




"DCP"

Grundsatzgutachten zur (Diphenylcyclopropenon)-
Therapie der Alopecia areata

Auftraggeber: VdAK/AEV, 53719 Siegburg, Doku.-Nr.: 512.7

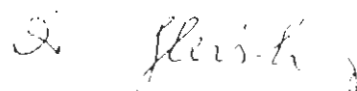
Bearbeiter:


Dr. Barbara Laubstein
Fachärztin f. Dermatologie,
Allergologie, Umweltmed.

Konrad-Wolf-Allee 1-3

Potsdam, den 02.07.1997

MDK im Land Brandenburg e.V.
Leitende Ärztin
08. JULI 1997
Dr. Gleisberg



Dieses Gutachten wurde einem Review-Verfahren unterzogen.

14480

Grundsatzgutachten zur DCP-Therapie der Alopecia areata
- Auftrag des VdAK/AEV vom 23.04.97 -



1. Auftrag und Fragestellung

Mit Schreiben vom 23.04.1997 hat sich der VdAK/AEV in Siegburg an den Medizinischen Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. mit der Bitte gewandt, ein Grundsatzgutachten zur topischen Immuntherapie zu erstellen. Im Anschreiben wurde auf ein Gutachten des MDK Hesser vom 15.10.1995 Bezug genommen, nachdem sich diese Methode noch in der Erprobungsphase befindet und es wurde insbesondere auf das Problem der Privatliquidation hingewiesen.

2. Das Krankheitsbild Alopecia areata

2.1 Definition

Bei der Alopecia areata (A.a.) handelt es sich um einen entzündlichen, rasch auftretenden, nicht vernarbenden, reversiblen umschriebenen Haarausfall mit relativ hoher Spontanheilungsrate. Dieser Haarausfall kann verbunden sein mit Nagelveränderungen (Tüpfel, Rauigkeit, Längsriffelung, Verdickungen).

2.2 Vorkommen

Die A.a. ist die häufigste Form des krankhaften Haarverlustes (Inzidenz ca. 0,1 %), sie kommt bei beiden Geschlechtern etwa gleich oft vor und zeigt eine Häufung besonders bei Kindern und jüngeren Erwachsenen.

2.3 Ätiologie

Die Ursachen sind nicht geklärt. Wahrscheinlich ist ein Autoimmunmechanismus, dafür spricht die erhöhte Koinzidenz mit Autoimmunerkrankungen, wie z.B. der Autoimm. Thyreoiditis. Häufig kombiniert ist die A.a. auch mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises und mit der Trisomie 21. Auch genetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen, dafür sprechen das zum Teil gehäuft familiäre Vorkommen sowie Zwillingsuntersuchungen.

2.4 Pathogenese

Die Autoimmunpathogenese wird gestützt auf immunohistochemische Befunde. (21) So wird regelmäßig ein lymphozytäres Infiltrat um die Haarfollikel und in ihrer Umgebung (perivaskulär) gefunden, welches vorwiegend aus CD4+ T-Helferlymphozyten aber auch Langerhans' Zellen besteht. (6) Diese körpereigenen T-Lymphozyten sollen durch Interaktion mit den Keratinozyten der anagenen Haarfollikel zum Sistieren des Haarwachstums führen.



Dabei scheinen Zytokine und Wachstumsfaktoren eine bedeutende Rolle zu spielen. (9)

Die A.a. gehört anscheinend zur Gruppe der organspezifischen zellulär vermittelten Autoimmunerkrankungen ohne Zerstörung des Zielorgans; der Haarfollikel tritt nur in einen Ruhezustand ein. (1)

2.5 Klinisches Bild

Das klinische Bild ist eindeutig. Bei der eigentlichen A.a. finden sich auf der Kopfhaut ovale bis runde haarlose Bezirke bei meist unauffälliger Kopfhaut und erhaltenen Haarfollikeln. Haarlose Bezirke können auch in den Augenbrauen, der Bartbehaarung aber auch am Körper auftreten.

Diese haarlosen Bezirke können zu bizarren Mustern konfluieren. Im Randbereich lassen sich die verbliebenen Haare leichter herausziehen (prognostisch ungünstiges Zeichen), bzw. im haarlosen Bezirk finden sich abgebrochene Haare sowie abgebrochene kurze Stoppelhaare bzw. Kadaverhaare im Follikel.

