der AA-Behandlung zu definieren.

Intraläsionales Vitamin D wird in der Dermatologie hauptsächlich bei der Behandlung von Viruswarzen eingesetzt und wirkt als Immunmodulator, indem es das Wachstum der Epidermiszellen reguliert, die Zytokinproduktion moduliert, die VDR- und Hydroxylase-Gene hochreguliert und die Expression von antimikrobiellen Peptiden wie LL37 erhöht (235). Intraläsionales Vitamin D3 war in einem Placebo-kontrollierten RCT (intraläsionale Injektion von NaCl 0,9%) überlegen, mit einem Haarnachwachsen von mehr als 50% bei 70% der Patientinnen und Patienten, verglichen mit 3,3% unter Placebo (236).

Methotrexat (MTX) ist ein wirksames immunmodulatorisches und proliferationshemmendes Medikament, das zur Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen der Haut eingesetzt wird, aber mit entsprechenden Nebenwirkungen bei systemischer Anwendung einhergehen kann. Neuere Entwicklungen zur Verbesserung der kutanen Penetration haben das Interesse an topischem MTX als potenzielle Behandlungsoption wiederbelebt (237). Rudnicka und Kollegen konsentierten, dass steroidsparende Mittel wie Methotrexat verwendet werden, um das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern, die mit einer längeren Anwendung von systemischen Kortikosteroiden verbunden sind (79).

Topisches Methotrexat 1% Gel war in einer RCT gegenüber topischem Minoxidil 5% Gel in Bezug auf das Haarnachwachsen nicht überlegen (181).

In einer weiteren Studie wurde die Patientinnen und Patientenzufriedenheit bei der Behandlung der umschriebenen AA mit intraläsionalem MTX (25 mg/ml) im Vergleich zu Triamcinolonacetonid (10 mg/ml) (TA) untersucht. 65% der MTX-Gruppe und 50% der TA-Gruppe waren sehr zufrieden mit der Behandlung, während 10% der MTX-Gruppe und 40%

der TA-Gruppe unzufrieden waren. Die Ergebnisse deuten auf eine höhere Patientinnen und Patientenzufriedenheit bei der Behandlung mit intraläsionalem MTX hin (152).

Azelainsäure (AZA) ist ein vielseitiges topisches Mittel, das in der Dermatologie zur Behandlung von Akne, Rosazea und Hyperpigmentierungen eingesetzt wird. Seine Wirksamkeit wird auf seine entzündungshemmenden, antioxidativen, antimikrobiellen und Tyrosinase-inhibierenden Eigenschaften zurückgeführt. AZA hemmt *Cutibacterium acnes*, fängt schädliche freie Radikale ab und reduziert die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies durch Neutrophile. Darüber hinaus hat AZA eine antiproliferative und zytotoxische Wirkung auf verschiedene Krebszellen gezeigt (238).

In einer Studie aus dem Jahr 2005 wurden Azelainsäure 20% und Anthralin 0,5% über zwölf Wochen bei 31 Patientinnen und Patienten mit einer milden Form der AA verglichen. Nach 20 Wochen zeigten beide Wirkstoffe eine vergleichbare Wirksamkeit bezüglich des Haarwachstums. Ein vollständiges Nachwachsen der Haare wurde bei 53,3% der Patientinnen und Patienten in der AZA-Gruppe und bei 56,2% in der Anthralin-Gruppe beobachtet. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Wirksamkeit (174).

Rudnicka und Kollegen (79) empfehlen steroidsparende Mittel wie AZA nur zur Verringerung des Risikos von steroidinduzierten Nebenwirkungen einzusetzen, jedoch kann aufgrund der aktuellen Studienlage von unserer Leitliniengruppe keine Empfehlung für AZA ausgesprochen werden.

Die **intraläsionale Candida-Antigen-Injektion** wird als Alternative zu topischen Immuntherapien bei AA eingesetzt. Die Wirkung beruht auf der Auslösung einer Immunreaktion vom verzögerten Reaktionstyp, der Hemmung von Autoimmunreaktionen gegen Haarfollikel und der Korrektur des Ungleichgewichts zwischen Th1- und Th2-Zellen, von denen man annimmt, dass sie die wichtigsten pathogenen Mechanismen bei AA vermitteln (145).

In einer Studie wurden monatliche intraläsionale Candida-Antigen-Injektionen und intraläsionale TA- 8 mg/ml-Injektionen über fünf Monate bei Patientinnen und Patienten mit AA verglichen. Die Teilnehmer in der TA-Gruppe erreichten eine Verringerung des SALT-Scores um 60% im Vergleich zu einer Verringerung um 56% in der Candida-Gruppe, während 42% in der TA-Gruppe ein komplettes Nachwachsen der Haare im Vergleich zu 33% in der Candida-Gruppe erreichten. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Wirksamkeit (145).

Capsaicin, Piperin und Curcumin sind Pflanzenextrakte. Capsaicin stimuliert die Durchblutung der Kopfhaut und fördert das Haarwachstum, wie eine Studie zeigt, die ein besseres Nachwachsen der Haare im Vergleich zu einer 0,05% Clobetasol Salbe belegt (239). Curcumin fördert die Blutzirkulation und reduziert Entzündungen (240). Piperin verbessert die Penetration, hat antioxidative Eigenschaften und kann die Bioverfügbarkeit des Curcumins um 2000% erhöhen (241).

Eine Studie untersuchte die Wirksamkeit einer gemischten Zubereitung aus Capsaicin, Curcumin und Piperin im Vergleich zu 5%igem Minoxidil zur Behandlung der milden Form der AA (Baseline SALT-Score ca. 4%). Beide Behandlungen zeigten ähnliche Ergebnisse, wobei die Wirksamkeitsraten bei 63,3% für die gemischte Zubereitung und 70% für Minoxidil lagen, das heißt, 63,3% der Patientinnen und Patienten reagierten exzellent bis gut auf die gemischte Zubereitung und 70% reagierten exzellent bis gut in der Minoxidil-Gruppe. Allerdings verbesserte sich der SALT-Score nur von ca. 4 auf 2 Punkte, daher fraglich klinisch bedeutsam, denn diese Verbesserung kann auch durch ein spontanes Nachwachsen hervorgerufen worden sein (242).

Verschiedene weitere Verfahren wie **Kryotherapie**, Microneedling wurden in Bezug auf ihre Wirkung bei AA untersucht. Dabei wird angenommen, dass die Kryotherapie die antigenen Komponenten der Haarfollikel (Melanozyten, Keratin 16, Trichohyalin) schädigt (243). Beim Microneedling hingegen wird die Haut kontrolliert punktiert, was die Stammzellen im Haarwulst aktiviert, Wachstumsfaktoren freisetzt, die Durchblutung der Haarfollikel verbessert und die lokalen Immunzellen verändert, was letztlich das Nachwachsen der Haare fördert (244).

Eine Studie verglich die oberflächliche Kryotherapie mit Dimethylether-Propan-Gemisch (DMEP) mit Microneedling. Beide Behandlungen führten zu einer deutlichen Verbesserung des SALT-Scores und der Haardichte, jedoch ohne große Unterschiede zwischen den Gruppen. Bezogen auf den Endpunkt Veränderung im SALT Score ergab es keinen Unterschied (54% versus 55%), ebenso bezogen auf den Endpunkt des Ansprechens auf die Therapie (>75% Nachwachsen der Haare) unterscheiden sich die Anteile der Patientinnen und Patienten, die diesen Endpunkt erreichten nicht wesentlich (37,5% versus 35%) (245). Eine Studie verglich verschiedene Einfrierzeiten (zwischen 3-15 Sekunden) der oberflächlichen Flüssigstickstoff-Kryotherapie. Längere Einfrierzeiten führten zu besseren Ergebnissen und einer geringeren Rezidivrate (246).

Trichloressigsäure (TCA) ist ein chemisches Peelingmittel, das Epidermisproteine ausfällt und die obere Dermis zerstört (247). 88%iges Phenolpeeling ist ein Kontaktreizmittel, das die epidermale Koagulation auslöst und den Immunangriff auf die anagenen Haare durch Provokation der Antigenkonkurrenz und Immunmodulation stoppen kann (247). Eine Studie untersuchte die topische Anwendung von TCA 35% im Vergleich zu Phenol 88%. Die Patientinnen und Patienten in der TCA 35%-Gruppe erreichten eine durchschnittliche Verbesserung von 54% im Vergleich zu 42% in der Phenol 88%-Gruppe, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Es gab kein Wiederauftreten der AA nach sechs Monaten Nachbeobachtung (247). Eine weitere Studie verglich die topische Anwendung von TCA 35% im Vergleich zu intraläsionalen TA- Injektionen. In dieser Studie wurde das Ansprechen auf die Behandlung anhand der Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten bewertet. Die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten war in der intraläsionalen Kortikosteroid-Gruppe höher als in der mit TCA-behandelten Patientinnen und Patientengruppe (72% versus 63%), die Unterschiede waren statistisch jedoch nicht signifikant (117).

Urginea maritima, auch bekannt als Meerzwiebel (white squill), ist ein Kraut aus der Familie der Liliengewächse (Liliaceae), das verschiedene Verbindungen enthält, darunter Herzsteroid (Bufadienolide), Flavonoide, Anthocyane und Polysaccharide. Das wichtigste Glykosid der Bufadienolide in Squill ist Scillaren A, das etwa zwei Drittel des gesamten Glykosidgehalts ausmacht. Squill enthält auch das Aglykon Scillaridin A und andere Herzglykoside wie Glucoscellaren A und Proscillaridin A.

Traditionell wird Squill als harntreibendes Mittel, Herztonikum und Hustensaftbestandteil verwendet. In der traditionellen iranischen Medizin wird er jedoch auch zur Behandlung von Haarausfall eingesetzt. Der Wirkmechanismus des Squill-Extrakts bei Haarausfall ist noch nicht vollständig geklärt, aber es wird angenommen, dass er das Haarwachstum durch seine reizenden Eigenschaften anregt (129). In einer Studie, die die Wirksamkeit von Clobetasolpropionat-Lotion mit einem Extrakt der Meerzwiebel (Squill) vergleicht, zeigen beide Behandlungen nach drei Monaten, dass n=3 von 27 in der Clobetasol-Gruppe den RGS von 4 und n=6 von 27 in der Meerzwiebel-Gruppe erreichten, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied (129).

Schilddrüsenhormone spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Haarwachstumszyklus. Eine Schilddrüsenunterfunktion geht mit einer verminderten Haardichte und einer erhöhten Anzahl von Haarfollikeln in der Telogenphase (Ruhephase) einher. Die topische Anwendung von Schilddrüsenhormonen wie 3,5,3'-Triiodo-L-Thyronin (T3) kann vermutlich die Haarfollikel dazu anregen, von der Telogenphase in die Anagenphase (Wachstumsphase) überzugehen und so das Haarwachstum bei AA zu fördern (248). Eine Studie untersuchte die Wirksamkeit einer topischen Trijodthyronin-Salbe im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeit der schilddrüsenhormonhaltigen Salbe war der Placebo-Anwendung unterlegen, allerdings waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant ($p=0,102$) (248).

Dosierung

Die Dosierungen und Anwendungsschemata der oben genannten Wirkstoffe werden an dieser Stelle wegen fehlender Evidenz nicht ausführlich beschrieben.

Sicherheit

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei intraläsionalem Vitamin D und Methotrexat sind Erytheme und Juckreiz (181, 236) sowie bei Azelainsäure und Anthralin Juckreiz, Brennen und Rötungen (174).

Bei der gemischten Zubereitung von Capsain, Piperin und Kurkuma wurde Brennen der Kopfhaut berichtet (242), bei der Kryotherapie wurden Krustenbildung, vorübergehende Pigmentveränderungen, leichte Schmerzen, Erytheme und Schwellungen (233, 245) berichtet. Bei der Kryotherapie mit Stickstoff traten bei allen Patientinnen und Patienten Unwohlsein und leichte Schmerzen auf, und es wurde auch über vorübergehende Hypopigmentierungen sowie behandlungsbedürftige Bläschen und Erosionen berichtet (246). Bei der lokalen Anwendung der Squill-Extraktlösung wurden Juckreiz und Brennen berichtet (129).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in den untersuchten Studien nicht berichtet. Langzeitdaten zur Sicherheit dieser Wirkstoffe sind jedoch begrenzt.

Monitoring

Kombination mit anderen Therapien

Besondere Hinweise

Während und nach Phenol-Peeling-Behandlungen sind Herzrhythmusstörungen beschrieben worden, daher werden besondere Vorkehrungen getroffen, zusätzlich zu einer sorgfältigen Patientinnen und Patientenauswahl, um Risiko-Patientinnen und Patienten zu vermeiden (249).

Insgesamt stellen die untersuchten Wirkstoffe eventuelle Behandlungsoptionen für AA dar, für Patientinnen und Patienten, die auf konventionelle Therapien nicht ansprechen. Weitere Forschung ist jedoch notwendig, um ihre optimale Anwendung im klinischen Alltag zu definieren.

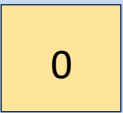
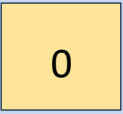
Tabelle 15 Weitere topische Wirkstoffe

Quelle	Wirkstoff	Studienbeschreibung
(236)	Intraläsionales Vitamin D	1 RCT mit zwei Gruppen, insgesamt 60 Patienten, lokalisierte AA, Vergleich zu Placebo-Injektionen, keine SALT-Erhebung bei Baseline, Verbesserungen schwer nachvollziehbar
(152), (181)	Methotrexat (MTX) intradermal	1 RCT mit zwei Gruppen, insgesamt 40 Patienten (nur Männer, keine Frauen eingeschlossen), nur Männer in der Stichprobe, Vergleich MTX intradermal versus TrA intradermal, sehr niedriger SALT-Score bei Baseline (2,4 / 2,0), daher kaum Verbesserungspotenzial (2,0 in beiden Gruppen nach Behandlung)
(174)	Azelainsäure (AZA)	1 RCT mit zwei Gruppen, insgesamt 31 Patienten, keine SALT-Erhebung bei Baseline (Angabe Mean affected area (SD) [cm ²] Gruppe 1: 8.9 (7.2), Gruppe 2: 11.6 (9.0), Vergleich AZA versus Anthralin
(145)	intraläsionale Candida-Antigen-Injektion	1 RCT mit zwei Gruppen, insgesamt 48 Patienten, SALT-Wert bei Baseline <25.
(242)	Capsaicin, Curcumin und Piperin	1 RCT mit zwei Gruppen, insgesamt 60 Patienten, Patienten hatten < 5 patches und

		einen SALT-Score < 25. Baseline-SALT-Score von 4 in beiden Gruppen, Verbesserung auf einen SALT-Score von 2 in beiden Gruppen, fragliche klinische Relevanz und fragliche Abgrenzung zur Spontan-Remission
(245, 246)	oberflächliche Kryotherapie mit Dimethylether-Propan-Gemisch (DMEP)	2 RCT mit insgesamt 155 Patienten, Baseline-SALT-Werte 7,3 oder nicht berichtet fragliche klinische Relevanz und fragliche Abgrenzung zur Spontan-Remission
(117)	Trichloressigsäure (TCA)	1 RCT mit zwei Gruppen, insgesamt 22 Patienten, Baseline-SALT-Werte nicht berichtet, fragliche klinische Relevanz und fragliche Abgrenzung zur Spontan-Remission
(129)	Urginea maritima (Meerzwiebel)	1 RCT mit zwei Gruppen, insgesamt 42 Patienten, keine Baseline-SALT-Werte berichtet
(248)	Topische Anwendung von Schilddrüsenhormon	1 RCT mit einer Gruppe, insgesamt 10 Patienten, Vergleich zwischen den verschiedenen Patches bei einem Patienten, keine Wirksamkeit

Topische Therapie spezieller Lokalisationen

In der folgenden Übersicht sind die Empfehlungen zur topischen Therapie spezieller Lokalisationen zusammengefasst. Die Erläuterungen zur Anwendung sind in den jeweiligen Abschnitten der einzelnen Wirkstoffe beschrieben.

		Empfehlungsstärke
E56	Bei AA der Augenbrauen sollten in diesem Bereich topische Kortikosteroide (Klasse II – III, maximal 3 Monate) oder topische Calcineurin-Inhibitoren im Off-Label-use angeboten werden.	
E57	Bei AA der Augenbrauen können von in der Anwendung erfahrenen Ärztinnen und Ärzten in diesem Bereich intraläsionale Kortikosteroide (2,5 mg/ml Triamcinolon Acetonid 0,1ml/cm ² , streng intrakutan) im Off-Label-use angeboten werden.	
E58	Bei AA der Wimpern können in diesem Bereich im Off-Label-use Prostaglandin-Analoga angeboten werden.	
E59	Bei AA barbae sollten in diesem Bereich topische Kortikosteroide (Klasse II – III, maximal 3 Monate) oder topische Calcineurin-Inhibitoren (off-label) im Off-Label-use angeboten werden.	
E60	Bei AA barbae können in diesem Bereich von in der Anwendung erfahrenen Ärztinnen und Ärzte intraläsionale Kortikosteroide (2,5 mg/ml Triamcinolon Acetonid 0,1ml/cm ² , streng intrakutan) im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

5.2 Systemische Therapie

Einführung

Die verschiedenen Wirkstoffe, die in der systemischen Therapie der AA zum Einsatz kommen, sind in der Regel zur Behandlung der AA in Deutschland nicht zugelassen, können jedoch im Off-Label-use verwendet werden. Ausnahme bilden die zwei JAK-Inhibitoren Baricitinib und Ritlecitinib. Stand 07/2025: Für die Behandlung einer schweren Alopecia areata bei Erwachsenen (≥ 18 . Lebensjahr) ist seit 20. Juni 2022 europaweit der JAK Inhibitor Baricitinib in einer Dosierung von 4mg/Tag zugelassen (1).

Seit 15. September 2023 hat auch der JAK Inhibitor Ritlecitinib in einer Dosierung von 50mg/Tag eine EU-weite Zulassung für die Behandlung einer schweren Alopecia areata bei Jugendlichen und Erwachsenen (≥ 12 . Lebensjahr) (2). Beide Medikamente sind laut Paragraph §34 Abs. 1 Satz 7 SGB V verordnungsfähig, aber nicht erstattungsfähig.

Auf den Off-Label-use wird in den Empfehlungen jeweils hingewiesen. Im Hintergrundtext wird er aber nicht nochmals extra erwähnt.

Laut Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 34 Ausgeschlossene Arznei-, Heil- und Hilfsmittel sind alle Medikamente, die „zur Verbesserung des Haarwuchses dienen“, von dieser Regelung betroffen, das heißt, dass keine Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen für diese Medikamente in der Therapie der AA erfolgt (122). Für eine Übernahme der Kosten bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen kann versucht werden, individuelle Anträge auf Kostenerstattung bei den Krankenversicherungen zu stellen. Aufgrund der oben genannten Gesetzeslage wird jedoch die überwiegende Mehrheit der individuellen Anträge auf Kostenerstattung von den Krankenversicherungen abgelehnt.

Allgemeine Therapiegrundsätze

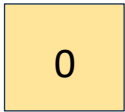
		Empfehlungsstärke
E6	Die Einleitung einer systemischen Therapie sollte bei Erwachsenen mit AA in den folgenden Situationen angeboten werden: • Patientinnen und Patienten ab einer moderaten AA bei ausbleibendem Ansprechen auf topische Therapieoptionen über 6 Monate • Bei schwerer bis sehr schwerer AA, die länger als sechs Monate besteht • Bei innerhalb von Tagen bis Wochen rasch progredienter AA • Patientinnen und Patienten ab einer moderaten AA bei hohem Leidensdruck / ausgeprägter Einschränkung der Lebensqualität • Bei AA mit schwerer Nagelbeteiligung	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

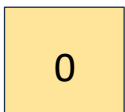
E7	Die Einleitung einer systemischen Therapie sollte bei Jugendlichen mit AA in den folgenden Situationen angeboten werden: • Ab einer moderaten AA mit hohem Leidensdruck / ausgeprägter Einschränkung der Lebensqualität bei ausbleibendem Ansprechen auf topische Therapieoptionen über 6 Monate • Bei schwerer bis sehr schwerer AA ab einem Bestehen länger als 6 Monate • Bei innerhalb von Tagen bis Wochen rasch progredienter AA	
	Starker Konsens	Konsensbasiert
E8	Bei Kindern mit AA sollte eine systemische Therapie in ausgewählten Einzelfällen, nach besonderer Abwägung von Nutzen und Risiken, erfolgen.	
	Konsens	Konsensbasiert
E9	Bei <u>unzureichendem</u> Ansprechen auf eine topische oder systemische Therapie über einen Zeitraum von 6 Monaten soll das therapeutische Vorgehen reevaluiert und ein Wechsel auf eine alternative Therapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

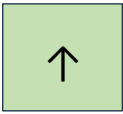
Systemische Kortikosteroide

		Empfehlungsstärke
E61	Wenn eine systemische Kortikosteroidtherapie zur Behandlung der AA angeboten wird, sollte diese als gepulste und in aller Regel nicht als kontinuierliche Gabe im Off-Label-use erfolgen.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (225)	
	LoE: Level 1	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E62	Systemische Kortikosteroide sollten Kindern und Jugendlichen mit einer milden oder moderaten Form der AA und Erwachsenen mit einer milden Form der AA nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (225), (250)	
	LoE: Level 1, Level 2	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E63	Systemische Kortikosteroide können Kindern und Jugendlichen mit einer schweren oder sehr schweren Form der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (125), (250)	
	LoE: Level 2*, Level 2	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E64	Systemische Kortikosteroide können Erwachsenen mit einer moderaten Form der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (225)	
	LoE: Level 1	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E65	Systemische Kortikosteroide sollten Erwachsenen mit einer schweren oder sehr schweren Form der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (225), (153)	
	LoE: Level 1	

Wirkmechanismus und Wirksamkeit

Glukokortikosteroide stellen Steroidhormone dar, welche durch Regulation des Zellstoffwechsels antiinflammatorisch und immunsupprimierend wirken. Durch deren Bindung an intrazelluläre Glukokortikoid-Rezeptoren und Bildung von Glukokortikoidrezeptorkomplexen wird die Synthese von verschiedenen, für Entzündungsprozesse und Immunregulation relevanten Proteinen wie Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und Transkriptionsfaktoren wie zum Beispiel NF-κB beeinflusst (251-253).

