

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Hirsutismus – Medikamentöse Therapie □ □ Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte e.V.

Rabe T, Albring C, Blume-Peytavi U, Egarter C
Geisthövel F, König K, Kuhl H, Merkle E, Mueck AO
Reisch N, Schüring A, Stute P, Toth B, Wildt L
Zouboulis CC

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2015; 12 (3), 102-149

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Hirsutismus – Medikamentöse Therapie

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte e.V.

T. Rabe¹ (federführend) und der Arbeitskreis „Androgenisierung bei der Frau“ (in alphabetischer Reihenfolge): C. Albring², U. Blume-Peytavi³, C. Egarter⁴, F. Geithövel⁵, K. König⁶, H. Kuhl⁷, E. Merkle⁸, A. O. Mueck⁹, N. Reisch¹⁰, A. Schüring¹¹, P. Stute¹², B. Toth¹, L. Wildt¹³, C. C. Zouboulis¹⁴

Unter Hirsutismus versteht man das Vorhandensein von Terminalhaaren bei Frauen an typisch männlichen Prädispositionsstellen. Eine vermehrte Körperbehaarung kommt in Abhängigkeit von Alter und ethnischer Abstammung bei 5–10 % oder 5–15 % aller Frauen vor. Ein übermäßiger Haarwuchs mit Beeinträchtigung des ästhetischen Erscheinungsbildes und des Selbstwertgefühls kann die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen (Hirsutismus ist eine „man-made disease“).

Androgenmetabolismus: Die Androgene bestimmen Art und Verteilung von Haaren am menschlichen Körper. Unter Einfluss von Androgenen wird in den Haarfollikeln die Umwandlung von Vellushaaren in Terminalhaare induziert. Hierbei bestimmt die vom jeweiligen Hautareal abhängige spezifische Expression und Aktivität der 5 α -Reduktase (5 α -R) (Isoenzyme Typ 1 und Typ 2) die Konversionsrate von Testosteron in das biologisch wirksame 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) und damit die Wirkung von Androgenen auf die Haarfollikel. Bei der Pathogenese des Hirsutismus spielen Enzymdefekte der Nebennierenrinde und die Insulinresistenz eine Rolle. Der Hirsutismus beruht entweder auf einem absoluten oder relativen Überschuss von Androgenen des Ovars bzw. der Nebennierenrinde oder einer erhöhten Androgenempfindlichkeit der Zielorgane durch vermehrte Expression oder erhöhte Empfindlichkeit des Androgenrezeptors aufgrund genetischer Variationen.

Therapieziel: Das Ziel der medizinischen Behandlung des Hirsutismus besteht darin, entweder im Rahmen einer retrograden Metamorphose die Transformation vom Terminalhaar in das Vellushaar zu induzieren oder einen Stopp des Haarwachstums bzw. einen Ausfall der Terminalhaare einzuleiten. Eine kausale Behandlung steht hierbei an erster Stelle (z. B. ovarielle oder adrenale Hemmung, Therapie der Interaktion mit einer Hyperinsulinämie beim PCO-Syndrom oder operative Ausschaltung pathologischer Androgenquellen [z. B. androgenproduzierende Tumoren von Ovar oder Nebennierenrinde]).

Therapieoptionen: Zur medikamentösen Therapie des Hirsutismus stehen primär Antiandrogene wie Cyproteronacetat (CPA, stärkstes Antiandrogen) (beim Hershberger-Test mit 100 % angenommen) und Chlormadinonacetat (20 % der Wirkstärke von CPA) und je nach Krankheitsbild und Schweregrad die schwächer wirksamen Antiandrogene („off-label“): Dienogest (40 % der Wirkstärke von CPA) und Drospirenon (30 % der Wirkstärke von CPA) zur Verfügung. Die Wirkung von 5 α -Reduktaseblockern (z. B. Finasterid), Flutamid, Insulinsensitizern und GnRH-Analoga wird besprochen und bewertet.

– **Orale kombinierte hormonale Kontrazeptiva:** Der Mehrheit der Frauen vor der Menopause mit Hirsutismus steht eine Kombinationstherapie mit oralen hormonellen antiandrogen wirksamen Kontrazeptiva zur Verfügung, wobei das Ethinylestradiol zu einem hepatischen Anstieg des SHBGs und Abfall des freien Testosterons führt und das Antiandrogen am Zielorgan die Androgenwirkung abschwächen kann.

– **Antiandrogene:** Im Vordergrund steht bei Hirsutismus Cyproteronacetat: Während bei leichtem Hirsutismus ein antiandrogenhaltiges Kontrazeptivum allein teilweise zum Erfolg führen kann, muss bei mittelschwerem bis schwerem Hirsutismus ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK) mit dem stark wirksamen Antiandrogen Cyproteronacetat (50–100 mg von Tag 1–10 des Therapiezyklus) kombiniert werden. Ein therapeutischer Erfolg zeigt sich meist erst nach 9–12 Monaten. Bei einer Langzeittherapie erfolgt nach Einsetzen des Therapieerfolgs eine schrittweise Dosisreduktion. Bei gering ausgeprägtem Hirsutismus sind manchmal 10 mg CPA vom 1.–15. bzw. 1.–21. Zyklustag bzw. Chlormadinonacetat (2 $\times$ 2 mg) vom 1.–21. Zyklustag ausreichend.

– **Finasterid:** Die Wirksamkeit von Finasterid als 5 α -Reduktaseblocker beim Hirsutismus ist umstritten („off-label“).

– **Flutamid:** Zahlreiche Studien belegen eine gute Wirksamkeit. Es wird vor allem in den USA eingesetzt, da dort CPA nicht zur Verfügung steht. Flutamid ist mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden und in Deutschland, im Gegensatz zu manchen anderen Ländern, zur Behandlung von Androgenisierungserscheinungen nicht zugelassen („Off-label“-Einsatz als Methode 2. Wahl).

– **Spirolacton:** Zahlreiche Studien belegen eine gute Wirksamkeit. Es wird vor allem in den USA eingesetzt, da CPA nicht zur Verfügung steht. In Deutschland gilt der Einsatz als Methode zweiter Wahl („off-label“).

– **Insulin-Sensitizer:** Hyperandrogenämie und Insulinresistenz können bei Übergewicht durch eine Reduktionsdiät, sportliche Aktivität und Metformin erfolgreich behandelt werden.

– **GnRH-Analoga:** Sehr teure Therapieoption; „add-back“ notwendig, nur in seltenen Fällen als Langzeittherapie geeignet. Gute Wirkung bei ovarieller Hyperandrogenämie und kutaner Androgenisierung.

– **Nicht-hormonelle Therapieformen** wie topische Applikation von Eflornithin, eine mechanische Enthaarung oder eine Enthaarung durch Licht- oder Lasertherapie kommen als Ergänzung oder Alternative in Frage, werden aber in einer anderen Arbeit aus dieser Serie besprochen.

Schlüsselwörter: Hirsutismus, Hypertrichose, Antiandrogene, Behaarung, Androgenrezeptor, 5 α -Reduktase, Finasterid, Spirolacton, Flutamid



Alle Links zuletzt gesehen am 1.12.2014

Eingegangen: 17. Februar 2014; akzeptiert nach Revision: 11. Juli 2014

Aus: ¹Universitäts-Frauenklinik Heidelberg; ²Berufsverband der Frauenärzte e. V., Hannover; ³Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ⁴Universitäts-Frauenklinik Wien, A; ⁵Centrum für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF), Freiburg; ⁶Berufsverband der Frauenärzte e. V., Steinbach/Ts; ⁷Hotzelstr. 18, Aschaffenburg; ⁸Bad Reichenhall; ⁹Zentrum für Frauengesundheit, Universitätsklinik Tübingen; ¹⁰Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Endokrinologie, Diabetologie, Nephrologie; ¹¹UKM Kinderwunschzentrum, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster; ¹²Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, CH; ¹³Univ.-Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, A; ¹⁴Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie/Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 440, D-69120 Heidelberg, E-Mail: thomas_rabe@yahoo.de

Hirsutism – Medicinal Treatment. Hirsutism is defined as the presence of pigmented terminal hair in women at typically male predilection areas and – depending on age and ethnicity – seen in 5–10% or 5–15% of all women. Excessive hair growth in women impairing the aesthetic appearance and self-confidence can affect the quality of life significantly (hirsutism is seen as a “man made disease”).

Androgen metabolism: Androgens determine the type and distribution of hair on the human body. In the hair follicles the conversion of vellus hair into terminal hair is initiated under the influence of androgens. In the skin the specific expression and activity of 5 α -reductase (isoenzymes type 1 and type 2) determines the rate of conversion of testosterone into the biologically active 5 α -dihydrotestosterone and thus the effect of androgens on the hair follicles. Hirsutism might be due to an absolute or relative excess of androgen production by the ovary or by the adrenal cortex (including enzyme defects in the adrenal cortex) or an increased androgen sensitivity of target organs by increased expression or increased sensitivity of the androgen receptor due to genetic variations. Furthermore an insulin resistance may also play a role.

Therapeutical goals: The aim of medical treatment of hirsutism is either to induce a transformation (regression) of terminal hair into vellus hair or to stop of the hair growth and induce a loss of terminal hairs. Causal treatment comes first, e.g., suppression of ovarian or adrenal androgen formation, operative treatment of pathological androgen formation (e.g. removal of androgen producing tumors of the ovary or adrenal gland) and finally treatment of hyperinsulinemia in patients with a polycystic ovary syndrome.

Treatment options: For medical treatment of hirsutism primarily antiandrogens like cyproterone acetate (strongest antiandrogen) or chlormadinone acetate, and depending on the clinical feature and severity of the disease weaker antiandrogens (“off-label”) as dienogest and drospirenone are available. The effects of 5 α -reductase blockers (e. g., finasteride), flutamide, insulin sensitizers and GnRH analogues are discussed and evaluated.

– **Oral combined hormonal contraceptives:** The majority of pre-menopausal women with hirsutism can profit from a therapy with combined oral hormonal contraceptives containing antiandrogens. Ethinyl estradiol leads to an increase in hepatic production of SHBG and decreases free testosterone which supports the anti-androgenic action of the antiandrogens in the target organs.

– **Antiandrogens:** Treatment of hirsutism is mainly based on the use of cyproterone acetate (CPA): In patients with slight hirsutism CPA-containing oral contraceptive (COC) may be sufficient. In cases with moderate or severe hirsutism COCs must be combined with higher dosages of CPA (50–100 mg from day 1–10 of the treatment cycle). A therapeutic success is usually achieved after 9–12 months, thereafter a gradual dose reduction can be initiated, e.g. 10 mg CPA from 1–15th or 1–21st day of the cycle or chlormadinone acetate (2 $\times$ 2 mg) from 1–21st day of the cycle in combination with combined oral contraceptives.

– **Finasteride:** The effectiveness of finasteride as 5 α -reductase blocker in female patients with hirsutism is controversial (“off-label”).

– **Flutamide:** Several studies show a good efficacy. It is mainly used in the USA, as CPA is not available. Flutamide may lead to severe side effects and is not approved for treatment of hirsutism in Germany in contrast to some other countries. Even in the USA its use is not recommended by the Endocrine Society.

– **Spironolactone:** Numerous studies have shown a good efficacy. It is used primarily in the U.S., because CPA is not available. In Germany, the use is considered as a second-choice method (“off-label”).

– **Insulin sensitizer:** Hyperandrogenism and insulin resistance can be improved by treating the obesity by calory restriction diet and physical activity and insulin sensitizers, e.g. metformin.

– **GnRH analogues:** Very expensive treatment option; add-back required, suitable only in rare cases, long-term treatment. Good effect on ovarian hyperandrogenism and cutaneous androgenization.

– **Non-hormonal therapies** such as topical application of eflornithine, a mechanical hair removal or hair removal by light or laser therapy used as a supplement or alternative treatment option are summarized in previous paper published by Rabe et al. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2015_Online; 12 (3): 102–49.**

Key words: hirsutism, hypertrichosis, anti-androgens, hair growth, androgen receptor, 5 α -reductase, finasteride, spironolactone, flutamid

■ Einleitung

Eine vermehrte Körperbehaarung der Frau in Form einer Hypertrichose oder eines Hirsutismus betrifft weltweit in den meisten Ländern ca. 5–15 % der Bevölkerung. Für die betroffenen Frauen stellt die vermehrte Behaarung oft eine erhebliche Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls dar, hinzu kommt die Angst vor einer schwerwiegenden endokrinen Störung, bei schweren Verlaufsformen sogar die Angst vor einer Krebserkrankung. Auf die unterschiedlichen Krankheitsbilder, die einer vermehrten Körperbehaarung zugrunde liegen und die zur Abklärung der Krankheitsbilder notwendigen diagnostischen Untersuchungen wird in der Veröffentlichung von Rabe et al. [1] eingegangen, daher soll im Folgenden hierzu nur kurz Stellung bezogen werden. Die nicht-hormonellen Therapieansätze wurden in einer Übersichtsarbeit von Rabe et al. [2] zusammengefasst.

In dieser Übersichtsarbeit soll es um die Möglichkeiten einer medikamentösen

Therapie gehen; aus haftungsrechtlichen Gründen wurden an den entsprechenden Stellen Auszüge der jeweiligen Fachinformationen zitiert.

■ 1. Krankheitsbilder mit vermehrter Körperbehaarung

Hypertrichose: Vermehrte Behaarung außerhalb der männlichen Prädilektionsstellen (Abb. 1). Die Ursache ist nicht androgenbedingt.

Hirsutismus: Vermehrte Körperbehaarung der Frau an männlichen Prädilektionsstellen (z. B. oberhalb der Oberlip-

pe, Kinn, Genitalregion etc.) (Abb. 1). Die Ursache ist meist androgenbedingt.

Virilisierung: Ausgeprägte Behaarung an den männlichen Prädilektionsstellen und Tieferwerden der Stimme, Klitoris-hypertrophie und Veränderungen im Körperbau. Ein androgenproduzierender Tumor ist auszuschließen (Ovar: Androblastome, Nebenniere: z. B. Cushing-Syndrom – primär oder sekundär durch Hypophysentumor, Nebennierenrindenkarzinom).

Im Folgenden soll kurz auf das Krankheitsbild des Hirsutismus eingegangen werden.



Abbildung 1: Links: Hypertrichose: Behaarung im Bereich der Wangen, kein Oberlippenbart etc. Rechts: Hirsutismus: ausgeprägter Oberlippenbart, verstärkte Behaarung im Bereich des Kinns. © Thomas Rabe

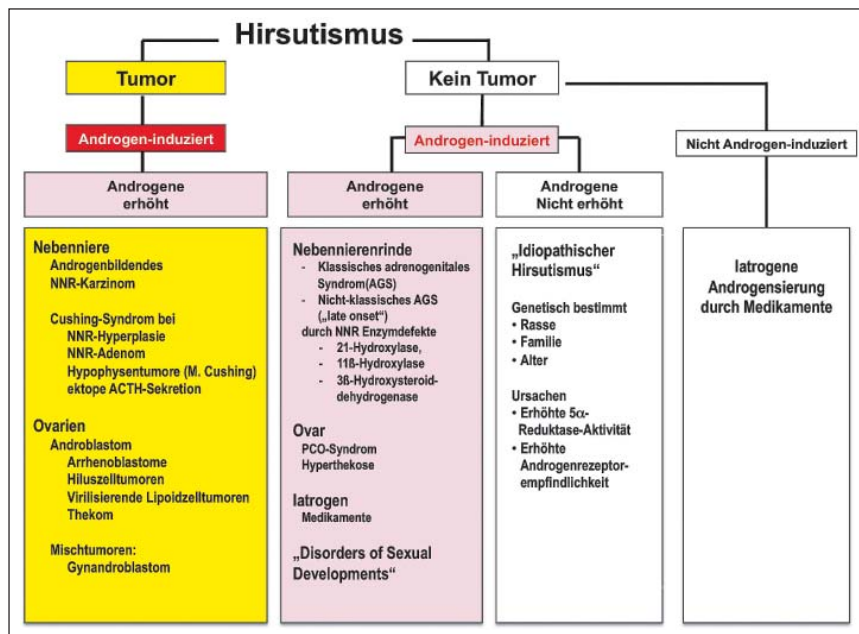


Abbildung 2: Hirsutismus. Einteilung der Hirsutismusform nach tumorbedingten und nicht tumorbedingten Krankheitsbildern. © Thomas Rabe

Häufigkeit: Je nach Land und untersuchtem Klientel tritt Hirsutismus bei 5–15 % der weiblichen Bevölkerung auf [3–6]. In den USA findet man in ca. 10 % einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Hirsutismus [7]; dies entspricht der Häufigkeit in Nordeuropa [7].

Aufgrund unterschiedlicher ethnischer Abstammung besteht z. B. in den Mittelmeerländern eine höhere Inzidenz mit bis zu 20 % hirsuter Frauen; dies mag zum Teil darauf beruhen, dass dunklere Haare besser zu sehen sind als hellere Haare. Bei den Inuit ist das Krankheitsbild Hirsutismus unbekannt.

In Deutschland dürften bis zu 5 % aller Frauen im reproduktiven Alter unter vermehrtem Haarwuchs leiden (auch hier ist der ethnische Hintergrund wichtig). Altersabhängig haben z. B. in der Postmenopause bis zu 30 % aller Frauen einen leichten Haarflaum im Bereich der Oberlippe.

Leidensdruck: Durch eine vermehrte Körperbehaarung werden Selbstwertgefühl und Lebensqualität erheblich beeinträchtigt [8, 9]. Allerdings zeigte eine Studie aus Litauen, dass nur 60 % aller Frauen, die glaubten einen Hirsutismus zu haben, tatsächlich hirsut waren [10].

1.1. Klassifikation

Die Einteilung des Schweregrades anhand des Behaarungsmusters erfolgt nach Ferriman u. Galley [3].

1.2. Ätiologie

Die in Frage kommenden Grunderkrankungen bei Hirsutismus sind in Abbildung 2 zusammengestellt. Meist liegt eine Erhöhung der Bildungsrate von Gesamttestosteron zugrunde. Eine grobe Korrelation zwischen Schweregrad des Hirsutismus und vermehrter Androgenproduktion konnten Kirschner und Jakobs [11] zeigen.

Erhöhte Sensitivität der Endorgane:

Bei leichten Formen des Hirsutismus ist meist eine sog. „Endorganüberempfindlichkeit“ auf normal hohe Androgenspiegel verantwortlich: sog. „idiopathischer Hirsutismus“, dessen Diagnosehäufigkeit durch die verfeinerten Messmethoden deutlich abgenommen hat. In einer italienischen Studie wurde bereits 1998 nur bei 6 % von 588 hirsuten Frauen ein idiopathischer Hirsutismus gefunden [12]. Bei Azziz et al. [13] betrug der Anteil 3,1 % von 1000 untersuchten Patientinnen.

Bei mittelschweren Formen müssen ein PCO-Syndrom und ein Adrenogenitales Syndrom (kongenital oder sog. „Late onset“-Form) ausgeschlossen werden. In einem Patientengut von 1000 hirsuten Frauen fanden Azziz et al. [13] in 82 % polyzystische Ovarien. Nach der Rotterdamer Klassifikation (2004) [14] ist dies jedoch nicht gleichbedeutend mit einem PCO-Syndrom.

Androgenproduzierende Tumoren: Tumorerdacht (Androblastom von Ovar oder Nebenniere) besteht immer bei einem postpuberalen Hirsutismus mit rascher Progredienz, schwerer Ausprägung mit Virilisierung (tiefe Stimme, männlicher Körperbau, Klitorishyperplasie) und einem Testosteronwert > 1,5 ng/ml bzw. DHEAS-Wert > 7,5 µg/ml (Abb. 2). In diesen Fällen sollte die weitere Abklärung und Therapie durch ein hierauf spezialisiertes Zentrum erfolgen. In einer Gruppe von 1.000 hirsuten Patientinnen fanden Azziz et al. [13] in 0,2 % androgenproduzierende Tumore, in 0,6 % ein klassisches Adrenogenitales Syndrom (AGS) und in 1,6 % ein AGS vom „late onset“ (nicht klassischem) Typ aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels. Eine *Akanthosis nigricans* als Zeichen einer Insulinresistenz trat in 3,1 % der Fälle auf [13].

Weblinks:

- Leitlinie der Endocrine Society (USA): https://www.endocrine.org/~media/endosociety/Files/Publications/Clinical%20Practice%20Guidelines/Hirsutism_Guideline
- Geneva Medical Foundation (der WHO): Guidelines “hirsutism”: http://www.gfmer.ch/Guidelines/Hirsutism_adrenal_gland_diseases/Hirsutism_acne_alopecia.htm
- SOGC Clinical Practice Guidelines Hirsutism: evaluation and treatment: <http://sogc.org/guidelines/hirsutism-evaluation-treatment>

2. Medikamentöse Behandlung von Androgenisierungserscheinungen

Die Therapierichtlinien der Endocrine Society aus dem Jahr 2008 [15] beruhen auf Analysen von Studiendaten, wobei bevorzugt randomisierte, placebokontrollierte Studien ausgewertet wurden. Es gibt keine placebokontrollierten Untersuchungen zu der hochdosierten kombinierten Antiandrogentherapie mit Cyproteronacetat und einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK). Da bei Entwicklung und Markteinführung die hochdosierte CPA-Behandlung die wirksamste Therapie für Patientinnen mit Hirsutismus darstellte, existieren auch keine Studien mit einem Vergleichspräparat. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden die Beobachtungsstudien mit CPA nicht wiederholt, da weltweit die thera-

peutische Wirksamkeit anerkannt war. Manchmal sind Therapiestudien ohne Kontrollen mit großen Patientenkollektiven aussagefähiger als kleinere randomisierte Studien mit dem Risiko eines Selektionsbias. Therapieerfolg und Arzneimittelsicherheit sind die entscheidenden Parameter, nach denen der Arzt und die Patientin eine seit Langem eingeführte Therapieform beurteilen.

Im Text werden Bewertungen bestimmter Antiandrogene, wie z. B. Spironolacton und Flutamid, die in Deutschland nur „off-label“ eingesetzt werden können, durch die Endocrine Society (USA) dargestellt. Dennoch sollte man im Einzelfall über diese Therapieoption informiert sein. Siehe hierzu die jeweiligen Unterabschnitte.

Nach Ausschluss eines androgenproduzierenden Tumors kommen zur Behandlung von Patientinnen mit Hirsutismus hormonelle Behandlungsmethoden sowie adjuvante kosmetische Therapien in Betracht.

Eine Übersicht über die verschiedenen medikamentösen Behandlungsmethoden bei Androgenisierungserscheinungen findet sich in Tabelle 1.

Wichtige Übersichtsarbeiten, die in dieser Arbeit Berücksichtigung finden, sind [16–19].

Zur Behandlung von Androgenisierungserscheinungen kommen folgende Präparatgruppen in Betracht:

1. Kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva: Gestagene mit oder ohne Antiandrogenwirkung.

2. Androgenrezeptorantagonisten: Hierzu zählen die steroidalen Hemmstoffe Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest sowie Drospirenon. Weiterhin zählen zu dieser Gruppe als nicht-steroidale Antiandrogene Flutamid („off-label“) und Bicalutamid („off-label“), die beide schwerpunktmäßig beim Prostatakarzinom eingesetzt werden.

3. Hemmstoffe der 5 α -Reduktase: Finasterid (Proscar®) hemmt das Isoenzym Typ 2 der 5 α -Reduktase, ebenso wie Dutasterid (Avodart®), das bei der Behandlung der benignen Prostatahypertrophie eine Rolle spielt. Auch bestimmte kon-

Tabelle 1: Medikamentöse Therapie des Hirsutismus. © Thomas Rabe

	Hemmung der Androgenproduktion	Antiandrogene Wirkung	Antigonadotrope Wirkung
Gestagene (mono) ohne Antiandrogenwirkung	+		+
Gestagene mit Antiandrogenwirkung			
– Cyproteronacetat	+	+	+
– Chlormadinonacetat	+	+	+
– Dienogest	+	+	+
– Drospirenon	+	+	+
– Nomegestrolacetat		(+)	+
Östrogen-Gestagen-Kombination (KOK)	+	(*)	+
Antiandrogene (Varia)			
– Spironolacton	+	+	
– Ketokonazol	+	+	
– Flutamid		+	
Gn-RH Analoga	+		+
Metformin	+		
Kortikoide	+		

* nur in Kombination mit antiandrogenwirksamen Gestagenen

trazeptive Steroide haben eine Hemmwirkung auf die 5 α -Reduktase. Dies konnte z. B. für Norgestimat gezeigt werden [20].

4. Hemmstoffe der Nebennierenrinde: Glukokortikoide

5. Insulinsensitizer: z. B. Metformin

6. GnRH-Analoga

7. Androgenrezeptormodulatoren: Diese Substanzgruppe befindet sich derzeit noch in Entwicklung.

Das Wirkprofil der Antiandrogene ist in Tabelle 1 in einer Übersicht dargestellt.

2.1. Kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva

In den amerikanischen Leitlinien wird bei leichtem Hirsutismus als Basistherapie für eine Behandlungsdauer von 6 Monaten bei Frauen ohne aktuellen Kinderwunsch der primäre Einsatz von KOK vorgeschlagen, wobei die Gestagene nicht unbedingt eine antiandrogene Wirkung aufweisen müssen. Gestagene mit androgener Restwirkung sind zu vermeiden [15]. Diese Empfehlung beruht auf der fehlenden Zulassung des am stärksten wirksamen antiandrogenen Gestagens, Cyproteronacetat, in den USA, auf dem „Off-label“-Einsatz weiterer Antiandrogene wie Spironolacton sowie auf einem erheblichen therapeutischen Risi-

ko (Hepatotoxizität!) beim Einsatz von Flutamid.

Die Abnahme der Hyperandrogenämie unter KOK beruht auf mehreren Mechanismen. Eine Suppression der LH-Sekretion führt durch fehlende ovarielle Stimulation zu einer Abnahme der ovariellen Androgensekretion [21]. Eine Stimulation der hepatischen Produktion von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) führt zur Steigerung der Androgenbindung im Serum mit Verringerung des freien Androgens. Außerdem bewirken KOK eine leichte Reduktion der adrenalen Androgensekretion und eine leichte Blockade der Androgenbindung an dessen Rezeptor. KOK bieten als zusätzliche Vorteile eine Blutungskontrolle und kontrazeptive Wirkung.

