

Update Lichen planopilaris

Teilerfolge in der Therapie der vernarbenden Alopezie

ALEXANDER A. NAVARINI, ZÜRICH; RALPH M. TRÜEB, WALLISELLEN

Topische Steroide sind die Therapie der ersten Wahl für Patienten mit Lichen planopilaris. Bislang kann jedoch keine Behandlung einen Rückgang der vernarbenden Alopezie bewirken. In letzter Zeit wurden einige weitere Medikamente sowie der Excimer-Laser zur Behandlung von Patienten mit Lichen planopilaris eingesetzt – zum Teil mit Erfolg.

Der Lichen planopilaris (LPP) ist eine folliculäre Variante des Lichen ruber planus. Zusammen mit dem chronischen kutanen Lupus erythematoses macht er die häufigste Ursache entzündlich vernarbender Alopezien im Erwachsenenalter aus (ca. 40% der Fälle).

Die Patienten stellen sich beim Dermatologen mit einem plötzlich beginnenden Haarverlust begleitet von weiteren Symptomen wie Juckreiz, Brennen und Schmerzen an der Kopfhaut vor. Sonderformen wie das Lassueur-Graham-Little-Syndrom oder die frontalen fibrosierenden Alopezie, zeigen eine Geschlechtspräferenz für Frauen.

Charakteristisch für diese multifokale asymmetrische Alopezie sind ein Verlust der Follikelostien, ein perifollikuläres Erythem, eine folliculäre Hyperkeratose, eine perifollikuläre lichenoid Interface-Dermatitis sowie gruppierte globuläre IgM-Ablagerungen (Zytoide-Körper) in der direkten Immunfluoreszenz [1].

Varianten des Lichen planopilaris

Frontale fibrosierende Alopezie (Kossard): Die frontale fibrosierende Alopezie tritt vor allem bei postmenopausalen Frauen auf, seltener bei Männern [2]. Es handelt sich um eine progressive bandförmige Alopezie entlang der Stirn-Haar-Grenze und präaurikulär. Auch die Augenbrauen sind häufig betroffen. Die Erkrankung ist langsam progressiv – die Haargrenze zieht sich monatlich um ca. 0,9 mm zurück, im Endstadium wird

das Erscheinungsbild auch als «Clown Alopezie» bezeichnet (Abb. 1).

Fibrosing alopecia in a pattern distribution (Zinkernagel-Trüeb): Die «fibrosing alopecia in a pattern distribution» tritt meist zwischen dem 35. und dem 75. Lebensjahr auf, bei Frauen häufiger als bei Männern [3]. Die Patienten zeigen die LPP-typischen Haarfollikel-Veränderungen sowie ein perifollikuläres Erythem und Schuppung. Typisch ist, dass die vernarbende Alopezie in den Arealen der androgenetischen Alopezie lokalisiert ist (Abb. 2).

Lassueur-Graham-Little-Syndrom: Auch das Lassueur-Graham-Little-Syndrom betrifft meist Frauen, v. a. zwischen dem 30. und dem 60. Lebensjahr. Zusätzlich zur fleckigen, vernarbenden Alopezie des Kapillitiums treten eine nichtvernarbende Alopezie axillär und in der Pubesregion sowie folliculäre Eruptionen am Stamm auf.

T-Zellen und ein gestörter Lipidstoffwechsel spielen eine Rolle

Beim LPP handelt es sich um eine T-Zell-medierte Entzündung. Noch ist die Pathogenese nicht im Detail geklärt. Gesichert ist, dass T-Zellen (v. a. CD8⁺-T-Zellen, weniger CD4⁺-T-Zellen) den Haarfollikel infiltrieren, insbesondere die Bulge-Region, die die folliculären Stammzellen enthält. Im lymphozytären Infiltrat finden sich apoptotische Keratinozyten. Es wird vermutet, dass die Lymphozyten die Keratinozyten im Rahmen einer Autoimmun-Reaktion zerstören.



Abb. 1: Die frontale fibrosierende Alopezie ist eine progressive bandförmige Alopezie entlang der Stirn-Haar-Grenze und präaurikulär.



Abb. 2: Bei der «fibrosing alopecia in a pattern distribution» tritt der Haarausfall in den Arealen der androgenetischen Alopezie auf.