Die systemischen Glukokortikosteroide fungieren als Standardtherapie in der klinischen Praxis bei moderater bis sehr schwerer AA mit chronischem Verlauf / ausgedehntem Befall im Rahmen eines akuten Schubes der Erkrankung bei Erwachsenen (20, 125). Es gibt allerdings wenig Evidenz für den langanhaltenden Effekt der Behandlung mit Glukokortikosteroiden bei AA in randomisierten klinischen Studien (226) sowie Erkenntnisse über das bevorzugte Glukokortikosteroidpräparat, obwohl in der systemischen Übersichtsarbeit von Lai et al. 2019a eine überlegene Wirksamkeit der oralen Prednisolontherapie suggeriert wird (225), und die Wirksamkeit einer kontinuierlichen gegenüber einer gepulsten Kortikosteroidtherapie konsentiert wurde (254).

Beim Vergleich von oralen Immunsuppressiva versus Placebo zeigte der Cochrane-Review von 2023 zwar eine Überlegenheit für die oralen Immunsuppressiva bezogen auf den Endpunkt des Nachwachsens der Haare (SALT-Score >75), jedoch ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant (RR: 4,68 (95% CI 0,57-38,27) (153). Die Daten aus zwei weiteren systematischen Übersichtsarbeiten (125, 225) und weitere randomisiert kontrollierte Studien (250, 255, 256) zeigen eine Überlegenheit der systemischen Glukokortikosteroide im Vergleich zu MTX oder DCP als Monotherapie und einen Vorteil einer Kombinationstherapie mit MTX bezogen auf den Endpunkt der Ansprechrates. Die systemischen Glukokortikosteroide zeigen zwar ein schnelles Ansprechen (nach sechs Wochen) (257), haben aber keine langfristige Remission zur Folge (125, 225). Entsprechend dem verwendeten Glukokortikoidpräparat variiert die Rückfallquote bei Erwachsenen von 25-36% bei Prednisolon und Dexamethason innerhalb von drei Monaten und von 38% bei Methylprednisolon innerhalb von ein bis vier Jahren (225). Bei Kindern wurde eine Rückfallquote von 63% für die Verabreichung von systemischen Steroiden ermittelt (125), was im Vergleich zu anderen Therapien die höchste Rückfallquote eines therapeutischen Regimes ist (125).

Dosierung

Bei Erwachsenen mit moderater bis sehr schwerer AA und chronischem Verlauf sowie im akuten Schub sind mehrere Schemata der systemischen Gabe von Glukokortikoiden beschrieben. Eine mittelhoch dosierte orale Prednisolontherapie mit einer Anfangsdosis von 0,4 bis 0,6 mg/kg/Tag und ausschleichender Dosisreduktion über mehr als zwölf Wochen wird von einer internationalen Expertengruppe empfohlen (20). Die Gabe von oralem Prednisolon 300mg einmal wöchentlich über drei Monate (258, 259) oder 80mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Monate für zwölf Monate wurde beschrieben (260). Kurosawa et al. 2006 vergleichen in ihrer retrospektiven Studie mit 89 Probanden, davon n=38 mit AU/AT die orale Gabe von Prednisolon (80mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen alle drei Monate) mit Dexamethason 0,5 mg/Tag für sechs Monate und intramuskulärem Triamcinolon 40 mg einmal monatlich über sechs Monate gefolgt von einmal alle 1,5 Monate über ein Jahr (260). In Kombination mit MTX ist Prednisolon mit einer Dosis von 20 mg/Tag für drei Monate, danach 15 mg/Tag für weitere drei Monate gegeben worden (256).

Systemische intravenöse Gaben von Methylprednisolon von 500 mg an drei Tagen monatlich für sechs Monate (259), sowie 15 mg/kg an zwei oder drei Tagen alle zwei Wochen für sechs Monate (261) sind eine weitere Therapieoption. Auch orale Betamethason-Pulstherapien in einer Dosierung von 1mg 3x/Tag an einem Tag in der Woche über sechs Monate (255) sowie eine orale Betamethason-Pulstherapie mit 5mg 2x/Woche in Kombination mit einmal wöchentlicher topischer Anwendung von 20% flüssigem Phenol für drei Monate (262) sind beschrieben.

Bei Jugendlichen mit schwerer AA (SALT-Score >50%) und chronischer AA sowie bei Kindern >7. Lebensjahr mit moderater bis schwerer Form eines akuten Schubes der Erkrankung (SALT-Score >30%) kann eine orale Prednisolontherapie mit einer Anfangsdosis von 0,4 bis 0,6 mg/kg/Tag und ausschleichender Dosisreduktion über zwölf Wochen durchgeführt werden (20). Alternativ kann eine Prednisolon- Pulsgabe von 5 mg/kg oder 300mg monatlich oder eine kontinuierliche Prednisolongabe von 0,5- 2 mg/kg/Tag oder von 5- 10 mg/Tag erfolgen (125). Intravenöse Pulsgaben von Methylprednisolon (8–30 mg/kg an drei Tagen im Monat; oder 500mg an einem Tag pro Monat) sind ebenfalls beschrieben (125). Für Kinder unter sieben Jahren liegen keine eindeutigen Daten vor (125).

Tabelle 16 Weitere Dosierungsschemata von Kortikosteroid-Therapien aus der Literatur

Quelle	Dosierung	Zeitraum der Therapie in der Studie
Erwachsenenstudien Orale Mini-Puls-Therapie OMP		
(255)	Orale Betamethason Puls-Therapie 3mg/Woche: 3xtgl. 1 mg 1x pro Woche immer samstags	6 Monate
(263)	Orale Betamethason Mini-Puls-Therapie 5 mg/Woche jeweils 2,5 mg Dexamethason an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in einer Woche	Mindestens 4 Monate oder bis zum kompletten Nachwachsen der Haare
(20)	Eine initiale Dosierung von Prednisolon von 0,4 bis 0,6 mg/kg/Tag mit allmählicher Steigerung über 12 Wochen bis zu einer dauerhaften Remission	Expertenkonsens
Erwachsenenstudien Low-Dose-Kortikosteroide kontinuierliche Gabe		
(256)	Orales Prednison: 20 mg/d für 3 Monate, dann 15 mg/d für 3 Monate	Insgesamt 6 Monate
Kinderstudien Orale Mini-Puls-Therapie OMP		
(250)	Orale Mini-Puls-Therapie Dexamethason (Gesamtdosis 5 mg/Woche) jeweils 2,5 mg Dexamethason an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in einer Woche	24 Wochen
(68)	orale Prednisolon-Pulstherapie 5 mg/kg Körpergewicht einmal im Monat	3 Monate
(68)	300 mg Prednisolon einmal im Monat	3 Monate
Kinderstudien Intravenöse Puls-Therapie		
(125)	Intravenöse Methylprednisolon-Pulstherapie 8-30 mg/kg Körpergewicht für drei aufeinanderfolgende Tage einmal im Monat	3 Monate
(125)	Intravenöse Methylprednisolon Pulstherapie 30 mg/kg Körpergewicht bis zu einem Maximum von 500 mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen und insgesamt zwei bis drei Zyklen in monatlichen Abständen verabreicht.	2-3 Monate
Kinderstudien Intramuskuläre Verabreichung		
(125)	Intramuskuläre Verabreichung von Triamcinolon-Acetonid in einer Dosis von 4,0 - 6,0 - 8,0 mg, zunächst einmal pro Woche. Dann wurden die Intervalle in Abhängigkeit von den individuellen Reaktionen schrittweise verlängert, im Durchschnitt für 6 Wochen.	4-18 Monate

Sicherheit

Unter der Einnahme von systemischen Glukokortikoiden kann es zu Akne, Striae, allgemeiner Schwäche / Müdigkeit, Verhaltensänderung, Gewichtszunahme, Blutzucker- sowie

Blutdruckschwankungen, Magen-Darm-Beschwerden (häufig Gastritis mit/ohne Reflux), Dysmenorrhoe, Unterleibsbeschwerden, Erhöhung des Augeninnendruckes, Muskel- und Kopfschmerzen, Pseudoacanthosis nigricans und Hypertrichose kommen (125, 225, 250). Die meisten dieser unerwünschten Ereignisse sind in den Studien als selten und innerhalb dreimonatiger Nachbeobachtungszeit als allmählich abklingend / sich zurückbildend beschrieben (125, 225). Eine Dauertherapie mit mehr als 5 mg Prednisolon pro Tag begünstigt eine Gewichtszunahme und das Cushing Syndrom (125), Osteoporose, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Ereignisse, Glaukom und Infektionen.

Monitoring

Unerwünschte Glukokortikoid-Effekte können durch höheres Alter, Geschlecht, vorbestehende arterielle Hypertonie, metabolisches Syndrom, oder Fettstoffwechselstörungen begünstigt werden und müssen vor Therapiebeginn berücksichtigt werden. Eine internistische Mitbetreuung und Kontrolle von Blutdruck, ggf. Elektrolyten und Blutzucker sind dann zu empfehlen.

Kombination mit anderen Therapien

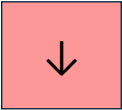
Die systemische Gabe von Glukokortikoiden kann zusammen mit Methotrexat erfolgen (255, 256). Eine topische Anwendung von Kortikosteroiden oder von Minoxidil ist als Kombination während systemischer Glukokortikoidgaben möglich (20).

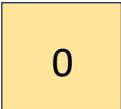
Besondere Hinweise

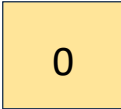
Die Einnahme der ersten Dosis eines Steroids erfolgt morgens früh zwischen 6.00 und 8.00 Uhr (zirkadiane Therapie), ein begleitender Magenschutz mit einem Protonenpumpenhemmer ist individuell zu erwägen.

Frauen im gebärfähigen Alter werden während der Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden darauf hingewiesen, dass es zu Zyklusunregelmäßigkeiten kommen kann. Die Indikation für die Einleitung oder Fortführung einer Glukokortikoid - Therapie in der Schwangerschaft erfolgt nur in enger Abstimmung mit der/dem betreuenden Gynäkologin/Gynäkologen.

Methotrexat

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E66	Die systemische Therapie mit Methotrexat sollte Kindern und Jugendlichen mit einer milden oder moderaten Form der AA und Erwachsenen mit einer milden Form der AA nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (264), (265)	
	LoE: Level 2*	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E67	Die systemische Therapie mit Methotrexat kann Kindern und Jugendlichen mit einer schweren oder sehr schweren Form der AA im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (264), (265)	
	LoE: Level 2*	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E68	Die systemische Therapie mit Methotrexat kann Erwachsenen mit einer moderaten, schweren oder sehr schweren Form der AA als Monotherapie im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (264), (265)	
	LoE: Level 2*	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E69	Die systemische Therapie mit Methotrexat sollte Erwachsenen mit einer moderaten, schweren oder sehr schweren Form der AA als Kombinationstherapie mit systemischen Kortikosteroiden im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (264), (265), (255), (256)	
	LoE: Level 2*, Level 2	

Wirkmechanismus und Wirksamkeit

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäureantagonist und wirkt hemmend auf die Synthese von Purinen und somit auch auf DNA. Neben der Hemmung der zellulären Replikation, was seine zytotoxischen Effekte auf aktive proliferative Zellen und Gewebe erklärt, zeigt MTX auch eine herabgesetzte Entzündungsreaktion durch verschiedene Signalwege und Mechanismen, wie zum Beispiel die Potenzierung von Adenosin-Signalwegen oder die Hemmung des JAK/STAT-Signalwegs (266, 267).

Internationaler Konsens besteht zu folgender Empfehlung bei der Therapie mit MTX: Bei Erwachsenen beträgt die Zieldosis von MTX 15 bis 25 mg pro Woche. MTX ist für die Behandlung der schweren und sehr schweren AA bei Jugendlichen geeignet. Wenn eine MTX-Therapie bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren mit schwerer AA begonnen wird, beträgt die Zieldosis 0,4 mg/kg/Woche (78). Rudnicka et al. 2024 konsentierten, dass steroidsparende Mittel wie MTX nur verwendet werden, um das Risiko von Nebenwirkungen einer systemischen Kortikosteroidtherapie zu verringern, wenn diese als längere Anwendung geplant sind (254) .

In der Metaanalyse von Phan et al. 2019 wurde über alle Studien hinweg ein komplettes Ansprechen auf die MTX-Therapie von 35,8% (95% CI 25,0%-48,3%) errechnet. An den eingeschlossenen Studien nahmen nur Patientinnen und Patienten mit einer schweren Form der AA teil, die entweder mindestens einen SALT-Score von >50% oder eine AT oder AU hatten. Bezogen nur auf Erwachsene (n=315) betrug der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem kompletten Ansprechen auf die Therapie 44,7% (95% CI 32,9%-57,1%), bei Kindern (n=58) lag dieser Anteil bei 11,6% (95% CI 5,1%-24,5%) (264). Beim Vergleich der Kombination MTX plus systemischer Kortikosteroide versus stand-alone MTX-Therapie zeigen die Ergebnisse der Metaanalyse (OR 2,73, 95% CI 1,19-6,27) (264), aber auch einer kleinen randomisierten kontrollierten dreiarmligen Studie (Methotrexat versus Betamethason Pulstherapie versus Kombination) eine Überlegenheit der Kombinationstherapie (SALT-Score Reduktion drei Monate nach einer sechs-monatigen Therapie um 43%) im Vergleich zu den Monotherapien (SALT-Score Reduktion um 26% unter Betamethason und 23% unter MTX) (255).

Die durchschnittliche Zeit von einem diffusen Nachwachsen bis zum vollständigen Nachwachsen der Haare lag in den Studien der Metaanalyse von Phan et al. 2019 zwischen 3,3 Monaten (95% CI 2,3 - 4,0) und 9,9 Monaten (95% CI 6,0-13,8). Über alle Studien hinweg mit Kindern und Erwachsenen lag die Rezidivrate (zumeist nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie) für alle Patientinnen und Patienten bei 47,7% (95% CI 35,2%-60,5%), bei 52,0% (95% CI 37,5%-66,2%) bei den Erwachsenen und bei 31,7% (95% CI 16,3%-52,6%) bei den Kindern (264).

Dosierung

Als Dosierung kann bei Erwachsenen mit AT oder AU 10mg bis maximal 25mg pro Woche gewählt werden, bei Kindern mit einer schweren und chronischen Form der AA (AT/AU) 2,5mg bis maximal 25 mg pro Woche (125, 264). MTX bei Kindern kann auch nach dem Körpergewicht (0,2- 0,38 mg/kg) verordnet werden (264). Entsprechend der Studienlage

können Kinder ab dem dritten Lebensjahr mit schwerer und chronischer AA mit MTX in der o.g. körperlengewichtsabhängigen Dosierung behandelt werden. Die Ansprechrate auf eine MTX-Langzeittherapie scheint bei Erwachsenen höher zu sein als bei den Kindern, allerdings fehlen randomisiert kontrollierte Langzeitstudien mit MTX bei Kindern, daher soll das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei MTX-Einsatz bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Bedacht abgewogen werden (125, 264). Es gibt keine ausreichenden Daten, ob eine niedrige Dosierung von MTX bei Kindern und Erwachsenen mit einer schweren und chronischen Form der AA genügend ist (268).

Die optimale Dauer der Therapie mit MTX ist nicht eindeutig definiert. Ein frühes Absetzen oder Ausschleichen von MTX wird mit hoher Rückfallrate der AA-Erkrankung assoziiert. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts des Präparates und der Studienlage setzen Erwachsene, die ein Ansprechen und eine gute Verträglichkeit von MTX zeigen, die MTX-Einnahme für 18-24 Monate fort und dann ausschleichend ab (264). Die Wahl der oralen oder subkutanen Verabreichung von MTX obliegt der individuellen Entscheidung der/des Behandelnden. Zur Vermeidung von gastrointestinalen und anderen Nebenwirkungen ist die Einnahme von 5mg Folsäure am Tag nach MTX-Gabe zu erwägen (255).

Sicherheit

In die Metaanalyse von Phan et al. 2019, die die Wirksamkeit und die Sicherheit von MTX in der Behandlung von Kindern und/oder Erwachsenen mit einer schweren Form der AA (SALT-Score >50 oder AT oder AU) untersucht, wurden 16 Studien aus den Jahren 2006 – 2018 mit insgesamt 419 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (zwei prospektive Beobachtungsstudien und 14 retrospektive Beobachtungsstudien). MTX stellt sich dabei als relativ sichere und gut verträgliche Behandlung für Patientinnen und Patienten mit einer schweren Form der AA dar. Die Rate der Komplikationen lag über alle Studien hinweg bei 22,1% (95% CI 14,8%-31,7%), im Einzelnen 24,2% (95% CI 15,2%-36,4%) bei Erwachsenen und 14,5% (95% CI 6,6%-28,9%) bei Kindern. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von MTX waren hämatologischer, gastroenterologischer (Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall) oder hepatischer Natur (Erhöhung der Leberenzyme) (254, 264). Bei Kindern wurden neben Magen-Darm-Beschwerden auch Müdigkeit mit Kopf- oder Beinschmerzen sowie eine Zahnempfindlichkeit berichtet (125). Selten beschrieben sind lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie Panzytopenie, oder schwere Infektionen wie zum Beispiel Pyelonephritis, Pneumonie, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern (265).

Beschrieben sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach versehentlicher täglicher Einnahme von MTX (wie die akute Myelosuppression, mukosale Ulzerationen und eine kutane Nekrolyse) (269). Vor Beginn der Therapie ist daher die schriftliche Aufklärung der Patientinnen und Patienten über die wöchentliche Einnahme von MTX, möglichen Nebenwirkungen und Notwendigkeit einer sicheren Kontrazeption bei Frauen und Männern unentbehrlich.

Monitoring

Vor Beginn der MTX-Therapie ist ein Screening auf chronische Infektionen laborchemisch (zum Beispiel Hepatitis B-/C, HIV, Tuberkulose) und ggf. auch radiologisch (Röntgen-Thorax)

erforderlich. Zu empfehlen ist auch die Überprüfung der Begleiterkrankungen und -medikation, des Impfstatus und ob eine effektive Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter (daher Schwangerschaftstest initial) und bei Männern besteht. Vor und während der MTX-Behandlung sind Laborkontrollen von Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerten, sowie eine Bestimmung eines Urin-Status in den ersten beiden Wochen wöchentlich, im zweiten Monat alle zwei Wochen, dann alle vier bis acht Wochen durchzuführen. Im Kindesalter kann diese engmaschige Kontrolle anhand der Verträglichkeit meist zeitlich ausgedehnt werden im Sinne einer Reduktion.

Kombination mit anderen Therapien

Die MTX- Therapie in o.g. Dosierung kann bei Erwachsenen und Kindern mit der gleichzeitigen systemischen Gabe von Steroiden (125, 264) (hochdosiert zu Beginn der MTX-Behandlung; innerhalb einer bis zwei Wochen ausschleichend abgesetzt (nähere Angaben in Abschnitt „systemische Kortikosteroide“) oder mit einer topischen antientzündlichen Therapie kombiniert werden.

Wechselwirkungen mit MTX mit Erhöhung der Knochenmark- und Lebertoxizität sind unter gleichzeitiger Einnahme mit Sulfonamiden, Barbituraten, Tetracyclinen, Retinoiden, Salicylaten, Ethanol möglich.

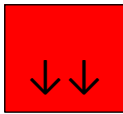
Besondere Hinweise

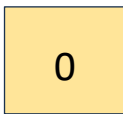
MTX ist teratogen, daher ist eine wirksame Verhütungsmethode für weibliche Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und bis zu sechs Monaten nach Abschluss der Therapie unentbehrlich. Das Gleiche gilt für Männer, die mit MTX behandelt werden. Das Stillen während der Behandlung mit MTX ist nicht zu empfehlen.

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen erfolgt während der Therapie nicht. Weitere Impfungen erfolgen nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt / der behandelnden Ärztin.

Absolute Kontraindikationen für die Behandlung mit MTX stellen eine schwere Nierenfunktionsstörung, Leberschäden, Erkrankungen des blutbildenden Systems, Alkoholabusus, Immundefizienz, schwere Infektionen, gastrointestinale Ulzera und maligne Lymphome dar.

Cyclosporin A (Calcineurininhibitor)

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E70	Die systemische Therapie mit Cyclosporin A soll Kindern mit allen Formen der AA und Jugendlichen und Erwachsenen mit einer milden oder moderaten Form der AA nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (125), (164), (270)	
	LoE: Level 2*, Level 2	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E71	Die systemische Therapie mit Cyclosporin A kann Jugendlichen und Erwachsenen mit einer schweren oder sehr schweren Form der AA mit rasch progredientem Verlauf für eine kurzzeitige Therapieintervention im Off-Label-use angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (125), (164), (270)	
	LoE: Level 2*, Level 2	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Cyclosporin A (CyA) ist ein Calcineurininhibitor, welcher durch Blockierung der Produktion und der Aktivierung von Lymphozyten (insbesondere der T-Zellen) die Produktion zahlreicher Zytokine hemmt und somit immunsuppressiv und immunmodulatorisch wirkt (271).