Die Endocrine Society [15] fand nur eine placebokontrollierte, randomisierte Studie [22] und eine zweite Studie, die die Wirkung von KOK zur Behandlung von hirsuten Patientinnen mit einem Arm ohne Therapie verglich [23]. Bei beiden Studien bestanden erhebliche methodische Schwächen; weiterhin ist die Berichterstattung der Ergebnisse unvollständig und ungenau. Daher beruht die Empfehlung der Endocrine Society auf Daten einer sehr geringen Qualität. In einer Kombinationsanalyse dieser Studien kam es unter KOK-Therapie zu einer stärkeren Abnahme der Hirsutismus-Scores (–8,0; 95 %-CI: –11,0; –4,5). Ob

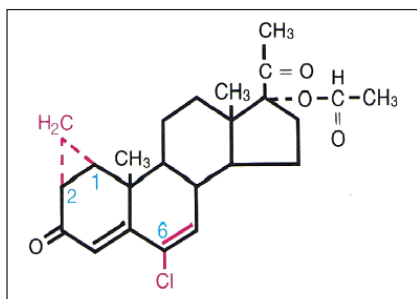
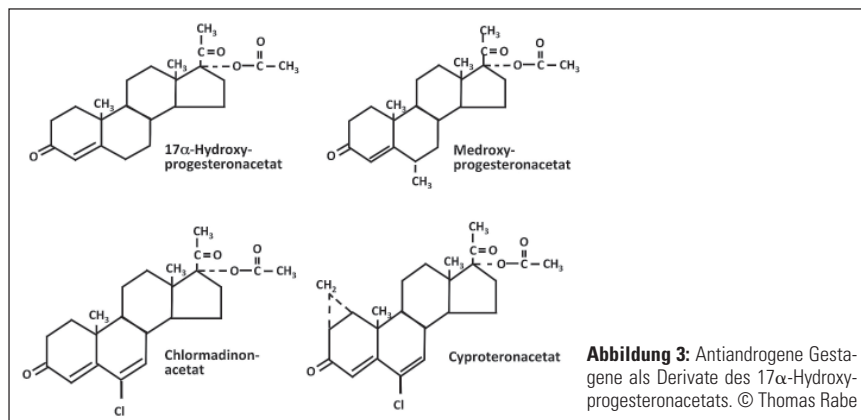


Abbildung 4: Cyproteronacetat. © Thomas Rabe

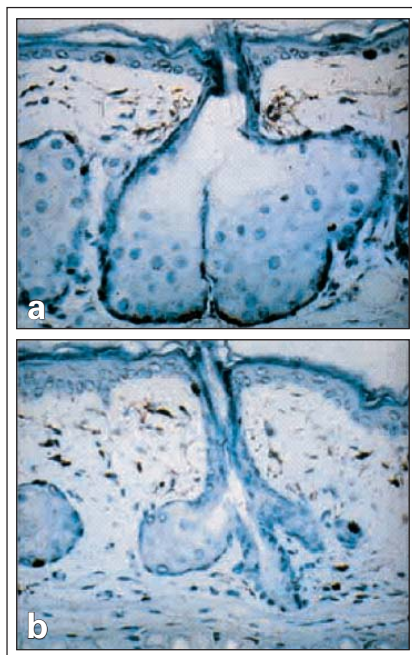


Abbildung 5: Talgdrüsen von männlichen Ratten ohne (a) und nach (b) Behandlung mit Cyproteronacetat. Nachdruck aus Luderschmidt C, Plewig G. Effects of cyproterone acetate and carboxylic acid derivatives on the sebaceous glands of the Syrian hamster. Arch Dermatol Res 1977; 258:185–91. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Science and Business Media.

die durchschnittliche Reduktion der Hirsutismus-Scores gleichzeitig zu einer Abnahme von Hirsutismus-assoziiertem Leidensdruck bei der Patientin führte, bleibt unklar.

Die Endocrine Society [15] schlägt kein bestimmtes KOK zur Behandlung des Hirsutismus vor. Eine Kombination von KOK mit Antiandrogenen wie Cyproteronacetat, Spironolacton und Finasterid wurde untersucht. Hiervon ist die Kombination mit Cyproteronacetat bei Hirsutismus am wirkungsvollsten.

KOK mit 30–35 µg oder 20 µg Ethinylestradiol können zur Suppression der ovariellen Androgenbildung eingesetzt werden [24]. Es gibt keine klinischen Studien mit 20 µg EE enthaltenden KOK zur Behandlung von Patientinnen mit Hirsutismus, aber diese niedriger dosierten Präparate scheinen zur Behandlung von Patientinnen mit Akne genauso wirksam zu sein wie Präparate mit 30–35 µg EE [25].

2.2. Antiandrogene

In den 1960er-Jahren entdeckte man die Gruppe der Antiandrogene oder Androgen-Antagonisten, die die Wirkung der endogenen Androgene im Bereich ihrer Zielgewebe aufheben. Die Wirkung der Antiandrogene beruht entweder auf einer kompetitiven Hemmung der Androgenbindung an seinen Rezeptor oder auf der Hemmung der Androgenbildung [26]. Bei Männern werden Antiandrogene zur Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt [27]. Bei Frauen setzt man Antiandrogene bei bestimmten Krankheitsbildern mit Hyperandrogenämie ein, um den Spiegel der im Blut zirkulierenden Androgene zu senken und in der Peripherie am Androgenrezeptor die Wirkung der Androgene abzuschwächen. In der Umwelt vorkommende Antiandrogene haben in letzter Zeit an Bedeutung gewonnen, da viele Chemikalien, z. B. Pestizide und Insektizide [28, 29], aber auch bestimmte Pflanzen eine

Antiandrogenwirkung entwickeln können [30]. Mit der Entfernung von antiandrogen wirksamen Wasserverunreinigungen haben sich Ma et al. [31] beschäftigt.

Zu den bei der Frau zur Behandlung von Androgenisierungserscheinungen in Deutschland eingesetzten Antiandrogenen zählen die steroidal Hemmstoffe Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat (Abb. 3) sowie Dienogest und Drospirenon.

2.2.1. Cyproteronacetat

2.2.1.1. Allgemeines

Chemie: Cyproteronacetat (CPA) ist ein Derivat des 17α-Hydroxyprogesterons (Abb. 3, Abb. 4), das 1963 von Wiechert [32] synthetisiert und von Neumann und Mitarbeitern [33, 34] (Fa. Schering, jetzt Bayer) als Antiandrogen charakterisiert wurde.

Halbwertszeit: 38–58h

Partialwirkungen:

- **Antigonadotrope Wirkung:** Cyproteronacetat (CPA) hemmt die Freisetzung von FSH und LH aus der Hypophyse [35]
- **Ovulationshemmdosis:** 1 mg CPA/Tag oral [36–38].
- **Starke gestagene Wirkung**
- **Transformationsdosis:** 25 mg/Zyklus [39]
- **Starke antiandrogene Wirkung:** Bei männlichen Ratten kommt es unter CPA z. B. zu einer deutlichen Reduzierung des Talgdrüsenvolumens [33] (Abb. 5). Auf zellulärer Ebene, so auch in der Hautzelle, verdrängt CPA dosis- bzw. konzentrationsabhängig das stärkste Androgen, das Dihydrotestosteron (aber auch andere Androgene), vom zytoplasmatischen Androgenrezeptor (Abb. 6).

Der Vergleich der Antiandrogenwirkung der verschiedenen Gestagene ist schwierig, zumal Tiermodelle nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragbar sind (Abb. 7) [40]. Die antiandrogene Wirkung zeigt sich klinisch in einer raschen Besserung der Akne vulgaris und in einer 50–70%igen Besserung des Hirsutismus und der androgenetischen Alopezie nach 6–12 Monaten.

CPA ist das stärkste Antiandrogen. Nimmt man nach dem Hershberger-Rat-

testet die Wirkungsstärke von CPA mit 100 an, wäre die Wirkstärke von Dienogest 40 %, von Drospirenon 30 % und von Chlormadinonacetat 20 % der Wirkungsstärke von CPA.

– **Starke antiestrogene Wirkung**

– **Glukokortikoide Wirkung:** Neben dem antiandrogenen Effekt kann Cyproteronacetat dosisabhängig einen Glukokortikoideffekt zeigen und die ACTH-Synthese hemmen [41].

Pharmakokinetische Eigenschaften: (nach Fachinformation von Androcur®; Stand 05/2012)

– **Resorption:** CPA wird rasch und vollständig über einen weiten Dosisbereich resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von CPA beträgt 88 %.

– **Verteilung:** Nach oraler Einnahme von 10 mg CPA können etwa 1,5 Stunden später maximale Wirkstoffspiegel von ca. 75 ng/ml erwartet werden. Nachfolgend sinken die Serumkonzentrationen biphasisch mit Halbwertszeiten von etwa 0,8 Stunden und 2,3 Tagen. Die totale Clearance von CPA aus dem Serum beträgt 3,6 ml/min/kg. CPA liegt im Serum nahezu ausschließlich in proteingebundener Form vor. Etwa 3,5–4 % des CPA liegen in freier Form vor, der verbleibende Rest wird an Albumin gebunden. Eine Bindung des CPA an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) ist nicht nachweisbar, daher beeinflussen Veränderungen in der SHBG-Konzentration die Pharmakokinetik von CPA nicht.

– **Metabolisierung:** CPA wird über verschiedene Abbauewege metabolisiert, unter anderem über Hydroxylierungs- und Konjugationsschritte. Der Hauptmetabolit im Serum ist das 15 β -Hydroxy-CPA.

– **Elimination:** Ein Teil der verabreichten Dosis an CPA wird unverändert über die Galle ausgeschieden. Der überwiegende Dosisanteil wird jedoch in Form von Metaboliten über Urin und Faeces in einem Verhältnis von 3:7 und in einer Halbwertszeit von 1,9 Tagen ausgeschieden. Die Elimination der Metabolite aus dem Plasma erfolgt in einer vergleichbaren Geschwindigkeit (Halbwertszeit von 1,7 Tagen).

– **Steady-State-Bedingungen:** Aufgrund der langen terminalen Halbwertszeit des CPA ist bei täglicher Verabreichung innerhalb eines Behandlungszyklus eine Kumulation des Wirkstoffes im Serum etwa um den Faktor 2–2,5 zu erwarten. Rauchen hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

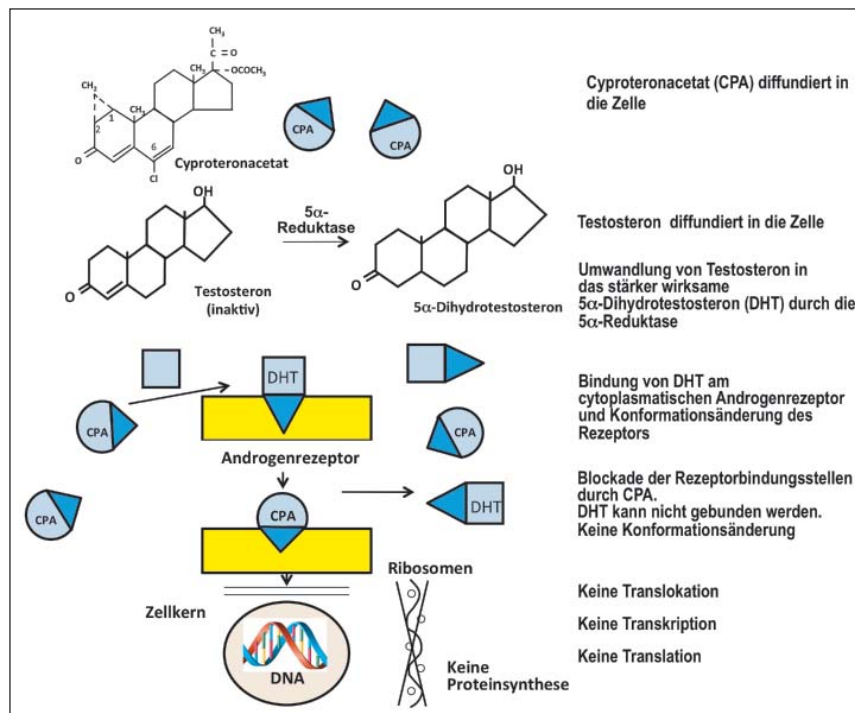


Abbildung 6: Wirkung des Antiandrogens Cyproteronacetat auf zellulärer Ebene. © Thomas Rabe

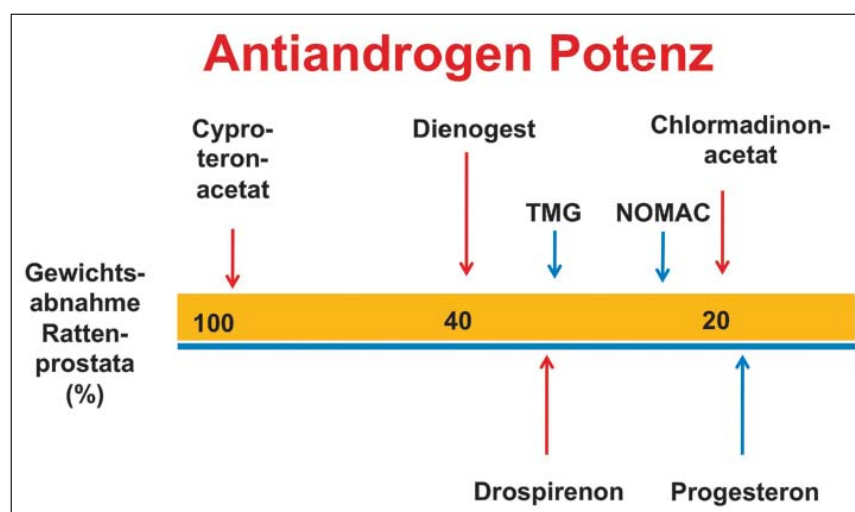


Abbildung 7: Antiandrogene Wirkung von Gestagenen am Rattenprostatamodell. Mod. nach [40]. © Thomas Rabe
TMG: Trimegeston; NOMAC: Nomegestrolacetat

Anmerkung der Autoren: Cyproteronacetat wird zum Teil im Fettgewebe gespeichert und protrahiert freigesetzt. Hierdurch verzögert sich unter einer hochdosierten Therapie mit Cyproteronacetat (50–100 mg/pro Tag) nach umgekehrtem Hammerstein-Schema (Tag 1–10) häufig die Entzugsblutung oder es tritt keine Entzugsblutung auf. Bei diesen Patientinnen kann die Einnahmedauer von Cyproteronacetat von 10 auf 8 bzw. 7 Tage pro Zyklus verkürzt werden. Anmerkung zum Hammerstein-Schema: Einnahme von Ethinylestradiol bzw. ei-

ner Kombinationspille mit 20–30 μ g Ethinylestradiol und einem Antiandrogen von Tag 1–21 in Kombination mit 50–100 mg Androcur/Tag von Tag 1–10; alternativ können auch Diane®-35 und deren Generika (35 μ g EE/2 mg CPA) eingesetzt werden (Anm.: diese Produkte haben keine kontrazeptive Zulassung, wirken aber wie ein hormonales Kontrazeptivum).

Wirkungsmechanismus von CPA in Kombinationspräparaten: Bei den Kombinationspräparaten ergeben sich

Tabelle 2: Cyproteronacetathaltige Präparate. © Thomas Rabe

Substanz	Pharmakologie (Halbwertszeit) (Stunden)	Präparat (Hersteller)	Formulierung	Dosierung
Cyproteronacetat	48 ± 10	Androcur® 10 mg Tabletten Bayer Vital	Tabl. à 10 mg	10 mg vom 1.–16. ZT in Kombination mit Diane®-35
		Androcur® 50 mg Tabletten Bayer Vital	Tabl. à 50 mg	50–100 mg vom 1.–10. ZT in Kombination mit Diane®-35
		Androcur-Depot 300 mg Injektionslösung Bayer Vital	Amp à 300 mg	1 Amp i.m. alle 14 Tage
		Diane®-35 (sowie zahlreiche Generika) Climen	Kombinationspräparat siehe Dosierung Kombinationspräparat für HRT siehe Dosierung	2 mg CPA + 35 µg EE vom 1.–21. ZT

aufgrund der Kombination von Estrogenen und CPA als Antiandrogen folgende therapeutische Wirkungen:

- Suppression der hypophysären Freisetzung von LH und somit indirekte ovarielle Hemmung und Abnahme der ovariellen Testosteronfreisetzung; die antiandrogene Wirkung von CPA wird durch dessen antigonadotrope Wirkung unterstützt.
- Anstieg der hepatischen Freisetzung von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG), wodurch das zirkulierende bioaktive Testosteron stärker gebunden und damit in seiner Wirkung abgeschwächt wird. CPA geht keine Bindung mit SHBG ein.
- Beide Effekte zusammen, die Senkung der Testosterons und die Anhebung des SHBG, führen zu einer deutlichen Senkung des „Free Androgen Index“ (FAI: T/SHBG × 100).
- Ethinylestradiol ist wesentlich stärker estrogenwirksam als Estradiol und Estradiolvalerat; dies gilt auch in Bezug auf die stimulatorische Wirkung und auf die hepatische SHBG-Bildung [42].

2.2.1.2. Präparate

CPA wird meist als Kombinationspräparat, in der Geschlechtsreife mit Ethinylestradiol, in der Postmenopause mit Estradiolvalerat, eingesetzt.

Die Substanz hat keine Zulassung in den USA. Dies ist auf Beagleversuche zurückzuführen, bei denen unter der Behandlung mit verschiedenen Steroiden Brusttumoren auftraten. Es stellte sich allerdings heraus, dass das Beagle-Modell nicht zur Untersuchungen von Steroidnebenwirkungen geeignet ist, da sich der Hund in seiner Reproduktions-

physiologie und -endokrinologie erheblich vom Menschen unterscheidet. So induzieren Gestagene speziesspezifisch bei Hündinnen eine Hypersekretion von Wachstumshormon und Prolaktin [Taubert HD, Kuhl H. Kontrazeption mit Hormonen. Thieme Verlag, Stuttgart, 1995; 379].

Monopräparate: CPA kann als Monopräparat in der fertilen Phase nur bei Patientinnen nach Hysterektomie eingesetzt werden, da sonst Zyklusstörungen auftreten können. Bei Patientinnen mit erhaltenem Uterus muss durch die gleichzeitige Verordnung einer antiandrogenhaltigen Kombinationspille der Eintritt einer Schwangerschaft vermieden werden. Durch die zusätzliche Gabe von Ethinylestradiol kommt es zu einer besseren Zykluskontrolle und zu einer Unterstützung des Therapieeffekts. In der Postmenopause kann CPA bei bestimmten Indikationen als Monopräparat eingesetzt werden. CPA ist das einzige steroidale Antiandrogen, das als Monosubstanz in mittelhohen bis höchsten Dosen erhältlich ist und damit einen erwünschten antiandrogenen Effekt auslösen und verstärken kann.

Präparatliste (vgl. Tab. 2):

- Androcur® 10 mg (Jenapharm)
- Androcur® 50 mg (Jenapharm)
- Cyproteronacetat beta® 50 mg/100 mg (betapharm)
- Cyproteronacetat-GRY® 50 mg (TEVA)
- Cyproteronacetat 10 mg (z. B. Androcur® 10 mg)
- Cyproteronacetat 50 mg: hoch dosiert (Rote Liste 2012: bei der Frau; zusätzliche Anmerkungen der Autoren siehe unten.)

- Cyproteronacetat 300 mg i. m.: sehr hoch dosiert (Präparat: Androcur®-Depot 300 mg Injektionslösung; Anwendungsgebiete siehe Fachinformation; hiernach nur zum Einsatz beim Mann zugelassen.) **Anmerkung der Autoren:** Diese sehr hoch dosierte CPA-Behandlungsform kommt nur bei schwersten therapierefraktären Krankheitsbildern als „Off-label“-Therapie in Frage und sollte nur in spezialisierten Zentren erfolgen.

Kombinationspräparate: (Folgende Präparate sind auf dem deutschen Markt erhältlich, wobei nicht alle in der Roten Liste 2013 aufgeführt sind.)

- Diane®-35 (Jenapharm) und zahlreiche Generika (vgl. Tab. 2 und 3): Die verschiedenen Kombinationspräparate mit Cyproteronacetat und Ethinylestradiol sind nach Angabe der jeweiligen Anwendungsgebiete in den Fachinformationen nur zur Behandlung von kutanen Androgenisierungserscheinungen mit Schwerpunkt auf Akne und Hirsutismus zugelassen. Da die Präparate keine Zulassung als Kontrazeptiva haben, dürfen sie nicht zur alleinigen Kontrazeption verordnet werden. Die gleichzeitige Verordnung eines hormonalen Kontrazeptivums ist allerdings nicht erforderlich, da die Präparate auch ohne zugelassene Indikation als hormonale Kontrazeptiva wirken.

Sequenzpräparate:

- Hormonersatztherapie
- Climen® (Fachinformation, Stand 12/2008):
- 11 weiße überzogene Tabletten zu je 2 mg Estradiolvalerat

Tabelle 3: Hormonale Kontrazeptiva mit verschiedenen Gestagenen, die in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf dem Markt sind (Stichtag der Zusammenstellung 15.7.2012) (fett = Originalpräparat; normal = Generika). © Thomas Rabe

Gestagen	Präparat Deutschland	Präparat Österreich	Präparat Schweiz	Tage	Estrogen (mg/Tag)	Gestagen (mg/Tag)	Anbieter
Aknetherapeutika (ohne OC-Zulassung)							
Cyproteronacetat	Diane®-35	Diane Mite	Diane®-35	21	35 µg	2 mg	Bayer HealthCare
	Attempta-ratiopharm			21	35 µg	2 mg	Ratiopharm
	Bella Hexal 35			21	35 µg	2 mg	Hexal
	Clevia			21	35 µg	2 mg	Almirall Hermal
	Cyproderm			21	35 µg	2 mg	Dermapharm
	Ergalea			21	35 µg	2 mg	Taurus Pharma
	Jennifer 35			21	35 µg	2 mg	Aristo Pharma
	Juliette			21	35 µg	2 mg	Mylan dura
	Morea sanol			21	35 µg	2 mg	Sanol
		Alisma		21	35 µg	2 mg	Gynial
		Bellgyn Ratiopharm		21	35 µg	2 mg	Ratiopharm
		Midane		21	35 µg	2 mg	Pelpharma
		Minerva	Minerva	21	35 µg	2 mg	Bayer HealthCare/ Berlis AG
		Xylia	Cyprelle 35	21	35 µg	2 mg	Sandoz
			Cypresta-35	21	35 µg	2 mg	Mepha
			Elleacnelle	21	35 µg	2 mg	Stragen
			Feminac-35	21	35 µg	2 mg	Spirig
			Holgyeme	21	35 µg	2 mg	Effik

- 10 rosa überzogene Tabletten zu je 2 mg Estradiolvalerat und 1 mg Cyproteronacetat.

Zur Beachtung: Climen® ist kein Mittel zur Empfängnisverhütung. Da Climen® nicht zur Behandlung von Androgenisierungserscheinungen in der Postmenopause zugelassen ist, finden sich auch keine Anwendungshinweise einer „Off-label“-Therapie bei Androgenisierungserscheinungen in der Fachinformation.

2.2.1.3. Behandlung mit Cyproteronacetat bei Androgenisierungserscheinungen in der reproduktiven Phase

Tabelle 3 enthält weiterhin alle Kombinationspräparate mit Cyproteronacetat (2 mg) in einer Kombination mit 35 µg Ethinylestradiol, die nicht zur Kontrazeption, sondern zur Therapie von „ausgeprägter Formen der Akne vulgaris und anderer Androgenisierungserscheinungen wie leichte Hirsutismusformen und Alopezie“ (siehe jeweilige Fachinformation) zugelassen sind. Da die Dosis von Cyproteronacetat mit 2 mg Tablette/Tag über der Ovulationshemmdosis mit 1 mg/Tag liegt, kann man davon ausgehen, dass diese Präparate auch kontrazeptiv wirksam sind, was das BfArM im letzten Rote-Hand-Brief zu Diane-35® vom

12.6.2013 auch einräumt (s. u.). Bei Diane®-35 und deren Generika müssen die Fachinformationen jeweils im Einzelnen berücksichtigt werden, da sie sich im Inhalt unterscheiden können – ebenso gibt es länderspezifische inhaltliche Unterschiede.

Anmerkung der Autoren: Die einzigen beiden KOK mit einer zusätzlichen Zulassung für die Indikation Akne sind Valette® und deren Generika* (2 mg Dienogest/30 µg Ethinylestradiol) und Neo-Eunomin® (1 mg Chlormadinonacetat (CMA)/50 µg Ethinylestradiol; 2 mg CMA/50 µg Ethinylestradiol).

Anwendungsgebiete:

Diane®-35 und Generika (Fachinformation, Stand 08/2013): „Behandlung mäßig schwerer bis schwerer Akne aufgrund von Androgenüberempfindlichkeit (mit oder ohne Seborrhoe) und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter. Diane®-35 sollte erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlungen zur Aknetherapie angewendet werden.“

* Im Einzelfall muss bei Generika die Aknezulassung laut Fachinformation überprüft werden.

Hinweise: am Beispiel von Diane®-35, entsprechend den Anmerkungen der Roten Liste 2013: Obwohl Diane®-35 auch empfängnisverhütend wirkt, sollte es nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung angewendet werden, sondern nur bei Frauen zum Einsatz kommen, die aufgrund der oben beschriebenen androgenabhängigen Krankheitsbilder behandelt werden müssen. Es sollte auf keinen Fall zusätzlich ein hormonales Kontrazeptivum eingenommen werden. Es wird empfohlen, dass die Behandlung 3–4 Zyklen nach dem vollständigen Abklingen der Symptome beendet wird und dass Diane®-35 nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung weiter angewendet wird. Falls die androgenabhängigen Krankheitsbilder wieder auftreten, kann erneut mit Diane®-35 behandelt werden oder mit anderen für die jeweilige Indikation zugelassenen antiandrogenhaltigen Präparaten (z.B. Dienogest/EE, Valette®, Maxim® und andere Generika).

Androcur® 10 mg (Fachinformation, Stand 05/2012)

„Ausgeprägte Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, die eine Hormonbehandlung erfordern:

- schwerere Formen der Akne, wenn diese mit Entzündungen und Knoten-

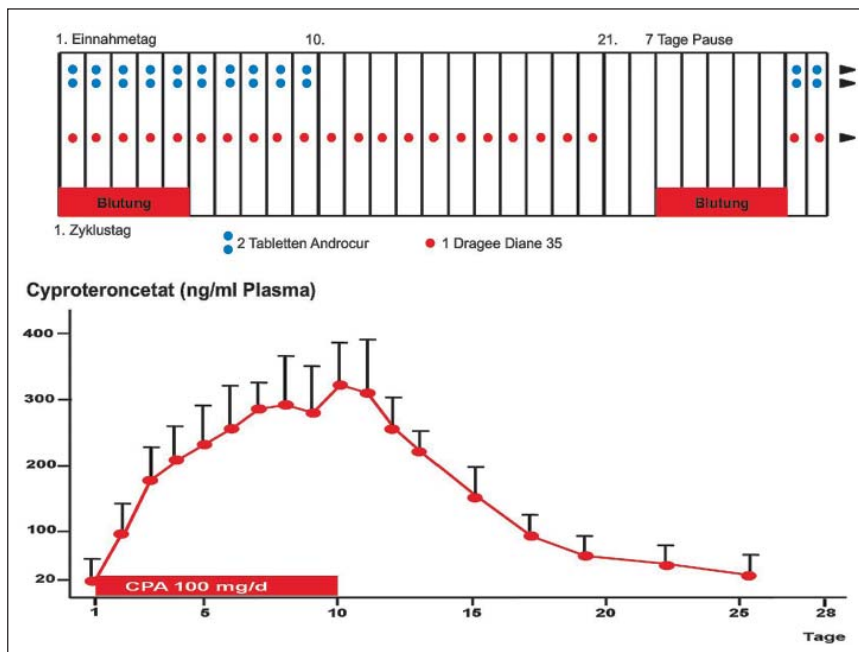


Abbildung 8: Hochdosierte Therapie mit Cyproteronacetat (50–100 mg pro Tag von Tag 1–10) in Kombination mit einem antiandrogenhaltigen KOK (1 Tabl. von Tag 1–21). © Thomas Rabe

bildungen einhergehen (Acne papulopustulosa, Acne nodulocystica) oder die Gefahr einer Narbenbildung besteht.