Je nach Ausdehnung wird eine Alopecia areata totalis bzw. eine Alopecia areata universalis (auch Ausfall der Körperbehaarung) und ein Ophiasistyp (Ausfall der Haare besonders im Bereich des Haaransatzes) unterschieden.

Es existieren mehrere Klassifikationen, die sowohl klinische, als auch pathogenetische, als auch prognostische Gesichtspunkte beinhalten. (1,2)
Nagelveränderungen (Tüpfel, Querrillen, Aufrauung, brüchige Nagelplatten, selten Verlust der Nagelplatte) finden sich bei 7 bis 66 % der Betroffenen und sagen etwas über den Schweregrad der Erkrankung aus. (1)

2.6 Prognose

Die häufigste Form der A.a. mit Einzelherden hat die günstigste Prognose und eine hohe Spontanheilungsrate (ca. 50 %) innerhalb eines Jahres.

Bei etwa 5 - 10 % der Patienten kann aus der kleinfleckigen Form eine A.a. totalis entstehen, bei etwa 1 - 2 % eine A.a. universalis. (16)

Ein langwieriger Verlauf und ein häufigerer Übergang in eine A.a. totalis wird bei Koinzidenz mit Atopie, mit Autoimmunerkrankungen und in Hypertoniker-Familien gefunden.

Bluthochdruck

Der Verlauf der A.a. ist im Einzelfall nicht sicher vorher zu sagen. Rezidive nach Abheilung des ersten Schubes sind innerhalb der ersten 5 Jahre häufig (40 -

50 % der Fälle). Bei etwa einem Drittel der Betroffenen kommt es nicht zur Abheilung. Bei einem weiteren Drittel der Patienten tritt eine Wiederbehaarung mit Rezidivfreiheit innerhalb des ersten Jahres auf.

Bei Langzeitnachbeobachtungen wird über eine bis zu 100 %ige Rezidivrate berichtet. (1)

2.7 Therapie

Da die Ätiologie der Erkrankung nicht bekannt ist, gibt es keine kausale Therapie.

Der Therapieeffekt aller Verfahren ist bei der hohen Spontanheilungsrate schwer zu beurteilen.

Zu unterscheiden ist zwischen der systemischen und der lokalen Therapie.

Die systemische Behandlung kommt in Anbetracht der hohen Spontanheilungsrate, der systemischen Belastung des Organismus und der eigentlich nur kosmetisch relevanten Erkrankung nur in Ausnahmefällen (hoher Leidensdruck oder ähnliches) in Betracht.

Systemisch werden Glucocorticoide, Cyclosporin A, Photochemotherapie, Sulfone, Minoxidil und Zink verordnet. (3,4,20)

Wobei, bis auf Zink, alle anderen Therapien wegen der o.g. Gesichtspunkte kritisch betrachtet werden müssen.

Die Therapie der ersten Wahl wird vorerst die Lokaltherapie bleiben, obwohl die gleichzeitigen Nagelveränderungen gegen die alleinige Erkrankung der Haarfollikel sprechen.

Als Lokaltheraeutika kommen Glucocorticoide (auch inraläsional), lokale Photochemotherapie, lokale Reiztherapie z. B. mittels Dithranol oder Phenol, lokale Minoxidilzubereitungen sowie die topische Immuntherapie mittels Erzeugung einer allergischen Kontaktdermatitis in Betracht.

Allen Therapieversuchen gemeinsam scheint zu sein, daß nach Absetzen der Behandlung der natürliche Verlauf der A.a. nicht beeinflußt wird. (19)

3. Topische Immuntherapien

Erste Berichte über die erfolgreiche Behandlung der A.a. mittels Erzeugung eines allergischen Kontaktekzems gibt es seit Ende der siebziger Jahre.

Anfangs wurde dazu vornehmlich das obligate Kontakallergen Dinitrochlorbenzol (DNCB) verwendet.

Berichte über Mutagenität und Kanzerogenität des DNCB führten dann zur Suche nach anderen Kontaktallergenen

und zur Einführung von Quadratsäuredibutylester (SADBE) (5) und 2,3-Diphenylcyclopropenon-1 (Diphencyprone, DCP).