CyA zeigt sich angesichts der Studiendaten (drei kleinen Fallserien von 1996-2013) von insgesamt 32 AA- Kindern in der systematischen Übersichtsarbeit von Waskiel-Burnat A et al. 2021 als eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption für Kinder als Monotherapie (Ansprechrate von 59%, n= 19/32) oder in Kombination mit einer Methylprednisolon- oder topischen PUVA-Behandlung (125). Allerdings lag die Rückfallrate der Monotherapie mit CyA bei 100% (n= 5/5) (125). Die beiden Fallserien, die eine Kombinationstherapie untersuchten, berichten Rückfallraten von 18,7% (272) und von 23,7% (273). Die Autoren trennen in der Angabe der Rückfallraten allerdings nicht nach Kindern und Erwachsenen, sodass die Rückfallraten nicht sicher interpretiert werden können. Die Datenlage zur Wirksamkeit ist jedoch sehr limitiert durch die sehr niedrige Fallzahl in den vorliegenden Fallserien ohne Vergleichsgruppen, RCT mit Kindern liegen nicht vor.

Die Wirksamkeit der Behandlung von Erwachsenen mit schwerer AA mit CyA über drei Monate wurde in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 36 Teilnehmern untersucht (270), wobei sich im Vergleich zu Kindern das Medikament als weniger wirksam und verträglich zeigte. In der CyA-Gruppe erreichten n= 5/18 (31,3%) der Teilnehmenden eine 50%ige Reduktion im SALT-Score nach drei Monaten im Vergleich zu n=1/18 (6,3%) in der Placebogruppe, das Ergebnis war allerdings statistisch nicht signifikant (p=0,07). Cyclosporin in Kombination mit oralen systemischen Kortikosteroiden zeigte sich bei Erwachsenen mit einer schweren

Alopecia areata wirksamer als eine Monotherapie. Auch die Rückfallquote erwies sich dabei niedriger (274). Insgesamt ist die Studienlage zur Wirksamkeit von CyA limitiert.

Rudnicka und Experten konsentierten, dass steroidsparende Mittel wie Cyclosporin nur verwendet werden, um das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern, die mit einer längeren Anwendung von systemischen Kortikosteroiden verbunden sind (254).

Dosierung

Eine empfohlene Tagesdosis von CyA bei Erwachsenen mit schwerer AA ist 3-5 mg/kg für **maximal** sechs bis zwölf Monate (20). Lai et al. 2019b untersuchte die Wirkung von CyA in einer Dosierung von 4 mg/kg/Tag über drei Monate im Vergleich zu Placebo (270).

Im Kindesalter ist eine tägliche Dosis von CyA von 100–200 mg und von 5 bis 7,5 mg/kg untersucht worden (125).

Sicherheit

83 % der Teilnehmer (n= 18/25) der randomisiert kontrollierten Studie von Lai et al. 2019b berichteten über insgesamt 47 unerwünschte Ereignisse während der Studie, wobei die häufigsten Beschwerden Kopfschmerzen (n = 11) und Hirsutismus (n = 9) waren. Berichtet wurde darüber hinaus von gastrointestinalen Beschwerden (zum Beispiel Übelkeit, Magenschmerzen und gesteigerten Appetit), respiratorischen und urogenitalen Infektionen sowie Pruritus (270). Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen ($\geq 1/10$) zählen laut Fachinformation auch arterielle Hypertonie und Nierenfunktionsstörung.

Keine schweren unerwünschten Ereignisse wurden bei Erwachsenen (270) sowie keine Nebenwirkungen von CyA bei Kindern (125) registriert.

Monitoring

Vor und während der Behandlung mit CyA sind Laborkontrollen von Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte sowie des Urinstatus in den ersten zwei Monaten 1x/Woche, ab dem dritten Monat alle vier Wochen angezeigt. Dazu sind vollständige körperliche Untersuchungen, sowie Blutdruckmessungen in regelmäßigen Abständen zu empfehlen.

Kombination mit anderen Therapien

Die Kombination von CyA mit systemischen Glukokortikosteroiden oder PUVA-Therapie zeigte sich in Bezug auf Wirksamkeit bei Kindern mit AA als überlegen im Vergleich zu einer CyA-Monotherapie (125), das bestätigen auch die Daten einer Metanalyse von Nowaczyk et al. 2020 bei Erwachsenen (274). Einschränkung in der Bewertung der Ergebnisse der Metaanalyse sind die Unterschiede in der Dosierung der verordneten Medikamente, die Dauer der Behandlung, keine Trennung zwischen Erwachsenen und Kindern und die unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten (274).

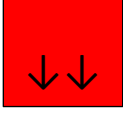
Besondere Hinweise

Vor Beginn der Therapie mit CyA werden Wechselwirkungen mit anderen Immunsuppressiva oder nephrotoxischen Substanzen, sowie wichtige Kontraindikationen wie Allergie gegen den Wirkstoff, floride Infekte, Neoplasien, unkontrollierte arterielle Hypertonie, Leber- und Nierenfunktionsstörung, Gravidität / Kinderwunsch, Stillzeit berücksichtigt.

Aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für die Entwicklung von Hautkrebs werden Patientinnen und Patienten auf einen konsequenten Sonnenschutz während der CyA-Therapie hingewiesen und erhalten keine begleitende Phototherapie.

Monoklonale Antikörper

Tumor Nekrose F alpha-Inhibitoren (TNF-alpha-Inhibitoren)

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E72	Die systemische Therapie mit Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) α -Inhibitoren soll Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit allen Formen der AA nicht angeboten werden.	
	Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (275)	
	LoE: Level 2*	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

TNF-alpha-Inhibitoren sind pharmazeutisch hergestellte Antikörperpräparate, welche die Wirkung des Signalstoffs Tumornekrosefaktor (TNF) an seinem Rezeptor auf den Zielzellen hemmen. TNF-alpha ist ein proinflammatorisches Zytokin und kann als Aktivator von intrazellulären Signalkaskaden die Zelldifferenzierung induzieren und Entzündungsreaktionen triggern, indem es verschiedene Immunzellen aktiviert und die Ausschüttung anderer Zytokine anregt (276).

Der Entzündungsmediator TNF-alpha ist in höheren Konzentrationen im Patientinnen und Patientenserum mit schwerer AA zu messen (277). Anzunehmen ist daher eine Wirkung von TNF-alpha Blockern bei AA-Patientinnen und Patienten, was sich in Studien jedoch nicht belegen ließ (275). So zeigte die Untersuchung von Strober et al. aus dem Jahr 2005 keine wesentlichen Effekte, in der prospektiven Studie mit 17 Patientinnen und Patienten mit moderater und schwerer Form der AA wurde der TNF-alpha-Blocker Etanercept über 24 Wochen gegeben. Keiner der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatte eine Verbesserung im SALT-Score von mehr als 10%, einige Patientinnen und Patienten erlebten eine Verschlechterung der Erkrankung (278). Auch das Auftreten von AA unter TNF-alpha Blockern ist in Fallberichten beschrieben, zum Beispiel (279).

Dosierung

Die Behandlung mit Eternacept bei Erwachsenen mit schwerer AA erfolgte in einer Dosierung von 50mg 2x/Woche subcutan (278).

Sicherheit

Als unerwünschte Ereignisse unter Eternacept-Gaben traten am häufigsten Infektionen an der Einstichstellen sowie Fatigue und Infektionen der oberen Atemwege auf (278).

Monitoring

Kombination mit anderen Therapien

Besondere Hinweise

Verschiedene Monoklonale AK, modifiziertes Zytokin und rekombinantes Protein

	Statement	
s4	Auf der Basis der identifizierten Evidenz kann die LL-Gruppe keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von monoklonalen Antikörpern (außer TNF-alpha-Inhibitoren, siehe E72), die in Studien zur Behandlung der AA bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen untersucht wurden, aussprechen.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (57), (280), (281)	
	LoE: Level 1, Level 2*, Level 2	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Monoklonale Antikörper werden von Zellen einer Zelllinie produziert, die von einem einzelnen B-Lymphozyt abstammen. Sie richten sich hochspezifisch gegen ein einzelnes Epitop (Bestandteil des Antigens), wodurch bestimmte Signalwege (zum Beispiel vom IL-4/-13 Signalweg oder IL-23/IL-17 Signalweg) gehemmt werden. Beispiele sind zum Beispiel Dupilumab (ein humaner monoklonaler AK, welcher an die Alpha-Untereinheit des Interleukin(IL)-4 Rezeptors bindet und IL-4/IL-13 Signalwege blockiert), Aldesleukin (ein rekombinantes IL-2-Protein mit Hemmung der Lymphozytenaktivität), Efalizumab (ein in der Zwischenzeit vom Markt genommener rekombinanter humanisierter monoklonaler AK, welcher ebenfalls die Lymphozytenaktivität allerdings durch Bindung an ein Oberflächenmolekül CD11a hemmt) und IL-17 Antikörper wie Secukinumab (ein rekombinanter, humaner monoklonaler AK mit Unterbindung der Interaktion zwischen IL-17A mit dem IL-17-Rezeptor).

Die Rolle von proinflammatorischen Zytokinen wie zum Beispiel von IL-2, TNF, IL-12, IL-13, IL-17, IL-17E bei der Pathogenese und Prognose der AA wurde untersucht (277). Die Studienlage bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von monoklonalen Antikörpern, welche deren Effekte blockieren, ist jedoch limitiert. Insgesamt zeigt sich angesichts der Daten aus zwei systematischen Übersichtsarbeiten mit Erwachsenen (57, 281) und einer systematischen Übersichtsarbeit mit Kindern (125) ein eher mäßiges geringeres Ansprechen, aber gute Verträglichkeit auf die monoklonale AK-Therapie.

In einer randomisiert kontrollierten Studie mit 60 AA-Patientinnen und Patienten erreichten 22,5% der Dupilumab-Gruppe in Woche 48 eine Reduktion im Salt-Score um 50% im Vergleich zu 15% in der Placebo-Gruppe ($p = 0,02$) (282). Mit Aldesleukin behandelte AA-Patientinnen und Patienten in einer nicht verblindeten klinischen Studie zeigten 14,3% ($n=3/21$) eine Reduktion im SALT-Score von 50% beim Zwölf- Monats-Follow-up (283). Zwei von 37 AA-Patientinnen und Patienten erreichte eine Reduktion im Salt-Score von 75% unter der Therapie mit Efalizumab über zwölf Wochen (280). In einem RCT, in dem Secukinumab mit Placebo verglichen wurde, erreichte keiner der sieben Teilnehmenden eine Reduktion im Salt-Score von 50% nach 24 Wochen (284). Rückfallraten wurden nicht berichtet. Bei AA-Kindern

ist ein Nachwachsen der Haare unter Dupilumab (n=1/1), Ustekinumab (n=3/3) und Efalizumab (n=1/1) ohne Angabe von Rückfallrate beschrieben (125).

Dosierung

Dupilumab wurde in den eingeschlossenen Studien in einer Dosierung von 300mg und 600 mg s.c., teilweise 200mg alle zwei Wochen gegeben.

Sicherheit

Als unerwünschte Ereignisse unter Dupilumab-Therapie s.c. traten in den Studien Infektionen der oberen Atemwege (5,0 % (2/40)), (7,5 % (3/40)), Reaktionen an der Injektionsstelle (5 % (2/40)), gastrointestinale Symptome (2,5 % (1/40)), orthopädische Verletzungen/Verfahren (5 % (2/40)), eosinophile Dermatitis (2,5 % (1/40)) und Müdigkeit (2,5 % (1/40)) auf (276).

Unerwünschte Ereignisse wurden unter Secukinumab bei 11 AA-Patientinnen und Patienten innerhalb der 24-wöchigen Therapie nicht berichtet (57).

In der Aldesleukin-Studie mit 43 AA-Patientinnen und Patienten sind folgende unerwünschte Ereignisse aufgetreten: Grippe-ähnliche Symptome (66,7 % (14/21)), Eosinophilie (38,1 % (8/21)), Reaktionen an der Injektionsstelle (71,4 % (15/21)), Asthenie (61,9% (13/21)), erhöhte Leberenzyme (33,3% (7/21)), Verdauungssymptome (42,9% (9/21)), Infektionen der oberen Atemwege (38,1% (8/21)) und Kopfschmerzen (47,6% (10/21)) (57).

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen unter Efalizumab waren Kopfschmerzen, Fieber, Infektionen, Übelkeit, Hautausschlag, Myalgie und Pharyngitis.

Aufgrund eines erhöhten Risikos für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) unter der Therapie mit Efalizumab empfahl im Februar 2009 die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) das Ruhen der Zulassung des Arzneimittels in Europa (285).

Monitoring

Kombination mit anderen Therapien

Besondere Hinweise

Azathioprin

	Statement	
s5	Auf der Basis der identifizierten Evidenz kann die LL-Gruppe keine Empfehlung für die Anwendung von Azathioprin zur Behandlung der AA bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aussprechen.	
	Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (153), (125), (286), (263)	
	LoE: Level 1, Level 2*, Level 2	

Wirkmechanismus und Wirksamkeit

Azathioprin ist ein Prodrug von 6-Mercaptopurin und hat einen Effekt auf DNA-Replikationsebene. Azathioprin wirkt immunsuppressiv und antiproliferativ, indem die Differenzierung der Lymphozyten (sowie wesentlicher Komponenten der T-Zell-Aktivierung (Interleukin-2)) beeinträchtigt (287) und die Antikörpersynthese gehemmt, sowie die Sekretion von Zytokinen wie TNF-alpha verringert wird. Somit wird die Immunantwort unterdrückt (288).

Azathioprin zeigt als Monotherapie bei Erwachsenen mit AA insgesamt eine eingeschränkte Wirksamkeit. In dem Cochrane-Review von Mateos-Haro et al. 2023 zeigte das Ergebnis der Metaanalyse für den Vergleich von Azathioprin mit Betamethason eine Überlegenheit für Betamethason bezogen auf den Endpunkt >75% Nachwachsen der Haare in einem Nachbeobachtungszeitraum zwischen 12 und 26 Wochen (Risk Ratio RR 1.67, (95% CI 0,96-2.88), allerdings statistisch nicht signifikant und das Ergebnis basiert auch nur auf zwei Studien mit insgesamt 80 Patienten (153).

Die Datenlage insbesondere bei Kindern mit AA unter Azathioprintherapie ist ebenfalls eingeschränkt (125). In zwei randomisierten kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Azathioprin (300 mg/Woche beziehungsweise 1-2 mg/kg/KG/Tag) mit einer Betamethason-Pulstherapie (5mg Betamethason an zwei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche) bei insgesamt 50 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer milden Form der AA (19-24% SALT-Score) (263) sowie mit einer Mesalazin-Therapie (15-30 mg/kg/KG/Tag) bei 30 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer schweren Form der AA (>50% SALT-Score) verglichen (286). Es zeigte sich eine Überlegenheit der systemischen Kortikosteroidtherapie (263). Ein komplettes Nachwachsen der Haare erreichten nach vier Monaten Behandlung 33% (n=7) in der Betamethason-Gruppe im Vergleich zu niemandem in der Azathioprin-Gruppe (263). Beim Vergleich zwischen Azathioprin und Mesalazin zeigte sich keine Überlegenheit einer Behandlungsoption (286). In beiden Studien und den jeweiligen Gruppen kam es zu je einem Rückfall der Erkrankung im Follow-Up Zeitraum nach einem vollständigen Nachwachsen der Haare (263, 286).

Dosierung

Azathioprin als Off-Label Einsatz bei Patientinnen und Patienten > 18 Jahren mit moderater bis schwerer, chronischer Alopecia areata wird als gepulste Verabreichung von 300 mg/Woche (263) sowie eine tägliche Gabe von 1-2 mg/kg/KG/Tag (286) beschrieben.

Langzeitdaten bei Kindern unter 14 Jahren fehlen. In einer Studie mit drei Kindern und einem Fallbericht mit einem Kind über 14 Jahren mit schwerer, chronischer AA ist eine Dosis von 100mg Azathioprin pro Tag in Kombination mit MTX oder mit einer topischen Reiztherapie mit Anthralin angegeben (125).

Sicherheit

Unter der Therapie mit Azathioprin wurden folgende Nebenwirkungen bei etwa einem Viertel der Erwachsenen berichtet: Übelkeit, Durchfall, Magenschmerzen, Kopfschmerzen, Blutbildveränderungen (i.S.v. Anämie) (263, 286). Die Anwendung des Medikamentes ist bei schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung, TPMT-Mangel (bei niedriger Aktivität des Enzyms ist die Wirkung von Azathioprin verstärkt), Neoplasie, Infektanfälligkeit beschränkt.

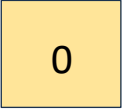
Waskiel-Burnat et al. 2021 berichten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zur Therapie der AA bei Kindern, dass unter der Azathioprin-Therapie keine unerwünschten Ereignisse in den beiden eingeschlossenen Studien aufgetreten sind. Allerdings sind diese beiden Studien nur Fallberichte von insgesamt vier Kindern (125).

Monitoring

Kombination mit anderen Therapien

Besondere Hinweise

Janus Kinase Inhibitoren (JAK Inhibitoren)

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E73	Eine systemische Therapie mit JAK-Inhibitoren kann bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer und sehr schwerer AA bei entsprechender Zulassung in Hinblick auf die Altersgruppe angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (289), (204), (290), (210)	
	LoE: Level 1, Level 2*	

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E74	Eine systemische Therapie mit JAK-Inhibitoren sollte bei Erwachsenen mit schwerer und sehr schwerer AA angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (153), (291), (203), (290), (210)	
	LoE: Level 1, Level 2*	

Für die Behandlung einer schweren Alopecia areata bei Erwachsenen (≥ 18 . Lebensjahr) ist seit 20. Juni 2022 europaweit der JAK Inhibitor Baricitinib in einer Dosierung von 4mg/Tag zugelassen (1).

Seit 15. September 2023 hat auch der JAK Inhibitor Ritlecitinib in einer Dosierung von 50mg/Tag eine EU-weite Zulassung für die Behandlung einer schweren Alopecia areata bei Jugendlichen und Erwachsenen (≥ 12 . Lebensjahr) (2).

Beide Medikamente sind laut Paragraph §34 Abs. 1 Satz 7 SBG V verordnungsfähig, aber nicht erstattungsfähig.

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Zytokine sind als Signalstoffe wichtig für die Zellproliferation und –differenzierung sowie für die angeborene und erworbene Immunität. Die Vermittlung der intrazellulären Zytokinantwort erfolgt zum Beispiel durch die Januskinasen (JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2), welche mit verschiedenen Zytokin-Rezeptoren assoziierte Tyrosinkinasen darstellen. Nach Bindung von extrazellulären Liganden an diese JAK-assoziierten Zytokinrezeptoren werden intrazelluläre JAK-Proteine aktiviert, wodurch STAT-Moleküle (signal transducers and activator of transcription) phosphoryliert, dimerisiert und in den Zellkern verlagert werden, womit es zu einer Modulation der Genexpression kommen kann (292, 293).

Inhibitoren der Januskinase wie Baricitinib, Ritlecitinib, Tofacitinib, Deuruxolitinib, Ruxolitinib, Brepocitinib sind kleine Moleküle („small molecules“), welche die intrazelluläre Zytokintransduktion durch Blockierung des JAK-STAT-Signalweges (JAK-signal transducers and activator of transcription (STAT)) unterbinden können und somit immunmodulierend, antiproliferativ und entzündungshemmend wirken können (293). Einige JAK-Inhibitoren inhibieren selektiv (Upadacitinib und Abrocitinib (JAK 1), Brepocitinib (JAK 1/TYK 2),

Ritlecitinib (JAK 3 und TEC) und andere weniger selektiv (Tofacitinib (JAK 1,3>2), Deuruxolitinib, Ruxolitinib und Baricitinib (JAK 1, 2), was auf deren Isotypspezifität (abhängig von ATP-Bindungsregion) beruht. Anhand deren Bindungsmethoden und Interaktionen können die JAK-Inhibitoren auch in reversible (kompetitive) und irreversible (kovalente) Inhibitoren (wie zum Beispiel Ritlecitinib) subklassifiziert werden (293).

Die Wirkprinzipien der JAK-Inhibitoren bei der AA lassen sich durch die Blockade der Signalübertragung wichtiger Mediatoren wie INF- γ und IL-15 sowie der Produktion von T-Helferzellen (Th1-, Th2- und Th17-Zellen) erläutern, wodurch die T-Zellen vermittelte, auf den Haarfollikel gerichtete Immunantwort gedämpft wird und anschließend durch Stimulierung von Haarfollikelstammzellen die anagene Phase des Haarfollikels wieder aktiviert wird (294). International konsentiert wurde, dass bei Jugendlichen (13-18 Jahre) JAK-Inhibitoren gegebenenfalls in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden verschrieben werden können.

In dem Cochrane-Review von Mateos-Haro et al. 2023 wurde für den Endpunkt >75 % Nachwachsen der Haare als Short-Term Endpunkt (zwischen zwölf und 26 Wochen Follow-up) eine Risk Ratio RR 7,54 (95% CI 3,90 – 14,58) errechnet, die eine deutliche Überlegenheit im Vergleich zu einer Placebo-Therapie zeigte. Auch für den Endpunkt des >75% Nachwachsens der Haare als Longterm Endpunkt (>26 Wochen Follow-up) zeigte sich diese deutliche Überlegenheit (RR 8,49 (95% CI 4,70 – 15,34) (153).