Neuere Daten zeigen zudem, dass die Lipidhomöostase bei LPP-Patienten gestört ist. Eine Schlüsselrolle bei dieser Veränderung wird dem Transkriptionsfaktor «peroxisome-proliferator-activated receptor gamma» (PPAR γ) zugeschrieben. In der Haut von LPP-Patienten wird generell (also auch an nichtbetroffenen Stellen) weniger PPAR γ expri-

Tab. 1: Alle therapeutischen Optionen auf einen Blick

Wirkstoff	Applikationsdauer und -Frequenz	Evidenzstufe	Prognose
Clobetasol Lotion (Schema nach Reygagne)	2x tgl. für 1 Monat, 1x tgl. für 3 Monate, jeden 2. Tag für 3 Monate	4	(+), 80% Rezidiv innert 1 Jahr (Assouly et al. 2009)
Intraläsionale Triamcinolon-Acetonid Kristallsuspension	2-3mL (10mg/mL) alle 4-6 Wochen, auch unterstützend zu Clobetasol	4	(+)
Mycophenolat Mofetil	2x 500mg / Tag für 4 Wochen, dann 2 x 1g / Tag	3	+ (Cho et al., 2010)
Hydroxychloroquin	200mg 2x / Tag, 6-12 Monate	3	+ (Chiang et al., 2010)
Excimer Laser 308nm	2x MED pro Woche für 16 Wochen	3	+ (Navarini, Trüeb submitted)
Pioglitazon	15mg / Tag, 8 Monate	4	(+) (1 Pat) (Mirmirani 2009)
Isotretinoin	1mg/kg Körpergewicht, 8 Monate	Pioglitazon	+, häufig Rezidive
Prednison p.o.	1mg/kg Körpergewicht, über 2-4 Monate ausschleichen	4	+, häufig Rezidive
Cyclosporin A	3-5mg/kg Körpergewicht	4	(+) (3/3 Pat)
Tacrolimus topisch	1x / Tag, 9 Monate	4	(+) (1 Pat)
PUVA		4	(+)
Chirurgische Resektion		4	(+)
Tetracycline, Griseofulvin, Thalidomid, Dapson, Minoxidil		4	((+)) kontrovers
TNF-Antagonisten	Können LPP auslösen	4	(-)

miert als in der Haut gesunder Kontrollpersonen.

Zudem ist die Anzahl Peroxisomen stark reduziert: Während in den Talgdrüsen und Wurzelscheiden gesunder Haut viele Peroxisomen zu finden sind, enthalten die Talgdrüsen und Wurzelscheiden von LPP-Patienten fast keine Peroxisomen.

Um die ursächliche Rolle des PPAR γ näher zu untersuchen, wurde eine Knockout-Maus gezüchtet, in der beide Allele des Gens zerstört sind. Die Maus zeigt sowohl klinisch als auch histologisch das Bild einer vernarbenden Alopezie [4].

Basierend auf dieser Entdeckung wurde bereits ein Patient mit LPP, Pruritus, perifollikulärer Schuppung und Erythem mit dem PPAR γ -Agonisten Pioglitazon (15 mg/Tag) behandelt [5]. Bereits nach zwei Monaten waren die Symptome reduziert, nach acht Monaten Behandlung mit Pioglitazon und einer einjährigen therapiefreien Phase war der Verlauf immer noch stabil. Nebenwirkungen der Behandlung sind nicht beschrieben.

Die Evidenz für die bestehenden Therapien ist noch schwach

Die Behandlung mit topischen Steroiden (Clobetasol-Lotion) ist nach wie vor der Standard (Tab. 1). Die Lotion wird gemäss dem Schema von Reygagne über einen Monat zweimal täglich und danach für je weitere drei Monate einmal täglich resp. jeden zweiten Tag aufgetragen. Intraläsionale Triamcinolon-Acetonid-Kristallsuspension-Injektionen (2–3 ml einer Lösung mit 10 mg/ml alle 4–6 Wochen) werden oft unterstützend zur Clobetasolbehandlung eingesetzt.

Bei vielen Patienten ist der Erfolg der Behandlungen nicht dauerhaft und

es kommt zu Rezidiven. In letzter Zeit wurden einige neue Therapieoptionen untersucht.

Hydroxychloroquin: In einer retrospektiven monozentrischen Studie wurden Patienten mit LPP oder frontaler fibrosierender Alopezie untersucht, die über zwölf Monate den Wirkstoff Hydroxychloroquin (200 mg 2x/Tag) erhalten hatten [6]. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde anhand des neu entwickelten LPPAI-Scores bewertet (Tab. 2). Als Responder galten Patienten, bei denen der LPPAI um mehr als 85% sank. Partielle Responder zeigten eine 25- bis 85-prozentige Reduktion des LPPAI. Ein er-

Tab. 2: Der LPPAI-Score

Symptome:	Pruritus, Schmerzen, Brennen
Zeichen:	Erythem des Kapillitiums, perifollikuläres Erythem, perifollikuläre Schuppen
Aktivität:	Anagen Pull-Test
Ausbreitung	der Erkrankung

Mit Haartransplantation und Cyclosporin A

Eine 40-jährige Coiffeuse stellte sich mit zwei langsam progredienten haarlosen Arealen der Kopfhaut vor, die seit vier Jahren bestanden. Am Vertex fanden sich zwei 30 x 40 mm grosse alopezische Herde ohne objektivierbare Follikelöffnungen, ein perifollikuläres Erythem und feine Schuppen. Der Pull-Test war negativ, die Augenbrauen nicht betroffen, Mukosa und Nägel bland.