In Deutschland wurde die topische Immuntherapie insbesondere durch Professor R. Happle (vormals Universität Münster und Nijmegen, jetzt Marburg) wissenschaftlich bearbeitet, publiziert und in die Therapie der A.a. breit eingeführt. Diese Behandlung wird mittlerweile auch in den einschlägigen dermatologischen Lehr- und Fachbüchern aufgeführt. (7, 8, 21)

3.1 Die Substanz Diphenylcyclopropenon (DCP)

DCP wurde erstmals 1959 synthetisiert. Es ist ein weißes oder blaßrosa Pulver mit einem Reinheitsgrad von 98 %. Die Substanz schmilzt bei 119 - 122 Grad Celcius und ist in Wasser praktisch unlöslich. (23)
Zur topischen Immuntherapie werden Zubereitungen von DCP in Vaseline, Propylenglycol, Azeton oder Macrogolsalbe verwendet.

3.2 Behandlungsprinzip

Das Prinzip der DCP-Behandlung besteht in der Erzeugung einer Sensibilisierung und dann der ständigen Unterhaltung eines subklinischen Kontaktekzems im Bereich der haarlosen Bezirke. Diese Behandlung wird in der Regel nur an der Kopfhaut durchgeführt.

Dazu wird der Patient durch 24stündige Applikation einer zweiprozentigen DCP-Lösung mittels eines Testpflasters an der Kopfhaut sensibilisiert.

Nach 2 Wochen wird überprüft, ob der Patient sensibilisiert ist. Dazu wird offen eine 0,1 %ige DCP-Lösung auf ein kleines betroffenes haarloses Kopfhautareal aufgetragen. Je nach dem wie stark die resultierende Entzündung der Kopfhaut ist, wird die weitere Behandlung aller Kahlstellen einmal pro Woche mit einer individuell festzulegenden DCP-Konzentration durchgeführt.

X Erwünscht ist eine milde Ekzemreaktion, die für 2 bis 3 Tage anhält.

3.3 Nebenwirkungen

Als Nebenwirkung kann es zu starken Lokalreaktionen (bis zu blasigen Reaktionen), zu einer generalisierten Ekzemreaktion (Streuphänomene) sowie in seltenen Fällen zu Urtikaria und Erythema exsudativum-artigen Hautveränderungen (21) und in seltenen Fällen auch zu Depigmentierungen kommen. (14)

Sollten die ersten beiden Nebenwirkungen nicht durch Dosisreduktion beherrschbar sein, so zwingen sie, wie die letztgenannten Nebenwirkungen, zum Therapieabbruch.

Als erwünschte Effekte werden lokaler Juckreiz, leichte Schuppung und Schwellung der regionären Lymphknoten eingeordnet.

3.4 Therapieregime

Kommt es innerhalb von ③ bis ⑥ Monaten nicht zu einem befriedigenden Haarwachstum, so sollte die Therapie abgebrochen werden. (21)

Von der Arbeitsgruppe unter Happle wird bei Therapieversagen des DCP, bei nicht sensibilisierungsfähigen Patienten oder bei Entwicklung einer Immuntoleranz im Verlauf der Therapie auch das Ausweichen auf das zweite obligate Kontaktallergen (SADBE) angegeben. (25)

Die Marburger Arbeitsgruppe gibt in ihren Veröffentlichungen anfänglich das halbseitige Auftragen an, um eine Spontanremission auszuschließen. (16)

Sie berichten allerdings auch unter diesem Therapieregime (halbseitiges Auftragen) über beidseitiges Haarwachstum bzw. Wachstum auf der unbehandelten Kopfhälfte (Spontanheilung?, systemischer Effekt?).

Dieses anfänglich halbseitige Auftragen wird nicht von allen Behandlern durchgeführt, da es zum Teil den Betroffenen schwer zuzumuten ist nur ein halbseitiges Haarwachstum aufzuweisen.