Die gepoolten Ergebnisse der Metaanalyse von Mao et al. 2023 (aus 5 RCT's mit insgesamt 1455 Patientinnen und Patienten aus klinischen Studien der Jahre 2016-2022; AA-Typen nicht immer berichtet) mit unterschiedlichen JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Ritlecitinib, Tofacitinib, Ruxolitinib, ATI-501) zeigen, dass mit der Therapie der JAK-Inhibitoren eine fünffach erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen des SALT-Scores 50 erzielt wurde (OR 5,08 (95% CI, 3,49-7,38) im Vergleich zur Placebo-Behandlung (290). Für das Erreichen des SALT- 90 Wertes lag die Wahrscheinlichkeit noch höher (OR 7,40 (95% CI, 4,34-12,67) (290).

Informationen über die Wirksamkeit und Sicherheit einzelner JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Deuruxolitinib, Brepocitinib, Ritlecitinib, Tofacitinib) bei AA-Erkrankten liefert die systematische Übersichtsarbeit von Sedeh et al. 2023, in welcher 37 Studien (mit Metaanalyse aus 5 RCT's; Durchschnittsalter der Patientinnen und Patienten von 4,3 bis 66 Jahre) aus den Jahren 2016-2022 eingeschlossen sind (210), und die Metaanalyse von Wei D et al. 2023 mit vier RCT's aus den Jahren 2019 bis 2022 mit insgesamt 1689 Patientinnen und Patienten (291). Orales Baricitinib erwies sich als wirkungsstärker im Vergleich zu den restlichen JAK-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten mit jeglichen AA-Formen. Baricitinib 4 mg 1x täglich ist den anderen Behandlungsoptionen Brepocitinib und Ritlecitinib in drei Studien (n = 357) mit Endpunkt SALT₅₀ (Baricitinib: Risk difference (RD) 63%, 95% CI 44–82 im Vergleich zu Brepocitinib: RD 47, 95% CI 32–62; und Ritlecitinib: RD 33%, 95% CI 19–47) sowie Endpunkt SALT₇₅ (Baricitinib: RD 45%, 95% CI 25–65 im Vergleich zu Brepocitinib: RD 38%, 95% CI 24–53 und Ritlecitinib: RD 25%, 95% CI 12–38) überlegen (210).

Auch in der Metaanalyse von Wei et al. 2023 führt orales Baricitinib das Ranking bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit an. Die mittlere Differenz (MD) in der Ansprech-Rate von Baricitinib (Rückgang des SALT-Scores um mehr als 50 %) im Vergleich zu Placebo liegt bei MD

= 8,44 (95% CI 3,63 – 19,63), wobei diese für orales Ruxolitinib (MD = 6,94 (95% CI 1,72 – 28,05)), oder für die topische JAK-Inhibitor-Therapie (MD = 7,56 (95% CI 1,32 – 43,36)) im Vergleich zu Placebo niedriger ist. Auch in Bezug auf ein vollständiges Ansprechen (Rückgang des SALT-Scores um mehr als 90 %) führt Baricitinib (MD gegenüber Placebo = 12,21 (95% CI 3,41 – 43,79)) im Vergleich zu Tofacitinib (MD = 10,16 (95% CI 1,02 – 101,54)) und Ruxolitinib (MD = 9,79 (95% CI 1,29 – 74,27)) (291).

Für Patientinnen und Patienten mit einer schweren AA (SALT-Score > 50) zeigt sich eine Überlegenheit für orales Deuruxolitinib 12 mg 2 x tgl. in zwei Studien, wo das Erreichen des SALT₅₀-Scores (Deuruxolitinib 12 mg: RD 48%, 95% CI 30–66 im Vergleich zu Baricitinib 4 mg: RD 42%, 95% CI 35–49) und des SALT₇₅ (Deuruxolitinib 12 mg: RD 34%, 95% CI 16–51 im Vergleich zu Baricitinib 4 mg: RD 31%, 95% CI 25–37) untersucht wurde (210).

Aus der systemischen Übersichtsarbeit von Yan et al. 2022 (mit 14 Studien aus den Jahren 2016-2021 mit insgesamt n=1845 Patientinnen und Patienten mit AA, AU, oder AT im Alter von 27,8 bis zu 47,6 Jahren) geht die deutliche Überlegenheit der JAK-Inhibitoren nicht nur gegenüber anderen Therapieoptionen (gutes Ansprechen in RCT's definiert als SALT₅₀-Werte: RR: 6,86; 95% CI: 2,91–16,16 und in Beobachtungsstudien 63% (95% CI: 44%–80%)) hervor, sondern auch gegenüber topisch (Ruxolitinib oder Tofacitinib) oder sublingual (Tofacitinib) verabreichten JAK-Inhibitoren. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Subgruppenanalyse von topisch verabreichtem JAK-Inhibitor gegenüber der Kontrollgruppe (RR 1,00, 95% CI: 0,31–3,18 in den RCT's). In den Beobachtungsstudien zeigte sich, dass 28% der Patientinnen und Patienten (95% CI: 1%–72%), die einen topisch und 11 % (95% CI: 1%–29%), die einen sublingual verabreichten JAK-Inhibitor angewendet haben, gut auf die Therapie angesprochen haben. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen die AA wieder aufgetreten ist (Recurrence rate), lag bei 54% (95% CI: 39%–69%). Die Hauptursache für das Wiederauftreten der Krankheit war das Absetzen der JAK-Inhibitoren (203).

Auch bei Kindern und Jugendlichen mit AA zeigen sich JAK-Inhibitoren wirkungsvoll und sicher. In der Metaanalyse von Chen et al. 2022 mit zehn Studien aus den Jahren 2017-2022 mit insgesamt 69 Patientinnen und Patienten im Alter von 3-18 Jahren mit AA, AU oder AT und einer Erkrankungsdauer von 1-15 Jahren wurde ein generelles Ansprechen („any positive response“) auf die JAK-Inhibitoren-Therapie (Tofacitinib oral oder topisch und Ruxolitinib oral) von 81,9% (95%CI: 69,9–91,9%) berechnet (204). Unter Tofacitinib oral zeigte sich ein durchschnittliches Erreichen des Nachwachsens der Haare (overall hair regrowth rate) von 49% (95% CI 29%–69%) bei 59 Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis 18 Jahren mit AA, AT und AU (204). Die Metaanalyse von Behrangi et al. 2022 (sieben Studien zu Tofacitinib aus dem Zeitraum von 2017-2021) berichtete, dass 19% (95% CI 6%–36%) kaum bis kein Nachwachsen hatten und bei 12% (95% CI 1%–29%) es zu einer Verstärkung der AA-Erkrankung unter der Therapie (162) kam.

Dosierung

Die folgenden oralen JAK-Inhibitoren wurden in mehreren Studien (290) bei AA-Patientinnen und Patienten (darunter AU/AT) untersucht, wobei die Dauer der Behandlung von zwei Wochen bis 39 Monate, abhängig von Dosis (je niedriger desto länger), reichte: Baricitinib

(2mg, 4mg 1x/Tag), Ritlecitinib (200 mg 1x/Tag), ATI-501 (400-800 mg 2x/Tag), Tofacitinib (2,5 mg bis 15 mg 1x/Tag), Ruxolitinib (10 mg bis 25 mg 2x/Tag).

Ritlecitinib 200 mg/Tag Aufsattdosis für 4 Wochen, gefolgt von 50 mg oder 30 mg/Tag zeigte eine bessere Wirkung als Ritlecitinib 50 mg oder 30 mg/Tag ohne Aufsattdosis (2).

Baricitinib 4 mg 1x täglich zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit jeglicher Form von AA wirkungsvoller (210).

Deuruxolitinib 12 mg 2 x tgl. zeigte eine bessere Wirkung bei AA- Patientinnen und Patienten mit einem SALT-Score > 50 (210).

Bei Kindern und Jugendlichen (3 bis 18 Jahren) mit AA, AU und AT gibt es Erfahrung mit Tofacitinib oral in einer Dosierung von 2,5 bis 15 mg täglich (meist 5 mg zweimal täglich) für 2 bis 38 Monate (162).

Sicherheit

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter JAK-Inhibitoren (Baricitinib, Ritlecitinib, ATI-501, Tofacitinib, Ruxolitinib) bei AA-Erkrankten waren Infektionen, abnormale Laborwerte, neurologische Symptome, gastrointestinale Reaktionen und Hautsymptome (290).

Sedeh et al. 2023 berichtete im Detail die Nebenwirkungen einzelner JAK-Inhibitoren. Atemwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Herpes-Zoster-Infektionen wurden unter Tofacitinib, Baricitinib und Ruxolitinib am meisten angegeben. Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis sind häufig auch unter Deuruxolitinib, Ritlecitinib und Brepocitinib. Kopfschmerzen überwiegen unter Deuruxolitinib, Baricitinib, Ritlecitinib und Brepocitinib (210).

Zu kutanen Ereignissen wie Akne, akneiformen Eruptionen und Follikulitis ist es unter den meisten JAK-Inhibitorentherapien (Tofacitinib, Deuruxolitinib, Baricitinib, Delgocitinib, Ruxolitinib, Ritlecitinib) gekommen (Akne 3x häufiger unter Baricitinib gegenüber Kontrollgruppe (RR 3,48; 95% CI 1,55-7,82) (203). Übelkeit und/oder Durchfall sind unter Deuruxolitinib, Baricitinib, Ritlecitinib und Brepocitinib berichtet. Ein Anstieg der Kreatinphosphokinase / Kreatinkinase im Blut ist unter Baricitinib und Deuruxolitinib angegeben, Herpes-simplex-Infektionen als unerwünschte Nebenwirkung besonders unter Baricitinib. Gewichtszunahme, Müdigkeit sind vorrangig unter Ruxolitinib und Konjunktivitis, Anstieg der Alanin-Transaminase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST), des Cholesterins und der Triglyceride (bei Kindern auch Eosinophilie (n=5/49, 10.2%), (204) allein unter Tofacitinib berichtet. Blutbildveränderungen i.S.v. einer Leukopenie kommen unter einer Behandlung mit Tofacitinib und Ruxolitinib vor (210).

Die systematische Übersichtsarbeit von Papierzewska et al. 2023 berichtet, dass vereinzelt unter Tofacitinib Hyperseborrhoe (4,1 %), unter Baricitinib Hypercholesterinämie und Zellulitis und unter Brepocitinib Rhabdomyolyse aufgetreten ist (295). In zwei Phase-3-Studien mit Baricitinib versus Placebo traten bei n=22 Patientinnen und Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (2,4% versus 1,6%, OR 1,5) i.S.v. akutem Myokardinfarkt (0,1% versus 0%, OR 1,23), ventrikulärer Tachykardie (0,1% versus 0%, OR 1,23), Bluthochdruck (0,1% versus 0%, OR 1,23), akute Cholezystitis (0,2% versus 0,3%, OR 0,8), Pyelonephritis (0,2%

versus 0%, OR 2,1), Knochenbrüche (0,7% versus 0,3%, OR 2,5), B-Zell-Lymphom (0,1% versus 0%, OR 1,23), Guillain-Barré-Syndrom (0,1% versus 0%, OR 1,23), Abort (0,1% versus 0%, OR 1,23). Todesfälle wurden nicht berichtet (295).

Während des Zeitraums der Studien aus den Jahren 2016-2022 in der Metaanalyse von Mao et al. 2023 traten unter der JAK-Inhibitorentherapie keine Fälle von Malignität oder Tuberkulose auf (290), allerdings lag der Behandlungszeitraum in den eingeschlossenen klinischen Studien nur zwischen 24 und 36 Wochen und in den Beobachtungsstudien zwischen 4 und 42 Monaten. Unter Baricitinib wurde in zwei Phase 3-Studien ein Fall (n=1/22) mit B-Zell-Lymphom (0,1% versus 0%, OR 1,23) (295) und in dem BRAVE-AA2-trial ein Plattenepithelkarzinom (0,5%, IR = 0,5) nach 16 Monaten mit Baricitinib 2 mg und ein duktales Karzinom in situ (0,4%, IR = 0,3) nach zehn Monaten mit Baricitinib 4 mg gemeldet (1).

Unter Ritlecitinib in der Phase 2b-3 Studie wurden zwei maligne Erkrankungen berichtet: Brustkrebs in der 50-mg-Gruppe in Verbindung mit der Behandlung nach Aussage des Prüfarztes beschrieben sowie Brustkrebs in der 200 mg + 50 mg Gruppe, der nicht in Verbindung mit der Behandlung gesehen wurde (2).

Bei der oralen Baricitinib, Tofacitinib- und Ruxolitinib-Behandlung traten signifikant geringere Raten behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse im Vergleich zur herkömmlichen Kortikosteroidbehandlung auf (MD 0,08, 95% CI 0,02- 0,42; MD 0,14, 95% CI 0,04- 0,55; MD 0,35, 95% CI 0,14- 0,88) (291).

Jugendliche, die keine Vorgeschichte von Windpocken haben, werden gegen Windpocken geimpft, das wurde von den Experten ausdrücklich angemerkt (20). Auch für Erwachsene vor Einleitung einer Therapie mit JAK ist eine Herpes Zoster-(HZ) Impfung zu erwägen, auch wenn eine Erstattung dieser Impfung durch die GKV erst ab dem 60. LJ erfolgt, lediglich bei Personen mit erhöhter Gefährdung kann eine Erstattung ab dem 50. Lebensjahr erfolgen. Die HZ-Impfung hat eine Zulassung ab dem 18. Lebensjahr.

Monitoring

Vor der Behandlung mit JAK-Inhibitoren ist ein Screening auf chronische Infektionen laborchemisch (zum Beispiel Hepatitis B-/C, HIV, Tuberkulose) und radiologisch (Röntgen-Thorax) erforderlich. Der Impfstatus ist zu überprüfen. Vor sowie während der Therapie sind Laborkontrollen von Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte sowie der Blutfettwerte (Cholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride) in regelmäßigen Abständen gemäß der Fachinformation durchzuführen.

Kombination mit anderen Therapien

Baricitinib kann mit einer lokalen, antientzündlichen Therapie (topische Glukokortikoide, Calcineurin-Inhibitoren) oder mit topischen Minoxidil kombiniert werden.

Besondere Hinweise

Vor Beginn der Therapie mit JAK-Inhibitoren werden wichtige Risikofaktoren wie schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall), Nikotinabusus aktuell oder früher, erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen, thromboembolische Ereignisse, und ein Alter ≥ 65 Jahre berücksichtigt.

Bei AA-Patientinnen und Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl unter 500/ μ l, einer absoluten Neutrophilenzahl unter 1000/ μ l oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl wird eine Therapie mit JAK-Inhibitoren nicht begonnen beziehungsweise vorübergehend pausiert.

Das Medikament darf nicht bei Gravidität / Kinderwunsch oder in der Stillzeit eingenommen werden.

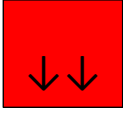
Impfungen mit Lebendimpfstoffen werden während der Therapie nicht verabreicht.

Wenn bei einem AA-Patienten eine Komorbidität vorliegt, für die eine zugelassene Indikation zur systemischen Therapie mit einem JAK-Inhibitor besteht, soll der JAK Inhibitor für diese Komorbidität nur eingesetzt werden, wenn sie indikationsgerecht ausgeprägt ist.

Die Expertengruppe weist an dieser Stelle darauf hin, dass es im Zusammenhang mit einer JAK-Inhibitoren-Therapie zu folgenden Belastungssituation kommen kann:

- Patienten, die im Rahmen von Studien JAK Inhibitoren erhalten haben und nach Studienende aufgrund fehlender Kostenübernahme die erfolgreiche Therapie nicht fortsetzen können, sind der Angst vor einem erneuten Haarausfall und einer hohen emotionalen Belastung ausgesetzt.
- Eine eigene Übernahme der Kosten der Therapie kann finanzielle Herausforderungen für die Betroffenen, oder auch für Eltern und Familien bedeuten, sodass hieraus hohe emotionale und finanzielle Belastungssituationen entstehen können.

Weitere steroid-sparende Therapien

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E75	Die systemische Therapie mit Glycyrrhizin soll Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit allen Formen der AA nicht angeboten werden.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (296-298)	
	LoE: Level 2	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Pflanzenextrakte aus Glucosiden wie zum Beispiel Glycyrrhizin, ein natürlicher Bestandteil des Süßholzsafte oder der Extrakt der Pfingstrose (Total Glucosides of White Paeony, TGPC) haben eine in experimentellen klinischen Studien nachgewiesene immunmodulatorische Wirkung (299). Die vermutete Wirksamkeit bei AA beruht auf der Regulation der T-Zellaktivierung (300).

Die Wirkung beider Glucoside bei einer milden bis moderaten Form der AA zeigt sich bei Erwachsenen gegenüber einer Monotherapie mit Glycyrrhizin-Tbl. (compound glycyrrhizin tablets) vergleichbar (297). Bei Kindern ist die Kombination von TGPC-Kapseln plus Glycyrrhizin Tabletten gegenüber einer Monotherapie mit Glycyrrhizin -Tbl. über längere Zeit überlegen (296). Beide Gruppen bekamen über die Behandlungszeit von zwölf Monaten zusätzlich zweimal täglich 5 mg Vitamin B2. In der Interventionsgruppe (IG) hatten 13 der 60 Patientinnen und Patienten ein komplettes Nachwachsen der Haare, in der Kontrollgruppe (KG) waren es 5 von 57. Ein Nachwachsen von mehr als 50% der Haare erreichten insgesamt 81% in der IG und 54% in der KG (296).

Qi et al. von 2019 berichten in ihrer RCT mit insgesamt 135 Teilnehmenden mit einer milden bis moderaten Form der AA über die Wirkung von Glycyrrhizin über zwölf Wochen gegenüber einer Kontrollgruppe (Einnahme von Cystinen). Sie zeigte ein Nachwachsen von mehr als 50% in der IG bei 63% und in der KG bei 30% der Patienten ($p < 0.05$). Die Rückfallquote lag bei 12,3% in der Glycyrrhizin- Gruppe (IG) und bei 23,2% in der KG nach 24 Wochen (298). Beide Gruppen wurden zusätzlich mit einer topischen 0,05% Halometason-Creme zweimal täglich behandelt.

Georgala et al. 2006 führte ein RCT mit 32 Erwachsenen mit therapieresistenter AA durch und testete die Wirkung von Inosiplex per os gegenüber Placebo über zwölf Wochen (301). Inosiplex ist ein antivirales Mittel mit bewiesener Wirkung auf die Differenzierung, Proliferation und Funktion der Lymphozyten (302). Von den 15 auswertbaren Patientinnen und Patienten in der Gruppe mit Inosiplex hatten n=5 (33,3 %) eine vollständige Remission, 8 (53,3 %) sprachen teilweise an und n=2 (13,3 %) sprachen nicht an. Von den 14 auswertbaren Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe hatte keiner eine vollständige Remission, n=4 (28,5 %) sprachen teilweise an. Der therapeutische Unterschied zwischen Patientinnen und Patienten, die eine aktive und eine Placebobehandlung erhielten, ist statistisch signifikant

($p < 0,01$) (301). Über die Wirkung und Sicherheit von Inosiplex bei AA fehlen Daten aus weiteren Studien.

Dosierung

Bei Erwachsenen mit einer milden bis moderaten Form der AA wurde eine Kombinationstherapie aus 600 mg TGPC-Kapseln plus 50 mg compound glycyrrhizin tablets (CGT) 3 x tgl. über zwölf Wochen durchgeführt (297). Bei Kindern im Alter zwischen zwei und 14 Jahren wurde die Hälfte der Dosis beschrieben (296).

Die Glycyrrhizin-Monotherapie in der Studie von Yang et al. 2012 erfolgte über drei Monate bei Erwachsenen (298). Die Kinder in der Studie von Yang et al. 2013 wurden zwölf Monate behandelt.

Die Dosierung von Inosiplex beträgt 50 mg/kg/KG/Tag in fünf geteilten Dosen über zwölf Wochen.

Sicherheit

Unter der Therapie mit Glycyrrhizin allein wurden bei Erwachsenen ebenfalls Ödeme, Hypokaliämie, Gewichtszunahme und arterielle Hypertonie berichtet, und in Kombination mit Pfingstrosenextrakt Durchfall sowie Abdominalschmerzen (297). Inosiplex führte zur Erhöhung der Harnsäure (301).

Die bei Kindern/Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen waren Unterleibsschmerzen, Durchfall, Zunahme der Stuhlfrequenz, Hypokaliämie, Ausschlag, Ödeme, Gewichtszunahme, Verringerung der Muskelkraft (296). Alle Nebenwirkungen wurden als mild klassifiziert und verschwanden nach Reduzierung oder Absetzen der Medikation.