Zunächst wurde die Patientin fünfmal pro Woche mit Clobetasolpropionat-Lösung sowie intralesionalen Triamcinolon-Acetonid-Kristallsuspensions-Injektionen behandelt. Die Therapie zeigte jedoch keinen Erfolg.

Die behandelnden Dermatologen wechselten schliesslich auf eine Therapie mit 150 mg Cyclosporin pro Tag über sechs Wochen; danach wurden eine Haartransplantation durchgeführt und die Cyclosporinbehandlung für weitere sechs Wochen fortgeführt. Die Therapie bewirkte eine deutliche und stabile Verbesserung.



Fotos: Dermatologie, USZ



neutes Haarwachstum in den vernarbten Arealen galt nicht als Erfolgskriterium – dies ist auch bei Patienten mit einer vernarbenden Alopezie nicht zu erwarten.

Nach sechsmonatiger Therapie wurden zwei Drittel der Patienten als partielle Responder, 3% als Responder gewertet. Nach zwölf Monaten zeigten fast ein Viertel der Patienten ein komplettes und 60% ein teilweises Ansprechen.

Mycophenolat Mofetil: Auch das Immunsuppressivum Mycophenolat mofetil wurde in einer retrospektiven monozentrischen Studie untersucht [7]. Die Patienten wurden über vier Wochen mit 0,5 g des Wirkstoffs zweimal täglich und danach über mindestens 20 Wochen mit 1 g des Wirkstoffs zweimal täglich behandelt. Die Wirkung wurde wieder anhand des LPPAI-Scores quantifiziert. Fünf der zwölf Patienten zeigten ein komplettes und fünf ein partielles An-

sprechen nach mindestens sechsmonatiger Behandlung.

Niedrigdosierter Excimer-Laser 308 nm: Am Universitätsspital Zürich wurden in einer halbseitenkontrollierten Studie 13 LPP-Patienten mit dem Excimer-Laser behandelt. Dabei wurde eine minimale Erythemdosis (MED) zweimal pro Woche bis zur Totaldosis von 4,3 J/cm² eingesetzt. Die Therapie zeigte eine Wirkung auf das Erythem, die Entzündung, die Hyperkeratose, die Schmerzen und den Pruritus. Bei zwei Patienten wurde in einzelnen Arealen eine Rückkehr des Haarwachstums erzielt. Die Studie zeigt, dass der Excimer-Laser die Symptome des LPP effektiv behandelt.

Fazit für die Praxis

- Topische Steroide bleiben Therapie der Wahl bei Patienten mit Lichen planopilaris.

- Interessante neue pathogenetische Faktoren sind die verminderte PPAR γ -Expression und der Peroxisomen-Verlust bei Patienten mit LPP. Das Gewicht dieser Faktoren ist noch unklar, klinische Studien sind geplant.
- Die Evidenz für alle Behandlungen ist mittel bis schwach.
- Topische Steroide, Hydroxychloroquin, Mycophenolate mofetil und Excimer Laser zeigen Wirkung auf die Symptome des LPP.
- Kein Wirkstoff und keine Behandlungsmethode konnten bisher einen Rückgang der vernarbenden Alopezie erzielen.

Dr. med. Dr. sc. nat.

Alexander Navarini

Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastrasse 31
8091 Zürich

alexander.navarini@usz.ch



Literatur:

1. Trüeb RM: Haare. Praxis der Trichologie. Steinkopff-Verlag, Darmstadt 2003.
2. Assouly P, Reygagne P: Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. Semin Cutan Med Surg 2009; 28(1): 3–10.
3. Zinkernagel MS, Trüeb RM: Fibrosing alopecia in a pattern distribution: patterned lichen planopilaris or androgenetic alopecia with a lichenoid tissue reaction pattern? Arch Dermatol 2000; 136(2): 205–211.
4. Karnik P, et al.: Hair follicle stem cell-specific PPARgamma deletion causes scarring alopecia. J Invest Dermatol 2009; 129(5): 1243–1257.
5. Mirmirani P, Karnik P: Lichen planopilaris treated with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist. Arch Dermatol 2009; 145(12): 1363–1366.
6. Chiang C, et al.: Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. J Am Acad Dermatol 2010; 62(3): 387–392.
7. Cho BK, et al.: Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for lichen planopilaris. J Am Acad Dermatol 2010; 62(3): 393–397.