- mittelschwere bis schwere Formen von Hirsutismus
- mittelschwere bis schwere Formen der androgenetischen Alopezie, wenn sich CPA in geringerer Dosis als Bestandteil einer niedrig dosierten Cyproteronacetat-Estrogen-Kombination 2 mg/0,030 mg* aus ärztlicher Sicht als nicht wirksam erwiesen hat oder wenn eine andere antiandrogene Therapie nicht wirksam war. Bei der Behandlung einer Akne sollte die Hormonbehandlung gegenüber einer systemischen Antibiotikabehandlung abgewogen werden.“

Anmerkung der Autoren: Angabe von 2 mg/0,030 mg aus der Fachinformation ist falsch. Es müsste 2 mg/0,035 mg heißen.

Androcur® 50 mg (Fachinformation, Stand 06/2011)

„Schwere bis sehr schwere Androgenisierungserscheinungen wie:

- schwere Formen androgenbedingter vermehrter Gesichts- und Körper-

behaarung (hochgradiger Hirsutismus)

- schwere Formen des androgenbedingten Ausfalls des Kopfhaares (androgenetische Alopezie), oftmals in Verbindung mit schweren Verlaufsformen von Akne und/oder Seborrhoe, wenn Cyproteronacetat in geringerer Dosis oder andere antiandrogen wirkende Sexualhormone nicht wirksam sind.“

Anmerkung der Autoren: Schwangere Frauen dürfen Androcur® nicht einnehmen. Deshalb muss vor der Behandlung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Androcur® ist bei fertilen Frauen mit einem geeigneten Estrogen oder einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination zu kombinieren, um Zyklusstörungen zu vermeiden. Die Tabletten sollten mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Beachte Zulassung:

- orale hormonale Kontrazeption (Anmerkung: gilt nicht für Monopräparate)
- Bei der Therapie des Hirsutismus, der schweren Akne und der androgenetischen Alopezie muss in der reproduktiven Phase eine Kombinationstherapie nach umgekehrtem Hammerstein-Schema erfolgen (Monotherapie nur nach Hysterektomie und in der Postmenopause möglich).

Anmerkung der Autoren: Die hochdosierte CPA-Behandlung kommt eigentlich nur bei sog. Poor-CPA-Responder-Patientinnen in Frage, die auf eine über ein Jahr durchgeführte CPA-Therapie in niedriger Dosis nicht angesprochen haben oder einen derart hohen Leidensdruck aufweisen, dass sie nicht abwarten möchten, ob eine niedrigdosierte Therapie nach einem Jahr zu einem Therapieerfolg führt. Vielfach sind die Patientinnen, die sich bei einem Spezialisten vorstellen, bereits zuvor schon mit niedrig dosierten antiandrogenhaltigen Kombinationspräparaten behandelt worden. Dennoch ergibt sich die Frage, ob angesichts zwar seltener, aber ernsthafter möglicher Nebenwirkungen eine solche Behandlung Sinn macht.

Folgende zusätzliche Fragen sollten vor Planung einer Behandlung gestellt werden:

- Ist der Leidensdruck so hoch und sind wirklich alle möglichen Behandlungsmodi lang genug eingesetzt worden, dass es sich rechtfertigen ließe, die hoch dosierte CPA-Therapie einzusetzen?
- Ist mit einem kurativen Effekt zu rechnen, da andernfalls eine Dauertherapie notwendig wäre?

Als zusätzliche „Off-label“-Indikation von gynäkologischer Seite wird hier der Einsatz einer hochdosierten Behandlung mit CPA bei Frauen mit Geschlechtsidentifikationsstörungen (GIST: Mann-Frau-Transsexualität) [43] genannt; diese Indikation ist in der Roten Liste nicht aufgeführt; sie ist insofern von besonderer Bedeutung, da diese Patientinnen oftmals über sehr lange Zeit eine solche Behandlung durchführen [Geisthövel 2013, pers. Mitteilung] und damit in seltenen Fällen schwere Nebenwirkungen (z.B. Lebertumoren, Meningiome) auftreten können.

Anwendungsschemata: Die verschiedenen Anwendungsschemata in der reproduktiven Phase zur Behandlung von Androgenisierungserscheinungen (siehe jeweilige Fachinformation) mittels einer niedrig, mittel bzw. hoch dosierten CPA-Therapie bzw. einer CPA-Monotherapie sind in Abbildung 9 zusammengestellt.

Monotherapie:

- Reproduktive Phase: Androcur® 10 (= 10 mg CPA) als kontinuierliche The-

* Im Einzelfall muss bei Generika die Aknezulassung laut Fachinformation überprüft werden.

rapie nur bei Status nach Hysterektomie, Tubensterilisation, bei liegendem IUD oder Ausschluss des Risikos einer ungewollten Schwangerschaft. Allerdings wird eine Kombination dieser Therapie mit einem EE-haltigen hormonalen kombinierten Kontrazeptivum zur sicheren kontrazeptiven Wirkung in der Geschlechtsreife, zur besseren Zyklusstabilisierung und zur Unterstützung des Therapieeffekts empfohlen.

– Postmenopause oder Status nach Hysterektomie in der reproduktiven Phase: Bei Patientinnen nach Hysterektomie oder jenseits der Menopause kann Androcur® 50 als Monotherapie eingesetzt werden. Abhängig vom Schweregrad der Beschwerden beträgt die Dosis täglich 1/2 bis 1 Tbl. (= 25–50 mg CPA/Tag) kontinuierlich bei spezieller Indikation unter Risiko-Nutzen-Abwägung; der Behandlungserfolg ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen; bei Nichtansprechen darf keine Dauertherapie erfolgen; die Nebenwirkungen sind zu beachten.

Kombinationspräparate:

Behandlungsschemata zur Therapie von Androgenisierungserscheinungen (Abbildung 9a–c, 13).

Niedrig dosierte Standardtherapie (Abbildung 9a, b): Siehe Indikationen 2 mg CPA/35 µg EE (Diane®-35 und deren Generika).

Mittelhoch dosierte Standardtherapie mit Androcur® 10 mg CPA: siehe Indikationen Androcur® 10 mg CPA und deren Generika, siehe Indikationen 2 mg CPA/35 µg EE, zusätzlich bei therapieresistenten Formen der Akne vulgaris.

Hoch dosierte Standardtherapie mit 50–100 mg CPA (von Tag 1 bis 10) [44] plus einem KOK von Tag 1–21 (Abb. 8, 11, 12): siehe Indikationen Androcur® 50 mg und deren Generika, zusätzlich auch bei schweren Akne Formen u.a auch Akne inversa.

Anwendungsempfehlungen:

Diane®-35 (nach Fachinformation, Stand 08/2013) und Rote-Hand-Brief des BfArMs (2013) (http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2013/rhb-diane35.pdf?__blob=publicationFile): „Obwohl Diane®-35 auch empfängnis-

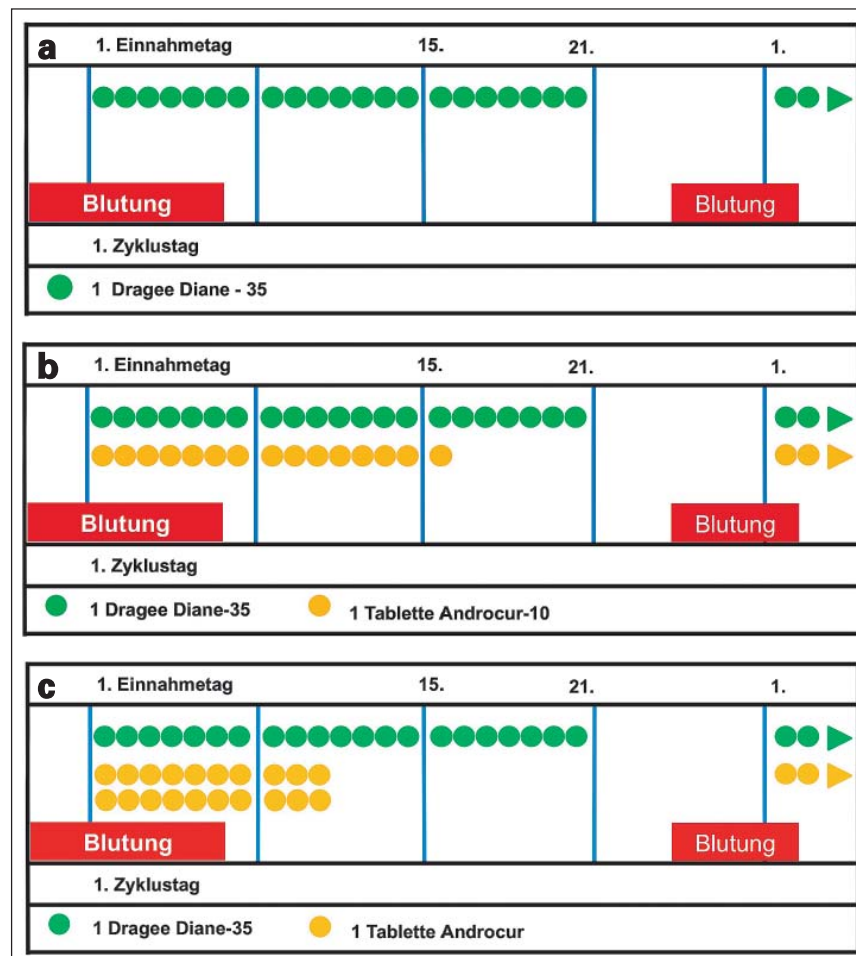


Abbildung 9: (a): Niedrig dosierte Therapie mit Cyproteronacetat (2 mg CPA/Tag) als kombiniertes orales hormonales Kontrazeptivum (1 Tabl. von Tag 1–21). Leichtere Formen von Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, wie: – Akne, vor allem ausgeprägte Formen und solche, die mit Seborrhoe bzw. Entzündung oder Knotenbildung einhergehen, – leichte Formen von Hirsutismus, – leichte Form der androgenetischen Alopezie. **(b):** Mittelhoch dosierte Therapie mit Cyproteronacetat (10 mg CPA/Tag) (Tag 1–15 oder „off-label“ Tag 1–21) in Kombination mit einem kombinierten oralen hormonellen Kontrazeptivum (1 Tabl. von Tag 1–21). Mittelschwere Formen von Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, wie: – mittelschwere und schwere Formen von Akne und Seborrhoe, – Hirsutismus mittleren Schweregrades, – mittelschwere androgenetische Alopezie. **(c):** Mittelhoch dosierte Therapie mit Cyproteronacetat (10 mg CPA/Tag) (Tag 1–15 oder „off-label“ Tag 1–21) in Kombination mit einem kombinierten oralen hormonellen Kontrazeptivum (1 Tabl. von Tag 1–21). Schwere Formen von Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, wie: – schwerer Hirsutismus, – ausgeprägte androgenetische Alopezie, – schwere Formen von Akne und Seborrhoe. © Thomas Rabe

verhütend wirkt, sollte es nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung angewendet werden, sondern nur bei Frauen zum Einsatz kommen, die aufgrund der oben beschriebenen androgenabhängigen Krankheitsbilder behandelt werden müssen. [...] Diane®-35 unterdrückt die Ovulation und ist damit kontrazeptiv wirksam. Patientinnen, die Diane®-35 anwenden, sollen deshalb nicht zusätzlich ein hormonelles Empfängnisverhütungsmittel anwenden, da dies zu einer Überdosierung von Hormonen führt und für einen effektiven Konzeptionsschutz nicht erforderlich ist. [...] Aus demselben Grund sollen Frauen, die schwanger werden wollen, Diane®-35 nicht anwenden. [...]. Diane®-35 muss regelmäßig eingenommen werden, um ei-

nen ausreichenden therapeutischen Effekt und eine effektive kontrazeptive Wirkung zu entfalten. Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage muss jeweils 1 Tablette täglich eingenommen werden.“

Androcur® 10 mg (nach Fachinformation, Stand 05/2012): Kombinationstherapie: „Androcur® 10 mg ist in Kombination mit einem geeigneten Estrogen oder einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum oder ein Kombinationspräparat mit 2 mg CPA/35 µg Ethinylestradiol) anzuwen-

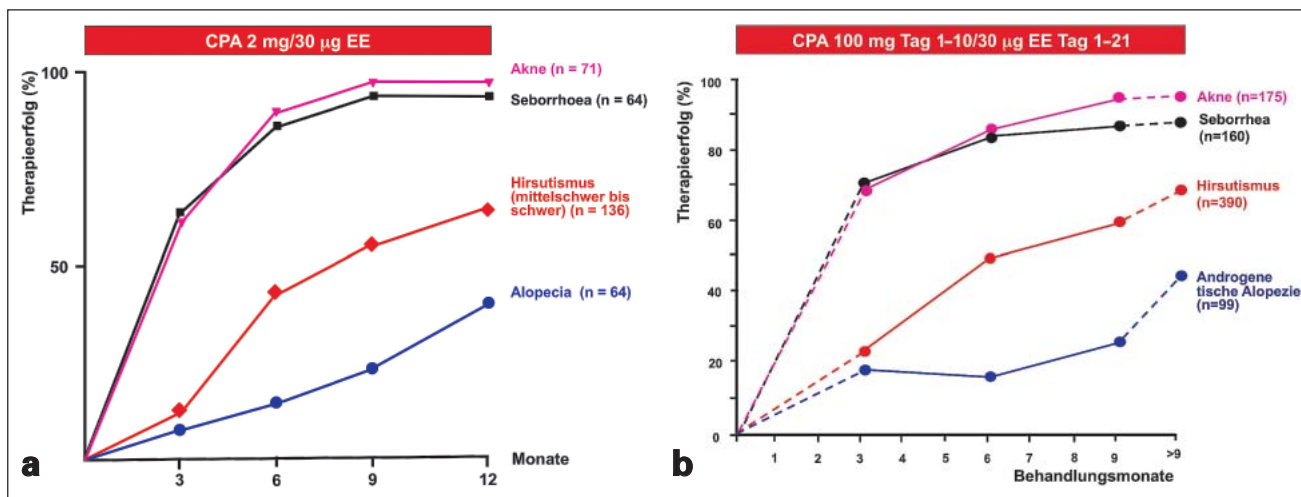
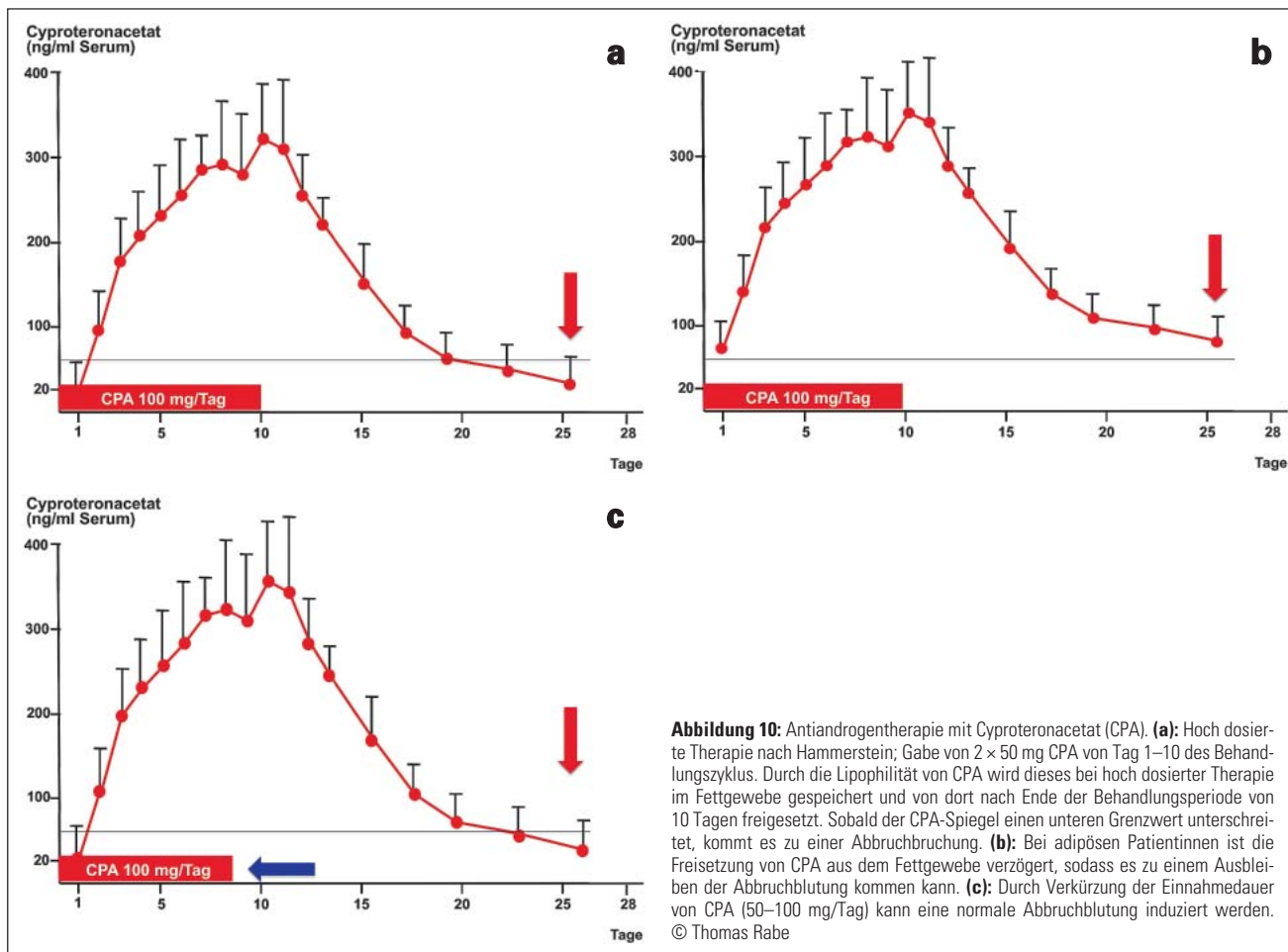


Abbildung 11: Therapieerfolg einer Behandlung mit Cyproteronacetat bei Hirsutismus, Akne und Seborrhoe. (a): Niedrig dosierte Antiandrogentherapie mit Cyproteronacetat und Ethinylestradiol (2 mg/35 µg): Kumulative Darstellung der Rückbildung von Androgenisierungserscheinungen in Abhängigkeit von der Therapiedauer. (b): Kumulative Darstellung der Rückbildung von Androgenisierungserscheinungen unter der umgekehrten Sequenztherapie mit Cyproteronacetat (Dosierung 100 mg CPA) und 40 µg Ethinylestradiol in Abhängigkeit von der Therapiedauer (Ergebnisse von 5 gynäkologisch-endokrinologischen Zentren). Mod. nach [44]. © Thomas Rabe

den, um den notwendigen Empfängnischutz zu erreichen und unregelmäßige Blutungen zu vermeiden. Vom 1.–15. Tag der Kombinationstherapie wird täglich 1 Tablette Androcur® 10 mg eingenommen. Zusätzlich wird vom 1.–21. Tag ein geeignetes Estrogen oder eine geeignete Gestagen-Estrogen-Kombination (orales

Kontrazeptivum oder ein Kombinationspräparat mit 2 mg CPA/35 µg Ethinylestradiol) eingenommen. Mit der Einnahme beider Präparate muss am 1. Tag einer Monatsblutung (1. Zyklustag) begonnen werden. Dann besteht auch von Anfang an Empfängnischutz. Nur Frauen, die amenorrhoeisch sind, fangen mit

der vom Arzt verordneten Therapie sofort an. In diesem Fall ist der 1. Einnahmetag mit dem 1. Zyklustag gleichzustellen und entsprechend den Empfehlungen weiterzurechnen. Bei Einnahme von 2 mg CPA/35 µg EE muss dann in den ersten sieben Tagen eine Verhütung erfolgen, wenn das Präparat gleichzeitig zur Kon-

trazeption („off-label“) genutzt wird. Die erste Tablette von Androcur® 10 mg wird dem Feld der Kalenderpackung entnommen, das dem Wochentag des Einnahmebeginns entspricht. In der sich anschließenden 7-tägigen Einnahmepause kommt es zur Entzugsblutung. Vier Wochen nach Einnahmebeginn, d. h. am gleichen Wochentag, fängt man mit der nächsten kombinierten Behandlung an, unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch anhält. Da Frauen, die Androcur® 10 mg erhalten, während dieser Zeit nicht schwanger werden dürfen, ist das Therapieschema korrekt einzuhalten.“

Anmerkung der Autoren: Da kein Ethinylestradiol-haltiges Monopräparat mehr zur Verfügung steht, kann im Einzelfall Estradiolvalerat (2 mg/Tag) eingesetzt werden, wenn keine Kontrazeption erforderlich ist; ansonsten Einnahme eines antiandrogenhaltigen KOK.

Weiterhin in den Fachinformationen (05/2012): „Lässt sich bei schwerer Akne mit mindestens 6-monatiger oder bei Alopezie und Hirsutismus mit wenigstens 12-monatiger Therapie kein bzw. kein ausreichender Erfolg erzielen, so kann eine Erhöhung der Dosis von Cyproteronacetat in Kombination mit einem Estrogen bzw. einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination in Erwägung gezogen werden. Wenn ein ausreichender Therapieerfolg erreicht ist, kann die Behandlung mit einer niedrig dosierten Cyproteronacetat-Estrogen-Kombination oder einem antiandrogenen Sexualsteroid fortgeführt werden.“

Anmerkung der Autoren: Gemeint ist eine Kombination von EE und einem Antiandrogen-haltigen Sexualsteroid.

Einnahmefehler: siehe Fachinformation von 05/2012

Ausbleiben der Entzugsblutung (nach Fachinformation von 05/2012): „Wenn am Ende des betreffenden Zyklus keine Blutung eintritt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Tabletteneinnahme wieder aufgenommen werden kann.“

Anmerkung der Autoren: Die exakte Darstellung der Einnahmefehler unter einer mittelhohen (bis hohen) CPA-Therapie ist wegen der möglichen Teratogeni-



Abbildung 12: Behandlungserfolg einer hoch dosierten CPA-Therapie (100 mg CPA von Tag 1–10 plus OC über 21 Tage). **Oben:** Abnahme der Gesichtsbehaarung über 12 Monate. **Unten:** Abnahme der Beinbehaarung nach 12 Monaten. © Thomas Rabe

tät von CPA von besonderer Bedeutung; allerdings ist nach Angaben des Herstellers auch bei Schwangerschaften unter hoch dosierter CPA-Behandlung kein Schwangerschaftsabbruch gerechtfertigt.

Ergänzende Information über spezielle Gruppen von Patientinnen (nach Fachinformation von 05/2012): „Kinder und Jugendliche: Androcur® 10 mg darf nur bei Patientinnen nach Abschluss der Pubertät angewendet werden. Vor Abschluss der Pubertät kann eine nachteilige Auswirkung von Androcur® 10 mg auf das Längenwachstum nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es liegen keine Daten vor, die eine Dosisanpassung erforderlich machen.“

Geriatrische Patientinnen: Androcur® 10 mg ist nur bei Frauen im gebärfähigen Alter indiziert.

Anmerkung der Autoren: Bei entsprechender Indikation kann das Präparat auch postmenopausal eingesetzt werden („off-label“).

Patientinnen mit Lebererkrankungen: Die Anwendung von Androcur® 10 mg ist bei Patientinnen mit Lebererkrankungen kontraindiziert, solange sich die Leberlaborwerte noch nicht wieder normalisiert haben.

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion: Untersuchungen zur Phar-

makokinetik von Cyproteronacetat bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden nicht durchgeführt.

Wie bei allen Antiandrogenen muss eine sichere Empfängnisverhütung durchgeführt werden, um eine Schwangerschaft zu verhindern und die Möglichkeit der Feminisierung eines männlichen Fötus auszuschließen; allerdings besteht bei Eintritt einer Schwangerschaft unter einer hoch dosierten CPA-Therapie keine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch (siehe Fachinformationen bzw. Information z. B. über www.embryotox.de).

Androcur® 50 mg (Fachinformation, Stand 06/2011): Kombinationstherapie: Frauen im gebärfähigen Alter mit regelmäßigem Menstruationszyklus: „Bei Frauen in der Geschlechtsreife wird die Behandlung am 1. Zyklustag begonnen (1. Tag der Menstruation = 1. Zyklustag). Vom 1.–10. Zyklustag sind tägl. 2 Tabletten Androcur® (= 100 mg) möglichst zu einer bestimmten Zeit einzunehmen, um die Gefahr des Vergessens der Einnahme zu verringern. Zusätzlich muss zur Stabilisierung des Zyklus der Patientinnen und für den erforderlichen Empfängnischutz vom 1.–21. Zyklustag täglich ein geeignetes Estrogen oder eine geeignete Gestagen-Estrogen-Kombination mit dem niedrigst möglichen Gehalt an Ethinylestradiol, wie z. B. 30 oder 35 µg angewendet werden. Daran schließt sich eine 7-tägige Einnahmepause an, in der es zur Entzugsblutung

kommt. Vier Wochen nach Einnahmebeginn, d. h. am gleichen Wochentag, fängt man mit der nächsten kombinierten Behandlung an, unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch anhält. Sollte es zu keiner Blutung gekommen sein, muss vor der Weiterbehandlung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.“

Anmerkung der Autoren: Da CPA aufgrund seiner Lipophilie im Fettgewebe gespeichert wird, kann es bei adipösen Patientinnen zu einer protrahierten Freisetzung und somit zum Ausbleiben der Entzugsblutung kommen. In diesen Fällen kann die Behandlungsdauer von CPA von Tag 1–10 auf Tag 1 bis 7–9 verkürzt werden (Abb. 10).

„Nach klinischer Besserung kann während der ersten 10 Tage der Kombinationsbehandlung die tägliche Androcur®-Dosis auf 1 Tablette (= 50 mg) oder 1/2 Tablette (= 25 mg) reduziert werden, oder die Kombinationsbehandlung mit Androcur®-10-mg-Tabletten fortgeführt werden. Eventuell genügt auch eine antiandrogen wirksame Gestagen-Estrogen-Kombination allein. Da Frauen, die Androcur® 50 mg erhalten, während dieser Zeit nicht schwanger werden dürfen, ist das Therapieschema (siehe oben) korrekt einzuhalten. Mit einem Konzeptionschutz ist nur dann zu rechnen, wenn von einem 24-stündigen Anwendungsrhythmus nicht abgewichen wird.“

Anmerkung der Autoren: Wobei eine stündlich genaue Einnahme wie bei der Minipille sicherlich nicht notwendig ist.

Die hier dargestellten Anwendungsempfehlungen sowie die weiter oben dargestellten Anwendungsgebiete zeigen erneut auf, dass die systemische endokrine Therapie mit Sexualsteroiden, in diesem Fall in der Kombination mit mittelhoch bis hoch dosiertem CPA, erst in 2. Linie eingesetzt wird. Auch wenn in der Literatur nicht sicher gezeigt werden konnte, dass die Erhöhung der CPA-Dosis mit besseren Resultaten einhergeht, hatte Rabe [persönliche Mitteilung, 2013] in den vergangenen 20 Jahren positive Erfahrungen mit der hoch dosierten CPA-Behandlung gemacht. In über 20 Jahren liegen dem BfArM 2 Todesfälle im Zusammenhang mit der hoch dosierten CPA-Behandlung vor – und dies bei 2 Risikopatientinnen.