Monitoring

Kombination mit anderen Therapien

Besondere Hinweise

5.3 Wirkstoffe, die sich in der Behandlung der Alopecia areata als wirkungslos herausgestellt haben

In der Behandlung der AA gab es vielfache Versuche, Wirkstoffe zu identifizieren, mit denen erfolgsversprechend die AA behandelt werden kann. Schon 1981 und 1995 wurde so z.B. für den Wirkstoff **Dapson** dessen Unwirksamkeit in zwei Publikationen festgehalten (303) (304). Strober et al. 2005 beschreiben, dass nach einer kontinuierlichen Behandlung mit 50 mg **Etanercept**, das zweimal wöchentlich subkutan verabreicht wurde, über einen Zeitraum von 8 bis 24 Wochen, sich bei keinem der behandelten Probanden ein signifikantes Nachwachsen der Haare zeigte. Auf Grundlage dieser Ergebnisse, so schlussfolgern die Autoren, scheint Etanercept bei der Behandlung von Probanden mit therapieresistenter, mittelschwerer bis schwerer Alopecia areata, Alopecia totalis oder Alopecia universalis unwirksam zu sein (278). Strober et al. 2009 bewerteten in ihrer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie die Wirksamkeit von **Alefacept** bei der Behandlung von schwerer Alopecia areata (AA). Sie schlossen 45 Personen mit chronischer und schwerer AA, die 50 % bis 95 % der Kopfhare betrifft und auf bisherige Therapien nicht anspricht, in ihre Studie ein. Alefacept, ein von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA zugelassener biologischer T-Zell-Hemmer zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, sollte auf seine Wirksamkeit bei AA getestet werden. Als Ergebnismaß diente ein verbesserter SALT-Score über 24 Wochen. Die Teilnehmer, die 12 Wochen lang Alefacept erhielten, zeigten im Vergleich zur Placebo-Gruppe keine statistisch signifikante Verbesserung der AA ($p = 0,70$). Die Autoren schlussfolgerten, dass Alefacept zur Behandlung von schwerer AA unwirksam ist (305).

Die aktuelle britische Leitlinie zur AA von Harries et al. 2025 hält mit den Empfehlungen dieser Leitlinie übereinstimmende Aussagen zu weiteren Wirkstoffen fest, die einmal oder wiederholt negative Ergebnisse in der Therapie der AA zeigten: „Es gibt keine ausreichenden Belege, um Menschen mit AA die folgenden systemischen Interventionen zu empfehlen“ (306): **Inosiplex (Isoprinosin oder Inosin Pranobex), Imipramin, Apremilast, Sulfasalazin, Mesalazin, Hydroxychloroquin, Dimethylfumarat.**

Auch zu den Verfahren der nichtsteroidalen injizierbaren Therapien liegen laut der britischen Leitlinie keine ausreichenden Belege vor (306): **plättchenreiches Plasma (PRP), Microneedling, Carboxytherapie, Kryotherapie, intraläsionale Pentoxifyllin-Injektion, intraläsionale Methotrexat-Injektion, intraläsionale Vitamin-D-Injektion, mesenchymale Stammzellen, intraläsionale Interferon-alpha-Injektion, intradermale Minoxidil-Injektion.**

Darüber hinaus hält die britische Leitlinie fest, dass es keine ausreichenden Belege gibt, um Menschen mit AA die folgenden alternativen Interventionen zu empfehlen: **Aromatherapie, Allium-/Zwiebelsalbe, Ginseng, Pfingstrose, Glycyrrhizin, kombinierte komplementäre Therapien (Kräuter, Brennnessel, Löwenzahn), Giftige Primel (Primula obconica), Kräutersensibilisatoren, Candida-Antigen, Squill-Lotion und Hypnose** (306).

5.4. Supportive Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln

	Statement	
S6	Auf der Basis der identifizierten Evidenz kann die LL-Gruppe keine Empfehlung für die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln zur Behandlung der AA bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aussprechen.	
	Starker Konsens	Evidenzbasiert
	Referenzen: (307), (308)	
	LoE: Level 2*	

Wirkmechanismen und Wirksamkeit

Nahrungsergänzungsmittel enthalten Vitamine und/oder Mineralstoffe, welche eine ernährungsspezifische oder physiologische, allerdings keine arzneiliche Wirkung haben. Sie unterliegen nicht dem Arzneimittelrecht und deren Wirkung sowie Sicherheit muss nicht in einem Zulassungsverfahren belegt werden (309). In dem narrativen Review von Adelman et al. 2021 wird gezeigt, dass es für Vitamin A, Vitamin D, Biotin, Niacin, Selen sowie für Ashwagandha, Curcumin und Capsaicin keine klinischen Beweise gibt, die ihre Verwendung als orale Nahrungsergänzungsmittel bei Haarausfall unterstützen (307). Für Vitamin C und Eisen gibt es schwache Belege, die ihre Verwendung bei AA-Patientinnen und Patienten mit Eisenmangel als orale Nahrungsergänzung unterstützen. Patientinnen und Patienten mit nicht weiter spezifizierten Form einer Alopezie, können von Gaben von Vitamin E und Zink profitieren (307). Die positive Wirkung von Zinkgaben bei AA-Erkrankten findet sich in dem cross-over-RCT von Sharquie et al. 2012. 100 Patientinnen und Patienten mit einer leichten Form (patchy) der AA bei einem durchschnittlichen Alter von 22 Jahren zeigten in der Interventionsgruppe mit Zinksulfatkapseln (5 mg/kg/KG/Tag) ein vollständiges Nachwachsen der Haare (59,45 %) nach drei Monaten, ohne Rückfall nach weiteren drei Monaten unter Placebo (308). Nur 10% (n=3) der Patienten in der KG erreichten ein vollständiges Nachwachsen der Haare nach drei Monaten.

Dosierung

Die Dosis von Zinksulfatkapseln bei Erwachsenen und Kindern mit einer leichten Form (patchy) der AA beträgt 5 mg/kg/KG/Tag 3 x tgl. über drei Monate (308).

Sicherheit

Zinksulfatkapseln können leichte Magenverstimmungen verursachen (308).

Monitoring

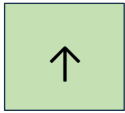
Kombination mit anderen Therapien

Besondere Hinweise

6. Psychologische Unterstützung

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E76	Alle Patientinnen und Patienten mit allen Formen der AA, unabhängig vom Alter, sollen über die Möglichkeiten psychologischer Unterstützung informiert werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E77	Alle Patientinnen und Patienten mit allen Formen der AA, unabhängig vom Alter, sollen über die Angebote von Selbsthilfegruppen informiert werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E78	Bei positiver Anamnese hinsichtlich Depression oder sozialen Ängsten sollte eine psychotherapeutische Diagnostik und/oder unterstützende Psychotherapie empfohlen werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

Patientinnen und Patienten, die von einer Haarerkrankung betroffen sind, zeigen im Vergleich zu Gesunden ohne Hautkrankheit häufiger Angstzustände, eine niedergeschlagene/depressive Stimmung und eine geringere Lebensqualität (310-313). Es gibt Hinweise, dass im Vergleich mit gesunden Kontrollen stressassoziierte Life-Events der Auslösung einer AA signifikant häufiger vorausgehen (314). Psychoimmunologische Korrelationen scheinen diesen Pathomechanismus zu begründen (315). Darüber hinaus sind Arbeitsausfälle (56%) und Arbeitslosigkeit (82%) bei AA-Patientinnen und Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, die nach Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Status gematcht wurden, höher. Auswirkungen auf ihre Arbeit berichteten zwischen 40 und 60% der AA-Patientinnen und Patienten. Dies kann auf Faktoren, wie zum Beispiel die Entwicklung von neu auftretenden Depressionen und Ängsten nach der Diagnose, sozialem Rückzug aufgrund des sichtbaren Haarverlustes und/oder vermehrte Wahrnehmung von Arztterminen (zum Beispiel bei Dermatologinnen oder Dermatologen, Hausärztinnen oder Hausärzten, Psychologinnen oder Psychologen und anderen) zurückzuführen sein. 62% der Befragten gaben an, dass sie wichtige Lebensentscheidungen unter Einbeziehung der AA getroffen haben, zum Beispiel bei Ausbildung und Karriere oder bei Beziehungen (311). Gandhi et al. 2023 zeigen, dass eine Verschlechterung der emotionalen Symptome im

Zusammenhang mit einer AA einen erheblichen Einfluss auf die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivität hat (316).

Bei Kindern mit einer AA wurde im Vergleich zu altersgleichen Kontrollpersonen eine höhere psychische Belastung festgestellt, so zeigen Studien eine Zunahme der Symptome von Trennungsangst und sozialer Angststörung/Sozialphobie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (317). Die Daten zeigen darüber hinaus, dass Kinder mit einer AA negative Auswirkungen auf ihre Lebensqualität in Form von Mobbing erleben, ein geringes Selbstwertgefühl haben können, und einen erhöhten Stress im Zusammenhang mit zwischenmenschlichen Beziehungen und der Schule sowie soziale Isolation berichten (317). Die Hälfte der Kinder mit einer AA hat angegeben, dass sie aufgrund des durch ihre Krankheit verursachten Stresses die Schule versäumten und schlechte schulische Leistungen erbrachten (317). Weitere Beispiele von psychosozialen Auswirkungen von AA waren die Beeinflussung von Kleidungsentscheidungen und die Einschränkung der Teilnahme an Schul- und Freizeitaktivitäten (318, 319). Eine Studie mit Kindern im Vorschul- und Grundschulalter zeigte, dass gesunde Kinder ohne AA (Mitschüler) Kinder mit AA als "krank" oder "sterbend" wahrnehmen können, was zu sozialer Isolation und nachfolgenden psychosozialen Auswirkungen bei den Kindern mit AA führen kann (317). Es treten Stigmatisierungen auf, deren Auswirkungen wiederum mit einer Verringerung der Lebensqualität in Verbindung gebracht wird (317).

Diese vielfältigen Auswirkungen der Erkrankung auf alle Lebensbereiche verdeutlichen die Komplexität, die eine individuelle Therapie der AA erfordert. So bestehen neben den somatischen Therapien mit dem primären Ziel des Nachwachsens der Haare diverse Angebote wie Gesprächstherapien (Kognitive Verhaltenstherapie), Erregungsreduzierende Therapien (Meditation, Biofeedback-gesteuerte Entspannung) und Optionen der Verhaltenstherapie (Therapie zur Umkehrung der Gewohnheiten, Schriftliche Offenlegung von Gefühlen) zur Verfügung, die bei Patientinnen und Patienten mit einer AA getestet wurden (312).

Psychotherapie

Psychotherapie in Kombination mit einer Immuntherapie führte bei AA Patientinnen und Patienten zu mehr Haarwuchs und stärkte das Selbstvertrauen. Die Anwendung von Bewältigungsstrategien veränderte die subjektive Belastung durch die AA und war mit einer Verbesserung der AA verbunden (320). Die Daten einer systematischen Übersichtsarbeit mit Ergebnissen aus sechs Studien zur Psychotherapie zeigen, dass Psychotherapie eine effektive Methode ist, um die Lebensqualität der AA-Patientinnen und Patienten zu verbessern. Eingeschlossen in den Studien waren allerdings nur Erwachsene, sodass Aussagen zu Kindern/Jugendlichen nicht gemacht werden können.

Familien-, Gruppen- und Einzelpsychotherapie sind die Instrumente, die Patientinnen und Patienten und Familien in der Bewältigung von AA unterstützen (321).

Kognitive Verhaltenstherapie

Revankar et al. 2022 identifizierten in ihrer Übersichtsarbeit eine Studie mit Erwachsenen, die einen Zusammenhang der kognitiven Verhaltenstherapie (Cognitive behaviour therapy CBT) mit verbesserten Ergebnissen in Bezug auf die Lebensqualität aufzeigt. Sie schlussfolgern, dass die Nachweise für CBT bei der Behandlung der AA zwar begrenzt, aber vielversprechend seien. Darüber hinaus zeigten Alopezie-spezifische verhaltenstherapeutische Behandlungen (behavioral health CLBH) einen Trend zur psychosozialen Verbesserung in Bereichen wie Scham über das Aussehen, Vermeidung von Aktivitäten, negative Emotionen und Bewältigung (320, 322).

Stressreduktion

Maloh et al. 2023 zeigten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit, dass achtsamkeitsbasierte Stressreduktion (Mindfulness-based stress reduction MBSR) die subjektiven Symptome in Bezug auf die Lebensqualität, die Auswirkungen auf die Beziehungen, die Angst, die Phobie, den Kummer und die Intensität der psychologischen Symptome verbessert (320). Eingeschlossen in den Studien waren allerdings nur Erwachsene, sodass Aussagen zu Kindern nicht gemacht werden können. Achtsamkeitsbasierte Stressreduktionsprogramme verbesserten in Verbindung mit konventioneller Therapie die Lebensqualität von AA-Patientinnen und Patienten, wobei die Ergebnisse sechs Monate nach Beendigung des Programms anhielten (321).

Hypnotherapie

Daten zweier Übersichtsarbeiten fassen zusammen, dass Hypnotherapie Angst und Depression, Lebensqualität und Alexithymie verbessert (320, 321). Beide Übersichtsarbeiten identifizierten eine Studie von Willemsen et al. aus dem Jahr 2006 (323), in der sowohl Jugendliche ab einem Alter von 15 Jahren und auch Erwachsene im Alter bis 66 Jahren teilgenommen haben, sodass Hinweise auf die Wirksamkeit der Hypnotherapie auch für Jugendliche vorliegen (323).

7. Lebensqualität im Verlauf der Therapie

Studien zur Lebensqualität von AA-Patientinnen und Patienten zeigen übereinstimmend eine Einschränkung, die sich unter Therapie jedoch verbessert. So gleichen sich zum Beispiel die Lebensqualitätsergebnisse von erfolgreich behandelten Patientinnen und Patienten mit einer AA in Australien den Werten der australischen Bevölkerung an. Bei Erwachsenen zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang mit dem Therapieerfolg, je stärker die Haare nachwachsen, desto mehr verbessert sich die Lebensqualität (256, 324-326). Am deutlichsten verbesserte sich die Lebensqualität für die Patientinnen und Patienten, die einen SALT- Score <20 in der Therapie erreichten (327).

Auch Therapien, die zwar nicht das Nachwachsen der Haare beeinflussen, wie Hypnotherapie oder „Mindfulness-Based Stress Reduction“ verbessern die Lebensqualität (320)

Für Kinder bedeutet die AA-Erkrankung ebenfalls eine Einschränkung in ihrer Lebensqualität, die im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen sogar deutlich höher ist. Die systematische Übersichtsarbeit von Prendke et al. 2023 berichtet über eine geringe bis moderate Beeinträchtigung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen durch die AA. Die gemessenen Mittelwerte des cDLQI lagen bei 2,2 (SD 0,96) oder 4,4 (SD 4.9) mit einem Range von 0-22 oder bei 6,3 (SD 5,9) in den eingeschlossenen Studien. Ein deutlicher Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Lebensqualität zeigte sich bei Kindern nicht, mit Beginn der Pubertät verschlechtert sich jedoch oftmals die Lebensqualität der Jugendlichen mit einer AA (318).

8. Kosmetische Angebote

	Empfehlung	Empfehlungsstärke
E79	Alle Patientinnen und Patienten mit allen Formen der AA, unabhängig vom Alter, sollen über die Möglichkeiten eines Haarersatzes und über kosmetische Angebote informiert werden.	
	Starker Konsens	Konsensbasiert

Einführung

Dieses Kapitel umfasst ein breites Spektrum von kosmetischen Angeboten, die AA-Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen und umfasst erstmalig eine solche Zusammenstellung, die in Zusammenarbeit mit Experten aus dem Haarersatz-Bereich und Patientenvertreterinnen entstanden ist. Im Folgenden werden Möglichkeiten des Haarersatzes wie Echthaarperücken oder Haarverdichtungen, alternative Kopfbedeckungen wie Tücher oder Hüte und kosmetische Möglichkeiten des Wimpern- und Augenbrauenersatzes beschrieben und Anwendungshinweise gegeben. Ausführliche Details dazu sind in den Tabellen 18 und 19 aufgeführt. Am weitesten verbreitet ist sicherlich das Perückenangebot, aber selbstverständlich gehören Optionen wie Nanoblading, Augenbrauen-Tattoos oder Permanent-Makeup mit zu den unterstützenden kosmetische Angeboten.

Im Folgenden werden in den Tabellen 17 und 18 unterschiedliche Arten von Möglichkeiten des Haarersatzes und von kosmetischen Angeboten aufgelistet.

Tabelle 17 Haarersatz / Alternative Kopfbedeckungen

Formen	wichtig zu wissen
Perücken Haarverdichtung Haarverlängerung Toupets Toppets/Topper	Perücken Perücken unterscheiden sich sowohl in ihrer Haarqualität als auch in den verwendeten Materialien für die Montur, was zu unterschiedlich hohem Tragekomfort führt. Bei empfindlicher Haut können durch einige Materialien Irritationen auftreten. Dennoch ist eine Perücke einfach und sicher zu handhaben. Haarverdichtung / Haarverlängerung Haarverdichtungen / -verlängerungen („Extensions“) sind nur geeignet, wenn der Haarboden dies zulässt. Das bedeutet, das Eigenhaar muss fest verankert sein. Für ein homogenes Einfügen der Haare sollte die Mindestlänge des Eigenhaars 8 bis 10 cm betragen. Wichtig ist auch, dass die Haarqualität der Extensions zur Qualität des Eigenhaars passt. Sehr feines Haar

eignet sich nicht für eine Haarverdichtung oder -verlängerung.

Es gibt unterschiedliche Befestigungsmethoden, die das Haar unterschiedlich beanspruchen. Ein nicht fach- und sachgerechter Umgang beim Befestigen der Extensions kann das Haar zusätzlich belasten. Wer sich dennoch für Extensions entscheidet, muss sich darüber im Klaren sein, dass ein erhöhter Aufwand bezüglich der Haarpflege und des Stylings auf den Träger / die Trägerin zukommt. Zu empfehlen ist daher immer, einige Probesträhnen zu tragen, um zu sehen, wie das Haar darauf reagiert. Das hinzugefügte Haar muss immer im Verhältnis zum vorhandenen Haar stehen, um das Eigenhaar nicht zu sehr zu belasten.

Haarverdichtungen oder –verlängerungen können sich negativ auf das Haarwachstum auswirken.

Toupets

Befestigungsmöglichkeiten von Toupets

Es gibt verschiedene Methoden, um Toupets sicher und diskret zu befestigen. Die Wahl der Methode hängt von individuellen Vorlieben, Hautempfindlichkeiten und der gewünschten Haltbarkeit ab.

Klebertechnik (Bonding)

Flüssige Kleber oder Klebestreifen werden auf die Kopfhaut oder die Basis des Toupets aufgetragen.

Vorteile:

Das Toupet haftet direkt auf der Kopfhaut. Starker Halt, geeignet für aktive Lebensstile.

Nachteile:

Da das Toupet direkt auf die Kopfhaut geklebt wird, ist die Reinigung der darunterliegenden Haut während der Tragezeit nicht möglich. Dies kann zu Hautreizungen, Schweißansammlungen oder anderen Hautproblemen führen, wenn das Toupet über einen längeren Zeitraum ununterbrochen getragen wird. Der Klebstoff muss immer sorgfältig entfernt und erneuert werden, um eine saubere und hygienische Anwendung zu gewährleisten.

Hyperallergene Klebstoffe können für empfindliche Haut eine Option sein.

Klebestreifen

Beidseitig klebende Streifen werden an der Basis des Toupets angebracht.

Vorteile:

Einfach in der Anwendung. Gibt flexiblen Halt, ideal für kürzere Tragezeiten.

Nachteile:

Muss regelmäßig ausgetauscht werden.

Clips

Kleine Metallclips werden am Toupet befestigt und in das vorhandene Eigenhaar eingehakt.

Vorteile:

Schnell und einfach anzubringen. Keine Rückstände auf der Kopfhaut.

Nachteile:

Benötigt ausreichend Eigenhaar. Kann Druckstellen verursachen.

Webtechnik

Das Toupet wird mit Hilfe von Fäden oder kleinen Zöpfen im Eigenhaar befestigt.

Vorteile:

Fester Halt über mehrere Wochen. Eignet sich gut für aktiven Lebensstil.

Nachteile:

Aufwendige Anbringung durch einen Spezialisten erforderlich. Kann das Eigenhaar belasten.

Vakuum- Grippertechnik

Spezielle Toupets mit einer Silikonbasis erzeugen durch den Kontakt mit der Kopfhaut ein Vakuum.

Vorteile:

Sicherer Halt ohne Kleber oder Clips. Einfach und unkompliziert in der Handhabung. Sehr natürlich, da die Basis direkt auf der Haut haftet.

Nachteile:

Nicht für fettige oder schwitzende Kopfhaut geeignet. Höherer Anschaffungspreis.

Toppets/Topper

Toppets oder auch als Topper bezeichnet, können entweder mit Clips oder durch ein Weaving-Verfahren in das Eigenhaar integriert werden. Das Haar ist dabei entweder auf einer Montur oder auf einem Netz befestigt. Wer flexibel bleiben möchte, kann das Haarteil eigenständig mit Clips anbringen. Für einen längeren Halt kann jedoch auch eine dauerhafte Befestigungsmethode gewählt werden.

Farbspray/Haarverdichtungsspray Farbiges Ansatz-Puder	Farbsprays / Haarverdichtungssprays Diese Produkte können oft einen zu kompakten, fleckigen oder Helm-ähnlichen Effekt erzeugen, was die Unsicherheit der Anwender zusätzlich verstärken kann. Darüber hinaus können sie Hautirritationen verursachen. Farbiges Ansatz-Puder: Dieses Mittel funktioniert hauptsächlich bei sehr kurzem Haar. Bei längeren Haaren kann die Kopfhaut ungepflegt wirken. Auch hier besteht die Gefahr von Hautirritationen.
Tücher* Schals* Buff/Multifunktionsstuch* Hüte* Basecap* * Alternative Kopfbedeckungen sind meist keine Krankenkassenleistungen!	Tücher, Schals, Buffs, Hüte, Basecaps: Diese Lösungen sind nur temporär und nicht für jede Jahreszeit geeignet. Sie schützen jedoch die helle Kopfhaut vor Sonnenbrand.