Die Behandlung wird dann einmal wöchentlich mit einer individuell angepaßten Dosis in der Regel in der Klinik-Ambulanz durchgeführt. Nach vollständigem Nachwachsen der Haare werden die Therapieintervalle verlängert und es wird dann versucht, die Behandlung ganz zu beenden. Allerdings kommt es relativ häufig darunter zu Rezidiven, so daß unter Umständen eine lebenslange Behandlung resultiert. Manche Autoren begrenzen die Anwendung rein empirisch, z.B. auf 3 Jahre. (14)

Im Laufe der Behandlung entwickeln etwa 10 % der Patienten eine Toleranz auf DCP, so daß dann zum Teil auf das Zweitallergen SADBE v. gestiegen wird. (14,21)

3.5 Therapieerfolge

Die Therapieerfolge unter DCP-Behandlung schwanken in der Literatur zwischen 4 und 75 %. (1)

Diese unterschiedlichen Ansprechraten sind sicherlich durch das heterogene Patientenkontinuum und die Definition des Therapieerfolges bedingt.

Prognostisch ungünstige Parameter sind (18):

- schwere Ausprägungsgrade
- Haarausfall nicht nur der Kopfhaut

- niedriges Erkrankungsalter
- lange Bestandsdauer
- Nagelveränderungen
- Vorliegen einer Atopie *Allergie*
- besondere krankheitstypische und auf eine starke Entzündung hindeutende histologische und immunhistologische Befunde, (14)



Ohne prognostische Bedeutung ist:

- das Geschlecht

Haarwachstum (vom Vellushaar bis zur kompletten Wiederbehaarung) wird bei etwa 2/3 der Patienten erreicht. Kosmetisch akzeptables Haarwachstum wird etwa bei einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten erreicht.

(10,12,14,17) Nach Absetzen der Behandlung kommt es relativ häufig zu einem Rezidiv, so daß die Tendenz zu einer lebenslangen Therapie besteht. Aus der Marburger Klinik zeigten zum Beispiel nur 5 von 180 Ausgangspatienten auch nach Abbruch der Therapie ein stabiles Haarwachstum. (12)

In einer anderen Arbeit 9 von 48 Patienten. (14)

Nicht selten soll bei einem Rezidiv eine erneute Behandlung mit DCP nicht mehr wirksam sein.

3.6 DCP als Rezeptursubstanz

Die DCP-Behandlung wird mit einer individuellen Rezeptur durchgeführt. DCP ist zunächst eine Chemikalie und keine im deutschen Arzneimittelbuch gelistete Substanz.

Damit bestehen besondere arzneimittelrechtliche und haftungsrechtliche Konsequenzen. "Im Rahmen ihrer Therapiefreiheit können Ärzte solche Rezepturen verordnen; sie haften für die mit der Anwendung verbundenen Risiken. Die in der Apotheke hergestellten Arzneimittel müssen nach § 6 der Apothekenbetriebsordnung die nach der pharmazeutischen Wissenschaft erforderliche Qualität aufweisen. Identität, Reinheit und Gehalt von Chemikalien können in der Apotheke aber unter Umständen nicht ermittelt werden, zum Beispiel wenn es keine Vorschriften (zum Beispiel Arzneibuchmonographien) dafür gibt. Die Apotheke kann in solchen Fällen die pharmazeutische Qualität der Arzneimittel nicht garantieren; sie haftet aber für Risiken, die aus der mangelnden Qualität erwachsen. Der Apotheker muß daher im Einzelfall in eigener Verantwortung entscheiden, ob die pharmazeutische Qualität einer solchen Rezeptur sichergestellt ist." (22)

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker hat auf eine entsprechende Anfrage mitgeteilt, daß die pharmazeutischen Qualitätsregeln von den Apotheken für DCP gewährleistet werden können. (24) Somit ist eine Prüfung auf Identität und Reinheit und eine ordnungsgemäße Herstellung möglich.

Aus Tierversuchen sind keine Kanzerogenität und

Mutagenität des DCP bekannt.

Trotzdem können Langzeitrisiken nicht ausgeschlossen werden. Dies wird auch in der Publikation der Marburger Arbeitsgruppe von 1996 so gesehen. (25) In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen chronischer Antigenstimulation und Lymphomentstehung diskutiert. (13)

Die Substanz DCP soll im Arbeits- und Lebensumfeld nicht vorkommen.