Gegenanzeigen (siehe Fachinformation)

Kontraindikationen bei steroidalen Kombinationspräparaten mit CPA:

Es gelten dieselben Kontraindikationen wie bei oralen kombinierten Kontrazeptiva. Auf Besonderheiten bezüglich der antiandrogenen Komponente geht die Rote Liste nicht ein. Wie immer sollte besonders bei adipösen Patientinnen darauf geachtet werden, dass Kontraindikationen gegen die Einnahme oraler Kontrazeptiva vorliegen können (s. unter Kontraindikation bei oralen Kontrazeptiva), sofern gleichzeitig Symptome des Metabolischen Syndroms wie Hypertonie und Dyslipidämie (Funktionell androgenisierendes Syndrom III und IV) [45] bestehen; solche Pathologien können sogar schon bei Adolescentinnen [46] nachzuweisen sein. Allerdings muss an dieser Stelle auf den bereits oben erwähnten Zusammenhang des Risikos für venöse Thromboembolien [47, 48] hingewiesen werden; diesbezüglich mag Dienogest vs. CPA als antiandrogener Gestagenzusatz Vorteile haben [49].

Stillende Frauen: „Übertritt in die Muttermilch beträgt 0,2 %.“ Daher ist CPA bei stillenden Frauen kontraindiziert.

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Diane®-35 (Fachinformation, Stand 08/2013): **Ärztliche Untersuchung/Beratung:** „Vor der Anwendung sollten eine gründliche allgemeine Untersuchung (u. a. Körpergewicht, Blutdruck, Herz, Beine und Haut, Untersuchung des Urins auf Zucker, gegebenenfalls auch Durchführung einer speziellen Leberdiagnostik) sowie gynäkologische Untersuchungen (einschließlich der Mammæ und eines zytologischen Abstrichs von Portio und aus Cervix uteri) durchgeführt und eine sorgfältige Familienanamnese erhoben werden, um behandlungsbedürftige Krankheiten sowie Risikozustände feststellen zu können. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen. Während der Anwendung empfehlen sich Kontrollen in etwa halbjährlichen Abständen. Störungen des Gerinnungssystems sind auszuschließen, wenn bei Blutsverwandten bereits im jüngeren Alter thromboembolische Krankheiten (z. B. tiefe Venenthrombosen, Schlaganfall, Herzinfarkt) aufgetreten sind.“

Es sollte des Weiteren darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme von Diane®-35 nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.“

Androcur® 10 mg (Fachinformation, Stand 05/2012): „Vor Beginn der Therapie sollte zur differentialdiagnostischen Abklärung der Androgenisierungsercheinungen sowie zur Erkennung von Risikozuständen eine gründliche allgemeine (u. a. Untersuchung des Harns auf Zucker) und gynäkologische Untersuchung (inkl. Brustuntersuchung und Zervixabstrich) durchgeführt werden. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen, da die Gefahr der Feminisierung männlicher Feten besteht. Obwohl Cyproteronacetat in Kombination mit einem Estrogen bzw. mit einer geeigneten Cyproteronacetat-Estrogen-Kombination auch empfängnisverhütend wirkt, soll es nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung angewendet werden, sondern nur bei Frauen zum Einsatz kommen, die aufgrund der androgenabhängigen Hauterkrankungen behandelt werden müssen. Während der Behandlung sollte die Leberfunktion regelmäßig überprüft werden. Infolge der Anwendung von Androcur wurden gutartige und bösartige Lebertumore beobachtet, die zu lebensgefährlichen Blutungen in die Bauchhöhle führen können. Wenn schwere Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intra-abdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.“

Androcur® 50 mg (Fachinformation, Stand 6/2011): „Vor Beginn der Therapie muss nach der differentialdiagnostischen Abklärung der Androgenisierungsercheinungen eine gründliche gynäkologische Untersuchung (einschließlich einer Brustuntersuchung und eines zytologischen Zervixabstrichs) durchgeführt werden. In der Geschlechtsreife ist eine Schwangerschaft auszuschließen, da die Gefahr der Feminisierung männlicher Feten besteht.“

Anmerkung der Autoren: Beim Auftreten einer ungewollten Schwangerschaft besteht nach Information der Firma Bayer (Abteilung für Toxikologie) kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch [50].

Dauer der Anwendung

Diane®-35 (Fachinformation, Stand 08/2013): „Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens 3 Monate. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht. Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Androgenisierungserscheinungen und dessen Therapieerfolg. Akne und Seborrhoe erfordern in der Regel eine kürzere Behandlung als Hirsutismus. Es wird empfohlen, dass die Behandlung 3–4 Zyklen nach dem vollständigen Abklingen der Symptome beendet wird. Lässt sich bei schwerer Akne oder Seborrhoe mit mindestens 6-monatiger oder Hirsutismus mit wenigstens 12-monatiger Therapie kein oder kein ausreichender Erfolg erzielen, ist die kombinierte Anwendung von Diane®-35 und Androcur®-10-mg- oder Androcur®-50-mg-Tabletten zu erwägen bzw. der Behandlungsansatz erneut zu überdenken. Sobald die Androgenisierungserscheinungen abgeklungen sind, jedoch weiter der Wunsch nach Konzeptionsschutz besteht, ist evtl. auf ein niedrig dosiertes orales Kontrazeptivum umzustellen.“

Anmerkung der Autoren: Als Umstellung eignet sich ein Präparat, das eine Zulassung für Kontrazeption und Akne hat, z. B. ein Kombinationspräparat mit Dienogest. Generell wird von einer Pillenpause abgeraten, da nach einer Pillenpause von mind. 4 Wochen das Risiko für venöse Thromboembolien genauso hoch ist wie beim Neubeginn. Insgesamt ist zu beachten, dass bei den Präparaten, die als Gestagen Cyproteronacetat enthalten, ein erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zu anderen Gestagenen gefunden wurde. Die Patientin ist bei allen Ethinylestradiol-haltigen Kontrazeptiva auf die Risiken und Frühsymptome von VTE hinzuweisen.

Androcur® 10 mg (Fachinformation, Stand 10/2011): „Die Behandlungsdauer richtet sich nach Art, Schweregrad und individueller Ansprechbarkeit der Androgenisierungserscheinungen. Akne spricht in der Regel schneller auf die Therapie an als Hirsutismus oder Alopezie. Lässt sich bei schwerer Akne mit mindestens 6-monatiger oder Alopezie und Hirsutismus mit wenigstens 12-monatiger Therapie kein bzw. kein ausreichender Erfolg erzielen, so kann eine Er-

höhung der Dosis von Cyproteronacetat in Kombination mit einem Estrogen bzw. einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination in Erwägung gezogen werden.“

Anmerkung der Autoren: Alternativ können kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva mit antiandrogen wirksamen Gestagenen, z. B. Dienogest/EE, Valette®, Maxim® und Generika eingesetzt werden). Wenn ein ausreichender Therapieerfolg erreicht ist, kann die Behandlung mit einer niedrig dosierten Cyproteronacetat-Estrogen-Kombination oder einem antiandrogenen Sexualsteroide fortgeführt werden.“

Androcur® 50 mg (Fachinformation, Stand 6/2011): „Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Androgenisierungserscheinungen und dem Therapieerfolg. Im Allgemeinen ist bis zum Erreichen eines Therapieerfolgs bei Hirsutismus eine Behandlungsdauer von 9–12 Monaten erforderlich. Nach klinischer Besserung kann während der ersten 10 Tage der Kombinationsbehandlung die tägliche Androcur-Dosis auf 1 Tablette (= 50 mg) oder ½ Tablette (= 25 mg) reduziert werden, oder die Kombinationsbehandlung mit Androcur®-10-mg-Tabletten fortgeführt werden. Eventuell genügt auch eine antiandrogen wirksame Gestagen-Estrogen-Kombination allein.“

Therapieerfolg unter CPA-Behandlung bei unterschiedlichen Androgenisierungserscheinungen: Therapieerfolge des niedrig dosierten Kombinationspräparats und des hoch dosierten Therapiechemas zeigt Abbildung 11.

Akne vulgaris: Unter 2 mg CPA/35 µg EE kommt es innerhalb der ersten 3 Monate bereits in 60–70 % der Fälle und innerhalb von 6–12 Monaten in 80–95 % zu einer Besserung des Befundes (siehe auch Akne AWMF S2k-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-017I_S2k_Behandlung_der_Akne_2011-10-Korrektur.pdf)).

Hirsutismus: Eine Besserung bei Hirsutismus tritt in Abhängigkeit von der Therapiedauer ein. Nach einer Behandlungsdauer von 9–12 Monaten wird eine Besserung in 70 % sowohl bei niedrig dosierter CPA-Behandlung (2 mg CPA/

35 µg EE) als auch bei hoch dosierter Therapie (2 mg CPA/35 µg EE in Kombination mit 50–100 mg CPA [Tag 1–10]) erreicht (siehe auch Leitlinie der Endocrine Society [15]).

Alopecia diffusa: Die Alopecia androgenetica spricht ebenfalls mit zunehmender Behandlungsdauer auf die Therapie an. Eine Besserung bei niedrig- und hochdosierter Therapie wird in ca. 50 % der Fälle nach 9–12 Monaten beobachtet. Eine ätiologisch orientierte Zusatztherapie (z. B. Behandlung einer Schilddrüsendysfunktion, Behandlung von Eisen- und Vitamin-B 12-Mangel, evtl. auch Substitution eines Zinkmangels etc.) ist erforderlich. Zusätzlich müssen über einen Dermatologen entzündliche oder autoimmunbedingte Erkrankungen der Kopfhaut ausgeschlossen oder entsprechend behandelt werden (siehe auch Alopezie-S3-Leitlinie [51]; hiernach ist die Behandlung mit Minoxidil die Therapie erster Wahl.

Einzelstudien nach Indikationsgebiet: 35 µg EE/2 mg CPA bei kutaner Androgenisierung und/oder Hyperandrogenämie, auch im Vergleich zu anderen antiandrogenen Substanzen.

Wissenschaftliche Bewertung: Bei der folgenden Zusammenstellung der Einzelstudien zur Behandlung von Androgenisierungserscheinungen sei darauf hingewiesen, dass die Datenlage – je nach untersuchter Substanz – insgesamt nicht sehr gut ist. Randomisierte, placebokontrollierte Studien fehlen großteils. Meist existieren kleine, schlecht kontrollierte Einzelstudien mit unterschiedlich definierten Endpunkten, die zusätzlich noch in verschiedenen Ländern durchgeführt wurden. Die Übertragung der im Ausland erhobenen Ergebnisse mit Substanzen, die in Deutschland als „off-label“ gelten, in die tägliche Praxis in Deutschland sollte mit Vorsicht erfolgen. Da allerdings die Patientinnen danach fragen, ist die Kenntnis der Möglichkeiten und der Datenlage für die tägliche Praxis sehr wichtig.

Akne vulgaris: Die Therapiemöglichkeiten der Akne vulgaris sind vielfältig und werden von dermatologischen Behandlungsmodi, die durchaus erfolgreich sind und kurative Endresultate aufzeigen können, dominiert. Immer ist die S2-Leitlinie der Dermatologen zu berücksichtigen [52]. In allen Fällen wird pri-

mär eine Vorstellung beim Dermatologen vorgeschlagen, um die Möglichkeiten einer nicht-hormonellen Therapie auszuschöpfen. Bei einer Akne vulgaris aus dem Formenkreis der funktionell kutanen Androgenisierung ohne Kontrazeptionswunsch ist der Einsatz von Sexualsteroiden die Therapie der 2. Wahl.

Nach Vorstellung beim Dermatologen ist der Einsatz von u. a. 35 µg EE/2 mg CPA bzw. 30 µg EE/2 mg Dienogest möglich, wenn gleichzeitig Kontrazeptionswunsch besteht, oder bei Patientinnen ohne Kontrazeptionswunsch, sofern eine antiandrogene Zusatztherapie von Seiten der Dermatologie erwünscht ist.

In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass auch die oralen KOK mit sogenannten nicht-antiandrogenen Gestagenen eine gewisse antiandrogene Wirkung entfalten. Die Übersichtsarbeit von Huber und Walch [53] zur Therapie der Akne vulgaris hat gezeigt, dass in mehreren randomisierten, doppelverblindeten, placebokontrollierten Studien eine signifikante Senkung der Akne-Läsionen mit diesen KOK gefunden wurde. Dabei wurden Kombinationen von EE mit Norgestimat, Norethisteronacetat oder Levonorgestrel eingesetzt; die prozentuale Änderung gegenüber der Ausgangssituation lag bei den KOKs zwischen –14,7 bis –32,3 %, vs. –3,5 bis –23 % in der Placebogruppe. Das bedeutet, dass KOK in der Kombination mit Gestagenen, die nicht den antiandrogenen Gestagenen zugeordnet werden, einen signifikanten therapeutischen Effekt ausüben, der allerdings geringer ist als bei KOK mit antiandrogen wirkenden Gestagenen. Zudem wies der Review darauf hin, dass eine Dosierung von 20 µg EE für diese Behandlung von Akne-Läsionen ausreichend ist.

Im Folgenden soll auf die unterschiedlichen Studien eingegangen werden, die sich mit der Frage einer CPA-Therapie bei Akne im Vergleich zu anderen Behandlungsformen beschäftigen.

35 µg EE/2 mg CPA vs. 30 µg EE/3 mg Drospirenon: Eine offene, nicht-kontrollierte, randomisierte Vergleichsstudie mit primär 128 Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Gesichtsakne verglich 35 µg EE/2 mg CPA und 30 µg EE/3 mg Drospirenon [54]. Es fand sich

eine deutliche, aber zwischen den Gruppen nicht unterschiedliche Reduzierung der Akneläsionen in beiden Gruppen (–59 % bzw. –63 % vs. Ausgangsbefund).

30 µg EE/2 mg Dienogest (DNG) oder 35 µg EE/2 mg CPA vs. Placebo: Die Studie von Palombo-Kinne et al. [55] kann als die derzeit umfangreichste, aufwendigste und qualitativ beste Studie zur Frage des Einsatzes von KOK mit antiandrogenen Gestagenen bei kutaner Androgenisierung eingestuft werden: Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppel-verblindete, multinationale Multicenter-Studie mit 1326 Frauen, die an leichter bis mittelschwerer Gesichtsakne litten. Die Behandlung mit 30 µg EE/2 mg DNG oder 35 µg EE/2 mg CPA vs. Placebogruppe führte zu einer Reduzierung der (totalen) Akneläsionen um ca. 55 % in den beiden Verumgruppen und um ca. 40 % in der Placebogruppe; der Unterschied zwischen der Gruppe mit DNG vs. Placebogruppe war signifikant ($p < 0,05$). Der statistische Unterschied zwischen der Gruppe mit CPA vs. Placebogruppe wurde explizit nicht ermittelt, da die Behandlung mit 35 µg EE/2 mg CPA als Goldstandard für die Nicht-Unterlegenheitsanalyse diente. Die Zeitdauer der Behandlung wurde in Untersuchungszyklen und nicht in Monaten angegeben. Anhand dieser Studie ist ein signifikanter Therapieeffekt bei der Akne vulgaris für 30 µg EE/2 mg DNG gesichert und für 35 µg EE/2 mg CPA höchstwahrscheinlich mit einer allgemeinen Verbesserung der Akne um ca. 90 % für die Verumgruppen und ca. 75 % für die Placebogruppe.

Das Ausmaß des prozentualen Therapieeffekts scheint höher als bei jenen Präparaten zu sein, die ein nicht-antiandrogenes Gestagen (s. oben [53]) enthalten. Andererseits hat wohl die Doppelverblindung auch dazu geführt, dass der echte Therapieeffekt in der Verumgruppe insgesamt niedriger erscheint, als allgemein angenommen. Gleichzeitig stellt sich heraus, dass ein auffallend hoher „Heileffekt“ auch in der Placebogruppe nachzuweisen ist, der mehr als $\frac{2}{3}$ des eigentlichen Heilerfolges ausmacht. Die Verbesserung der Symptomatik in der Placebogruppe hängt sicher mit vielfältigen kosmetischen Maßnahmen, welche die Frauen selbst durchführen, zusammen.

Insgesamt wird von dieser Studie methodisch wieder bestätigt, dass alle Untersuchungen, die nicht-randomisiert, nicht-verblindet und nicht-kontrolliert aufgebaut sind (s. folgende!), dem Risiko einer erheblichen systematischen Fehlbewertung (Bias) ausgesetzt sind.

Hirsutismus:

35 µg EE/2 mg CPA vs. Placebo: An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass laut beider entscheidender Meta-Analysen und Reviews zur Hirsutismus-therapie [56, 57] nur eine Studie [58] existiert, die 35 µg EE/2 mg CPA im Vergleich zu Placebo untersucht hat. Aufgrund der geringen Fallzahl und der erheblichen Spannweite des Konfidenzintervalls (OR: 45,00; 95%-CI: 2,01, 1007) und einer nur subjektiven Auswertung kann diese kleine randomisierte Doppelblindstudie nicht zur Beurteilung der Fragestellung hinzugezogen werden. Eine Untersuchung mit ähnlichem Studienaufbau unter Zuhilfenahme objektiver Daten ist nicht vorhanden [56].

35 µg EE/2 mg CPA vs. Spironolacton 100 mg: Eine Behandlung mit 35 µg EE/2 mg CPA erscheint weniger wirksam als Spironolacton 100 mg/Tag. Dies zeigte eine vergleichende nicht-kontrollierte Studie [59]. Gökmen et al. [60] konnten in ihrer offenen, nicht-kontrollierten, nicht-verblindeten Beobachtungsstudie darlegen, dass sowohl die Behandlung mit 35 µg EE/2 mg CPA (Diane®-35) als auch die Therapie mit 100 mg Spironolacton zu einer signifikanten ($p < 0,05$) Senkung der Ferriman-Gallwey-Scores (FGS) führte. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Lunde und Djøseland [59] konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen gefunden werden.

35 µg EE/2 mg CPA vs. Finasterid 5 mg: Die offene, nicht-kontrollierte, nicht-verblindete Beobachtungsstudie von Sahin et al. [61] zeigte, dass es in beiden Gruppen (35 µg EE/2 mg CPA vs. Finasterid 5 mg) zu einer signifikanten Reduzierung des Hirsutismus-Scores nach Ferriman-Gallwey nach 9-monatiger Behandlung ($p < 0,0005$) gekommen war, wobei die prozentuale Reduzierung in der Gruppe mit 35 µg EE/2 mg CPA vs. jener mit Finasterid signifikant ($p < 0,02$) deutlicher ausfiel (vgl. auch weiter unten).

Ethinylestradiol/Chlormadinonacetat: Kombinierte orale Kontrazeptiva mit 2 mg Chlormadinonacetat oder 2 mg Cyproteronacetat plus 30 oder 35 µg Ethinylestradiol führten zu einer Abnahme des Hirsutismus in 36 % der Fälle [62].

Ethinylestradiol/Dienogest oder Drospirenon: Vergleichsstudien zwischen Dienogest und Cyproteronacetat bzw. Drospirenon in Kombination mit EE wurden bisher nicht durchgeführt. Somit ist die Fragestellung offen, ob es zwischen diesen Präparaten Unterschiede in der Effektivität bei der Behandlung des Hirsutismus gibt.

Androgenetische Alopezie: Im Hinblick auf therapeutische Aspekte zur Alopezie hat die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie [51] herausgearbeitet, dass die topische Behandlung mit Minoxidil (Regaine-Frauen) die Therapie der 1. Wahl auf dem „Level of Evidence“ (LoE) 1 darstellt; die Behandlung mit 35 µg EE/2 mg CPA (Diane®-35) wird zwar als deutlich praktikabler gegenüber jener mit Minoxidil eingestuft; es zeigt sich aber, dass die Hormontherapie (mit 35 µg EE/2 mg CPA) – auf dem niedrigen LoE von 3 – nur eine geringe Effektivität bei Hyperandrogenämie aufweist und so gut wie gar nicht wirkt, wenn eine normoandrogenämische Konstellation (z. B. „idiopathischer“ Hirsutismus; funktionell kutane Androgenisierung) [45, 63] diagnostiziert worden ist.

Aus klinischer Erfahrung lässt sich allerdings betonen, dass vor allem jüngere Patientinnen wegen des erheblichen Aufwands, der mit der Anwendung von Minoxidil (Regaine-Frauen) [49] verbunden ist, auch ohne Kontrazeptionswunsch ein Hormonpräparat der topischen Behandlung vorziehen.

Kombination von 35 µg EE/2 mg CPA + nicht-steroidale Antiandrogene

Wissenschaftliche Bewertung

Finasterid: In einer offenen, nicht-kontrollierten, nicht-verblindeten Beobachtungsstudie von Sahin et al. [64] an insgesamt 40 Patientinnen wurde dargelegt, dass die Kombination von 35 µg EE/2 mg CPA + 5 mg Finasterid vs. 35 µg EE/2 mg CPA allein keine Vorteile in der

Senkung des Ferriman-Gallwey-Scores (FGS) erbringt. Eine prospektive randomisierte, einfach-verblindete (nicht-kontrollierte) Studie von Taratagni et al. [65] an 50 Patientinnen mit idiopathischem Hirsutismus konnte jedoch zeigen, dass die Kombination von EE/CPA (Diane®-35, 3 Wochen/Monat) + Finasterid (5 mg/d für 2 Wochen/Monat) den Hirsutismus-Score signifikant gesenkt hat; dieser Effekt zeigte sich sowohl bei idiopathischem Hirsutismus als auch beim sog. Polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS) bereits nach 3 und 6 Monaten ($p < 0,005$ bzw. $p < 0,002$). Erhielten Patientinnen EE/CPA (Diane®-35, 3 Wochen/Monat) allein, trat ein signifikanter, aber etwas schwächerer Effekt ($p < 0,005$) erst nach 6 Monaten ein. Beide Behandlungsarten differierten signifikant ($p < 0,05$) sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten.

Spironolacton: Methodisch einigermaßen abgesicherte Studien, die den Effekt eines Zusatzes von Spironolacton zu 35 µg EE/2 mg CPA vs. 35 µg EE/2 mg CPA allein bei der Hirsutismustherapie untersucht hätten, gibt es nicht (vgl. unten). Wild et al. [66] untersuchten über 9 Monate 451 hirsute Frauen, die randomisiert mit 35 µg EE/0,4 mg Norethisteron oder 30 µg EE/1,5 mg Norethisteronacetat im Falle eines Kontrazeptionswunsches oder mit 200 mg Spironolacton ohne Kontrazeptionswunsch behandelt wurden. Unter den beiden KOKs, nicht jedoch unter Spironolacton, kam es zu einer Erhöhung der Triglyzeride. Unter Spironolacton war der systolische Blutdruck niedriger und die Nüchtern-Insulinwerte höher als unter KOKs. Spironolacton war, gemessen am Ferriman-Gallwey-Score, in der Behandlung von Hirsutismus effektiver.

Flutamid: Ergebnisse einer Meta-Analyse [56] zum Vergleich EE/CPA und Flutamid werden hier nicht dargestellt, da Flutamid aufgrund seiner ausgeprägten Hepatotoxizität für die vorliegenden Indikationen [67, 68] nicht eingesetzt werden sollte.

CPA 10 mg bis 200 mg: mittelhoch bis hoch dosiert: Vergleich der unterschiedlichen Therapieschemata

CPA vs. orales Kontrazeptivum: Sowohl in der Meta-Analyse von Van der Spuy und le Roux [56] als auch in jener von Swiglo et al. [69] fand sich keine

Studie, die CPA (als Monotherapie) mit irgendeinem oralen Kontrazeptivum verglichen hätte; d. h. auch ein Studienvergleich zwischen CPA vs. EE/CPA liegt nicht vor.

50 µg EE + 100-200 mg CPA: Hammerstein et al. [70, 71] waren die ersten, die 50 µg EE und 100 mg CPA zur Behandlung der kutanen Androgenisierung eingesetzt haben. In der 5-Zentrum-Studie von 1975 wurden 602 Patientinnen mit diesem sog. „Hammerstein“-Schema behandelt. Die Akne vulgaris reagierte am schnellsten und war bereits nach 3 bzw. 9 Monaten der Behandlung in 68 % bzw. 96 % reduziert; beim Hirsutismus war nach 3 bzw. 9 Monaten eine 23%ige bzw. 69%ige Reduzierung zu erkennen; am ungünstigsten schnitt die Alopecia androgenetica ab, mit 19 % bzw. 45 % nach 3 bzw. 9 Monaten. Diese wissenschaftlichen Erfahrungen bezüglich der 3 Subgruppen der kutanen Androgenisierung haben sich aus klinischer Sicht qualitativ vollkommen, quantitativ nicht ganz so positiv wie beschrieben, bestätigt. Weiterhin ist zu beachten, dass es sich bei den Untersuchungen von Hammerstein um Beobachtungsstudien handelte und die Krankheitsbilder möglicherweise in Bezug auf den Schweregrad heterogen waren.

Bei einer der wenigen Studien zur Therapie des idiopathischen Hirsutismus [72] mit 50 µg EE und 100–200 mg CPA fand sich nach 3 Monaten eine Reduzierung der Haardichte und des Haarschaftdurchmessers. Der Effekt ist also grundsätzlich nicht an eine Hyperandrogenämie gebunden, sondern tritt auch bei Normandrogenämie ein.

35 µg EE/2 mg CPA + 20–100 mg CPA: Die erste randomisierte (nicht-kontrollierte) Doppelblindstudie zu unterschiedlichen CPA-Dosierungen [73] ergab, dass der Hirsutismus-Score durch die Behandlung sowohl mit 35 µg EE/2 mg CPA + 100 mg CPA als auch mit 35 µg EE/2 mg CPA + Placebo signifikant reduziert werden konnte, jedoch zeigt sich in der Gruppe mit dem CPA-Zusatz gegenüber jener mit Placebozusatz eine signifikant stärkere Reduzierung. In einer randomisierten, nicht-kontrollierten, nicht-verblindeten Dosisfindungsstudie stellten Barth et al. [74] jedoch fest, dass 35 µg EE/2 mg CPA hinsichtlich der Verringerung des Hirsutismus am Ende der

Behandlung genauso wirksam ist wie dasselbe Präparat mit dem Zusatz von 20 mg/Tag oder 100 mg/Tag CPA für die ersten 10 Tage des Zyklus. Allerdings zeigt sich der Effekt in den beiden Gruppen mit höherer CPA-Dosierung schon nach 3 Monaten (FGS –3 bis –5 Punkte; $p < 0,01$) und nach 6 Monaten auch mit 35 µg EE/2 mg CPA (alle 3 Gruppen: FGS –6 bis –7 Punkte; –24 bis –26%; $p < 0,0005$); nach 12 Monaten lag die Reduktion des FGS bei –7 bis –11 Punkten (–27 % bis –41 %; $p < 0,01$) und es zeigte sich bei der Messung des Haardurchmessers eine statistisch signifikante mediane Reduktion zwischen –12 % bis –37 % an verschiedenen Messorten ($p < 0,01$); der Dosis-Effekt war nicht signifikant. Die schon o. g. Studie von Gökmen et al. [60] (vergleichende Beobachtungsstudie, nicht-kontrolliert, nicht-verblindet) ergab ein ähnliches Ergebnis wie diese Studie: Der Zusatz von 100 mg CPA zu 35 µg EE/2 mg CPA war unter der diagnostischen Verwendung der FGS nicht effektiver als 35 µg EE/2 mg CPA allein.