Tabelle 18 Wimpern- und Augenbrauenersatz

Formen	wichtig zu wissen
Permanent Make-up Augenbrauen-Tattoo Microblading Nanoblading	Ersatz für Wimpern und Augenbrauen: Ein Auge ohne Wimpern wird oftmals als problematischer als ein kahler Kopf empfunden. Das Microblading-Verfahren ermöglicht natürliche Augenbrauen, wobei eine zertifizierte Ausführung wichtig ist. Diese kosmetischen Angebote sind keine Hilfsmittel und werden von den Krankenkassen nicht übernommen.
Wimpernbänder Teilwimpern Unterwimpern	Wimpernbänder funktionieren sehr gut, jedoch kann es bei Unverträglichkeit des Klebers zu Problemen kommen.

Die Expertengruppe spricht sich für eine allgemeine Information zu kosmetischen Angeboten und zum Haarersatz für alle Patientinnen und Patienten aus, um das Spektrum für Management und Krankheitsbewältigung von Anfang an in all seiner Vielfalt aufzuzeigen. Dies soll der Krankheitsbewältigung dienen und frühzeitig Ängste und Sorgen für mögliche Entwicklungen im Verlauf der AA frühzeitig nehmen.

Angesichts der Möglichkeit einer spontanen Remission, insbesondere im Frühstadium der Erkrankung, können eine Nichtbehandlung oder – je nach individueller Präferenz – das Tragen einer Perücke alternative Möglichkeiten zum Umgang mit der Erkrankung sein (226). Perücken

und Haarteile sind für die Patientinnen und Patienten eine mögliche Lösung, um mit ihrem veränderten Körperbild umzugehen (328). Die Möglichkeit durch eine Perücke, das Gefühl von Haaren auf dem Kopf zu haben, ist für viele Betroffene mit ausgeprägter AA als Sofortmaßnahme unerlässlich. So können Patientinnen und Patienten am sozialen Leben teilnehmen, ohne direkt angesprochen oder stigmatisiert zu werden. Toussi et al. 2021 haben gezeigt, dass das Tragen von Perücken und Haarteilen die Lebensqualität verbessert, da sie das Selbstvertrauen und die wahrgenommene Kompetenz steigern (321). Erfahrungsberichte von Kindern und ihrer Familien im Rahmen von Beratungen des AAD e.V. verdeutlichen, dass die Möglichkeit, auf eine Perücke zurückgreifen zu können, den Kindern helfen kann, sich mit dem Verlust der Haare auseinanderzusetzen und einen offenen Umgang mit der Erkrankung zuzulassen.

Gesetzlich Versicherte finden in Deutschland zugelassene Perückenstudios auf der Homepage ihrer Krankenkasse oder über die Hilfsmittelzentren der Krankenkasse.

Der Alopecia Areata Deutschland e.V. (AAD) hat ebenfalls eine deutschlandweite Übersicht von Fachgeschäften zum Haarerersatz auf seiner [Homepage](#) (329).

Im Hilfsmittelverzeichnis der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) nach § 139 SGB V vom 31.05.2022 sind unter der Produktgruppe 34 folgende Produkte des Haarerersatzes zugelassen (330)

- Kunsthaar oder Echthaar
- Vollperücke
- Teilbereichsperücke
- Individuell gefertigter Haarerersatz

Laut Hilfsmittelverzeichnis haben Kinder und Jugendliche bei Vorliegen der Indikation bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres Anspruch auf Versorgung mit Haarerersatz.

Das Hilfsmittelverzeichnis unterscheidet im Versorgungsanspruch von Erwachsenen auf einen Haarerersatz zwischen Männern und Frauen. Selbst wenn das Hilfsmittelverzeichnis in seinen Ausführungen einen Anspruch auf eine Versorgung vorsieht, kann eine Versorgung jedoch erst nach Genehmigung der Krankenkasse erfolgen und steht grundsätzlich im Widerspruch zur Gesetzgebung.

Auszug aus dem Hilfsmittelverzeichnis (330):

„Haarerersatz für Männer

Gemäß den weiteren Ausführungen des Bundessozialgerichts ist der Verlust der Kopfbehaarung beim Mann bis zum vollständigen Haarverlust der Kopfbehaarung ohne

Beteiligung der Wimpern, der Augenbrauen und der Barthaare aber nicht erfasst, keine Krankheit und - als Dauerzustand - auch keine Behinderung. Es handelt sich insoweit nicht um einen regelwidrigen Körperzustand, weil der teilweise / vollständige Haarverlust - altersabhängig - die Mehrzahl aller Männer trifft. Die Kaschierung des Haarverlustes gilt bei Männern daher grundsätzlich als optische Maßnahme und fällt in die Eigenverantwortung der Versicherten.“

„Haarersatz für Frauen

In der Wahrnehmung des vollständig haarlosen Kopfes durch andere liegt auch der Grund, weshalb der Anspruch nach § 33 Absatz 1 Satz 1 SGB V auf Versorgung mit einer Perücke bei Frauen bestehen kann. Der typische männliche Haarausfall ohne Beteiligung von Wimpern und Augenbrauen tritt aus biologischen Gründen bei Frauen kaum auf, auch wenn bei diesen das Haarvolumen im Laufe des natürlichen Alterungsprozesses zurückgeht. Deshalb erregt eine haarlose Frau auch dann, wenn sie nicht an dem Vollbild der Alopecia areata universalis (Komplettverlust der Körperbehaarung) leidet, immer noch Aufsehen, und ihr Aussehen wird ggf. als entstellend wahrgenommen, sodass der Verlust der Kopfbehaarung dort als Krankheit eingestuft werden kann. Soweit der vollständigen Haarlosigkeit des Kopfes eine entstellende Wirkung zukommt, handelt es sich um einen Zustand körperlicher Regelwidrigkeit mit Krankheitswert (vgl. Urteil des BSG vom 22.04.2015 - B 3 KR 3/14 R).

Der Anspruch auf Ausstattung mit einer Perücke nach § 33 Absatz 1 Satz 1 SGB V beruht dann auf dem Tatbestand der Hilfsmittelversorgung zur Sicherung des Erfolgs der Krankenbehandlung. Dies gilt für vorübergehende Zustände mit potenziell entstellender Wirkung, wie sie zum Beispiel bei Krebs Patientinnen und Patienten als massiver Haarverlust als Begleiterscheinung einer Chemotherapie auftreten kann, ebenso wie für Dauerzustände mit potenziell entstellender Wirkung, wie zum Beispiel bei der Alopecia areata universalis. Der massive Haarverlust bei einer Frau hat eine entstellende Wirkung, die nicht zum Verlust von motorischen und geistigen Funktionen führt, es ihr aber unmöglich macht, sich frei und unbefangen unter Mitmenschen zu bewegen. Ihre Teilhabe am Leben in der Gesellschaft wird beeinträchtigt, wenn sie sich aus dem Leben in der Gesellschaft zurückzieht (vgl. Urteil des BSG vom 22.04.2015 - B 3 KR 3/14 R). Handelt es sich, wie bei der Versorgung mit Haarersatz, um einen Ausgleich ohne Verbesserung elementarer Körperfunktionen und dient diesen sonstigen allgemeinen Grundbedürfnissen wie der Teilhabe am Leben in der Gesellschaft, bemisst sich der Umfang der Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung allerdings nicht nach dem technisch Machbaren. Ziel der Hilfsmittelversorgung ist nicht die möglichst umfassende Rekonstruktion des verlorenen früheren Zustandes, sondern die Sicherung der Teilhabe am gesellschaftlichen Leben (vgl. Urteil des BSG vom 23.07.2002 - 3 KR 66/01 R.“

Referenzen

1. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, Ito T, Dutronc Y, Lin CY, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(3):443-51.
2. King B, Zhang X, Harcha WG, Szepietowski JC, Shapiro J, Lynde C, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet*. 2023a;401(10387):1518-29.
3. AWMF. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. ; 2020 [Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>] Zugriff 04.12.2024.
4. AWMF. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Auflage 2.1 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. ; 2023 [Available from: <https://www.awmf.org/regelwerk/>] Zugriff 04.12.2024.
5. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj*. 2010;182(18):E839-42.
6. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
7. Network SIG. Methodology checklist 4: case-control studies 2021 [Available from: <https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>] Zugriff 04.12.2024.
8. Network SIG. Methodology checklist 3: cohort studies 2021 [Available from: <https://www.sign.ac.uk/using-our-guidelines/methodology/checklists/>] Zugriff 04.12.2024.
9. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5.
10. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013;158(4):280-6.
11. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
12. Howick J CI, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H. . "Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)". : Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.; 2011 [Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocbm-levels-of-evidence/Zugriff>] am 12.10.2024.
13. Paus R, Bulfone-Paus S, Bertolini M. Hair Follicle Immune Privilege Revisited: The Key to Alopecia Areata Management. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2018;19(1):S12-s7.
14. Jeon JJ, Jung SW, Kim YH, Parisi R, Lee JY, Kim MH, et al. Global, Regional, and National Epidemiology of Alopecia Areata: A Systematic Review and Modelling Study. *Br J Dermatol*. 2024;191(3):325-35.
15. Augustin M, Ben-Anaya N, Müller K, Hagenström K. Epidemiology of alopecia areata and population-wide comorbidities in Germany: analysis of longitudinal claims data. *British Journal of Dermatology*. 2024;190(3):374-81.
16. Benigno M, Anastassopoulos KP, Mostaghimi A, Udall M, Daniel SR, Cappelleri JC, et al. A large cross-sectional survey study of the prevalence of Alopecia Areata in the United States. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2020;13:259-66.

17. Putterman E, Castelo-Soccio L. Seasonal patterns in alopecia areata, totalis, and universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):974-5.
18. Harries M, Macbeth AE, Holmes S, Chiu WS, Gallardo WR, Nijher M, et al. The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. *Br J Dermatol*. 2022;186(2):257-65.
19. Sperlich SF, P. Risikofaktoren und Risikofaktorenmodell 2022 [Available from: <https://doi.org/10.17623/BZGA:Q4-i102-3.0> Zugriff 04.12.2024.
20. Meah N, Wall D, York K, Bhoyrul B, Bokhari L, Sigall DA, 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;83(1):123-30.
21. Lee H, Jung SJ, Patel AB, Thompson JM, Qureshi A, Cho E. Racial characteristics of alopecia areata in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(4):1064-70.
22. Kinoshita-Ise M, Martinez-Cabriaes SA, Alhusayen R. Chronological association between alopecia areata and autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dermatology*. 2019;46(8):702-9.
23. Dai YX, Tai YH, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Bidirectional association between alopecia areata and thyroid diseases: a nationwide population-based cohort study. *Archives of Dermatological Research*. 2021a;313(5):339-46.
24. Moseley IH, Thompson JM, George EA, Ragi SD, Kang JH, Reginato AM, et al. Immune-mediated diseases and subsequent risk of alopecia areata in a prospective study of US women. *Archives of Dermatological Research*. 2023;315(4):807-13.
25. Petukhova L, Christiano AM. Functional Interpretation of Genome-Wide Association Study Evidence in Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*. 2016;136(1):314-7.
26. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, Huang H, Menelaou A, Redler S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun*. 2015;6:5966.
27. Lu Z, Zeng N, Cheng Y, Chen Y, Li Y, Lu Q, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2021;17(1):96.
28. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(4):581-91.
29. Lee NR, Kim BK, Yoon NY, Lee SY, Ahn SY, Lee WS. Differences in Comorbidity Profiles between Early-Onset and Late-Onset Alopecia Areata Patients: A Retrospective Study of 871 Korean Patients. *Annals of Dermatology*. 2014;26(6):722-6.
30. Wei YH, Tai YH, Dai YX, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Bidirectional association between alopecia areata and atopic dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *Clinical and Experimental Allergy*. 2020;50(12):1406-14.
31. Thompson JM, Li T, Park MK, Qureshi AA, Cho E. Estimated serum vitamin D status, vitamin D intake, and risk of incident alopecia areata among US women. *Archives of Dermatological Research*. 2016a;308(9):671-6.
32. Mahamid M, Abu-Elhija O, Samamra M, Mahamid A, Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Israel Medical Association Journal*. 2014;16(6):367-70.
33. Nielsen PR, Kragstrup TW, Deleuran BW, Benros ME. Infections as risk factor for autoimmune diseases - A nationwide study. *Journal of Autoimmunity*. 2016;74:176-81.
34. Morales-Sanchez MA, Dominguez-Gomez MA, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML. Immunization and bacterial pathogens in the oropharynx as risk factors for alopecia areata. [Spanish]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2010;101(5):437-43.

35. Ghazvini K, Yamaoka Y, Karbalaeei M, Keikha M. Extragastric infection of *Helicobacter pylori* and alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *Reviews and Research in Medical Microbiology*. 2022;33(1):E114-E8.
36. Christensen RE, Jafferany M. Association between alopecia areata and COVID-19: A systematic review. *JAAD International*. 2022;7:57-61.
37. Czech T, Sugihara S, Nishimura Y. Characteristics of hair loss after COVID-19: A systematic scoping review. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(9):3655-62.
38. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAAD International*. 2022;7:67-77.
39. Ma SH, Tai YH, Dai YX, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Association between hepatitis C virus infection and subsequent chronic inflammatory skin disease. *Journal of Dermatology*. 2021;48(12):1884-91.
40. Tu TY, Chang R, Lai JN, Tseng CC, Chen ML, Yip HT, et al. Human papillomavirus symptomatic infection associated with increased risk of new-onset alopecia areata: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Autoimmunity*. 2021;119:102618.
41. Dai YX, Tai YH, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Association between major depressive disorder and subsequent autoimmune skin diseases: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders*. 2020c;274:334-8.
42. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Assessment of a Bidirectional Association between Major Depressive Disorder and Alopecia Areata. *JAMA Dermatology*. 2019;155(4):475-9.
43. Dai YX, Tai YH, Chen CC, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Bidirectional association between alopecia areata and major depressive disorder among probands and unaffected siblings: A nationwide population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020a;82(5):1131-7.
44. Okhovat JP, Marks DH, Manatis-Lornell A, Hagigeorges D, Locascio JJ, Senna MM. Association between alopecia areata, anxiety, and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(5):1040-50.
45. Tzur Bitan D, Berzin D, Kridin K, Sela Y, Cohen A. Alopecia Areata as a Proximal Risk Factor for the Development of Comorbid Depression: A Population-based Study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2022;102 adv00669.
46. Yu N, Guo Y. Association between alopecia areata, anxiety, and depression: Insights from a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *J Affect Disord*. 2024;350:328-31.
47. Bain KA, McDonald E, Moffat F, Tutino M, Castelino M, Barton A, et al. Alopecia areata is characterized by dysregulation in systemic type 17 and type 2 cytokines, which may contribute to disease-associated psychological morbidity. *Br J Dermatol*. 2020;182(1):130-7.
48. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1515-25.
49. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20(9):1043-9.
50. Suzuki T, Chéret J, Scala FD, Rajabi-Estarabadi A, Akhundlu A, Demetrius DL, et al. Interleukin-15 is a hair follicle immune privilege guardian. *J Autoimmun*. 2024;145:103217.
51. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):703-25.
52. Olayinka JJT, Richmond JM. Immunopathogenesis of alopecia areata. *Curr Res Immunol*. 2021;2:7-11.
53. Dai Z, Sezin T, Chang Y, Lee EY, Wang EHC, Christiano AM. Induction of T cell exhaustion by JAK1/3 inhibition in the treatment of alopecia areata. *Front Immunol*. 2022;13:955038.

54. Husein-ElAhmed H, Husein-ElAhmed S. Comparative efficacy of oral Janus kinase inhibitors and biologics in adult alopecia areata: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(5):835-43.
55. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1033-48.
56. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*. 2010;466(7302):113-7.
57. Gupta AK, Wang T, Polla Ravi S, Bamimore MA, Piguet V, Tosti A. Systematic review of newer agents for the management of alopecia areata in adults: Janus kinase inhibitors, biologics and phosphodiesterase-4 inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(4):666-79.
58. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata – Aktuelles Verständnis und Management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(1):59-93.
59. Lew BL, Shin MK, Sim WY. Acute diffuse and total alopecia: A new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(1):85-93.
60. Rebora A. Alopecia areata incognita: a hypothesis. *Dermatologica*. 1987;174(5):214-8.
61. Alessandrini A, Starace M, Bruni F, Brandi N, Baraldi C, Misciali C, et al. Alopecia Areata Incognita and Diffuse Alopecia Areata: Clinical, Trichoscopic, Histopathological, and Therapeutic Features of a 5-Year Study. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(4):272-7.
62. Alessandrini A, Bruni F, Piraccini BM, Starace M. Common causes of hair loss - clinical manifestations, trichoscopy and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):629-40.
63. Zhishan Y, Lei W, Ruiying W, Qingwu L, Sha L, Huijuan F, et al. Targetoid pattern of hair regrowth in alopecia areata. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(3):451-3.
64. Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: an update and review. *Int J Dermatol*. 2018;57(7):776-83.
65. Gandhi V, Baruah MC, Bhattacharaya SN. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(2):114-5.
66. Bergner T, Donhauser G, Ruzicka T. Red lunulae in severe alopecia areata. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(3):203-5.
67. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(2):240-1.
68. Sharma VK, Dawn G, Muralidhar S, Kumar B. Nail changes in 1000 Indian patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;10(2):189-91.
69. Roest YBM, van Middendorp HT, Evers AWM, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. Nail Involvement in Alopecia Areata: A Questionnaire-based Survey on Clinical Signs, Impact on Quality of Life and Review of the Literature. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(2):212-7.
70. Pandhi D, Singal A, Gupta R, Das G. Ocular alterations in patients of alopecia areata. *J Dermatol*. 2009;36(5):262-8.
71. Esmer O, Karadag R, Cakici O, Bilgili SG, Demircan YT, Bayramlar H, et al. Ocular findings in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol*. 2016;55(7):814-8.
72. Ergin C, Acar M, Kaya Akış H, Gönül M, Gürdal C. Ocular findings in alopecia areata. *Int J Dermatol*. 2015;54(11):1315-8.
73. Dohrenwend BS, & Dohrenwend, B. P. (Eds.). *Stressful life events: Their nature and effects.*: John Wiley & Sons. ; 1974.

74. Cleland C, Kearns A, Tannahill C, Ellaway A. The impact of life events on adult physical and mental health and well-being: longitudinal analysis using the GoWell health and well-being survey. *BMC Research Notes*. 2016;9(1):470.
75. Alfani S, Antinone V, Mozzetta A, Di Pietro C, Mazzanti C, Stella P, et al. Psychological status of patients with alopecia areata. *Acta Dermato-Venereologica*. 2012;92(3):304-6.
76. Willemsen R, Vanderlinden J, Roseeuw D, Haentjens P. Increased history of childhood and lifetime traumatic events among adults with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):388-93.
77. Taheri R, Behnam B, Tousi JA, Azizzade M, Sheikhvatan MR. Triggering role of stressful life events in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2012;20(4):246-50.
78. Meah N, Wall D, York K, Bhojru B, Bokhari L, Asz-Sigall D, et al. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study part II: Results of an international expert opinion on diagnosis and laboratory evaluation for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1594-601.
79. Rudnicka L, Trzeciak M, Alpsoy E, Arenberger P, Alper S, Benáková N, et al. Disease burden, clinical management and unmet treatment need of patients with moderate to severe alopecia areata; consensus statements, insights, and practices from CERTAAE (Central/Eastern EU, Russia, Türkiye AA experts) Delphi panel. *Front Med (Lausanne)*. 2024b;11:1353354.
80. Miteva M, Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1040-8.
81. Mahmoudi H, Salehi M, Moghadas S, Ghandi N, Teimourpour A, Daneshpazhooh M. Dermoscopic Findings in 126 Patients with Alopecia Areata: A Cross-Sectional Study. *Int J Trichology*. 2018;10(3):118-23.
82. Jha AK, Udayan UK, Roy PK, Amar AKJ, Chaudhary RKP. Dermoscopy of alopecia areata-a retrospective analysis. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(2):53-7.
83. Inui S, Nakajima T, Nakagawa K, Itami S. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases. *Int J Dermatol*. 2008;47(7):688-93.
84. Waśkiel A, Rakowska A, Sikora M, Olszewska M, Rudnicka L. Trichoscopy of alopecia areata: An update. *J Dermatol*. 2018;45(6):692-700.
85. Blume-Peytavi U, Vogt A. Current standards in the diagnostics and therapy of hair diseases - hair consultation. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(5):394-410; quiz 1-2.
86. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Marks R, Elsner P. EEMCO guidance for the assessment of hair shedding and alopecia. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004;17(2):98-110.
87. McDonald KA, Shelley AJ, Colantonio S, Beecker J. Hair pull test: Evidence-based update and revision of guidelines. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):472-7.
88. Olsen EA. Investigative guidelines for alopecia areata. *Dermatol Ther*. 2011;24(3):311-9.
89. Sato-Kawamura M, Aiba S, Tagami H. Acute diffuse and total alopecia of the female scalp. A new subtype of diffuse alopecia areata that has a favorable prognosis. *Dermatology*. 2002;205(4):367-73.
90. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010;56(1):24-38.
91. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol*. 2003;139(12):1555-9.
92. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines--Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):440-7.