3.7 Kontraindikation/Ausschlußkriterien

Aus o.g. Gründen wird die Behandlung deshalb nur an Erwachsenen nach gründlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis durchgeführt. (16) Es gibt in der Literatur jedoch zunehmend Berichte über DCP-Anwendung bei Kindern. (10) Auch durch die Marburger Klinik werden jetzt Kinder ab dem 10. Lebensjahr behandelt. (11)

Aus forensischen Gründen werden Schwangere nicht behandelt und Frauen werden auf eine ausreichende Kontrazeption während der Behandlung hingewiesen. (16)

Kommt es unter der Behandlung zu Nebenwirkungen wie nicht beherrschbarer Lokalreaktion, Pigmentverschiebungen, generalisierten Reaktionen, Sensibilisierung von Kontaktpersonen, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Ebenso sollte ein nicht befriedigender Therapieerfolg (kein kosmetisch akzeptables Ergebnis) nach längstens 8monatiger Behandlung zum Abbruch führen.

4. Bewertung/Offene Fragen

1. Es gibt bisher kein Fertigarzneimittel mit DCP als Wirkstoff. DCP ist keine im deutschen Arzneimittelbuch gelistete Rezeptursubstanz.
2. Bei Individualrezepturen mit Substanzen, die nicht im DAB gelistet sind, bestehen besondere arzneimittel- und haftungsrechtliche Verantwortungen des Anwenders und Herstellers.
3. Die Behandlung erfolgt in der Regel ambulant in Universitätsambulanzen. Die Lösungen werden in der Krankenhausapotheke hergestellt, d.h. ein ambulanter Patient wird mit einer Lösung behandelt, die in einer Krankenhausapotheke hergestellt wurde. Dies verstößt gegen die Apothekenbetriebsordnung. Zunehmend erfolgt die Behandlung auch in Vertragsarztpraxen, die Herstellung der DCP-Lösung erfolgt in der öffentlichen Apotheke.



4. Eine pauschalierte Abrechnung in Form einer Liquidation, noch dazu im vorhinein, verstößt sowohl gegen die Arzneimittelpreisverordnung bzw. Apotheken-Taxe als auch gegen die Grundsätze der vertragsärztlichen Behandlung.
5. DCP ist ein potentes obligates Kontaktallergen. Es gibt deshalb eine potentielle Gefährdung (Sensibilisierung) sowohl des Herstellers als auch des Anwenders als auch der Kontaktpersonen des Patienten. Sensibilisierungen von herstellendem und anwendendem Personal sowie Angehörigen von behandelten Patienten sind mir bekannt. In einer englischen Arbeit wird mitgeteilt, daß 3 von 5 Mitarbeitern, die Kontakt zu DCP hatten, sensibilisiert waren.
 Sie waren zum Teil hochgradig im Sinne einer airborne contact dermatitis sensibilisiert. (15)
 Deshalb ist bei der Verarbeitung von DCP geschlossene Schutzkleidung, Handschuhe und Mundschutz sowie Arbeiten in einer reinen Werkbank zu fordern. Analoge Schutzkleidung muß für den Behandler gelten. Mir ist bekannt, daß eine universitäre Einrichtung aus o.g. Gründen (Risiko-Nutzen-Abwägung) die DCP-Behandlung wieder eingestellt hat.
6. Auch die neuere Literatur zur Alopecia areata weist immer noch auf den experimentellen Charakter hin. (14) Deshalb soll die Behandlung auch nur durch einen in der Therapie besonders versierten Arzt bzw. ein Behandlungszentrum durchgeführt werden. (14,8)
7. Da die Behandlung erst seit etwa 20 Jahren durchgeführt wird und sie unter Umständen lebenslang erfolgen muß, ist über Langzeitr Risiken nichts bekannt. (Es besteht der Verdacht auf eine mögliche Initiierung von Lyphomen, deshalb ist eine Langzeitnachbeobachtung der behandelten Patienten zu fordern.) (13)
8. In der Literatur wird eine spezielle Aufklärung des Versicherten gefordert, die Einschaltung der zuständigen Ethikkommission sowie der Abschluß einer Patientenversicherung.
9. Von den Anwendern wird eine klinische Prüfung verneint. Nach offizieller Definition ist klinische Prüfung jedoch jede gezielte Dokumentation und Auswertung von Behandlungsergebnissen mit dem Ziel des Erkenntnisgewinnes bezüglich Wirkung und Nebenwirkung. Dies liegt, nach den Veröffentlichungen zu urteilen, sicherlich bei der Marburger Klinik vor.