10–20 µg EE/12,5 mg – 25 mg CPA vs. Finasterid 5 mg: In einer offenen, nicht-kontrollierten Beobachtungsstudie mit einer 3-phasischen niedrig dosierten EE-Dosierung (10–20 µg) und einem mittelhoch dosierten CPA-Anteil (12,5 mg/Tag für die ersten 10 Tage des Zyklus plus verschiedene Dosierungen von EE) erwies sich dieser Behandlungsmodus bezüglich des FGS als ähnlich wirksam wie Finasterid (5 mg/Tag) [75]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Studie von Fruzetti et al. [76], die in einer nicht-kontrollierten, einfach-verblindeten Beobachtungsstudie mit der Gabe von 20 µg EE/25 mg CPA oder Finasterid 5 mg, über 12 Monate verabreicht, eine Reduzierung der FGS um 58 % ($p < 0,001$) bzw. 45 % ($p < 0,001$) erreichen konnte. Diese Ergebnisse fanden sich in ähnlicher Weise in der randomisierten, offenen, nicht-kontrollierten Studie von Beigi et al. [77], die bei je 20 Patientinnen in der Gruppe mit 20 µg EE/25 mg CPA oder Finasterid (5 mg) eine ähnliche ausgeprägte Reduktion ($p < 0,001$) ohne Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,2$) (51 bzw. 47 %) angaben.

Zusammenfassung: Eine Kombination von 10–20 µg EE mit einer mittelhoch dosierten CPA-Dosis (12,5–25 mg) redu-

ziert den Hirsutismus gleichermaßen wie Finasterid 5 mg. Möglicherweise kann das mittelhoch dosierte CPA den etwas verminderten Effekt einer niedrig dosierten Therapie mit 2 mg CPA ausgleichen (s. unter 35 µg EE/2 mg CPA + Finasterid). Aus diesen und anderen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass Finasterid auf die Behandlung des Hirsutismus etwas stärker einwirkt als 35 µg EE/2 mg CPA.

10–20 µg EE/12,5 mg – 25 mg CPA vs. Flutamid: Ergebnisse der Studie von Venturoli et al. [75] und von Fruzetti et al. [76] zum Flutamid werden hier nicht diskutiert (vgl. oben).

35 µg EE/2 mg CPA + 100 mg CPA vs. 30 µg EE/3 mg Drospirenon + 100 mg CPA vs. 30 µg EE/3 mg Drospirenon + 100 mg Spironolacton: Eine offene, nicht-kontrollierte vergleichende Beobachtungsstudie mit 3 unterschiedlichen Behandlungsgruppen mit 134 Frauen über eine 6-monatige Behandlungsdauer wies eine nahezu identische Reduktion des modifizierten FGS in allen 3 Gruppen (45 %, 49 %, 49 %; $p < 0,01$ vs. Baseline) nach [78]. Diese sehr komplex aufgebaute Studie lässt kaum weitere Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der einzelnen eingesetzten Substanzen zu. Vergleicht man die Reduktionseffekte auf den FGS in Studien, die ein einfaches Behandlungsmodell mit niedrigen CPA-Dosierungen (s. o.) wählten, so ergeben sich weder durch Erhöhung der CPA-Dosierung noch durch Mehrfachkombinationen irgendwelche klar abzuleitenden Vorteile.

Alopecia diffusa: 2 mg CPA/35 µg EE in Kombination mit einer ätiologisch ausgerichteten Behandlung (z. B. Behandlung einer Schilddrüsenfunktionsstörung, Ausgleich eines Eisenmangels, Substitution von Vitamin B12 und anderen Vitamin- und Spurenelementen), Lokaltherapie mit Minoxidil (2–5 %). Bei der Behandlung von Patientinnen mit Alopezie sollte die S3-Leitlinie der Dermatologen berücksichtigt werden [51].

Rezidivrate nach Absetzen der CPA-Therapie: Hierzu ist die Datenlage sehr schlecht. Bei einer Literaturrecherche in PubMed („cyproterone acetate hirsutism recurrence“) findet man von 7 nur 2 relevante Arbeiten: Kokaly und McKenna [79] und Yücelten et al. [80] (s. u.).

Diane®-35 und Generika: Kokaly und McKenna [79] untersuchen die Wirkung von Diane®-35 auf den Behaarungsstatus von 57 hirsuten Frauen (idiopathischer Hirsutismus oder PCO-Syndrom) in einer retrospektiven Studie und fanden bei 90 % eine Besserung. Bei Beendigung der Therapie nach einer mittleren Behandlungsdauer von 2 Jahren zeigte sich bei 80 % der Frauen nach im Mittel 6 Monaten Zeitintervall der Hirsutismus wieder. Bei der Beratung sollte daher auf eine Langzeittherapie von ca. mindestens 3–4 Jahren hingewiesen werden. *Cave:* Siehe Fachinformation mit Hinweis auf eine deutlich kürzere Therapie-dauer bis zum Eintritt des Therapieerfolgs.

Androcur® 10 mg: Hierzu hat das Autorenteam in der Literatur keine Arbeiten gefunden.

Androcur® 50 mg: Hierzu ist die Datenlage sehr schlecht. Bei einer Literaturrecherche in PubMed („cyproterone acetate recurrence“) findet sich nur die Arbeit von Yücelten et al. [80], die in der Türkei bei 81 hirsuten Frauen die Rezidivrate nach Behandlung mit Spironolacton (100 mg/Tag) plus orales hormonales Kontrazeptivum vs. Cyproteronacetat (50 mg/Tag von Tag 1–10) plus orales hormonales Kontrazeptivum oder zweimal tägl. 250 mg Flutamid über 1 Jahr untersuchten. Nach einem Jahr nahm der Hirsutismus in allen 3 Behandlungsgruppen ab, jedoch trat der Hirsutismus 1 Jahr nach Absetzen der Therapie in allen 3 Behandlungsgruppen gleichermaßen erneut auf.

Anmerkungen der Autoren: Bei hochdosierter CPA-Therapie muss die Patientin bei Therapiebeginn u. a. aufgeklärt werden:

- Therapieerfolg bei Hirsutismus erst nach 9–12 Monaten
- Bei Erreichen eines Therapieerfolgs Dosisreduktion

Therapieschema für CPA

Dosisreduktion: erst von 2 × 50 mg/Tag von Tag 1–10, auf 1 × 50 mg/Tag von Tag 1–10 – jeweils über Behandlungsperioden von weiteren 6 Monaten. Bei Erreichen des Therapieerfolgs Dosisreduktion auf 10 mg/Tag von Tag 1–15 danach Umstellung auf Diane®-35 und deren Generika.

Kombinationstherapie mit KOK:

Wichtig, dass in der fertilen Phase immer gleichzeitig ein orales hormonales Kontrazeptivum (Tag 1–Tag 21) gegeben wird.

Hinweis zum Einnahmezeitpunkt:

Die o. g. Medikation sollte immer zum gleichen Zeitpunkt, nach Möglichkeit abends eingenommen werden. Dies ist insbesondere in den Sommermonaten und bei Neigung zu einer Hyperpigmentierung wichtig, ggf. Anwendung einer Sonnenschutzcreme.

Kooperation mit Dermatologen:

Parallel kommt zur o.g. Therapie und zur kurativen Therapie die Vorstellung bei einem Dermatologen zu einer Lasertherapie in Betracht (vgl. Rabe et al. 2012 [2]).

Lokaltherapie: Bei vermehrter und kosmetisch störender Gesichtsbehaarung kann parallel zum Therapiebeginn oder nach Dosisreduktion eine Eflornithin-Creme mit lokaler reversibler Wirkung (Vaniqa®) angewandt werden. Die Zulassung besteht nur zur Behandlung der vermehrten Gesichtsbehaarung.

Nebenwirkungen

Hierzu ist die Datenlage – bis auf die Zulassungsstudien – schlecht. Bei einer Literaturrecherche in PubMed („cyproterone acetate longterm side effects“) finden sich 5 Arbeiten, die sich alle auf Nebenwirkungen beim Mann beziehen. Auch durch Hinzufügen von „female“ zur Literaturrecherche findet sich keine geeignete Arbeit, die etwas zu Nebenwirkungen bei der Langzeiteinnahme aussagen könnte. Die Ursache für die schlechte Datenlage könnte auch dadurch zu erklären sein, dass CPA in den USA nicht zugelassen ist.

Cea-Soriano et al. [81] untersuchten in einer Kohortenstudie die Meningeomhäufigkeit unter verschiedenen Hormontherapien und verglichen die 745 Fälle mit 10.000 Kontrollen. Unter KOK, HRT oder niedrigdosierter CPA-Therapie wurde keine Risikoerhöhung gefunden – nur bei hoch dosierter CPA-Behandlung fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko (OR: 6,30; CI: 1,37–28,94) im Vergleich zu Kontrollen ohne Hormoneinnahme – allerdings nahmen nur 3 Patientinnen diese Medikamente ein.

Tabelle 4: Vergleich der Nebenwirkungen einer niedrigdosierten Cyproteronacetat/Ethinylestradiol-Therapie mit einer hochdosierten Cyproteronacetat/Ethinylestradiol-Therapie. Mod. nach [83]. © Thomas Rabe

	CPA/E2 niedrigdosiert (%)	CPA/E2 hochdosiert (%)
Objektive Beschwerden		
– Durchbruchblutungen	3	4
– Schmierblutungen	8	4
– Gewichtszunahme > 2 kg	5	8
Subjektive Beschwerden		
– Müdigkeit	13	42
– Leistungsminderung	3	15
– Kopfschmerzen/Migräne	10	7
– Mastodynie	18	5
– Libidoverminderung	9	16
– Depressionen	2	5

In den 1990er-Jahren wurde der Zusammenhang zwischen CPA und dem Auftreten von Lebertumoren bzw. der Aduktbildung in den Leberzellen intensiv untersucht. Die Lebertoxizität ist dosisabhängig und spielt bei Diane®-35 keine Rolle [82].

Diane®-35 (Fachinformation, Stand 09/2010): „Mit einer Häufigkeit von > 1 % werden Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Brustspannen und Zwischenblutungen angegeben. Für alle Frauen, die Diane®-35 anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien (z. B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt). Dieses Risiko kann durch zusätzliche Faktoren (Rauchen, Hypertonie, Störung der Blutgerinnung oder des Fettstoffwechsels, erhebliches Übergewicht, Varizen, vorausgegangene Phlebitiden und Thrombosen) weiter erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Lebertumoren, Zervix- und Mammakarzinom siehe Fachinformation.“

Androcur® 10 mg (Fachinformation, Stand 10/2011): „Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Patientinnen, die Androcur® 10 mg einnahmen, sind Zwischenblutungen, Gewichtszunahme und depressive Verstimmungen. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen betrafen gutartige und bösartige Lebertumore, die zu intraabdominalen Blutungen führen können.“

In Tabelle 4 sind Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit Androcur® 10 mg berichtet wurden. Sie basieren auf Post-Marketing-Daten und den gesammelten Erfahrungen mit Androcur®. Eine Häufigkeit kann nicht abgeschätzt werden. Im Zusammenhang mit längerer Anwendung (Jahre) von Cyproteronacetat in Dosierungen von 25 mg/Tag und mehr ist über das Auftreten (multipler) Meningeome berichtet worden. Im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die Cyproteronacetat als Wirkstoff enthalten, wurde häufig über Magenbeschwerden und Übelkeit berichtet. Wegen der gleichzeitigen Gabe eines geeigneten Estrogens oder einer geeigneten Gestagen-Estrogen-Kombination (orales Kontrazeptivum, „Pille“) sind zusätzlich die Angaben im Kapitel „Nebenwirkungen“ der entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen zu beachten.

Hirnhaut: Im Zusammenhang mit längerer Anwendung (Jahre) von Cyproteronacetat in Dosierungen von 25 mg/Tag und mehr ist über das Auftreten (multipler) Meningeome berichtet worden.

Kohlenhydratstoffwechsel: Bei Diabetikern sind unter Androcur®-Gabe Blutzuckeranstiege beobachtet worden. Es ist ratsam, bei Frauen mit Diabetes mellitus den Kohlenhydratstoffwechsel besonders sorgfältig zu überwachen, da sich während der Behandlung mit Androcur® die erforderliche Dosis für orale Antidiabetika oder Insulin verändern kann.

Androcur® 50 mg (Fachinformation, Stand 06/2011): „Die am häufigsten

berichteten Nebenwirkungen von Patientinnen, die Androcur® 50 mg einnehmen, sind Zwischenblutungen, Gewichtszunahme und depressive Verstimmungen. Im Zusammenhang mit Arzneimitteln, die Cyproteronacetat als Wirkstoff enthalten, wurde häufig vorwiegend von Frauen über Magenbeschwerden, Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit berichtet. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen betrafen hepatotoxische Reaktionen, gutartige und bösartige Lebertumore, die zu intraabdominalen Blutungen führen können, sowie thromboembolische Ereignisse. Es wurde über direkte lebertoxische Reaktionen wie Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen bei Patienten berichtet, die mit Androcur® behandelt wurden. Bei Dosierungen von 100 mg/Tag und mehr wurden auch Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet. In den meisten berichteten Fällen mit tödlichem Ausgang handelte es sich um Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Die Toxizität ist dosisabhängig und entwickelt sich in der Regel mehrere Monate nach Behandlungsbeginn. Vor Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung, sowie beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die eine Lebertoxizität vermuten lassen, sollte die Leberfunktion überprüft werden. Bestätigt sich der Verdacht auf Lebertoxizität, sollte Androcur® abgesetzt werden.“

Infolge der Anwendung von Androcur® 50 mg wurden gutartige und bösartige Lebertumore beobachtet (bei Männern in sehr seltenen Fällen), die zu lebensgefährlichen Blutungen in die Bauchhöhle führen können. Wenn schwere Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Meningeome: Im Zusammenhang mit längerer Anwendung (Jahre) von Cyproteronacetat in Dosierungen von 25 mg/Tag und mehr ist über das Auftreten (multipler) Meningeome berichtet worden.

Höher dosierte Kombinationstherapie

Die objektiven und subjektiven unerwünschten Wirkungen bei Cyproteronacetat/Ethinylestradiol sind dosisabhängig [83].

Climen® (Anmerkung: „off-label“ zur Behandlung von Androgenisierungserscheinungen in der Postmenopause):

Nebenwirkungen und Kontraindikationen: Es gelten die Nebenwirkungen und Kontraindikationen wie bei den Präparaten der Hormon(ersatz)therapie. Auf eventuelle Besonderheiten bezüglich der antiandrogenen Komponente geht die Rote Liste nicht ein.

Anmerkungen der Autoren: Das Nebenwirkungsprofil der höher und hoch dosierten CPA-Dauertherapie (> 2 mg CPA oral/Tag) ist umfangreich (s. Rote Liste 2013). Neben depressiven Stimmungsstörungen ist besonders auf hepatotoxische Effekte zu achten. Sogar über maligne Lebertumore, die zu schweren intrahepatischen Einblutungen führen können, ist berichtet worden (Rote Liste 2013). Bei jahrelanger hoch dosierter Behandlung mit CPA (100 mg/Tag) ist das Auftreten multipler Meningeome [64, 84] beobachtet worden, deren Größe nach Absetzen der Medikation rasch rückläufig war.

Auf das Auftreten von Meningeomen bei einer Dosierung von 25 mg/Tag wird auch in der Roten Liste 2013 als „Warnhinweis“ hingewiesen. Wegen des Nebenwirkungsprofils sollte vor und unter einer solchen hoch dosierten Langzeitmedikation eine umfassende allgemeinärztliche Kontrolle erfolgen.

Embryotoxikologie: Die höher und hoch dosierte CPA-Therapie ist in der Roten Liste bei der Rubrik „Schwangerschaft“ mit „Kontraindikation“ auf dem Chiffre-Level „Gr 10“ versehen, also mit einer höchstrangigen Kontraindikation.

Wird also eine Frau in der reproduktiven Phase in dieser Weise therapiert, ist sichere Kontrazeption absolute Voraussetzung (siehe auch Fachinformationen bzw. Information z. B. über www.embryotox.de).

Wie bei allen Antiandrogenen besteht bei Anwendung in der Schwangerschaft [85] das Risiko einer Feminisierung des männlichen Föten (fetaler männlicher Pseudohermaphroditismus) aufgrund der deutlichen Empfindlichkeit der fetalen Genitalien gegenüber den synthetischen Sexualhormonen, die von der Mutter [86] aufgenommen werden. Deswegen

sollte eine Patientin bei unsicherer Kontrazeption, z. B. im klimakterischen Übergang, auf dieses Risiko aufmerksam gemacht werden und – entsprechend des Hinweises in der Roten Liste – das Präparat bei Einsetzen einer Schwangerschaft sofort abgesetzt werden. Allerdings ist das Risiko für ein solches teratogenes Ereignis angesichts der relativ niedrigen Dosierung des CPA im Climen als gering einzuschätzen (vgl. aber auch unter 3.3.2. Nebenwirkungen; s. auch Fachinformationen bzw. Information z. B. über www.embryotox.de).

Zusätzlich muss die aktuelle Diskussion um den relativen Anstieg des Risikos einer venösen Thromboembolie unter oralen Kontrazeptiva in der Kombination mit CPA versus solchen mit Levonorgestrel [47, 48, 87] beachtet werden. Ob dieses Risiko auch bei der Kombination mit natürlichen Estrogenen und anderen antiandrogenen Gestagenen gilt, ist unklar.

Weltweite Vermarktung von Diane®-35: Insgesamt sind Diane®-35 und deren Generika seit mehr als 36 Jahren in über 135 Ländern zugelassen und werden in mindestens 116 Ländern verkauft. In den USA besteht keine Zulassung für Diane®-35. Der Umfang der zugelassenen Indikationen ist in Abhängigkeit von der Zulassungsentscheidung der jeweiligen nationalen Arzneimittelbehörde in den verschiedenen Ländern unterschiedlich. Entsprechend können sich die Packungsbeilagen für Diane®-35 in den einzelnen Ländern unterscheiden.

VTE-Risiko von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol in Frankreich und Deutschland

Frankreich: Die französische Arzneimittelbehörde (ANSM) hat am 30. Januar 2013 bei der EMA nach „Article 107i procedure“ ein Verfahren zur Aussetzung der Marktzulassung von Diane®-35 und dessen Generika in Frankreich in die Wege geleitet. Der Antrag beruht auf Spontanmeldungen.

In der nationalen Pharmakovigilanz-Datenbank (BNPV) in Frankreich wurden seit 1987 (Datum der Zulassung von Diane®-35 in Frankreich) insgesamt 113 Fälle mit venösen thromboembolischen Ereignissen unter Diane®-35 und Generi-

ka registriert. Von diesen 113 Fällen waren 110 venöse thrombotische und 3 gemischt arteriovenöse thrombotische Ereignisse:

- 65 Fälle (63,6 %): Lungenembolien mit oder ohne tiefe Venenthrombosen
- 38 Fälle (26,2 %): Tiefe Venenthrombosen
- 10 Fälle (10,2 %): Oberflächliche Thrombosen (Thrombophlebitiden) oder fehlende weitere Angaben

Insgesamt traten 4 Todesfälle bei jungen Frauen auf: 3 durch Lungenembolie (Alter < 30 Jahre) und einer durch eine zerebrale Thrombose (Alter: 42 Jahre). Die Mehrheit der berichteten Nebenwirkungen waren Lungenembolien mit oder ohne tiefe Venenthrombosen (65 Fälle von 113), Nebenwirkungen also, die in der Fachinformation des Arzneimittels mit aufgelistet sind.

Alter: 25 Frauen ≤ 18 Jahre (22,1%) waren betroffen.

Indikation: Die Mehrheit der Verschreibungen erfolgte bei den Fällen, bei denen die Indikation zur Verordnung der Medikation bekannt war (40 Fälle von 113), zur Kontrazeption (als „Off-label“-Use) (24 Fälle – 60 %).

Einnahmedauer: Die Zeit des Auftretens des Ereignisses nach Einnahmebeginn ist in 72 der 113 Fälle bekannt. In 67 % der Fälle (n = 47) war die Einnahmedauer gleich bzw. kürzer als ein Jahr. Die durchschnittliche Expositionszeit betrug 749 Tage und der Median lag bei 244 Tagen (10. – 5856. Tag).

Risikofaktoren: Bei 59 der 113 Fälle (52,2 %) lagen Angaben im Hinblick auf Risikofaktoren für venöse thromboembolische Erkrankungen vor. Von diesen waren bei 40 Frauen (35,4 % der Fälle) klinische Risikofaktoren vor dem Auftreten thromboembolischer Ereignisse bekannt, was darauf hindeutet, dass diese Ereignisse potentiell vermeidbar gewesen wären.

Zuordnung zu Arztgruppen: In Frankreich wurde Diane®-35 von den Dermatologen in 95,5 % zur Aknebehandlung und überhaupt nicht zur Kontrazeption verordnet. Die Gynäkologen setzen es in 75 % der Fälle zur Kontrazeption und nur in 7 % zur Aknebehandlung ein, während die Allgemeinmediziner es in

54 % zur Kontrazeption und in 40 % zur Aknebehandlung verschrieben ([http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Diane-35-et-ses-generiques/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-Diane-35-en-France/\(offset\)/0#](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Diane-35-et-ses-generiques/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-Diane-35-en-France/(offset)/0#)).

Nach Angaben der französischen Arzneimittelbehörde (ANSM) wurden pro Jahr 315.000 Frauen mit Diane®-35 und deren Generika behandelt.

Deutschland: „Dem BfArM liegen insgesamt 211 Verdachtsmeldungen seit 1978 und hierbei Daten über 2 Todesfälle in Verbindung mit venösen thromboembolischen Ereignissen unter Diane®-35 vor, bei denen die Kausalität plausibel ist. In weiteren 11 Fällen ist die Kausalität anhand der Angaben möglich, 3 weitere Fälle sind aufgrund unvollständiger Angaben nicht klassifizierbar. Dreizehn dieser insgesamt 16 Todesfälle stammen aus dem Zeitraum 1989–2001, die anderen 3 aus 2004, 2009 und 2011.“ (Schreiben des BfArMs vom 5.2.2013 an die Redaktion des Arzneimitteltelegramms.)

Der Marktanteil von Diane®-35 und deren Generika betrug 2011 anhand der Verordnung der gesetzlichen Krankenkassen, unter der Annahme, dass das Präparat jeweils ein Jahr lang angewendet wurde, 280.153 Frauenjahre (gekauft Anzahl an Blistern 3.642.000). Hinzu kommt ein erheblicher Anteil an Verordnungen über Privatrezepte, z. T. auch bei „Off-label“-Anwendung.

Diane®-35 (und deren Generika) dürfen nach der Fachinformation nur für die hierzu zugelassenen Indikationen eingesetzt werden:

– Akne, ausgeprägte Formen, wenn diese mit Entzündungen oder Knotenbildungen einhergehen (Acne papulopustulosa, Acne nodulocystica) oder die Gefahr einer Narbenbildung besteht und somit eine lokale Behandlung allein keinen Erfolg verspricht. Die Hormonbehandlung soll gegenüber einer systemischen Antibiotikatherapie abgewogen werden.

– Leichtere Formen von Hirsutismus.

Am 17.5.2013 hat die EMA (= European Medicines Agency, London/UK) festgestellt, dass bei einer Risikobewertung

von Diane®-35 zur Aknetherapie der Nutzen überwiegt (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_001790.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1). Allerdings ist der Rote Hand-Brief des BfArMs zu Diane®-35 vom 12.6.2013 zu beachten (http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2013/rhb-diane35.pdf?blob=publicationFile).

Zusammenfassung aus dem Rote-Hand-Brief (auszugsweise): Die Empfehlungen des PRAC (= Pharmakovigilanz-Ausschuss für Risikobewertung) der EMA (Europäischen Arzneimittelagentur) umfassen Folgendes:

– „Cyproteronacetat/Ethinylestradiol enthaltende Arzneimittel sind bei Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung der mittelschweren bis schweren androgenempfindlichen Akne (mit oder ohne Seborrhoe) und/oder Hirsutismus indiziert.

– Zur Behandlung der Akne sollten Cyproteronacetat/Ethinylestradiol enthaltende Arzneimittel nur dann verwendet werden, wenn eine topische Therapie oder eine systemische Antibiotikabehandlung versagt haben.

– Da Cyproteronacetat/Ethinylestradiol enthaltende Arzneimittel auch wie hormonelle Kontrazeptiva wirken, dürfen diese nicht in Kombination mit anderen hormonellen Kontrazeptiva angewendet werden, da hierfür keine Zulassung beantragt wurde.

– Um das Bewusstsein für das Risiko und die Risikofaktoren von Thromboembolien in Verbindung mit der Einnahme von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol enthaltenden Arzneimitteln (z. B. höheres Alter, Rauchen, Bewegungsmangel) zu schärfen, wurden die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich dieses Risikos verschärft.“

Der PRAC kommt zu dem Schluss, dass Frauen, die diese Arzneimittel einnehmen, ein erhöhtes Risiko für VTE und ATE haben. Das zusätzliche VTE-Risiko ist im ersten Jahr der Einnahme von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol enthaltenden Arzneimitteln am höchsten, oder sofern eine Frau nach einem mindestens einmonatigen pillenfreien Zeitraum erneut ein solches Arzneimittel einnimmt oder darauf umsteigt.

Anmerkung der Autoren: Trifft bezüglich der Umstellung nur zu, wenn die Patientin vorher kein anderes orales hormonales Kontrazeptivum eingenommen hat.

Es gibt Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien, wonach die VTE-Inzidenz bei Anwenderinnen von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol enthaltenden Arzneimitteln 1,5–2× höher ist als bei Frauen, die Levonorgestrel-haltige kombinierte orale Kontrazeptiva (KOKs) einnehmen und möglicherweise dem Risiko bei Desogestrel-, Gestoden- oder Drospirenon-haltigen KOK vergleichbar ist.

Behandelnde Ärzte und medizinische Fachkräfte sowie Frauen, die Cyproteronacetat/Ethinylestradiol enthaltende Arzneimittel einnehmen, müssen das VTE-Risiko kennen, damit Komplikationen und tödliche Ausgänge möglichst vermieden werden können und eine rechtzeitige und korrekte Diagnosestellung von VTEs erleichtert wird. Daher wird den verschreibenden Ärzten und den Anwenderinnen Informationsmaterial zur Verfügung gestellt werden.

Nähere Einzelheiten finden Sie in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformationen (SmPCs), die aktualisiert werden, sobald die endgültig von der Europäischen Kommission verpflichtend beschlossenen Änderungen veröffentlicht werden (siehe auch Abschnitt „Informationen zum weiteren Fortgang“).

Die Fachinformation von Diane®-35 wurde zuletzt 08/2013 aktualisiert (weitere Aktualisierung evtl. auf Antwort des PRAC). Evtl. Änderungen der entsprechenden Abschnitte der anderen Produktinformation, die überarbeitet wurden (mit markierten Änderungen) finden Sie bereits vorab auf den Webseiten der BfArM und werden dann auf die Homepages der pharmazeutischen Unternehmen übernommen.