93. Olsen E, Hordinsky M, McDonald-Hull S, Price V, Roberts J, Shapiro J, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):242-6.
94. Lee H, Choe SJ, Lee WS. Method for describing patterns and distributions of alopecia areata which may be helpful for patient characterization and predicting prognosis. *J Dermatol*. 2019;46(8):739-40.
95. Jang YH, Moon SY, Lee WJ, Lee SJ, Lee WK, Park BC, et al. Alopecia Areata Progression Index, a Scoring System for Evaluating Overall Hair Loss Activity in Alopecia Areata Patients with Pigmented Hair: A Development and Reliability Assessment. *Dermatology*. 2016;232(2):143-9.
96. Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, Aldhouse NVJ, Macey J, Nunes FP, et al. Development of Clinician-Reported Outcome (ClinRO) and Patient-Reported Outcome (PRO) Measures for Eyebrow, Eyelash and Nail Assessment in Alopecia Areata. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):725-32.
97. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*. 1970;23(7):455-68.
98. Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):466-77.e16.
99. Vañó-Galván S, Egeberg A, Piraccini BM, Marwaha S, Reed C, Johansson E, et al. Characteristics and Management of Patients with Alopecia Areata and Selected Comorbid Conditions: Results from a Survey in Five European Countries. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(4):1027-37.
100. Zhong S, Lan L, Zheng Z, Zhang H, Wen Y. Association between genetically predicted rheumatoid arthritis and alopecia areata: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023;14:1269640.
101. Joshi TP, Garcia D, Gedeon F, Hinson D, Stroupauer E, Okundia F, et al. Epidemiology of alopecia areata in the Hispanic/Latinx community: A cross-sectional analysis of the All of Us database. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(1):e61-e2.
102. Phong CH, McMichael AJ, Mesinkovska NA. Epidemiology of alopecia areata in Hispanic/Latinx patients. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(4):916-7.
103. Feaster B, McMichael AJ. Epidemiology of alopecia areata in Black patients: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(5):1121-3.
104. DNEbM. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (2018): Glossar zur Evidenzbasierten Medizin. : Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin; 2018 [Available from: <https://ebm-netzwerk.de/de/service-ressourcen/ebm-glossar> Zugriff 23.07.2024.
105. Chanprapaph K, Pomsoong C, Kositkuljorn C, Suchonwanit P. Intramuscular Corticosteroid Therapy in the Treatment of Alopecia Areata: A Time-to-Event Analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022;16:107-16.
106. El-Zawahry BM, Bassiouny DA, Khella A, Zaki NS. Five-year experience in the treatment of alopecia areata with DPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(3):264-9.
107. Friedland R, Tal R, Lapidoth M, Zvulunov A, Amitai DB. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: A retrospective study. *Dermatology*. 2013;227(1):37-44.
108. Jang YH, Hong NS, Moon SY, Eun DH, Lee WK, Chi SG, et al. Long-Term Prognosis of Alopecia Totalis and Alopecia Universalis: A Longitudinal Study with More than 10 Years of Follow-Up: Better than Reported. *Dermatology*. 2017;233(2-3):250-6.

109. Uchiyama M, Egusa C, Hobo A, Irisawa R, Yamazaki M, Tsuboi R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with rapidly progressive alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(6):1163-73.
110. Lee S, Kim BJ, Lee YB, Lee WS. Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(10):1145-51.
111. Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Mahasaksiri T, Leerunyakul K. A comparison of the efficacy and tolerability of three corticosteroid treatment regimens in patients with alopecia areata. *The Journal of dermatological treatment*. 2020:1-21.
112. Huang J, Qian P, Tang Y, Li J, Liu F, Shi W. Effectiveness and Predictive Factors of Response to Tofacitinib Therapy in 125 Patients with Alopecia Areata: A Single-centre Real-world Retrospective Study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2023;103.
113. Lalosevic J, Gajic-Veljic M, Bonaci-Nikolic B, Stojkovic Lalosevic M, Nikolic M. Combined intravenous pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: comparison of two regimens. *Dermatologic therapy*. 2019:e13092.
114. Muhaidat JM, Al-Qarqaz F, Khader Y, Alshiyab DM, Alkofahi H, Almalekh M. A retrospective comparative study of two concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of patchy alopecia areata on the scalp. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2020;13:795-803.
115. Vano-Galvan S, Fernandez-Crehuet P, Grimalt R, Garcia-Hernandez MJ, Rodrigues-Barata R, Arias-Santiago S, et al. Alopecia areata totalis and universalis: a multicenter review of 132 patients in Spain. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(3):550-6.
116. Kazan D. Evaluating the Effect of the Demographic, Trichoscopic and Laboratory Characteristics on The Recurrence of Alopecia Areata. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2024;14(1):e2024068.
117. Mahgoub DA, Dhannoon TI, El-Mesidy MS. Trichloroacetic acid 35% as a therapeutic line for localized patchy alopecia areata in comparison with intralesional steroids: Clinical and trichoscopic evaluation. *J Cosmet Dermatol*. 2021b;20(6):1743-9.
118. Marks DH, Penzi LR, Ibler E, Manatis-Lornell A, Hagigeorges D, Yasuda M, et al. The Medical and Psychosocial Associations of Alopecia: Recognizing Hair Loss as More Than a Cosmetic Concern. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(2):195-200.
119. Kaplan RM, Hays RD. Health-Related Quality of Life Measurement in Public Health. *Annu Rev Public Health*. 2022;43:355-73.
120. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1994;19(3):210-6.
121. van Dalen M, Muller KS, Kasperkovitz-Oosterloo JM, Okkerse JME, Pasmans S. Anxiety, depression, and quality of life in children and adults with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:1054898.
122. Senna M, Ko J, Glashofer M, Walker C, Ball S, Edson-Heredia E, et al. Predictors of QOL in Patients with Alopecia Areata. *Journal of Investigative Dermatology*. 2022;142(10):2646-50.e3.
123. Hon K-LE, Leung AKC. Alopecia areata. Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. 2011;5(2):98-107.
124. Justiz Bd. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/BJNR024820988.html1988 [Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf Zugriff 15.10.2024.

125. Waśkiel-Burnat A, Kołodziejak M, Sikora M, Stochmal A, Rakowska A, Olszewska M, et al. Therapeutic management in paediatric alopecia areata: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021a;35(6):1299-308.
126. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(10):1243-7.
127. Mancuso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Staffa M, Valenti L, et al. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol*. 2003;42(7):572-5.
128. Alahari S RPG, Raj Kumar K, Anil Kumar P. A. Comparative S tudy of the Effectiveness of Topical Betamethasone Dipropionate and Tacrolimus in the Treatment of Alopecia Areata. . *International Journal of Pharmaceutical and Clinical research* 2022;14(7):414-17.
129. Moosavi ZB, Aliabdi M, Golfakhrabadi F, Namjoyan F. The comparison of therapeutic effect of Clobetasol propionate lotion and squill extract in alopecia areata: a randomized, double-blind clinical trial. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(3):173-8.
130. Kuldeep C, Singhal H, Khare AK, Mittal A, Gupta LK, Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. *Int J Trichology*. 2011;3(1):20-4.
131. Ucak H, Kandi B, Cicek D, Halisdemir N, Dertlioğlu SB. The comparison of treatment with clobetasol propionate 0.05% and topical pimecrolimus 1% treatment in the treatment of alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(6):410-20.
132. Ullah F, Dawood M, Noor N, Hameed S. Efficacy of Topical Clobetasol Propionate 0.05% Ointment and Topical Tacrolimus 0.1% Ointment in Treatment of Alopecia Areata.: RCT. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2022;16(6):133-34.
133. Saleem A KM, Mashori GR, Samdanl A, Kazmi SAJ. . Comparison of effectiveness of topical tacrolimus and betamethasone with soft paraffin in the treatment of patchy alopecia areata. *Pak J Med Sci* 2009;25(5):833-6.
134. Gupta M, Singh S, Khan BH. Comparative Evaluation of Efficacy Between Topical Calcipotriol Used Along With Topical Clobetasol And Topical Clobetasol Monotherapy In Treatment Of Alopecia Areata: A Randomised Clinical Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021.
135. Lenane P, Macarthur C, Parkin PC, Krafchik B, DeGroot J, Khambalia A, et al. Clobetasol propionate, 0.05%, vs hydrocortisone, 1%, for alopecia areata in children: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2014;150(1):47-50.
136. Sardesai VR, Prasad S, Agarwal TD. A study to evaluate the efficacy of various topical treatment modalities for alopecia areata. *Int J Trichology*. 2012;4(4):265-70.
137. Gabros S NT, Zito PM. Topical Corticosteroids.: StatPearls Publishing; 2025 2023 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/> Zugriff 15.10.2024.
138. Ahluwalia A. Topical glucocorticoids and the skin--mechanisms of action: an update. *Mediators Inflamm*. 1998;7(3):183-93.
139. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:561018.
140. Niedner R. Kortikoide in der Dermatologie / [Roland Niedner]. 1. Aufl. ed. Bremen: Uni-Med-Verl.; 1998.
141. Abraham A, Roga G. Topical steroid-damaged skin. *Indian J Dermatol*. 2014;59(5):456-9.

142. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):416-25.
143. Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, Gabbud JP, Lipozenčić J, Kárpáti S, et al. Updated evidence-based (S2e) European Dermatology Forum guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):761-73.
144. Tan E, Tay YK, Giam YC. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(4):298-301.
145. Ali S, Ibrahim AM, El Sayed N. Candida antigen immunotherapy versus steroid in the treatment of alopecia areata. *Dermatologic therapy.* 2021;34(2):e14802.
146. El-Mofty M, Rasheed H, El-Eishy N, Hegazy RA, Hafez V, Shaker O, et al. A clinical and immunological study of phototoxic regimen of ultraviolet A for treatment of alopecia areata: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment.* 2019;30(6):582-7.
147. Metwally D, Abdel-Fattah R, Hilal RF. Comparative study for treatment of alopecia areata using carboxy therapy, intralesional corticosteroids, and a combination of both. *Archives of Dermatological Research.* 2022;314(2):167-82.
148. Kapoor P, Kumar S, Brar BK, Kukar N, Arora H, Brar SK. Comparative Evaluation of Therapeutic Efficacy of Intralesional Injection of Triamcinolone Acetonide versus Intralesional Autologous Platelet-rich Plasma Injection in Alopecia Areata. *J Cutan Aesthet Surg.* 2020;13(2):103-11.
149. Rajan MB, Bhardwaj A, Singh S, Budania A, Bains A, Thirunavukkarasu P, et al. Identification of novel step-up regimen of intralesional triamcinolone acetonide in scalp alopecia areata based on a double-blind randomized controlled trial. *Dermatologic Therapy.* 2021;34(1):e14555.
- .
150. Sardana S, Goyal T, Kushwaha P, Jha P. A prospective study to compare the efficacy of cryotherapy versus intralesional steroid in alopecia areata. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery.* 2022;15(2):175-8.
151. Ustuner P, Balevi A, Özdemir M. Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. *Journal of dermatological treatment.* 2017;28(8):753-61.
152. Hamdino M, El-Barbary RA, Darwish HM. Intralesional methotrexate versus triamcinolone acetonide for localized alopecia areata treatment: A randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(2):707-15.
153. Mateos-Haro M, Novoa-Candia M, Sánchez Vanegas G, Correa-Pérez A, Gaetano Gil A, Fernández-García S, et al. Treatments for alopecia areata: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;10(10):Cd013719.
154. Albalat W, Ebrahim HM. Evaluation of platelet-rich plasma vs intralesional steroid in treatment of alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(5):1456-62.
155. de Sousa VB, Arcanjo FP, Aguiar F, Vasconcelos J, Oliveira AF, Honório A, et al. Intralesional betamethasone versus triamcinolone acetonide in the treatment of localized alopecia areata: a within-patient randomized controlled trial. *Journal of dermatological treatment.* 2022;33(2):875-7.
156. Scheuer JF, 3rd, Sieber DA, Pezeshk RA, Gassman AA, Campbell CF, Rohrich RJ. Facial Danger Zones: Techniques to Maximize Safety during Soft-Tissue Filler Injections. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(5):1103-8.
157. Kayikcioglu OR, Altinisik M, Inan S, Kurt E. Miliary microemboli of the retinal arterioles and choriocapillaris after subcutaneous injection of triamcinolone acetonide. *J Curr Ophthalmol.* 2019;31(1):98-101.

158. Gaur N, Singh P, Chawla R, Takkar B. Triamcinolone emboli leading to central retinal artery occlusion: a multimodal imaging study. *BMJ Case Rep.* 2017;bcr2016218908.
159. Chavala SH, Williamson JF, Postel EA. Embolic central retinal artery occlusion after subcutaneous auricular steroid injection. *Lancet.* 2016;387(10034):2235.
160. Liu OG, Chunming L, Juanjuan W, Xiaoyan X. Central retinal artery occlusion and cerebral infarction following forehead injection with a corticosteroid suspension for vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(2):177-9.
161. Shome D, Kapoor R, Doshi K, Patel G, Vadera S, Kumar V. Effectiveness of QR678 and QR678 Neo^{^R} with intralesional corticosteroid vs. intralesional corticosteroid alone in the treatment of alopecia areata -A randomized, comparative, prospective study. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2022;21(1):358-67.
162. Behrangi E, Roohaninasab M, Sadeghzadeh-Bazargan A, Najari Nobari N, Ghassemi M, Seirafianpour F, et al. A systematic review on the treatment of pediatric severe alopecia areata by topical immunotherapy or Anthralin (contact sensitization) or low-level light/laser therapy (LLLT): focus on efficacy, safety, treatment duration, recurrence, and follow-up based on clinical studies. *J Cosmet Dermatol.* 2022b;21(7):2727-41.
163. Kuin RA, Spuls PI, Limpens J, van Zuuren EJ. Diphenylcyclopropenone in patients with alopecia areata. A critically appraised topic. *Br J Dermatol.* 2015;173(4):896-909.
164. Egeberg A, Linsell L, Johansson E, Durand F, Yu G, Vañó-Galván S. Treatments for Moderate-to-Severe Alopecia Areata: A Systematic Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(12):2951-91.
165. Al Bazzal A, Hatami P, Abedini R, Etesami I, Aryanian Z, Ghandi N. A prospective comparative study of two regimens of diphenylcyclopropenone (DPCP) in the treatment of alopecia areata. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):108186.
166. Abd El-Magid WM, Mohamed RA, Elsharkawy RE. Diphenylcyclopropenone and platelet-rich plasma in the management of severe or recalcitrant alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(11):2971-81.
167. Ghandi N, Daneshmand R, Hatami P, Abedini R, Nasimi M, Aryanian Z, et al. A randomized trial of diphenylcyclopropenone (DPCP) combined with anthralin versus DPCP alone for treating moderate to severe alopecia areata. *Int Immunopharmacol.* 2021;99:107971.
168. Bolduc C, Shapiro J. DPCP for the treatment of alopecia areata. *Skin Therapy Lett.* 2000;5(5):3-4.
169. Noster U, Hausen BM, Krische B, Schulz KH. Squaric-acid-diethylester - a strong sensitizer. *Contact Dermatitis.* 1976;2(2):99-104.
170. Stute J, Hausen BM, Schulz KH. [Diphenylcyclopropenone - a new strong contact sensitizer (author's transl)]. *Derm Beruf Umwelt.* 1981;29(1):12-4.
171. Mahasaksiri T, Kositkuljorn C, Anuntrangsee T, Suchonwanit P. Application of Topical Immunotherapy in the Treatment of Alopecia Areata: A Review and Update. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:1285-98.
172. Truong C SK, Sicco KL, Shapiro J. Procedures in cosmetic dermatology : hair restoration / [edited by] Murad Alam, Jeffrey S. Dover. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2023.
173. Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *Arch Dermatol.* 2001;137(8):1063-8.
174. Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthralin for the therapy of patchy alopecia areata: a pilot study. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(6):403-6.
175. Loffler H, Effendy I, Happle R. Skin susceptibility to dithranol: contact allergy or irritation? *Eur J Dermatol.* 1999;9(1):32-4.

176. Tang L, Cao L, Pelech S, Lui H, Shapiro J. Cytokines and signal transduction pathways mediated by anthralin in alopecia areata-affected Dundee experimental balding rats. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2003;8(1):87-90.
177. Brandt H, Mustakallio KK. Irritation and staining by dithranol (anthralin) and related compounds. III. Cumulative irritancy and staining during repeated chamber testing. *Acta Derm Venereol*. 1983;63(3):237-40.
178. Kussini J, Charalambous A, Sachsenweger F, Steinert M. Successful removal of anthralin staining from facial skin. *Int J Dermatol*. 2023;62(1):e21-e2.
179. Freire PCB, Riera R, Martimbianco ALC, Petri V, Atallah AN. Minoxidil for patchy alopecia areata: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1792-9.
180. Abdallah MAE, Shareef R, Soltan MY. Efficacy of intradermal minoxidil 5% injections for treatment of patchy non-severe alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):1126-9.
181. Toma DM, Atallah RB, Eldahshan RM. Comparative study between topical methotrexate 1% gel and minoxidil 5% gel in the treatment of localized alopecia areata. *Dermatol Ther*. 2022;35(9):e15696.
182. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):11-22.
183. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2777-86.
184. Nassar A, Elradi M, Radwan M, Albalat W. Comparative evaluation of the efficacy of topical tacrolimus 0.03% and topical calcipotriol 0.005% mixed with betamethasone dipropionate versus topical clobetasol 0.05% in treatment of alopecia areata: A clinical and trichoscopic study. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1297-303.
185. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Bauer A, et al. S3-Leitlinie Atopische Dermatitis: Teil 1- Allgemeine Aspekte, topische und nichtmedikamentöse Therapien, besondere Patientengruppen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2024;22(1):137-55.
186. Ahn D, Robinson CA. Pimecrolimus. *StatPearls*: StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
187. Hernandez TD, Aleman SJ, Bao-Loc-Trung M, Forte MV, Brandt W, Armstrong C, et al. Advancing Treatment in Atopic Dermatitis: A Comprehensive Review of Clinical Efficacy, Safety, and Comparative Insights Into Corticosteroids, Calcineurin Inhibitors, and Phosphodiesterase-4 Inhibitors as Topical Therapies. *Cureus*. 2024;16(3):e55393.
188. Jalali MHA, Mobasher P, Rabbani R, Jazi GA. Comparing the Efficiency of Elidel Cream and Elidel Accompanied With Tretinoin Cream in Treatment of Alopecia Areata. *IEEE Journal of Solid-state Circuits*. 2014;1.
189. Ali MS, Hafiz HSA, Ahmed NA, Galal SA. Combined microneedling with topical vitamin D3 or bimatoprost versus microneedling alone in the treatment of alopecia areata: A comparative randomized trial. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1286-96.
190. Zaher H, Gawdat HI, Hegazy RA, Hassan M. Bimatoprost versus Mometasone Furoate in the Treatment of Scalp Alopecia Areata: A Pilot Study. *Dermatology*. 2015;230(4):308-13.
191. Barrón-Hernández YL, Tosti A. Bimatoprost for the treatment of eyelash, eyebrow and scalp alopecia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(4):515-22.
192. Coronel-Pérez IM, Rodríguez-Rey EM, Camacho-Martínez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(4):481-5.

193. Meymandi SS, Safari A, Meymandi MS, Aflatoonian M. The role of fractional laser-assisted drug delivery in enhancing the efficacy of topical bimatoprost solution in the treatment of alopecia areata: An intra-patient comparative randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(5):1663-8.
194. Sira M, Verity DH, Malhotra R. Topical bimatoprost 0.03% and iatrogenic eyelid and orbital lipodystrophy. *Aesthet Surg J*. 2012;32(7):822-4.
195. Karslioğlu MZ, Hoşal MB, Tekeli O. Periocular changes in topical bimatoprost and latanoprost use. *Turk J Med Sci*. 2015;45(4):925-30.
196. Kapur R, Osmanovic S, Toyran S, Edward DP. Bimatoprost-induced periocular skin hyperpigmentation: histopathological study. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1541-6.
197. Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, Drago F, Wistrand PJ. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol*. 2002;47 Suppl 1:S162-75.
198. Meznerics FA, Illés K, Dembrowszky F, Fehérvári P, Kemény LV, Kovács KD, et al. Platelet-Rich Plasma in Alopecia Areata-A Steroid-Free Treatment Modality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomedicines*. 2022;10(8):1829.
199. Tejapira K, Yongpisarn T, Sakpuwadol N, Suchonwanit P. Platelet-rich plasma in alopecia areata and primary cicatricial alopecias: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1058431.
200. Khan FA, Hussain M, Khan BM, Afsar S, Shafique M, Haq SU, et al. Comparative Study Between Intralesional Injection Of Platelet Rich Plasma And Intra Lesional Triamcinolone For The Treatment Of Alopecia Areata. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022;34(4):762-5.
201. Dejneke M, Witkowski J, Moreira H, Płaczkowska S, Morasiewicz P, Reichert P, et al. Content of blood cell components, inflammatory cytokines and growth factors in autologous platelet-rich plasma obtained by various methods. *World J Orthop*. 2022;13(6):587-602.
202. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(1):18-24.
203. Yan D, Fan H, Chen M, Xia L, Wang S, Dong W, et al. The efficacy and safety of JAK inhibitors for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Front Pharmacol*. 2022;13:950450.
204. Chen Y, Zhu H, Shen Y, Zhu Y, Sun J, Dai Y, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata in children: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(8):3143-9.
205. Guo L, Feng S, Sun B, Jiang X, Liu Y. Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):192-201.
206. Steele L, Lee HL, Maruthappu T, O'Toole EA. The status and outcomes of registered clinical trials for Janus kinase inhibitors in alopecia areata: are unpublished trials being overlooked? *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(7):1290-2.
207. Martins MS, Almeida IF, Cruz MT, Sousa E. Chronic pruritus: From pathophysiology to drug design. *Biochem Pharmacol*. 2023;212:115568.
208. Mikhaylov D, Glickman JW, Del Duca E, Nia J, Hashim P, Singer GK, et al. A phase 2a randomized vehicle-controlled multi-center study of the safety and efficacy of delgocitinib in subjects with moderate-to-severe alopecia areata. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(2):181-9.
209. Tavoletti G, Avallone G, Conforti C, Roccuzzo G, Maronese CA, Mattioli MA, et al. Topical ruxolitinib: A new treatment for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(11):2222-30.