5. Zusammenfassung und Beantwortung der gestellten Fragen

Damit eine Behandlungsmethode wissenschaftlich anerkannt wird, müssen zuverlässige Daten über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.

Die Wirksamkeit der Topischen Immuntherapie mittels DCP ist in großen Studien belegt, allerdings mit relativ kurzen Nachbeobachtungszeiten.

Eine Unbedenklichkeit ist der Methode noch nicht zu bescheinigen. Dazu wird sie zu kurz angewandt und es fehlen Langzeitnachbeobachtungen hinsichtlich bleibendem Therapieeffekt und Nebenwirkungen. Zusätzlich besteht durch die Verwendung eines obligaten Kontaktallergens eine objektive Gefährdung (hinsichtlich Sensibilisierung aber auch Langzeitnebenwirkung) des Behandlers, aber auch des Herstellers (Apothekers) und von Kontaktpersonen des Patienten.

Die Qualität der verwendeten DCP-Lösung ist durch entsprechende Vorschriften für die Apotheke gesichert. Als Qualitätssicherung der Methode ist eine Anbindung an z.B. Spezialambulanzen für Haarkrankheiten zu fordern.

Auf Grund der genannten offenen Fragen, befindet sich die topische Immuntherapie mit DCP meiner Einschätzung nach noch in der Erprobungsphase.

Eine pauschalierte Abrechnung ist rechtwidrig, da

1. die Herstellung der Lösung in der Krankenhausapotheke für einen ambulanten Patienten gegen die Apothekenbetriebsordnung verstößt.
2. eine pauschalierte Abrechnung für ein Rezepturarzneimittel gegen die Apotheken-Taxe verstößt.
3. die pauschalierte Honorarabrechnung für die ärztliche Leistung den Grundsätzen der vertragsärztlichen Behandlung widerspricht.

Eine ordnungsgemäße Abrechnung nach EBM für die ärztliche Leistung und nach der Apotheken-Taxe für die DCP-Lösung ist als Mindestvoraussetzung für eine Leistungserbringung innerhalb der GKV zu fordern.

Aus dermatologischer Sicht kommen folgende Abrechnungspositionen bei der Diagnostik und Therapie mittels topischer Immuntherapie der Alopecia areata in Betracht. Anzumerken bleibt, daß Labordiagnostik einschließlich Histologie, Trichogramm, Allergietestung und Pilzausschluß im Normalfall entbehrlich ist. (26)

	EBM	Punkte
Ordinationsgebühr	1	195
Konsultationsgebühr	2	4
Intensive Beratung	17	3
ggf.	850	250
	851	450
<u>Diagnostik:</u>		
Probeexzision mit Stanze	451	150
in Lokalanästhesie	2105	400
	80	400
Pilzausschluß	3602	50
	4658	170
	4662	100
Trichogramm	3925	120
Labor: Schilddrüse	4417	400
	4418	400
	4290	1100
	4143	100
	4144	100
	4151	180
	4152	180
Eisen	3698	25
Auto-Antikörper	4405-09	1550
Prick-Test (Atopene)	15 x 350	15 x 45
Multitest-Merieux	340	40

Behandlung:

Epikutantest (Sensibilisierung) (1-2x) 345 (1-2x) 30

ansonsten ist die Fortsetzungsbehandlung in der Konsultationsgebühr enthalten.

Die oben angeführten Abrechnungspositionen treffen nur für den Neufall zu, also nur für das 1. Behandlungsquartal.

In den folgenden Quartalen ist keine Diagnostik mehr nötig und es fallen nur die Ziffern nach Ordinationsgebühr, Konsultationsgebühr und evtl. die Beratungsziffern an.

Dazu käme dann noch die Apotheken-Taxe für die DCP-Lösung.

Diese beträgt für 20 ml 2% DCP-Lösung in Propylen-glycol: 59,30 DM (45,60 für DCP/ 1,61 für Propylen-glycol/ 3,00 für Verarbeitung/ 1,27 für Behälter/ 7,72 MWST).