2.2.1.4. Behandlung mit Cyproteronacetat bei Androgenisierungserscheinungen in der Postmenopause

2 mg Estradiolvalerat/2 mg CPA

Climen®:

Anwendungsgebiete/Indikationen (entsprechend Rote Liste 2012):

- Kutane Androgenisierung (leicht bis mittelschwer). Diese Indikation ist nur dann gegeben, wenn neben einer kutanen Androgenisierung noch typische klimakterische Beschwerden (s. oben: Anw.: Rote Liste!) bestehen (S3-Leitlinie der DGGG 2007). Dieses Indikationsjunktum ist zu fordern, da es bezüglich der Therapie einer kutanen Androgenisierung weltweit keine qualitativ ausreichende Studie (z. B. die von Jasonni et al. [88]) gibt, die natürliche Estrogene in Kombination mit CPA (oder einem anderen steroidalen Antiandrogen) vs. Placebo untersucht hätte [89].
- Möglichst Normoandrogenämie, d. h. im Rahmen einer funktionell kutanen Androgenisierung (FCA) [45].
- Derzeit gibt es keine Studie, welche die Frage einer Behandlung mit 2 mg Estradiolvalerat (E2V)/2 mg CPA bei einer (ovariellen) Hyperandrogenämie untersucht hätte. Bei der Gabe von 1 mg CPA über 10 Tage pro Zyklus ist die Wirkung allerdings auch fraglich.
- Kein Kontrazeptionswunsch
- Da es sich bei Climen® um eine Substanzzusammensetzung mit zyklischem Behandlungsmuster handelt, muss eine postmenopausale Patientin auf das Eintreten einer Abbruchblutung hingewiesen werden oder es sollte ihr alternativ die Einnahme eines monophasischen Präparats wie z. B. Lafamme (s. unter Dienogest) vorge schlagen werden.

2.2.1.5. Topische Anwendung von Cyproteronacetat bei Androgenisierungserscheinungen

Eine topische Anwendung von CPA in unterschiedlichen Formulierungen wurde immer wieder versucht, um systemische Nebenwirkungen zu vermeiden. Bei den unterschiedlichen Formulierungen spielt die transdermale Aufnahme von CPA und die Stabilität von CPA in z.B. hydrophilen Cremes eine wichtige Rolle [90]. CPA wird in der Haut nicht metabolisiert und hat keinen Einfluss auf den Zellzyklus der Hautzellen [91].

- Es besteht die Möglichkeit, alkoholische Grundlagen, halbfeste Zubereitungen als CPA-Carbomergel (1 %), CPA-Kopfhautemulsion (1 %) und CPA-Nanoemulsion (1 %) zur topischen CPA-Anwendung zu verwenden [90].

- Cyproteronacetat kann bei Akne als topische Applikation in Form einer Creme eingesetzt werden (<http://www.drhuber.at/hormonkosmetik/haut/akne.html>; [92]).
- Die topische Anwendung von Cyproteronacetat ist bisher nicht als grundsätzlich bedenklich erklärt worden, jedoch existieren keine überzeugenden Studien zur topischen Wirksamkeit, da nach transdormaler Anwendung eine systemische Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann [93].

Beispiel für eine CPA-haltige Hautcreme:

Cyproteronacetat	0,5 %
Propylenglycol	10,0 %
Aqua dest.	40,0 %
Basiscreme DAC ad 100,0 %	

(Nachteil: Hohe Kosten und fragliche Wirksamkeit.)

Topische CPA-Applikation
Rp.:/Cyproteronacetat 0,3
ETOH 47,0
m. f. Lotion

Weitere Daten zur Möglichkeit einer topischen Anwendung von CPA finden sich in der Promotionsarbeit von Štecová [91].

Iraji et al. [94] untersuchten die Wirkung einer CPA-Alkohollotion (CAAL) in einer randomisierten Studie an insgesamt 86 weiblichen Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Akne, die in 3 Gruppen eingeteilt wurden: 0,5 % CAAL (n = 30), 1 % CAAL (n = 13) und Placebo (n = 43). Beobachtungszeitraum 45 Tage. Die 1-%-Lösung zeigte hierbei die stärkste Wirksamkeit (2,33× stärker als Placebo). Der Studie nach könnte die CPA-Lotion therapeutisch bei Frauen mit leichter bis mittelschwerer Akne und als adjuvante Therapie bei mittelstarker bis schwerer Acne vulgaris eingesetzt werden.

Da für alle 3 Subgruppen der kutanen Androgenisierung (Acne vulgaris, Hirsutismus, Alopecia androgenetica) wissenschaftlich nachgewiesene topische Wirkprinzipien zur Verfügung stehen, dürfte die topische Applikation von CPA im klinischen Einsatz eine untergeordnete Rolle spielen.

2.2.1.6. Zusammenfassung

Allgemeines:

Cyproteronacetat ist ein Gestagen mit antiandrogener, antigonadotroper, antie-

strogen und glukokortikoider sowie mit fehlender androgener, anaboler oder estrogener Partialwirkung mit relativ langer Halbwertszeit bei oraler Anwendung von 36–39 h bzw. 96 h bei intramuskulärer Anwendung (www.drugs.com). Cyproteronacetat hat keine Zulassung in den USA, daher erfolgt dort der Einsatz von Spironolacton und z. T. Flutamid (beide Präparate sind in Deutschland für die Indikation „Androgenisierungsercheinungen“ nicht zugelassen; vor der Anwendung von Flutamid warnt auch die Endocrine Society).

Obgleich in der Vergangenheit zahlreiche Studien mit CPA-haltigen Kombinationen zu sehr unterschiedlichen Fragestellungen durchgeführt worden sind, sind noch viele Fragen ungeklärt. Nur sehr wenige Studien genügen den qualitativen Ansprüchen, die gegenwärtig gefordert werden.

Auf die allgemein-gynäkologische und endokrine Vordiagnostik ist in diesem Artikel nicht eingegangen worden, diese kann aber an anderer Stelle nachgelesen werden [45, 49, 89].

Vor einer Therapie sollten eine umfassende Patientenaufklärung und eine entsprechende Dokumentation erfolgen.

Präparate:

Monopräparate

– CPA-Monopräparate 10 mg mittel bis hoch dosiert

CPA ist das einzige steroidale Antandrogen, das als Monosubstanz in mittelhohen bis höchsten Dosierungen erhältlich ist und damit einen erwünschten antiandrogenen Effekt verstärken kann.

Die Indikationen für den Zusatz von 10 mg CPA sind mittlere bis schwere Formen der kutanen Androgenisierung.

Als Monosubstanz sollte CPA nur mit 35 µg EE/2 mg CPA bzw. mit antiandrogen-haltigen KOK (z. B. Dienogest®) verabreicht werden, da CPA als Antandrogen, insbesondere in höherer Dosierung, teratogene Eigenschaften aufweisen könnte, obgleich Jenapharm auch bei Schwangerschaften unter Androcur® (50 mg) keinen Schwangerschaftsabbruch aufgrund eines erhöhten genetischen teratogenen Risikos für notwendig hält (im

Zweifelsfall Rücksprache mit Embryotox in Berlin, www.embryotox.de).

Auf die Nebenwirkungen (s. Rote Liste 2013) muss hingewiesen werden. Da kutane Pigmentierungen auftreten können, ist eine stärkere Lichtexposition zu vermeiden, ggf. Sonnencreme anzuwenden bzw. das Präparat abends einzunehmen.

Es gibt keinen ausreichenden Hinweis dafür, dass die Anhebung der CPA-Dosis über eine intensivere antiandrogene Wirkung als 35 µg EE/2 mg CPA verfügt.

– CPA-Monopräparate 50 mg hoch dosiert

Die Indikationen für den Zusatz von 50 mg CPA sind die schweren bis sehr schweren therapierefraktären Formen der kutanen Androgenisierung.

– Siehe auch CPA-Monopräparate 10 mg:

Bei einer Dosierung von > 25 mg CPA/Tag sind in seltenen Fällen schwerwiegende Nebenwirkungen wie z. B. Lebertumoren und multiple Meningeome zu berücksichtigen. Daher ist vor und unter Therapie eine allgemeinärztliche Mitversorgung sinnvoll.

– CPA-Monopräparate 300 mg i. m. sehr hoch dosiert

Die Anwendung von 300 mg CPA i. m. ist nur bei Männern indiziert.

Die Anwendung bei Frauen ist immer „off-label“. Die Indikation für die Applikation von 300 mg CPA i. m. ist nur in seltenen Ausnahmefällen bei schwersten therapierefraktären Formen der kutanen Androgenisierung indiziert und dann in der Geschlechtsreife nur in Kombination mit einem KOK; Anwendung durch Spezialisten auf diesem Gebiet.

– CPA topisch

Cyproteronacetat wird, wie viele Steroide auch, transdermal aufgenommen. Die Wirksamkeit – ob topisch oder systemisch nach transdermaler Applikation – ist wissenschaftlich nicht gesichert. Da für alle 3 Subgruppen der kutanen Androgenisierung (Akne vulgaris, Hirsutismus, Alopecia androgenetica) wissenschaftlich nachgewiesene topische Wirkprinzipien zur Verfügung stehen, dürfte die topische Applikation von CPA im klinischen Einsatz eine untergeordnete Rolle spielen.

Kombinationspräparate

Siehe hierzu aktuelle Fachinformation (Stand: 08/2013) (wird evtl. als Antwort auf PRAC noch aktualisiert) für Diane®-35 und Mitteilung BfArM 2013 für Diane®-35 und deren Generika.

– 35 µg EE/2 mg CPA (niedrig dosiert)

Am 17. 5. 2013 hat die EMA (European Medicines Agency, London/UK) festgestellt, dass bei einer Risikobewertung von Diane®-35 zur Aknetherapie der Nutzen überwiegt (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_001790.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1; Originalstellungnahme http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/05/WC500143490.pdf).

Weiters ist der Rote-Hand-Brief der BfArM zu Diane®-35 (http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2013/rhb-diane35.pdf?__blob=publicationFile) vom 12.6.2013 zu beachten. Weitere Informationen hierzu im Abschnitt zu Diane®-35 und VTE-Risiko.

Anmerkungen zur Therapie mit Antiandrogenen:

– Allgemeine Anmerkungen:

Eine systemisch-hormonelle Therapieform sollte nur zurückhaltend verordnet werden. Dies trifft auch speziell bei der mittelhohen und hoch dosierten Behandlung mit Antiandrogen-haltigen Kombinationsschemata zu.

Ohne Nachweis einer direkten oder indirekten Hyperandrogenämie ist die Diagnose einer funktionell kutanen Androgenisierung [45] zu stellen. Sofern keine Kontrazeption gewünscht ist, ist diese Verordnung nicht nötig. Andererseits ist es immer dann sinnvoll, solche Präparate zu verordnen, wenn im Rahmen einer kutanen Androgenisierung (Acne vulgaris, Hirsutismus, androgene Alopecie) mit Leidensdruck eine ovarielle Hypertestosteronämie supprimiert oder generelle Androgenisierung neutralisiert werden soll.

Parallel kommt zur o.g. Therapie und zur kurativen Therapie die Vorstellung beim Dermatologen zu einer Lasertherapie in Betracht [2].

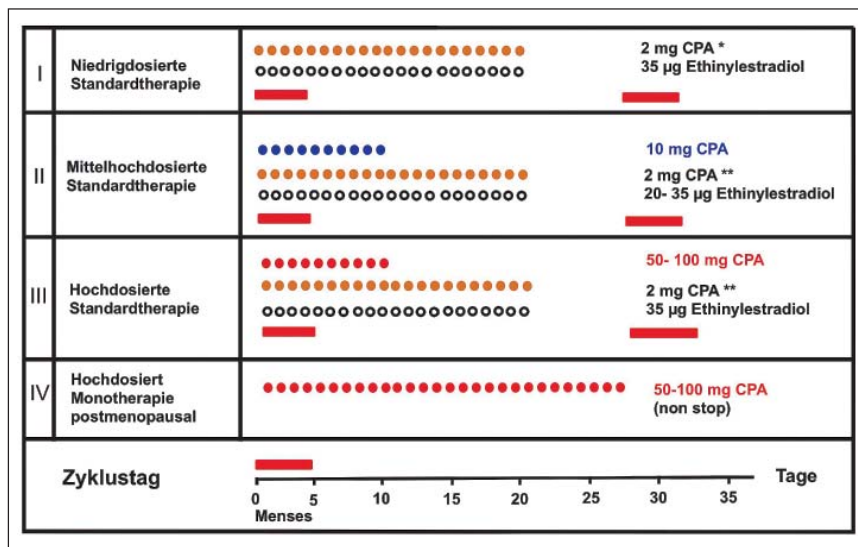


Abbildung 13: Cyproteronacetat: Therapieschemata bei Androgenisierungserscheinungen. © Thomas Rabe

Bei vermehrter und kosmetisch störender Gesichtshaarung kann parallel zu Therapiebeginn oder nach Dosisreduktion auch eine Lokalthherapie mit Vaniqua durchgeführt werden.

– VTE-Risiko:

Jüngere Berichte zum gesteigerten thromboembolischen Risiko von Kombinationspräparaten mit Cyproteronacetat sollten Beachtung finden. Dennoch hat sich die europäische Arzneimittelbehörde EMA am 17.5.2013 in ihrem Statement im Rahmen einer Risiko/Nutzen-Bewertung von Diane®-35 zugunsten von Diane®-35 bei Akne-Patientinnen ausgesprochen (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/05/news_detail_001790.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1). Weiterhin ist der Rote-Hand-Brief des BfArM zu Diane®-35 vom 12.6.2013 zu beachten.

– Teratogenität:

Wegen ihrer Teratogenität ist eine Monotherapie mit nicht-steroidalen Antiandrogenen bei Frauen in der reproduktiven Phase nur dann indiziert, sofern das Eintreten einer Schwangerschaft ausgeschlossen ist (Z. n. Hysterektomie, Z. n. Tubenligatur, Anwendung von KOK u. ä.); ihre besondere Indikation erhalten sie in der Peri- bzw. Postmenopause [49], zumal hierfür der Einsatz von 35 µg EE/2 mg CPA kontraindiziert ist (auf die limitierte Indikationsbreite von 2 mg E₂V (21 Tage)/2 mg CPA (10 Tage) wurde schon oben hingewiesen).

Beurteilung der Therapieschemata nach Krankheitsbildern:

– Aknetherapie:

Bei der Aknetherapie ist die Akne-S2k-Leitlinie zu berücksichtigen [52]. Hierbei wird eine hormonelle Aknetherapie seitens des Gynäkologen nur dann empfohlen, wenn die therapeutischen Optionen der Dermatologie ausgeschöpft sind. Die Aknetherapie wird mit Recht als erste Wahl von den dermatologischen – meist topischen – Behandlungsprinzipien dominiert.

Eine systemisch-hormonelle Therapie kommt eigentlich nur in Frage, wenn die Resultate der dermatologischen Behandlungsmodi ungenügend bleiben, eine direkte oder indirekte Hyperandrogenämie und/oder gleichzeitig Kontrazeptionswunsch besteht. Innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate mit 35 µg EE/2 mg CPA kommt es zunächst im Prästernalbereich, dann fazial und in der Rückenregion zu einer Befundbesserung; der Therapieerfolg liegt nach ca. 6 Monaten bei einer 55%igen Reduktion der Akneläsionen mit einer 90%igen allgemeinen Verbesserung; der Placeboeffekt inklusive nicht-spezifischer Maßnahmen der Patientin macht mehr als 2/3 des Verumeffekts aus.

Wenn auch die Literatur keine zuverlässigen Aussagen bezüglich einer kombinierten Therapie von Estrogenen/Antiandrogenen + Dermatologica (z. B. Benzoylperoxid) zulässt, kann sich diese aus klinischer Sicht individuell positiv aus-

wirken. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die Kombination Dienogest/EE als Valette®, Maxim® und viele der anderen Generika auch eine Zulassung für Aknetherapie und Kontrazeption hat.

– Hirsutismus

– 35 µg EE/2 mg CPA:

Die Wirksamkeit von 35 µg EE/2 mg CPA bei der Behandlung des leichten und mittelschweren Hirsutismus kann als gesichert gelten – auch wenn die Datenlage hierzu nicht sehr gut ist und die Aussagen im Wesentlichen auf den älteren Untersuchungen von Hammerstein beruhen – ihr Behandlungserfolg liegt bei etwa 60 %. Der Therapieerfolg tritt allerdings erst nach 6 bzw. 12 Monaten ein. Es kommt in ca. 25 % bzw. 40 % zu einer Verbesserung (Placeboeffekt nicht einberechnet). Es erfolgt ein relativ rasches Ansprechen an der Rückenregion, gefolgt vom Bereich der Linea alba und der Mammaregion, und mit z. T. unbefriedigendem Ergebnis im Gesichts- und Extremitätenbereich; die Senkung des Behaarungsscores nach Ferriman-Gallwey in den Studien ist daher nicht unbedingt gleich zu setzen mit dem eigentlichen kosmetischen Ergebnis, welches die Patientin erzielen möchte.

Die antiandrogene Wirkung von Kombinationspräparaten von CPA mit EE (2 mg CPA/35 µg EE) ist höher als die von KOK mit nicht-antiandrogenen Gestagenen.

– Hoch dosierte Kombinationstherapie mit 10–100 mg CPA/Tag (Abb. 13):

Bei Therapieversagen einer Behandlung über 12 Monate mit Diane®-35 und deren Generika, oder je nach Schweregrad und Leidensdruck, kommt eine hoch dosierte CPA-Therapie nach dem umgekehrten Hammerstein Schema in Betracht: 50–100 mg CPA/Tag von Tag 1 bis Tag 10 in Kombination mit einem KOK.

Unter der hoch dosierten CPA-Therapie mit 50–100 mg CPA/Tag von Tag 1–10 in Kombination mit Diane®-35 oder deren Generika oder einem KOK kommt es nach 6–12 Monaten in ca. 70 % zu einer Besserung des Hirsutismus. Warum dieser Therapieerfolg auch bei einer Behandlung mit Diane®-35 alleine erreicht wird, kann nicht bewertet werden (Abb. 11).

Eine Aufklärung über die Behandlungsdauer (mindestens 1 Jahr – bei Ansprechen der Behandlung, danach Dosisreduktion) ist bei Behandlungsbeginn er-

forderlich. Hierbei sind die Hinweise zur Anwendungsdauer in der Fachinformation zu berücksichtigen.

Alternative Behandlungsformen:

Sollten Kontraindikationen gegen Sexualsteroiden vorliegen, können im Einzelfall nach entsprechender Aufklärung auch nicht-steroidale Antiandrogene wie Spironolacton oder Finasterid (beides „off-label“) [49] gegeben werden. Obwohl das pharmakologische Wirkungsspektrum der letzteren Substanzen deutlich begrenzter ist, scheint die Behandlungseffektivität zwischen 35 µg EE/2 mg CPA vs. den beiden genannten Substanzen ähnlich zu sein; Finasterid („off-label“) scheint sogar etwas stärker zu wirken als 35 µg EE/2 mg CPA. Auf die begrenzte Datenlage hierzu ist die Patientin hinzuweisen.

Bei der Behandlung des Hirsutismus, insbesondere in der Postmenopause, wäre ebenfalls bei vermehrter Gesichtshaarung zunächst der topische Einsatz von Eflornithin [95] anzuraten, vor allem, wenn eine rein kutane Androgenisierung ohne Hyperandrogenämie (funktionell kutane Androgenisierung) [45, 49] besteht. Hierbei ist zu beachten, dass nach der Fachinformation von Vaniqa® das Präparat nur bei verstärkter Gesichtshaarung zugelassen ist. Bei stärkerer kutaner Androgenisierung, insbesondere bei zusätzlichem Kontrazeptionswunsch, ist die Behandlung mit z. B. 35 µg EE/2 mg CPA als Mittel der 1. Wahl.

Synergistische Effekte sind wahrscheinlich für Finasterid, nicht aber für Spironolacton wirklich belegt, obgleich sich diese klinisch vermuten lassen. Der „Off-label“-Einsatz beider Substanzen in Deutschland hängt von der Art der Androgenisierungserscheinung und deren Ausmaß ab, wobei die größten Erfahrungen für Spironolacton in den USA vorliegen, einem Land, in dem Cyproteronacetat nicht zugelassen ist.

– Alopecia diffusa:

Auch unter topischem Einsatz von Minoxidil ist die Gabe von mittel oder höher dosierten Therapieschemata mit CPA (10–100 mg/Tag) in Kombination mit einer antiandrogenhaltigen Kombinationspille bzw. 35 µg EE/2 mg CPA möglich; die Hormontherapie ist wirksam, wenn eine ovarielle Hyperandro-

genämie besteht; bei Normoandrogenämie (idiopathische Form) (funktionell kutane Androgenisierung) [45] ist kaum mit einem Erfolg zu rechnen [51]. Allerdings wird wegen des praktischen Aufwands, der mit der Applikation von Minoxidil verbunden ist, immer wieder die Behandlung mit antiandrogenen Steroiden der topischen Behandlung vorgezogen. Auf den Stellenwert der Lasertherapie wird an dieser Stelle nicht eingegangen. Der Behandlungserfolg mit 35 µg EE/2 mg CPA kann erst nach ca. 6–9 Monaten bewertet werden, wobei die maximale Erfolgsrate im Sinne einer Verbesserung bei < 40 % (Placeboeffekt nicht einberechnet) liegt.

Abschließende Therapiebewertung:

Im Individualfall ist bei Patientinnen mit Hirsutismus, je nach klinischer Situation, in Ausnahmefällen eine Monotherapie mit CPA möglich. In den meisten Fällen kommt eine niedrig, mittelhoch, und hoch dosierte CPA-Therapie in Betracht. Die Kombination verschiedener Wirkprinzipien, z. B. topische Therapieform, steroidale Antiandrogene, nicht-steroidale Antiandrogene (alle „off-label“), in Zusammenarbeit mit einem Dermatologen, ist sinnvoll. Bei Gabe von Diane®-35 und deren Generika in der Geschlechtsreife („off-label“) sollte kein Kinderwunsch bestehen.

Auf der Basis wissenschaftlicher Studien ist das Maß der Rezidivrate nicht gesichert; sie dürfte bei der Akne am niedrigsten liegen. Beim Hirsutismus und bei der Alopecia androgenetica dürfte der vollständige kurative Effekt gering sein [Geisthövel 2013, persönliche Mitteilung]; meist ist eine niedriger dosierte Erhaltungstherapie erforderlich.

Hormonersatztherapie:

– 2 mg E₂V/1 mg CPA:

Der in der Roten Liste ausgewiesene Anwendungsbereich sind klimakterische Beschwerden. Sinn macht diese Form der Behandlung dann, wenn neben diesen Symptomen noch eine leichte bis mittelschwere kutane Androgenisierung besteht, möglichst bei Normoandrogenämie, d. h. bei einer funktionell kutanen Androgenisierung. Ein Einsatz zur Behandlung von „Androgenisierungserscheinungen“ ist als „Off-label“-Therapie anzusehen.

Weblinks:

- Leitlinie der Endocrine Society (USA): http://www.endo-society.org/guidelines/final/upload/hirsutism_Guideline.pdf
- Geneva Medical Foundation (der WHO): Guidelines “hirsutism”: http://www.gfmer.ch/Guidelines/Hirsutism_adrenal_gland_diseases/Hirsutism_acne_alopecia.htm

2.2.2. Chlormadinonacetat

Substanz: Chlormadinonacetat; Derivat des 17α-Hydroxyprogesterons (Abb. 14).

Kombination mit Ethinylestradiol

Pharmakologie

- Gestagen mit antiandrogener Wirkung
- Weitere Partialwirkungen: antiestrogene Wirkung, keine androgene, anabole oder estrogen Wirkung
- Ovulationshemmdosis: 1,7 mg/Tag
- Transformationsdosis: 25 mg/Zyklus
- Halbwertszeit: 36–39 h
- Varia: keine Zulassung in den USA

Pharmakokinetik (nach Fachinformation Chlormadinon 2 mg Fem Jena-pharm [Stand 07/2013]) (vgl. Abb. 14):

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Chlormadinonacetat rasch absorbiert. Da es keiner First-pass-Metabolisierung unterworfen ist, liegt die Bioverfügbarkeit bei nahezu 100 %. Innerhalb von 1–2 Stunden nach der Einnahme von 0,5 mg Chlormadinonacetat findet man im Serum ein Konzentrationsmaximum von 0,45 ng/ml.

Verteilung

Es wird im Fettgewebe und in verschiedenen Zielorganen gespeichert, so dass es relativ langsam ausgeschieden wird. Chlormadinonacetat hat keine Bindungsaffinität zum sexualhormonbindenden Globulin (SHBG) und zum kortikosteroidbindenden Globulin (CBG) und ist im Serum größtenteils an Albumin gebunden.

Metabolisierung

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich durch Reduktions-, Hydroxyly-

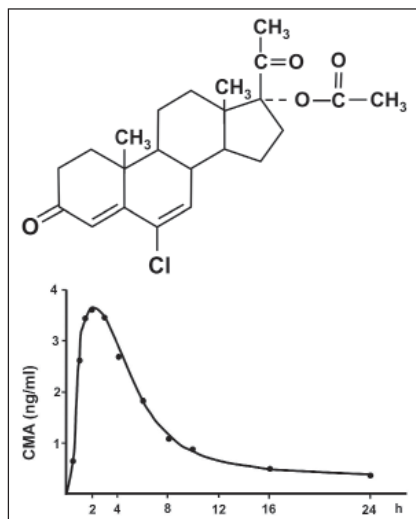


Abbildung 14: Chlormadinonacetat. **Oben:** Strukturformel. **Unten:** Kinetik von CMA nach oraler Einnahme von 100 µg EE und 4 mg CMA: maximaler Serumspiegel von CMA 3,5 ng/ml, erreicht nach 2 Stunden. Mod. nach [Beier HM, Beier-Hellwig K. Chlormadinonacetat – ein progesteronähnliches Gestagen mit antiandrogener Partialwirkung in der oralen Kontrazeption. J Reproductive Med Endokrinol 2004; 1: 308–17].

rungs- und Deacetylierungsreaktionen. Die Metaboliten werden überwiegend als Glucuronsäurekonjugate über die Galle und im Urin ausgeschieden.

Anmerkung zur Halbwertszeit

Während die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ethinylestradiol gut charakterisiert sind [96–100], stammen die pharmakokinetischen Daten über CMA hauptsächlich aus den 1970er-Jahren, als empfindliche und spezifische Assays für CMA noch nicht zur Verfügung standen [101]. Darüber hinaus gab es damals keinen Konsens darüber, wie die pharmakokinetischen Daten zu berechnen und zu bewerten sind.

Eine Studie von Terlinden et al. [102] mit Einfach- und Mehrfachgaben von CMA und EE ergab bei 18 Probandinnen über 6 Monate bei Einfachdosis eine CMA-Halbwertszeit von 25 h und bei Mehrfachdosis eine T_{1/2} von 36–39 h, die deutlich kürzer war als die früheren in der Literatur angenommenen Werte von 80 h. Die Halbwertszeit bei Mehrfachdosis entsprach den Ergebnissen von Chassard et al. [103], während die Halbwertszeit der Einzeldosis kürzer war.

Präparate (siehe Tab. 5)

30 µg EE/2 mg CMA:

- Belara® (Gedeon Richter)
- Balanca® (Gedeon Richter)
- Chariva® (Gedeon Richter)
- Enriqa® (Jenapharm)
- Bellissima® (Rottapharm/Madau)
- Mono Hexal® (Hexal)
- Eufem® (Sandoz)
- Lilia® (Steiner)

u. a.