210. Barati Sedeh F, Michaelsdóttir TE, Henning MAS, Jemec GBE, Ibler KS. Comparative Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors Used in Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv00855.
211. Olsen EA, Kornacki D, Sun K, Hordinsky MK. Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: A 2-part, double-blind, randomized, vehicle-controlled phase 2 study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):412-9.
212. Lee JH, Eun SH, Kim SH, Ju HJ, Kim GM, Bae JM. Excimer laser/light treatment of alopecia areata: A systematic review and meta-analyses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020;36(6):460-9.
213. Zhang J, Lin P, Lin H, Ma C, Hu Y, Wang Y, et al. Laser and light therapy combined with topical minoxidil for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci.* 2023;38(1):74.
214. Darwin E, Arora H, Hirt PA, Wikramanayake TC, Jimenez JJ. A review of monochromatic light devices for the treatment of alopecia areata. *Lasers Med Sci.* 2018;33(2):435-44.
215. Kianfar N, Dasdar S, Mahmoudi H, Abedini R, Fahim S, Hosseini SA, et al. Comparison of the efficacy and safety of 308-nm excimer laser with intralesional corticosteroids for the treatment of alopecia areata: A randomized controlled study. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2022;54(4):502-10.
216. Shen Y, Sun J, Zhu Y, Chen Y, Hu Y, Luo H, et al. Effect of fractional laser alone or in combination on alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(5):1528-35.
217. Abd Elkawy FAE, Aly SHM, Ibrahim SMA. Fractional CO₂ laser versus microneedling as a transepidermal drug delivery system for the treatment of alopecia areata: A clinical dermoscopic evaluation. *Dermatologic Therapy.* 2022;35(7):e15553.
218. Halim DA, Nayer M, El-Samanoudy SI, Raheem HMA, Ragab N. Evaluation of fractional carbon dioxide laser alone versus its combination with betamethasone valerate in treatment of alopecia areata, a clinical and dermoscopic study. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(3):505-11.
219. Hasegawa K, Fujimoto T, Mita C, Furumoto H, Inoue M, Ikegami K, et al. Single-cell transcriptome analysis of fractional CO₂ laser efficiency in treating a mouse model of alopecia. *Lasers Surg Med.* 2022;54(8):1167-76.
220. McMichael AJ. Excimer laser: a module of the alopecia areata common protocol. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2013;16(1):S77-9.
221. Rheinlaser. Überblick über die Klasse IV und die Low-Level-Lasertherapie (LLLT) 2025 [Available from: <https://smartlasertherapy.com/de/klasse-iv-vs-low-level-lasertherapie-was-ist-der-unterschied/#13> Overview of Class IV and Low-Level Laser Therapy LLLT, Zugriff am 22.07.2025.
222. Aubin F, Vigan M, Puzenat E, Blanc D, Drobacheff C, Deprez P, et al. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses. *British Journal of Dermatology.* 2005;152(1):99-103.
223. Malekzadeh Gonabadi N, Shamsara M, Kordi Tamandani DM, Shojaei S, Alavi SM. Different Effects of Low-Level Laser Therapy on the Proliferation of HT29 Cells in Culture and Xenograft Models. *J Lasers Med Sci.* 2023;14:e31.
224. Frigo L, Luppi JSS, Favero GM, Maria DA, Penna SC, Bjordal JM, et al. The effect of low-level laser irradiation (In-Ga-Al-AsP - 660 nm) on melanoma in vitro and in vivo. *BMC Cancer.* 2009;9(1):404.
225. Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Systemic treatments for alopecia areata: A systematic review. *Australas J Dermatol.* 2019a;60(1):e1-e13.

226. Delamere FM, Sladden MM, Dobbins HM, Leonardi-Bee J. Interventions for alopecia areata. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):Cd004413.
227. Herz-Ruelas ME, Gomez-Flores M, Miranda-Maldonado I, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Escalating dosimetry of UVA-1 in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol*. 2017;56(6):653-9.
228. Tosti A, Bardazzi F, Guerra L. Alopecia totalis: is treating nonresponder patients useful? *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(3):455-6.
229. Majumdar B, De A, Ghosh S, Sil A, Sarda A, Lahiri K, et al. "Turban PUVAsoL:" A Simple, Novel, Effective, and Safe Treatment Option for Advanced and Refractory Cases of Alopecia Areata. *Int J Trichology*. 2018;10(3):124-8.
230. Mohamed Z, Bhouri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I. Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):552-5.
231. Morita A, Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced apoptosis. *Methods Enzymol*. 2000;319:302-9.
232. Welsh O. Phototherapy for alopecia areata. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):628-32.
233. Sayed DS, Allam AA, Abdel-Majid EM. Superficial cryotherapy versus topical psoralen and ultraviolet A in the treatment of alopecia areata: a randomized, controlled trial. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2020;17(2):98-103.
234. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, Gollnick H, Hölzle E, Hönigsmann H, et al. S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(8):e1-e25.
235. Sorour NE, Elesawy FM, Abdou AG, Abdelazeem SE, Akl EM. Intralesional injection of vitamin D in verruca vulgaris increases cathelicidin (LL37) expression; therapeutic and immunohistochemical study. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):291-6.
236. Rashad AF, Elgamal E, Fouda I. Intralesional vitamin D3 in treatment of alopecia areata: A randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(10):4617-22.
237. Aickara D, Bashyam AM, Pichardo RO, Feldman SR. Topical methotrexate in dermatology: a review of the literature. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):512-7.
238. Searle T, Ali FR, Al-Niaimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):722-32.
239. Ehsani AH, Toosi S, Seirafi H, Akhyani M, Hosseini M, Azadi R, et al. Capsaicin vs. clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(12):1451-3.
240. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *Aaps j*. 2013;15(1):195-218.
241. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 1998;64(4):353-6.
242. Mao Y, Xu Z, Song J, Xie Y, Mei X, Shi W. Efficacy of a mixed preparation containing piperine, capsaicin and curcumin in the treatment of alopecia areata. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(10):4510-4.
243. Radmanesh M, Azar-Beig M. Cryotherapy as an alternative therapy for the treatment of recalcitrant alopecia areata. *Iranian Journal of Dermatology*. 2013;16(2):49-52.
244. Chandrashekar B, Yepuri V, Mysore V. Alopecia areata-successful outcome with microneedling and triamcinolone acetonide. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014;7(1):63-4.
245. Aboeldahab S, Nada EEA, Assaf HA, Gouda ZA, Abu El-Hamd M. Superficial cryotherapy using dimethyl ether and propane mixture versus microneedling in the treatment of alopecia

areata: A prospective single-blinded randomized clinical trial. *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15044.

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

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

248. Nasiri S, Haghpanah V, Taheri E, Heshmat R, Larijani B, Saeedi M. Hair regrowth with topical triiodothyronine ointment in patients with alopecia areata: a double-blind, randomized pilot clinical trial of efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(5):654-6.

249. Wambier CG, Wambier SPF, Pilatti LEP, Grabicoski JA, Wambier LF, Schmidt A. Prolongation of rate-corrected QT interval during phenol-croton oil peels. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):810-2.

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

251. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1711-23.

252. Vandewalle J, Luybaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(1):42-54.

253. Shin JM, Choi DK, Sohn KC, Kim SY, Min Ha J, Ho Lee Y, et al. Double-stranded RNA induces inflammation via the NF- κ B pathway and inflammasome activation in the outer root sheath cells of hair follicles. *Sci Rep.* 2017;7:44127.

254. Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R, Ioannides D, Katoulis AC, Lazaridou E, et al. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024a;38(4):687-94.

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

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

257. Jahn-Bassler K, Bauer WM, Karlhofer F, Vossen MG, Stingl G. Sequential high- and low-dose systemic corticosteroid therapy for severe childhood alopecia areata. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(1):42-7.

258. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):287-90.

259. Dehghan M, Alborzi A, Shahini N. Comparison of oral prednisolone pulse therapy with intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe alopecia areata. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2016;23(2):159-62.

260. Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, Sasaki Y, Kawamura M, Saito M, et al. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2006;212(4):361-5.

261. Bin Saif GA, Al-Khawajah MM, Al-Otaibi HM, Al-Roujayee AS, Alzolibani AA, Kalantan HA, et al. Efficacy and safety of oral mega pulse methylprednisolone for severe therapy resistant Alopecia areata. Saudi Med J. 2012;33(3):284-91.
262. Mehta B, Raka A, Bharmbhatt V. Comparative Study Of Various Regimens In Alopecia Areata 2012 [Available from: <https://ispub.com/IJD/9/1/13842> Zugriff 15.10.2024.
263. Gupta P, Verma KK, Khandpur S, Bhari N. Weekly Azathioprine Pulse versus Betamethasone Oral Mini-Pulse in the Treatment of Moderate-to-Severe Alopecia Areata. Indian J Dermatol. 2019;64(4):292-8.
264. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):120-7.e2.
265. van Huizen AM, Vermeulen FM, Bik C, Borgonjen R, Karsch SAT, Kuin RA, et al. On which evidence can we rely when prescribing off-label methotrexate in dermatological practice? - a systematic review with GRADE approach. J Dermatolog Treat. 2022;33(4):1947-66.
266. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(12):731-42.
267. Alqarni AM, Zeidler MP. How does methotrexate work? Biochem Soc Trans. 2020;48(2):559-67.
268. Browne R, Stewart L, Williams HC. 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):609-14.
269. BfArM. Rote-Hand-Brief zu Methotrexat: Neue Maßnahmen zur Vermeidung von Dosierungsfehlern mit potenziell tödlichen Folgen bei der Anwendung von Methotrexat bei Autoimmunerkrankungen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); 2019 [Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-methotrexat.html> Zugriff 17.07.2024.
270. Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. J Am Acad Dermatol. 2019b;81(3):694-701.
271. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. Drugs. 1993;45(6):953-1040.
272. Park KY, Jang WS, Son IP, Choi SY, Lee MY, Kim BJ, et al. Combination therapy with cyclosporine and psoralen plus ultraviolet a in the patients with severe alopecia areata: a retrospective study with a self-controlled design. Ann Dermatol. 2013;25(1):12-6.
273. Kim BJ, Min SU, Park KY, Choi JW, Park SW, Youn SW, et al. Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. J Dermatolog Treat. 2008;19(4):216-20.
274. Nowaczyk J, Makowska K, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. Cyclosporine With and Without Systemic Corticosteroids in Treatment of Alopecia Areata: A Systematic Review. Dermatol Ther (Heidelb). 2020;10(3):387-99.
275. Hong JJ, Haderler EK, Mosca ML, Brownstone ND, Bhutani T, Liao WJ. Off-label uses of TNF- α inhibitors and IL-12/23 inhibitors in dermatology. Dermatol Online J. 2021;27(11):10.5070/D3271156085.
276. Balkwill F. TNF- α in promotion and progression of cancer. Cancer Metastasis Rev. 2006;25(3):409-16.

277. Waśkiel-Burnat A, Osińska M, Salińska A, Blicharz L, Goldust M, Olszewska M, et al. The Role of Serum Th1, Th2, and Th17 Cytokines in Patients with Alopecia Areata: Clinical Implications. *Cells*. 2021b;10(12):3397.
278. Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A, et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(6):1082-4.
279. Zhao SS. Examining the link between TNF inhibition and alopecia areata using Mendelian randomization. *Clin Rheumatol*. 2024;43(2):819-20.
280. Price VH, Hordinsky MK, Olsen EA, Roberts JL, Siegfried EC, Rafal ES, et al. Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):395-402.
281. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, Thaçi D, Boch K. Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2023;13(4):634.
282. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Bares J, Chima M, Hawkes JE, Gilleaudeau P, et al. Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients. *Allergy*. 2022;77(3):897-906.
283. Le Duff F, Bouaziz JD, Fontas E, Ticchioni M, Viguier M, Dereure O, et al. Low-Dose IL-2 for Treating Moderate to Severe Alopecia Areata: A 52-Week Multicenter Prospective Placebo-Controlled Study Assessing its Impact on T Regulatory Cell and NK Cell Populations. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4):933-6.e6.
284. Guttman-Yassky E, Nia JK, Hashim PW, Mansouri Y, Alia E, Taliercio M, et al. Efficacy and safety of secukinumab treatment in adults with extensive alopecia areata. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(8):607-14.
285. Fritsch D. Mitteilung an die Angehörigen der Heilberufe („Direct Healthcare Professional Communication“ bezüglich der Empfehlung des Ruhens der Zulassung von Raptiva 2009 [Available from: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2009/20090223.pdf Zugriff 15.10.2024.
286. Mahgoob RAS, Elgamal EE, Elshahat OM, Almetwaly SA. Comparative study between the efficacies of azathioprine and mesalazine in the treatment of severe alopecia areata. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(8):3444-50.
287. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):549-66; quiz 67-70.
288. Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):369-89.
289. Behrangi E, Barough MS, Khoramdad M, Hejazi P, Koltapeh MP, Goodarzi A. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of alopecia areata in children: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2022a;21(12):6644-52.
290. Mao MQ, Ding YX, Jing J, Tang ZW, Miao YJ, Yang XS, et al. The evaluation of JAK inhibitors on effect and safety in alopecia areata: a systematic review and meta-analysis of 2018 patients. *Front Immunol*. 2023;14:1195858.
291. Wei D, Chen Y, Shen Y, Xie B, Song X. Efficacy and safety of different JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata: a network meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1152513.
292. Klein B, Treudler R, Simon JC. JAK-inhibitors in dermatology - small molecules, big impact? Overview of the mechanism of action, previous study results and potential adverse effects. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(1):19-24.
293. Muddebihal A, Khurana A, Sardana K. JAK inhibitors in dermatology: the road travelled and path ahead, a narrative review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(4):279-95.

294. Dillon KL. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:691-714.
295. Papierewska M, Wański-Burnat A, Rudnicka L. Safety of Janus Kinase inhibitors in Patients with Alopecia Areata: A Systematic Review. *Clin Drug Investig*. 2023;43(5):325-34.
296. Yang D, Zheng J, Zhang Y, Jin Y, Gan C, Bai Y. Total glucosides of paeony capsule plus compound glycyrrhizin tablets for the treatment of severe alopecia areata in children: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013:378219.
297. Yang DQ, You LP, Song PH, Zhang LX, Bai YP. A randomized controlled trial comparing total glucosides of paeony capsule and compound glycyrrhizin tablet for alopecia areata. *Chin J Integr Med*. 2012;18(8):621-5.
298. Qi SS, Shi WD, Xu F, Sheng YY, Hu RM, Miao Y, et al. The clinical efficacy and safety of oral compound glycyrrhizin in adult patients with mild-to-moderate active alopecia areata: a randomized controlled study. *European journal of integrative medicine*. 2019;32:100975.
299. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Pharmacological Effects of Glycyrrhiza spp. and Its Bioactive Constituents: Update and Review. *Phytother Res*. 2015;29(12):1868-86.
300. Tkachenko E, Okhovat JP, Manjaly P, Huang KP, Senna MM, Mostaghimi A. Complementary and alternative medicine for alopecia areata: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):131-43.
301. Georgala S, Katoulis AC, Befon A, Georgala K, Stavropoulos PG. Inosiplex for treatment of alopecia areata: a randomized placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(5):422-4.
302. Thiers BH. Isoprinostine treatment of alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 1991;96(5):72s-3s.
303. Friedmann PS. Unsuccessful treatment of alopecia areata with dapsone. *Br J Dermatol*. 1981;104(5):597-8.
304. van Baar HM, van der Vleuten CJ, van de Kerkhof PC. Dapsone versus topical immunotherapy in alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1995;133(2):270-4.
305. Strober BE, Menon K, McMichael A, Hordinsky M, Krueger G, Panko J, et al. Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol*. 2009;145(11):1262-6.
306. Harries MJ, Ascott A, Asfour L, Farrant P, Hale G, Holmes S, et al. British Association of Dermatologists living guideline for managing people with alopecia areata 2024. *Br J Dermatol*. 2025;192(2):190-205.
307. Adelman MJ, Bedford LM, Potts GA. Clinical efficacy of popular oral hair growth supplement ingredients. *Int J Dermatol*. 2021;60(10):1199-210.
308. Sharquie KE, Noaimi AA, Shwail ER. Oral Zinc Sulphate in Treatment of Alopecia Areata (Double Blind; Cross- Over Study). *Journal of clinical & experimental dermatology research*. 2014;3:1-4.
309. BVL. Fragen und Antworten zu Nahrungsergänzungsmitteln! Was Verbraucher wissen sollten: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL); [Available from: [https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Flyer/nach Themen/08 Flyer Nem.pdf?__blob=publicationFile&v=8](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Flyer/nach%20Themen/08_Flyer_Nem.pdf?__blob=publicationFile&v=8), Zugriff 17.07.2024].
310. Titeca G, Goudetsidis L, Francq B, Sampogna F, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. 'The psychosocial burden of alopecia areata and androgenetica': a cross-sectional multicentre study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):406-11.

311. Muntyanu A, Gabrielli S, Donovan J, Gooderham M, Guenther L, Hanna S, et al. The burden of alopecia areata: A scoping review focusing on quality of life, mental health and work productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:1490–520.
312. Christensen RE, Jafferany M. Psychiatric and psychologic aspects of chronic skin diseases. *Clin Dermatol*. 2023;41(1):75–81.
313. Lauron S, Plasse C, Vaysset M, Pereira B, D'Incan M, Rondepierre F, et al. Prevalence and Odds of Depressive and Anxiety Disorders and Symptoms in Children and Adults With Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2023;159(3):281–8.
314. Díaz-Atienza F, Gurpegui M. Environmental stress but not subjective distress in children or adolescents with alopecia areata. *J Psychosom Res*. 2011;71(2):102–7.
315. Ahn D, Kim H, Lee B, Hahm DH. Psychological Stress-Induced Pathogenesis of Alopecia Areata: Autoimmune and Apoptotic Pathways. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11711.
316. Gandhi K, Shy ME, Ray M, Fridman M, Vaghela S, Mostaghimi A. The Association of Alopecia Areata-Related Emotional Symptoms with Work Productivity and Daily Activity Among Patients with Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(1):285–98.
317. Sejdiu Z, Hess S, Jafferany M. Psychosocial Comorbidities in patients with pediatric alopecia areata: A Literature Review. *Clin Exp Dermatol*. 2024;49(10):1118–24.
318. Prendke M, Kanti-Schmidt V, Wilborn D, Hillmann K, Singh R, Vogt A, et al. Quality of life in children and adolescents with alopecia areata-A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;10.1111/jdv.18848. Advance online publication.
319. Benton S, Bellefeuille G, Rypka K, Nguyen A, Raymond O, Gorbatenko-Roth K, et al. Psychosocial impact of pediatric alopecia areata: A survey study. *Pediatr Dermatol*. 2023;40(2):312–4.
320. Maloh J, Engel T, Ntarelli N, Nong Y, Zufall A, Sivamani RK. Systematic Review of Psychological Interventions for Quality of Life, Mental Health, and Hair Growth in Alopecia Areata and Scarring Alopecia. *J Clin Med*. 2023;12(3).
321. Toussi A, Barton VR, Le ST, Agbai ON, Kiuru M. Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):162–75.
322. Revankar RR, Revankar NR, Balogh EA, Patel HA, Kaplan SG, Feldman SR. Cognitive behavior therapy as dermatological treatment: a narrative review. *Int J Womens Dermatol*. 2022;8(4):e068.
323. Willemssen R, Vanderlinden J, Deconinck A, Roseeuw D. Hypnotherapeutic management of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(2):233–7.
324. Lai VWY, Chen G, Sinclair R. Impact of cyclosporin treatment on health-related quality of life of patients with alopecia areata. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(2):250–7.
325. Winnette R, Banerjee A, Sikirica V, Peeva E, Wyrwich K. Characterizing the relationships between patient-reported outcomes and clinician assessments of alopecia areata in a phase 2a randomized trial of ritlecitinib and brepocitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(4):602–9.
326. Renert-Yuval Y, Correa da Rosa J, Garcet S, Pavel AB, Bares J, Chima M, et al. Analysis of alopecia areata surveys suggests a threshold for improved patient-reported outcomes. *Br J Dermatol*. 2022;187(4):539–47.
327. Senna MM, Kwon O, Piraccini BM, Sinclair R, Ball S, Ding Y, et al. Clinical Benefits of Baricitinib Therapy According to Scalp Hair Regrowth in Patients with Severe Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(12):3209–20.

328. Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Wikonkál N, Baji P, Brodszky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2016;175(3):561-71.
329. AAD. Webseite AAD: Alopecia areata Deutschland e.V.; 2017 [Available from: <https://kreisrunderhaarausfall.de/fachgeschaefte/> Zugriff 29.07.2024.
330. GKV-Spitzenverband. Bekanntmachung des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) Fortschreibung der Produktgruppe 34 "Haarersatz" des Hilfsmittelverzeichnisses nach § 139 SGB V vom 31.05.2022 2022 [Available from: <https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/home/verzeichnis/d07bb48b-f429-4a98-9818-408b9a733ea9> Zugriff 29.07.2024.

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 18.09.2025

Nächste Überprüfung geplant: 17.09.2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online