6. Literatur

1. Rook, A.R. und K.P.R. Dawber: Haarkrankheiten: Diagnose und Therapie, Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin/Wien, 1995
2. Bergfeld, W.F. und B.K. Renzi: Aktuelles zur Alopecia areata. In: Dermatologie, Ergebnisse und Berichte der 38. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Berlin vom 29.4. - 3.5.95
3. Sharma, V.K.: Pulsed administration of corticosteroides in the treatment of alopecia areata. Int. J. Dermatol. 1996, 35 (2): 133 - 136
4. Shapiro, J. et al.: Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. J.Am. Acad. Dermatol. 1997; 36 (1): 114-117
5. Micali, G. et al.: Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. Int. J. Dermatol. 1996, 35 (1): 52-56
6. Ghersetich, I. et al.: Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate an identification of adhesion molecule receptors. Int. J. Dermatol. 1996, 35 (1): 28-33
7. Sterry, W. und H. Merk: Checkliste Dermatologie und Venerologie. Thieme Stuttgart/New York, 1992
8. Braun-Falco, O., G. Plewig und H.H. Wolff: Dermatologie und Venerologie. Springer Berlin/Heidelberg/New York, 1996
9. Hoffmann, R. et al.: Cytokines and growth factors influence hair growth in vitro. Possible implications for the pathogenesis and treatment of alopecia areata. Arch. Dermatol. Res. 1996, 288 (3): 153-156
10. Schuttelaar, M.L. et al.: Alopecia areata in children: treatment with diphencyprone. Br. J. Dermatol. 1996, 135 (4): 581-585
11. Happle, R.: Therapiekonzepte bei Haarerkrankungen im Kindesalter. Vortrag. 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Karlsruhe 1997
12. Schwarzinger, F. et al.: Zwanzig Jahre topische Immuntherapie der Alopecia areata: ein Zwischenbericht aus Marburg. Poster. 39. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Karlsruhe 1997

13. Stingl, J.: Antigenstimulation bei Alopecia areata - mögliche Risiken. Hautarzt 1995, 46: 811
14. Gordon, P.M. et al.: Topical diphencyprone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 36-month follow-up. Br. J. Dermatol. 1996, 134, 869-871
15. Shah, M. et al.: Hazards in the use of diphencyprone Br. J. Dermatol. 1996, 134, 1153
16. van der Steen et al.: Alopecia areata. Klinik, Pathogenese und topische Immuntherapie. Deutsche Apotheker Zeitung 1995, 135 (48), 17-21
17. Valsecchi, R. et al.: Topical Immunotherapy of Alopecia areata. A. Follow-up Study. Acta Derm. Venereol. (Stockh.) 1986, 66: 269-272
18. Hamm, H.: Relevante prognostische Parameter vor topischer Immuntherapie bei Alopecia areata. In: Dermatologie, Ergebnisse und Berichte der 38. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Berlin vom 29.4. - 3.5.95
19. Hamm, H.: Therapeutische Ansätze bei der Alopecia areata. In: Dermatologie, Ergebnisse und Berichte der 38. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Berlin vom 29.4. - 3.5.95
20. Kretzschmar, L. et al.: Zinktherapie der Alopecia areata - eine retrospektive Auswertung. In: Dermatologie, Ergebnisse und Berichte der 38. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Berlin vom 29.4. - 3.5.95
21. Perret, C. and R. Happle: Treatment of Alopecia areata In: Orfanos, C.E. and R. Happle: Hair and Hair Diseases. Springer Berlin/Heidelberg/New York, 1990
22. Chemikalien als Rezeptursubstanzen? PZ 1995, 140 (4), 285
23. Reimann, H. u. M. Schulz: Diphenylcyclopropenon - Arzneistoff und Gefahrstoff. PZ 1991, 136 (45), 3242-3243
24. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Dr. Petra Zagermann, Persönliche Mitteilung vom 02.05.1996 an Herrn Wilms, MDK Nordrhein
25. Hoffmann, R. u. R. Happle: Alopecia areata: Aktuelles über Ätiologie, Pathogenese, Klinik und Therapie. H+G 1996, 71 (7): 528-541
26. van der Steen et al.: Alopecia areata: Klinik, Pathogenese und topische Immuntherapie. Dtsch. Ärzteblatt 1995, 92: 613-617