Anmerkung: Alle Präparate sind in Deutschland zur Kontrazeption zugelassen. Obgleich sie eine gute Wirkung bei Akne haben, liegt nur für das Sequenzpräparat Neo-Eunomin®, aufgrund seiner höheren Ethinylestradiol-Dosis von 50 µg, eine Zulassung zur Aknetherapie vor. Beachte Risikohinweise für VTE-Risiko in Abhängigkeit von der EE-Dosis. Vorzugsweise werden Präparate mit niedriger EE-Dosis empfohlen. Von den o. g. Präparaten ist Enriqa® (Jenapharm) laktosefrei, die anderen Präparate enthalten ca. 60 mg Laktose.

50 µg EE/1-2mg CMA (2-phasisch):

– Neo-Eunomin® (Gedeon Richter)

Dosierung: 1 Tabl. von Tag 1–22

Wirkungsweise:

- orales hormonales Kontrazeptivum
- antiandrogene Wirksamkeit

Behandlungsdauer: nicht festgelegt; je nach Indikation

Anwendungsgebiete (nach Fachinformation 05/2011):

„Neo-Eunomin® ist ein hormonales Empfängnisverhütungsmittel (Ovulationshemmer) für Frauen, bei denen nach mehreren Einnahmezyklen eines Kombinationspräparates mit 35 µg Ethinylestradiol oder weniger noch Zwischenblutungen auftreten, die nicht toleriert werden. Gleichzeitig dient es bei diesen Frauen zur Behandlung von

- Akne,
- schnell fettenden Haaren, oft mit vermehrtem Haarausfall (Seborrhoea oleosa),
- Haarausfall, der durch männliches Hormon bedingt ist (androgenetische Alopezie),
- anomaler Gesichts- und Körperbehaarung (Hirsutismus).“

Therapieerfolg:

Das Zweiphasenpräparat Neo-Eunomin® mit 1–2 mg CMA in Kombination mit 50 µg EE ist zwar für die Indikation Hirsutismus zugelassen, allerdings finden sich in der Literatur nur wenig Daten zur therapeutischen Wirksamkeit.

Die Kombination von 30 µg EE und 2 mg CMA ist nicht zur Behandlung von Patientinnen mit Hirsutismus zugelassen.

Tabelle 5: Chlormadinonacetathaltige Präparate. © Thomas Rabe

Substanz	Pharmakologie (Halbwertszeit) (Stunden)	Präparat (Hersteller)	Formulierung	Dosierung
Chlormadinonacetat	46–54	Chlormadinon 2 mg fem JENAPHARM® Jenapharm	Tabl. à 2 mg	5.–25. ZT 2 mg*
		Neo-Eunomin Gedeon-Richter	Sequenzpräparat 11 Tage: CMA 1 mg/50 µg EE 11 Tage: CMA 2 mg/50 µg EE	1. Tabl. über 21 Tage
		Belara Gedeon-Richter (sowie zahlreiche Generika – siehe unten)*	2 mg CMA/30 µg EE	1. Tabl. über 21 Tage

*) Angiletta, Beatrice, Bellissima, Bellissima 21+7, Bilmon, Bonita AL, Chariva, Chariva, Chloee, Enriqa, Eufem, Lilia, Lisette, Madinette 30, Minette, Mona Hexal, Pink Luna, Solera, Verana-ratiopharm

Nebenwirkungen: siehe Fachinformation.

Kontrollen: wie bei jedem kombinierten oralen hormonalen Kontrazeptivum.

Zulassung:

- orale hormonale Kontrazeption
- Aknetherapie

Klinische Studien:

Hirsutismus

Guido et al. [104] untersuchten den Einfluss von EE/CMA bei 12 Patientinnen mit Hirsutismus und PCO auf die Abnahme des Hirsutismus und auf Veränderungen der Laborparameter (Androgene, Lipide, Kohlenhydrate) über 6 Zyklen – ohne im Abstract die Fallzahl sowie numerische Angaben zur Befundbesserung und Veränderung der Laborparameter zu machen. Die Aussagekraft dieser Studie ist durch den geringen Stichprobenumfang stark eingeschränkt.

Zusammenfassung

Chlormadinonacetat ist ein Gestagen mit antiandrogener und antiestrogener, jedoch ohne androgene, anabole oder estrogene Wirkung mit relativ langer Halbwertszeit von 36–39 h.

Varia: keine Zulassung in den USA

Zulassung für Hirsutismus: nur Neo Eunomin®-Zulassung für „Androgenisierungserscheinungen“: „*Hormonales Empfängnisverhütungsmittel (Ovulationshemmer) für Frauen, bei denen nach mehreren Einnahmezyklen eines Kombinationspräparates mit 0,035 mg oder weniger noch Zwischenblutungen auftreten, die nicht toleriert werden. Gleichzeitig dient es bei diesen Frauen zur Behandlung von – Akne – schnell fettenden Haaren, oft mit vermehrtem Haarausfall (Seborrhoea oleosa) – Haarausfall, der durch männliches Hormon bedingt ist (androgenetische Alopezie) – anomaler Gesichts- und Körperbehaarung (Hirsutismus).*“

Weitgehend „off-label“ eingesetzt zur Behandlung der Akne (Ausnahme: Neo Eunomin®).

Enriqa® (Jenapharm) enthält im Gegensatz zu den anderen CMA-Präparaten keine Laktose.

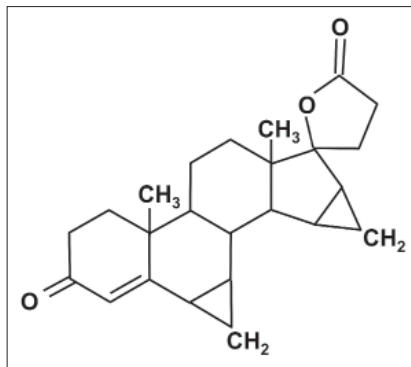


Abbildung 15: Drospirenon. © Thomas Rabe

2.2.3. Drospirenon

Substanz: Derivat von Spirolacton (Abb. 15)

Pharmakologie:

- Gestagen mit antiandrogener Wirkung
- Weitere Partialwirkung: antimineralokortikoide Wirkung
- Ovulationshemmdosis: 2 mg/Tag
- Transformationsdosis: 50 mg/Zyklus
- Halbwertszeit: 40h
- Drospirenon, ein Gestagen, das in mehreren KOK verwendet wird, ist im Vergleich zu Cyproteronacetat ein schwächeres Antiandrogen (ca. 30 % der Wirkung von CPA).

Pharmakokinetik (als Kombination mit Ethinylestradiol) (Yaz/Bayer; gekürzt; Stand 03/2013):

– **Resorption:** Oral angewendetes Drospirenon wird rasch und fast vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme werden nach ca. 1–2 Stunden maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum von etwa 38 ng/ml erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 % und 85 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

– **Verteilung:** Nach oraler Gabe sinken die Drospirenonspiegel im Serum mit einer terminalen Halbwertszeit von 40 Stunden. Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) oder kortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Nur 3–5 % der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Serum liegen als freies Steroid vor.

Metabolismus (gekürzt): Drospirenon wird nach oraler Gabe weitgehend metabolisiert.

Ausscheidung: Die Metaboliten von Drospirenon werden mit dem Stuhl und Urin bei einem Exkretionsverhältnis von ca. 1,2–1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung über Urin und Stuhl beträgt ungefähr 40 Stunden.

„Steady-state“-Bedingungen: Im Verlauf eines Behandlungszyklus werden die maximalen „Steady-state“-Konzentrationen von Drospirenon im Serum von ca. 70 ng/ml nach etwa 8 Behandlungstagen erreicht.

Die Serumdrosipirenonspiegel akkumulierten um einen Faktor von ungefähr 3 als Folge des Verhältnisses von terminaler Halbwertszeit und Dosisintervall.

Bestimmte Gruppen von Anwenderinnen

Auswirkungen einer Niereninsuffizienz (gekürzt):

„Die Behandlung mit Drospirenon wurde auch von Frauen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz gut vertragen“. [...] „Die Drospirenon-Behandlung hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Kaliumkonzentration im Serum.“

Präparate:

- Yasmin®, Yasminelle®, YAZ® (Jenapharm)
- Aida®, Petibelle® (Jenapharm) und einige Generika

Dosierung: 1 Tabl. von Tag 1–21 bzw. 24 + 4

Anwendungsgebiete:

- orale hormonale Kontrazeption
- Aknetherapie (Zulassung von YAZ® und Yasmin® in den USA)

Wirkungsweise:

- orales kombiniertes hormonales Kontrazeptivum
- antiandrogen wirksam
- antimineralokortikoide Wirkung

Behandlungsdauer: nicht festgelegt; je nach Indikation

Antiandrogene Wirkung: Drospirenon hat nur eine sehr schwache antiandrogene Wirkung. Zum Beispiel entspricht 3 mg Drospirenon (die Dosis, die üblicherweise in KOKs verwendet wird) in

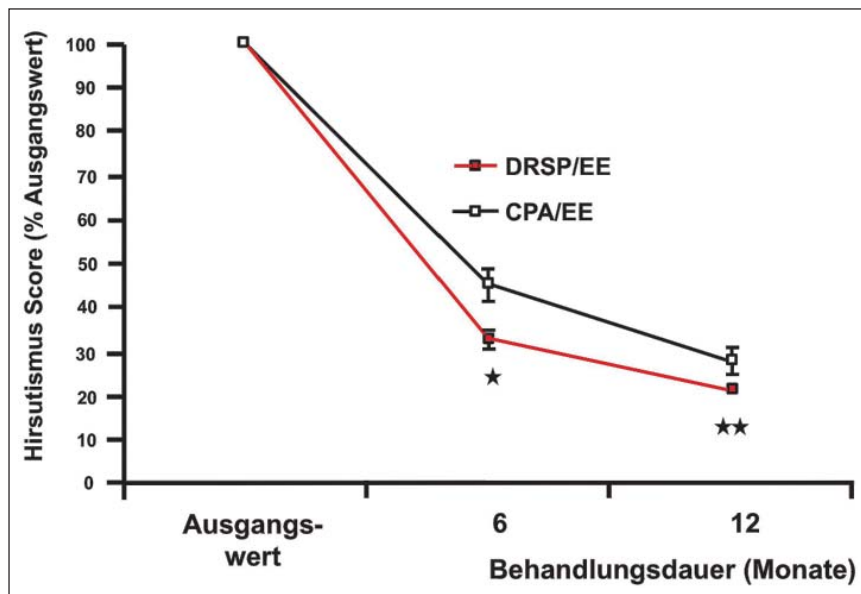


Abbildung 16: Drospirenon-Wirkung bei hirsuten Frauen: Besserung des Hirsutismus unter 3 mg DRSP/30 µg EE über 12 Monate in der Studie von Gregoriou et al. bei 52 hirsuten Patientinnen in Griechenland. Mod. nach [108]. © Thomas Rabe

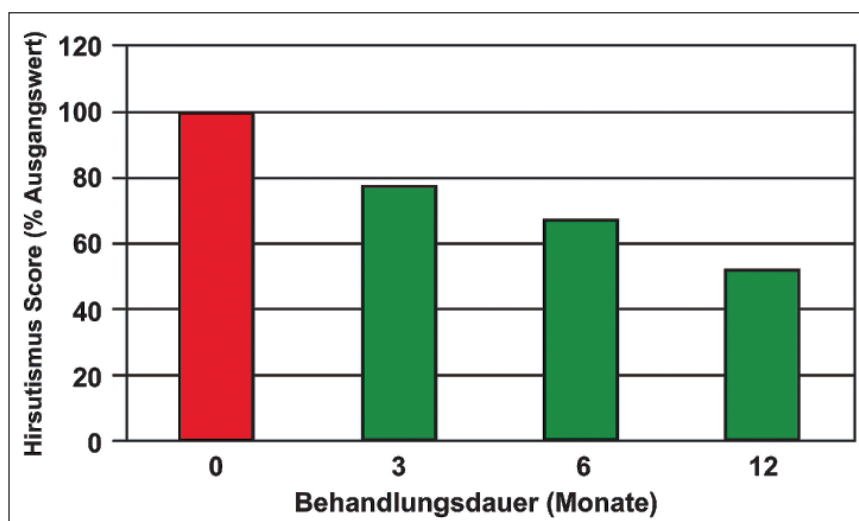


Abbildung 17: Drospirenon-Wirkung bei hirsuten Frauen: Abnahme des FA-Hirsutismus-Score in einer randomisierten Vergleichsstudie mit 3 mg DRSP/30 µg EE versus 2 mg CPA/30 µg EE über 12 Monate. Mod. nach [109]. © Thomas Rabe

etwa 25 mg Spironolacton und 1 mg CPA [105].

Nebenwirkungen (siehe Fachinformation): geringe Gewichtsabnahme (200–500 g) innerhalb der ersten 6 Einnahmemonate, danach wieder Normalisierung. In der EE-Desogestrel-haltigen Kontrollgruppe Gewichtszunahme kontinuierlich von 300 g über 24 Monate [106].

Kontrollen (siehe Fachinformation).

Klinische Studien:

– Guido et al. [107]: In einer kleinen Studie mit nur 15 Patientinnen mit PCOS,

die über 12 Monate mit 3 mg Drospirenon/30 µg EE behandelt wurden, fand sich eine Besserung des Hirsutismus nach 6 Therapiemonaten.

– Gregoriou et al. [108]: Eine randomisierte klinische Studie an 52 jungen Frauen mit mittelschwerem bis schwerem Hirsutismus in Griechenland (18 mit PCOS und 34 mit idiopathischem Hirsutismus), die mit 3 mg Drospirenon (DRSP) mit 30 µg Ethinylestradiol (EE) über 12 Monate behandelt wurden, ergab, dass unter dieser Kombination von EE/DRSP die klinischen Anzeichen des Hirsutismus aufgrund der antiandrogenen und antimineralokortikoiden Wirkung abnahmen (Abb. 16) [108]. Der

FG-Score als Punktwert fiel auf 77 %, 67 % und 52 % nach 3, 6 und 12 Behandlungsmonaten. Es fand sich ein signifikanter Abfall ($p = 0,001$) des Gesamt- und des freien Testosteronspiegels bei gleichzeitigem Anstieg des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG).

– Batukan et al. [109]: In einer prospektiven randomisierten Studie wurde die klinische und biochemische Wirksamkeit von 3 mg DRSP/30 µg EE und 2 mg CPA/35 µg EE an insgesamt 91 Patientinnen mit Hirsutismus über 12 Monate verglichen (DRSP/EE: $n = 48$, CPA/EE: $n = 43$). Basales Gesamt-Serum-Testosteron, freies Testosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteronsulfat und SHBG-Werte sowie Ferriman-Gallwey-Partituren wurden vor und nach der Behandlung bestimmt. Am Ende der Behandlung unterschied sich der klinische Hirsutismus-Score nach Ferriman und Gallwey in beiden Behandlungsgruppen nicht. Zusammenfassend ist in dieser Studie die DRSP/EE-Kombination bei hirsuten Patientinnen mindestens genauso wirksam wie die CPA/EE-Kombination (Abb. 17). Diese 12-Monats-Studie, die ein orales hormonales Kontrazeptivum mit 3 mg Drospirenon/30 µg EE mit einer Kombination von 2 mg CPA/35 µg EE verglich, zeigte eine ähnliche Reduktion im Hirsutismus-Score [109].

Zusammenfassung (n. Lello et al. [110]):

Drospirenon ist im Vergleich zu Cyproteronacetat ein schwächeres Antiandrogen mit antimineralokortikoider Wirkung.

Klinische Vergleichsstudien mit geringen Fallzahlen haben Folgendes ergeben, ohne dass sich diese Ergebnisse in einer Änderung der Anwendungsgebiete bei der Zulassung niedergeschlagen hätten:

- In kleineren offenen bzw. Vergleichsstudien zeigte die Kombination von 3 mg DRSP/30 µg EE bei Hirsutismus die gleiche Wirksamkeit wie CPA 2 mg/35 µg EE.
- Die Kombination von 3 mg Drospirenon mit 30 µg EE (als 21 + 7; bzw. 24 + 4 Schema) wurde in den USA neben der Indikation Kontrazeption auch zur Behandlung der mittelschweren Akne (ab dem 14. Lebensjahr bei Eintritt von Menstruationsblutungen und bei gleichzeitigem Kontrazeptionswunsch) zugelassen. Die Kombination von 3 mg Drospirenon mit 30 µg

EE (als 24 + 4 Schema) wurde in den USA weiterhin zur Behandlung des PMDD („premenstrual dysphoric disorder“) (prämenstruelle Symptome: u. a. Angst, Depressionen, Reizbarkeit, Konzentrationsschwäche, Mangel an Energie, Schlaf- oder Appetitlosigkeit, Brustspannen, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und Gewichtszunahme) zugelassen.

- Bei Patientinnen mit Hirsutismus ist die Wirkung von Drospirenon der von Cyproteronacetat und Spironolacton unterlegen; in der Studie von Batukan et al. [109] wurde im Vergleich von 3 mg DRSP/30 µg Ethinylestradiol (EE) und 2 mg CPA/35 µg EE zwar kein Unterschied gesehen (allerdings liegt bisher nur eine einzige Studie vor) – bei höheren Dosierungen von Cyproteronacetat bzw. Spironolacton zeigen sich deutliche Unterschiede.
- Bei entsprechender Indikation können KOK mit 3 mg Drospirenon/30 µg EE auch mit anderen Antiandrogenen als Monopräparate, z. B. Spironolacton (50–200 mg pro Tag; „off-label“) bzw. Cyproteronacetat (10 mg von Tag 1–21 bzw. 50 oder 100 mg von Tag 1–10) kombiniert werden (für diese Empfehlung gibt es allerdings noch keine klinische Studien).

2.2.4. Dienogest

Substanz: Dienogest (17 α -Cyanomethyl-17 β -hydroxy-4,9-estradien-3-on (DNG)) ist ein Gestagen der 19-Nortestosteron-Reihe (19-Norgestagene), das im Gegensatz zum Norethisteron eine antiandrogene Partialwirkung besitzt.

Dienogest ist der erste Repräsentant der sogenannten Hybridgestagene [111] (Abb. 18). Dienogest wurde 1979 erstmals in Jena synthetisiert, 1995 wurde die Mikropille von Jenapharm auf den Markt gebracht. Seit 2009 ist Dienogest auch die Gestagenkomponente von Qlaira®, dem ersten oralen Kontrazeptivum mit Estradiolvalerat statt Ethinylestradiol.

Pharmakologie:

- Gestagen mit antiandrogener Wirkung
- Weitere Partialwirkungen: keine
- Ovulationshemmdosis: 1 mg/Tag
- Transformationsdosis: 6 mg/Zyklus
- Halbwertszeit: 9–11 h
- Bioverfügbarkeit: 91 %

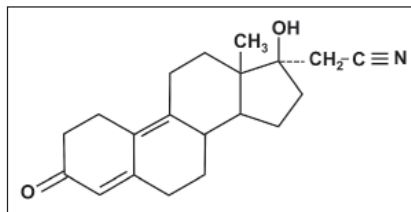


Abbildung 18: Dienogest. © Thomas Rabe

- Stoffwechsel: fast vollständig, vor allem durch CYP3A4
- Wechselwirkungen: erniedrigte Dienogest-Plasmaspiegel durch CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, erhöhte Spiegel durch CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin

Weitere Eigenschaften [112]:

- starke gestagene Wirkung am Endometrium
- Rezeptorselektivität
- relativ kurze Halbwertszeit
- hohe orale Bioverfügbarkeit
- in Kombination mit Estrogenen sehr gute Blutungskontrolle (Zykluskontrolle)
- keine toxikologischen bzw. gentoxikologischen Auffälligkeiten
- gute Verträglichkeit
- antiandrogene Wirkung
- kurzdauernde antigonadotrope Wirkung
- ausgeprägte antiproliferative Wirkung

Pharmakokinetik (nach Fachinformation Qlaira®, Stand vom 10/2010):

- „Resorption“: Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach oraler Gabe der Qlaira®-Tablette mit 2 mg Estradiolvalerat + 3 mg Dienogest werden maximale Serumkonzentrationen von 90,5 ng/ml nach etwa 1 Stunde erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 91 %. Die Pharmakokinetik von Dienogest ist dosisproportional im Bereich von 1–8 mg. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen klinisch relevanten Effekt auf die Menge und das Ausmaß der Dienogest-Resorption.
- **Verteilung:** Ein relativ hoher Anteil von 10 % des zirkulierenden Dienogest liegt in freier Form vor, während ca. 90 % unspezifisch an Albumin gebunden sind. Dienogest bindet nicht an die spezifischen Transportproteine SHBG und CBG. Fließgleichgewicht („steady state“): Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei täglicher Einnahme steigen die Serum-Wirkstoffspiegel ungefähr um

das 1,5-Fache und erreichen nach 4-tägiger Verabreichung den „steady state“.

– **Metabolismus:** Dienogest wird fast vollständig über die bekannten Wege des Steroidmetabolismus (Hydroxylierung, Konjugation), hauptsächlich durch CYP3A4, abgebaut. Die pharmakologisch inaktiven Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert mit dem Ergebnis, dass Dienogest als Hauptanteil im Plasma etwa 50 % der zirkulierenden, von Dienogest abgeleiteten Verbindungen ausmacht. Die Gesamt-Clearance nach intravenöser Gabe von 3H-Dienogest lag bei 5,1 l/h.

Ausscheidung: Die Plasmahalbwertszeit von Dienogest liegt bei ca. 11 h. Dienogest wird weitestgehend metabolisiert und nur 1 % des Wirkstoffs wird unverändert ausgeschieden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg ist das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion etwa 3:1. Nach oraler Gabe werden 42 % der Dosis innerhalb der ersten 24 Stunden und 63 % innerhalb von 6 Tagen über die Nieren ausgeschieden. Über Urin und Fäzes werden nach 6 Tagen insgesamt 86 % der Dosis ausgeschieden.

Präparate:

- Monopräparate: Nicht zur Hormonbehandlung von Androgenisierungserscheinungen
- Kombinationspräparate (mit Hauptanwendungsgebiet: Kontrazeption):
 - Valette® (Jenapharm) (Zulassung zur Kontrazeption und Therapie mittelschwerer Akne)
 - Maxim® (Jenapharm) (siehe Valette)
 - zahlreiche Generika

Anmerkung: Qlaira® (Jenapharm)-Zulassung: orale Kontrazeption; Behandlung starker Menstruationsblutungen ohne organische Ursache bei Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen; nicht für Behandlung von Androgenisierungserscheinungen zugelassen

Dosierung als Kombinationspräparat:

- Valette® bzw. Maxim® oder Generika: 1 Tabl. von Tag 1–21
- Qlaira®: 26 + 2 wirkstofffreie Tabletten

Wirkungsweise:

- orales kombiniertes hormonales Kontrazeptivum

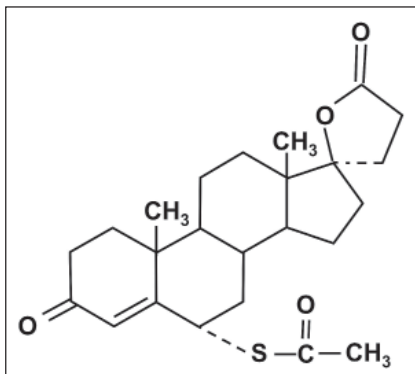


Abbildung 19: Spironolacton. © Thomas Rabe

- antiandrogene Wirksamkeit

Behandlungsdauer: nicht festgelegt; je nach Indikation

Anwendungsgebiete:

- Kontrazeptionswunsch
- mittelschwere Akne (Valette® und Maxim® und einige andere Generika)
- starke Menstruationsblutungen ohne organische Ursache bei Frauen, die eine orale Kontrazeption wünschen (Qlaira®)

Zulassung:

- orale hormonale Kontrazeption
- Aknetherapie

Anmerkung: Qlaira® ist nur zur Kontrazeption und zur Therapie der Hypermenorrhoe zugelassen, Valette®, Maxim® und einige andere Generika zusätzlich auch zur Therapie der mittelschweren Akne.

Klinische Studien: keine klinische Studien zum Hirsutismus.

Nebenwirkungen: siehe Fachinformation.

Kontrollen: siehe orale hormonale Kontrazeptiva

Zusammenfassung:

- Dienogest ist ein antiandrogenes Gestagen ohne weitere Partialwirkungen mit einer relativ kurzen Halbwertszeit (9–11 h)
- Dienogest kommt in einer Formulierung mit Ethinylestradiol (2 mg Dienogest/30 µg EE) und einer Formulierung mit Estradiolvalerat (2–3 mg Dienogest/1–3 mg Estradiolvalerat) als Kontrazeptivum vor.
- Aufgrund klinischer Studien eignet sich die Kombination EE/Dienogest

gut für den sog. Langzyklus („Off-label“-Empfehlung) [113].

- Bei Patientinnen mit Hirsutismus ist die Wirkung nicht so stark ausgeprägt wie bei Cyproteronacetat oder Spironolacton (in Deutschland ist Spironolacton für Hirsutismus nicht zugelassen; ebenso in den USA, wo es seit längerem „off-label“ eingesetzt wird).
- Bei entsprechender Indikation können OC mit 2 mg Dienogest/30 µg EE auch mit anderen Antiandrogenen als Monopräparate z.B. Spironolacton (50–200 mg pro Tag; „off-label“) bzw. Cyproteronacetat (10 mg von Tag 1–21 bzw. 50 oder 100 mg von Tag 1–10) kombiniert werden. Für diese Empfehlung gibt es allerdings noch keine klinischen Studien.
- Weitere Präparate zur Kontrazeption und Behandlung starker Menstruationsblutungen zugelassen: Qlaira® – ohne belegte Wirkung bei Androgenisierungserscheinungen.
- Zur Endometrioseetherapie ist Dienogest (2 mg/Tag) als Visanne® zugelassen. Zur klinischen Wirkung von 2 mg/Tag Dienogest bei Androgenisierungserscheinungen liegen noch keine veröffentlichten klinischen Studien vor.

Weblink:

- <http://de.wikipedia.org/wiki/Dienogest>

2.3. Weitere medikamentöse Therapieformen

Die im Folgenden beschriebenen alternativen Therapieformen sind in Deutschland zur Behandlung von Patientinnen mit Hirsutismus nicht zugelassen und kommen daher als „Off-label“-Empfehlung nur in ausgewählten Einzelfällen, sowie nach ausführlicher Patientenaufklärung und Dokumentation in der Patientenakte, in Betracht.

2.3.1. Spironolacton

Substanz: Spironolacton (Abb. 19) ist ein synthetisches 17-Lacton, das als kompetitiver Aldosteronantagonist wirkt.

Wirkungsweise:

- Dosisabhängige kompetitive Hemmung der Androgenrezeptoren (Dosierung: 50–200 mg/Tag) – allerdings wurden keine strengen Dosisfindungsstudien durchgeführt [114]

- Hemmung der Bildung von Cytochrom P450
- Dosisabhängige Hemmung der 5α-Reduktase [114]
- Abnahme der Testosteronproduktion

Pharmakologie:

- Halbwertszeit: 13–24 Stunden
- Varia: Keine kontrazeptive Wirkung; in Deutschland keine Zulassung, daher „off-label“

Pharmakokinetik (nach Fachinformation Aldactone, Stand vom 12/2012; gekürzt):

Absorption: Nach oraler Gabe wird Spironolacton rasch zu etwa 73 % resorbiert.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung von Spironolacton und Canrenon beträgt in Abhängigkeit von der Methodik 90 % (Gleichgewichtsdialyse) bzw. 98 % (Ultrafiltration).

Metabolismus: Spironolacton unterliegt bei oraler Applikation einem ausgeprägten „First-pass-Effekt“ und wird hauptsächlich in der Leber und in den Nieren zu 7-α-Thiospirolacton, Canrenon bzw. Canrenoat, 7-α-Thiomethyl-Spirolacton bzw. 6-β-Hydroxy-7-α-Thiomethylspiro-lacton metabolisiert. Die 3 erstgenannten Metabolite besitzen im Vergleich zur Muttersubstanz eine relative antimineralokortikoide Aktivität von 26, 68 bzw. 33 %. Nach oraler Verabreichung von Spironolacton werden nach 1–2 Stunden maximale Plasmakonzentrationen von Spironolacton und nach etwa 2–3 Stunden maximale Plasmakonzentrationen der Metaboliten gemessen.

Elimination: Die Ausscheidung erfolgt überwiegend im Urin, in geringerem Ausmaß über die Galle. Nach oraler Gabe von Spironolacton beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Spironolacton 1–2 Stunden, während die Metabolite langsamer ausgeschieden werden. Die terminalen Eliminationshalbwertszeiten betragen für Canrenon etwa 20 Stunden, für 7-α-Thiomethyl-Spirolacton etwa 3 Stunden und für 6-β-Hydroxy-7-α-Thiomethylspiro-lacton etwa 10 Stunden.

Bei gleichzeitiger Einnahme einer Mahlzeit ist die Resorption von Spironolacton gesteigert. Dies resultiert in einer Zunahme der Serumkonzentration der Muttersubstanz um 50–100 %. Spironolacton

und seine Metabolite penetrieren die Plazentaschranke. Canrenon geht in die Muttermilch über.

Präparate: Aldactone® 50, 100

Dosierung (alle im Folgenden angegebenen Empfehlungen sind „Off-label“-Empfehlungen):

- Spironolacton 50–200 mg/Tag durchgehend oder vom 1.–21. Zyklustag, gefolgt von 7 Tagen Pause [115] (keine Ovulationshemmung!, Kalium kontrollieren).
- Sexuell aktive Frauen im reproduktiven Alter müssen bei Anwendung von Spironolacton eine sichere Kontrazeption betreiben.
- Kombination mit KOK möglich [116–120]

Behandlungsdauer: 6–12 Monate

Indikationen:

- therapieresistenter Hirsutismus
- therapieresistente Akne
- Kontraindikationen gegen andere Antiandrogene (z.B. auch bei Hypertonie und Ödemen einsetzbar, da mildes Diuretikum)

Therapieerfolg:

- Hirsutismus: Unter Spironolacton kommt es bei 50–75 % der Patienten zu einer Besserung des Hirsutismus (<http://www.emedicine.com/med/topic1017.htm>).
- Akne: keine Besserung; allerdings nur wenig klinische Daten wie folgende Cochrane-Analysen zeigen Farquhar et al. [121] und Brown et al. [122].

Nebenwirkungen (Endocrine Society, 2008):

- Spironolacton wird im Allgemeinen gut vertragen.
- Dosisabhängig können Zyklusstörungen auftreten, sofern nicht gleichzeitig kombinierte orale Kontrazeptiva gegeben werden.
- In seltenen Fällen kann eine Hyperkaliämie auftreten.
- Es kann zu einer erhöhten Diurese und gelegentlich zu einer posturalen Hypotension und Schwindel zu Beginn der Behandlung führen.

Kontraindikationen:

- nachgewiesene Überempfindlichkeit
- Hypotonie
- Hyperkaliämie

Interaktionen:

- kann Wirkung von Antikoagulantien herabsetzen
- Kalium- und Natrium-sparende Diuretika können Toxizität erhöhen

Schwangerschaft: Nebenwirkungen nicht klar belegt, daher kontraindiziert.

Vorsichtshinweise:

- bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion
- gleichzeitige Kontrazeption bei sexuell aktiven Frauen in der reproduktiven Phase erforderlich (Anmerkung: da selbst nicht kontrazeptiv)

Kontrollen: Kaliumkontrollen vor der Behandlung und alle 3–6 Monate wegen des Risikos der Hyperkaliämie

Zulassung: keine Zulassung zur Antiandrogentherapie

Klinische Studien:

Monotherapie: In 2 Studien, in denen Spironolacton (100 mg/Tag) mit einem Placebo verglichen wurde, führte Spironolacton zu einer stärkeren Verringerung der Ferriman-Gallwey-Scores im Vergleich zu Placebo (–4,8; 95%-CI: –7,4; –2,2) [123]. Die Wirkung von Spironolacton zur Behandlung von Patientinnen mit Hirsutismus und/oder Akne wurde in 7 kleinen randomisierten kontrollierten Studien [121] überprüft. Diese Studien ergaben, dass eine 6-monatige Behandlung mit Spironolacton mit 100 mg/Tag zu einer statistisch signifikanten subjektiven Verbesserung des Haarwuchses (OR: 7,18; 95%-CI: 1,96–26,28) mit einer Abnahme des Ferriman-Gallwey-Scores im Vergleich zu Placebo führte. Spironolacton 100 mg/Tag war zur Behandlung von Hirsutismus bei Hyperandrogenismus bis zu 12 Monate nach Therapieende wirksamer als Finasterid 5 mg/Tag und niedrig dosiertes Cyproteronacetat 12,5 mg/Tag (in den ersten 10 Tagen des Zyklus). Eine „Open-label“-Studie bei 109 Frauen [124] mit Hirsutismus zeigte, dass niedrig dosiertes Spironolacton (75–100 mg/Tag) zu einer deutlichen Besserung des Hirsutismus bei 72 % der behandelten Frauen führte. Eine weitere „Open-label“-Studie bei 82 jungen Frauen mit PCOS [125] ergab eine ähnliche Wirksamkeit von Spironolacton (50 mg/Tag) und Metformin (1000 mg/Tag). Die Zahl der Menstrua-

tionszyklen nahm hochsignifikant zu ($p = 0,0037$), die LH/FSH-Ratio und der Testosteronspiegel sanken in beiden Gruppen. Allerdings erwies sich Spironolacton zur Behandlung des Hirsutismus, auch unter Berücksichtigung der Anzahl der Menstruationszyklen und der Senkung des Testosterons, wirksamer als Metformin.

Kombinationstherapie: Die Endocrine Society (2008) fand in ihrer Übersichtsarbeit 5 randomisierte klinische Studien, in denen die Wirkung von Antiandrogenen in Kombination mit KOK vs. KOK allein verglichen wurde [123]. Eine Meta-Analyse dieser Studien zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen (–0,8; 95%-CI: –2,3; 0,7). Subgruppenanalysen nach der Art des Antiandrogens zeigten, dass die Zugabe von hochdosiertem CPA zu oralen Kontrazeptiva, die niedrig dosiertes CPA enthielten, keinen zusätzlichen Nutzen brachte. Wurden jedoch die Behandlungsgruppen mit Spironolacton oder Finasterid in Kombination mit oralen Kontrazeptiva zusammengefasst, wurde eine kleine, aber signifikant bessere Wirkung im Vergleich zur alleinigen Wirkung eines KOKs beobachtet (95%-CI: –3,3; –0,1; –1,7). Spironolacton, 100 mg/Tag, ist in Kombination mit einem KOK in der Behandlung des Hirsutismus ebenso wirksam wie Cyproteronacetat in Dosierungen von 50–100 mg/Tag in Kombination mit 30–35 µg EE [126, 127].

Zusammenfassung:

- Spironolacton ist ein Antiandrogen ohne gestagene Wirkung und ohne kontrazeptive Wirkung. Es hemmt die Bindung von Dihydrotestosteron an den Androgen-Rezeptor [128]. Da Cyproteronacetat in den USA nicht zugelassen ist, wurde jahrelang Spironolacton „off-label“ zur Behandlung des Hirsutismus eingesetzt, allerdings war Spironolacton für andere Indikationen in den USA zugelassen.
- Spironolacton kann in Kombination mit OC zur Verstärkung der Antiandrogenwirkung eingesetzt werden [124, 126, 129]: z. B. Spironolacton 50–200 mg pro Tag; „off-label“.
- Es ist auch als Hautcreme (Spironolacton 1,0 Propylenglycol 10,0, Aqua dest 40,0, Basiscreme DAC ad 100,0) erhältlich.

- Die Anwendung in Deutschland bei der Indikation „Hirsutismus“ ist eine „Off-label“-Empfehlung.
- Bei Patientinnen mit Hirsutismus entspricht eine Dosis von 25 mg Spironolacton etwa 1 mg Cyproteronacetat.
- Wegen der möglichen Teratogenität bei Frauen im reproduktiven Alter darf Spironolacton nur bei sicherer Kontrazeption verwendet werden.
- Vor Therapiebeginn sind die Kontraindikationen nach Fachinformation zu beachten!
- Vor und unter Therapie mit Spironolacton sind Kaliumkontrollen erforderlich.

2.3.2. Flutamid

Flutamid (Abb. 20) wurde 1973 von Schering patentiert und ist als Generikum im Handel. Flutamid ist ein Steroid, es ist ein substituiertes Anilid. Flutamid ist ein „reines“ Antiandrogen mit einer dosisabhängigen Hemmung des Androgen-Rezeptors [130].

Präparatenamen: Flumid® (D), FugereI® (D, A), Prostackonyl® (A), Prostica® (D), diverse Generika (D, A)

Dosierung: 250–750 mg/Tag bei Hirsutismus („off-label“). Während die am häufigsten verwendete Dosis in den randomisierten Studien 500 mg/Tag ist, gehen einige Experten von der gleichen Wirksamkeit bei 250 mg und 500 mg/Tag aus [131]. Es gibt keine Daten aus kontrollierten Studien, die zeigen, dass Flutamid in einer Dosierung von < 250 mg bei Hirsutismus wirksam ist.

Pharmakokinetik:

- Eine Nahrungseinnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.
- Gute Resorption nach peroraler Aufnahme, rasche Umwandlung in mehr als 10 Metaboliten. Der Hauptmetabolit ist Hydroxyflutamid, der nach Gabe von 250 mg Flutamid bereits nach 2,2h die maximale Plasmakonzentration erreicht.
- Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 5,7 h. Flutamid wird in Form von Metaboliten vorwiegend renal ausgeschieden. Mit den Fäzes werden nur geringe Substanzmengen ausgeschieden.

Wirkungen:

- Klinisch ist Flutamid ein nicht-steroidales Antiandrogen ohne glukokorti-

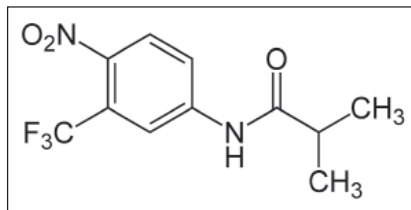


Abbildung 20: Flutamid: 4-Nitro-3-(trifluormethyl)isobutylranilid. © Thomas Rabe

- koide, gestagene, androgene und estrogene Eigenschaften.
- Hemmung der Androgenaufnahme und/oder der nuklearen Bindung der C19-Steroide in den Zielorganen.
- Es kommt zu einer Hemmung der ovariellen Androgenbiosynthese, wahrscheinlich durch eine Hemmung des ovariellen Cytochrom-P450 [132] und konsekutiv auch zur Besserung des Hirsutismus.
- Lipidstoffwechsel: Es zeigte sich in einer Dosierung von 500 mg/Tag über 12 Wochen eine Reduktion des LDL/HDL-Quotienten, des Gesamt-Cholesterins und der Triclyceride um 23 %, 18 % und 14 %; Effekte, die mit der antiandrogenen Wirkung in Verbindung gebracht werden [133].

Nebenwirkungen:

- Hepatotoxizität: Die Hauptbedenken bei Flutamid bestehen in seiner Tendenz zur Lebertoxizität, die nicht zu unterschätzen ist und in einigen Fälle zu Leberversagen und sogar zum Tod geführt hat [134–136]. Die hepatotoxische Wirkung von Flutamid scheint nicht dosisabhängig zu sein, da diese weder bei einer Gruppe von heranwachsenden Mädchen und Frauen beobachtet wurde, die Flutamid in einer Dosierung von 62,5–250 mg/Tag einnahmen [137], noch bei jungen Frauen, die den Wirkstoff in einer Dosierung bis zu 375 mg/Tag [138] erhielten.

Medikamentenzulassung:

- FugereI® ist zur Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, nicht jedoch zur Therapie von Androgenisierungserscheinungen bei der Frau zugelassen.
- Europäische Zulassungen liegen nicht vor.

Kontraindikationen:

- Erwiesene Überempfindlichkeit gegenüber Flutamid oder einen anderen Bestandteil des Präparats.

- Schwangerschaft: Kontrazeptive Maßnahmen sind in jedem Fall streng zu beachten.
- Stillzeit: Es ist nicht untersucht worden, inwieweit Flutamid in die Muttermilch übergehen kann.
- Medikamenteninteraktionen: Verlängerung der Prothrombinzeit bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin.

Kontrollen: Kontrolle der Leberparameter, sichere Kontrazeption erforderlich!

Klinische Studien zur Wirksamkeit bei Hirsutismus:

- Mehrere kleine randomisierte Studien haben gezeigt, dass eine Dosierung von 250–750 mg Flutamid/Tag eine ähnliche Wirksamkeit wie 100 mg/Tag Spironolacton oder 5 mg Finasterid/Tag aufweist [139–145].
- Begrenzte Daten sprechen dafür, dass die Wirkung von Flutamid besser ist als die von Finasterid [146, 147] oder von CPA und einem GnRH-Agonisten [148].
- Flutamid hat sich bei der Behandlung von Patientinnen mit Hirsutismus und PCOS sowie mit idiopathischem Hirsutismus als wirksamer als Finasterid erwiesen [146]. Eine randomisierte, kontrollierte Studie verglich die Wirkung von niedrig dosiertem Flutamid, Finasterid, Ketoconazol und einer Kombination von Cyproteronacetat und Ethinylestradiol bei der Behandlung von 66 Frauen. Hierbei zeigte sich, dass Flutamid und Cyproteronacetat mit Ethinylestradiol am wirkungsvollsten waren und beide Behandlungen gut toleriert wurden [145]. Alle 66 Frauen mit Hirsutismus (PCOS [n = 27], einer leichten Form des nicht-klassischen Adrenogenitalen Syndroms [n = 14] und einem idiopathischen Hirsutismus [n = 25]) wurden zu einer der 4 Gruppen randomisiert: (a) Flutamid (n = 15; 250 mg/Tag), (b) Finasterid (n = 15; 5 mg/Tag), (c) Ketoconazol (n = 16 ; 3 mg/Tag), und (d) Kombination von Ethinylestradiol und Cyproteronacetat (n = 20) mit einer Estradiol-Dosis von 10 µg/Tag in der 1. Woche, von 20 µg/Tag in der 2. Woche und 10 µg/Tag in der 3. Woche, gefolgt von einer Pause von 7 Tagen, außerdem CPA 12,5 mg/Tag während der ersten 10 Tage des Monats.
- Eine randomisierte, kontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit von Fluta-

mid (250 mg für die ersten 10 Tage des Zyklus) und Spironolacton (100 mg/Tag) plus Diane-35® oder Dianette® (beide enthalten 2 mg Cyproteronacetat und 35 µg Ethinylestradiol) bei der Behandlung von Hirsutismus [143]. 80 Frauen mit mittelschwerem bis schwerem idiopathischen Hirsutismus wurden in die Studie aufgenommen. In dieser Studie nahm der FG-Score in beiden Behandlungsgruppen deutlich ab, was darauf hindeutet, dass beide Therapien eine ähnliche Wirksamkeit bei der Behandlung des Hirsutismus zeigen. Die Wirksamkeit einer niedrigdosierten Bicalutamid-Behandlung (25 mg/Tag) bei Patientinnen mit Hirsutismus wurde in einer kleinen offenen Studie mit 42 Frauen (33/79 % mit PCOS, 9/22 % mit idiopathischem Hirsutismus) [http://www.gyn-endo-handbuch.de/foha_lv/lv-patb116.htm] untersucht. Eine klinische Besserung des Hirsutismus bezogen auf den Ausgangswert wurde nach 6 Monaten bei allen Patientinnen gefunden. Der mittlere FG-Score nahm von $22,0 \pm 5,1$ auf $8,6 \pm 3,5$ ($p < 0,0001$) ab.

- Unluhizarci et al. [149] untersuchten die Wirksamkeit einer Kombination von Finasterid mit Flutamid bei der Behandlung von Patientinnen mit Hirsutismus. Von den 44 Frauen in der Studie erhielten 14 Finasterid (5 mg/Tag), 16 Flutamid (125 mg/Tag) und 14 erhielten eine Kombination von Finasterid (5 mg/Tag) und Flutamid (125 mg/Tag). Die Autoren fanden nach einer Behandlungsdauer von 12 Monaten bei Patientinnen mit Kombinationstherapie eine Abnahme des Hirsutismus-Scores um 49 %, verglichen mit 45 % für die Gruppe mit Flutamid alleine und 32 % für Patientinnen, die nur Finasterid erhielten. Sie kamen daher zu dem Schluss, dass eine Kombination von Finasterid und Flutamid ebenso wirksam zur Behandlung des Hirsutismus ist wie Flutamid allein und dass diese beiden Alternativen wirksamer sind als die alleinige Gabe von Finasterid.

Weblink:

- <http://www.emedicine.com/med/topic1017.htm>

Zusammenfassung:

- Flutamid ist ein nicht-steroidales selektives Antiandrogen ohne gestage-

ne, estrogen, kortikoide und antigonadotrope Wirkung.

- Die Wirkung einer Dreiphasenpille mit 12,5 mg CPA während der ersten 10 Zyklostage (plus unterschiedliche Dosen an Ethinylestradiol) entsprechen der Wirkung von 250 mg Flutamid [145].
- Erste Daten sprechen dafür, dass Flutamid bei Hirsutismus (und auch bei Akne) wirksam ist; die Behandlung ist jedoch teuer und kann eine tödlich verlaufende Hepatitis auslösen.
- Flutamid ist in Deutschland nicht zur Hirsutismus-Behandlung zugelassen.
- Auf der Grundlage der verfügbaren Daten hält die Endocrine Society Flutamid nicht für eine Therapie der ersten Wahl. Bei Anwendung sollte jedoch die niedrigste wirksame Dosis gewählt und die Patientin engmaschig überwacht werden.

2.3.3. Ketokonazol

Substanz: Ketokonazol (Abb. 21) wurde 1976 entdeckt und Anfang der 1980er-Jahre in den Handel gebracht. Es war das erste oral anwendbare Antimykotikum.

Wirkungsweise:

- Antimykotische Wirkung: Ketokonazol verhindert die Produktion von Ergosterol, das den Hauptbestandteil der Zellmembran der Pilze darstellt und hemmt bestimmte Enzyme. Hierdurch verhindert es das Wachstum von Dermatophyten und von Hefepilzen, wie *Candida albicans*. Die Nebenwirkungen von Ketokonazol sind geeignet, nicht pilzbedingte Erkrankungen zu behandeln.
- Antiandrogenwirkung: Die Antiandrogenwirkung von Ketoconazol beruht auf mindestens 2 Wirkmechanismen:
- Androgenbiosynthese: Cytochrom-P450-14- α -Demethylase: Wie bei allen Azol-Antimykotika, wirkt Ketokonazol hauptsächlich durch eine Hemmung des Enzyms Cytochrom-P450-14 α -Demethylase. Dieses Enzym ist an der Sterol-Biosynthese beteiligt, die von Lanosterol zu Ergosterol führt (s. o. antimykotische Wirkung). Dieses Enzym ist aber auch an der Synthese und beim Abbau von Steroiden sowie an der Testosteronsynthese beteiligt. Daher kann Ketokonazol zur Behandlung des andro-

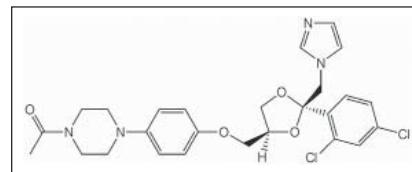


Abbildung 21: Ketokonazol. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. GNU-Lizenz. (<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5b/Ketoconazole2.png>)

genabhängigen Prostatakrebses eingesetzt werden [150]; hierbei sind orale Gaben von Ketokonazol (z. B. 400 mg 3× pro Tag) erforderlich [151]. Die Antiandrogenwirkung kann weiterhin zur Verhinderung von postoperativen Erektionen nach einer Penisoperation eingesetzt werden [152].

- Androgen-Rezeptor-Antagonist: Dieser Effekt ist selbst bei hohen oralen Dosen von Ketokonazol sehr schwach [153].
- Glukokortikoid-Synthese: Die Unterdrückung der Glukokortikoid-Synthese durch Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen kann zur Behandlung des Cushing-Syndroms eingesetzt werden [154].
- Depressionen und Drogenabhängigkeit: Es wurde die Behandlung von depressiven Symptomen [155] und Drogenabhängigkeit [156] untersucht, ohne dass eine Wirkung gezeigt werden konnte [157, 158].

Präparate: Nizoral® (CH, D), Terzolin® (D), Ket® (D), Fungoral® (A), Lur® (CH), Generika® (A, CH).

Ketokonazol wird als Tablette mit 200 mg, als eine 2%ige Creme (Nizoral), als ein Gel 2 %, 2 % Schaum oder 2 % Shampoo zur Behandlung von Schuppen oder seborrhoischen Ekzemen, oder als 1%iges frei verfügbares Shampoo (Perkhotal® und Nizoral®) verkauft. Allerdings wird in vielen Ländern 2%-Shampoo „over-the-counter“ verkauft.

Zulassung: keine Zulassung zur Antiandrogentherapie (siehe „Indikationen“).

Indikationen („off-label“):

- therapieresistenter Hirsutismus (in Deutschland als „Off-label“-Anwendung)
- therapieresistente Akne (in Deutschland als „Off-label“-Anwendung)
- Bei Kontraindikationen gegen andere Antiandrogene (in Deutschland als „Off-label“-Anwendung)

Dosierung: 400 mg pro Tag bei Hirsutismus als „Off-label“-Empfehlung (Tab. 1).

Behandlungsdauer: 3–6 Monate

Weitere Formulierungen mit Ketokonazol:

- „Nizoral® ist das einzige von der FDA zugelassene Shampoo zur Behandlung von Schuppen und seborrhoischer Dermatitis der Kopfhaut.“
- Ketokonazol steht auch als topisches Gel unter dem Markennamen ‚Ketomousse‘ zur Verfügung. In klinischen Studien erwies sich dieses Präparat als stärker wirksam als das Shampoo. Derzeit ist es nur in Europa erhältlich.
- Ketokonazol wird auch in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Zinkpyrithion in Haarwässern eingesetzt.
- Das Anti-Schuppen-Shampoo ist für Personen mit starker Schuppenbildung und schwerem Juckreiz geeignet.“

Therapieerfolg:

Hirsutismus: 30 % der Fälle Therapieerfolg.

- Venturoli et al. [145]: 66 Frauen mit Hirsutismus wurden randomisiert behandelt mit
- Flutamid (n = 15), 250 mg/Tag
- Finasterid (n = 15), 5 mg/Tag
- Ketokonazol (n = 16), 300 mg/Tag und
- Ethinylestradiol- (EE-) Cyproteronacetat (CPA, n = 20), 10 µg EE/Tag für die 1. Woche, 20 µg EE/Tag für die 2. Woche und 10 µg EE/Tag für die 3. Woche, gefolgt von einer Pause von 7 Tagen. Zusätzlich 12,5 mg CPA/Tag während der ersten 10 Tage jedes Monats für 12 Monate.

Der Schweregrad des Hirsutismus wurde nach dem Ferriman-Gallwey-Score ausgewertet. Haardurchmesser und Haarwachstumsrate wurden durch eine spezielle Bildanalyse zu Behandlungsbeginn und nach 90, 180, 270 und 360 Behandlungstagen untersucht. Alle Behandlungen führten zu einer signifikanten Abnahme des Hirsutismus-Scores, der Haardurchmesser und der täglichen Haarwachstumsrate. Flutamid, Ketokonazol und EE-CPA führten zu einer signifikanten Abnahme von Gesamt- und freiem Testosteron, 5α-Dihydrotestosteron, Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat und Androstendion.

Akne: gute Besserung

Nebenwirkungen:

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Haarausfall
- Hepatitis
- Veränderung der Laborparameter

Aufgrund seiner Nebenwirkungen (u. a. Senkung des Testosteron- und des Glukokortikoid-Spiegels) wird Ketokonazol als Fungizid vermehrt durch neuere Fungizide ersetzt, wie beispielsweise Fluconazol und Itraconazol.

Zusammenfassung:

- Ketokonazol ist in Deutschland nicht zur Hirsutismus-Behandlung zugelassen.
- In den USA wurde es als Therapeutikum bei Schuppen zugelassen.
- Erste Studien zeigen auch eine gute Wirkung bei Hirsutismus.
- In Einzelfällen durch Spezialisten „Off-label“-Einsatz möglich.

2.4. 5α-Reduktase-Hemmer

2.4.1. Finasterid

Substanz: Finasterid (Abb. 22) ist ein 5α-Reduktase-Hemmer (Abb. 13), der als Arzneistoff zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) und der androgenetischen Alopezie (durch Androgene bedingter Haarausfall) eingesetzt wird.

Handelsnamen: Proscar®, 2,5–5mg/Tag; Propecia®; Finasterid unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.

Zugelassene Indikationen: Der Wirkstoff wird von der Firma MSD unter den Handelsnamen Proscar® (5 mg Finasterid) gegen benigne Prostatahyperplasie und Propecia® (1 mg Finasterid) gegen androgenetischen Haarausfall angeboten.

Denkbare Indikationen: Anwendung bei postmenopausalen Frauen mit Hirsutismus möglich (da hier Schwangerschaft sicher ausgeschlossen) („off-label“), wenn andere Therapieformen nicht zum gewünschten Erfolg geführt haben oder nicht vertragen wurden.

Wirkungsweise:

- ähnlich wie die des Spironolactons.
- Finasterid ist ein 5α-Reduktasehemmer und hemmt die Konversion von

Testosteron in dessen stärker wirksamen Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) (Abb. 23).

- Bestimmte Haarfollikel reagieren auf DHT mit einer Reduzierung der Anagenphase (Wachstumsphase). Diese Empfindlichkeit der Haarfollikel ist erblich.
- Die Haarfollikel können mit einer Verlängerung der Anagenphase reagieren. Ist der Haarfollikel jedoch kaum noch aktiv, kann meistens keine Wirkung mehr erzielt werden.
- Finasterid hemmt den Typ-2 der 5α-Reduktase. Da üblicherweise beim Hirsutismus die Isoformen 1 und 2 des 5α-Reduktase-Enzyms erhöht sind, ist nur mit einer partiellen Hemmung durch Finasteride zu rechnen.

Dosierung:

- 2,5 mg–7,5 mg per os (Frauen mit Hirsutismus) in Kombination mit einer sicheren Kontrazeption.
- 5 mg per os (bei Männern mit Haarausfall)

Einsatz beim Mann bei Haarausfall:

- Propecia® muss als Dauertherapie angewandt werden, sofern ein Mann den Haarausfall nicht akzeptiert. Propecia® verschiebt den Beginn des androgenetischen Haarausfalls (Stirn- und Schläfenhaare) des Mannes. Wird die Behandlung unterbrochen, erhöht sich der DHT-Spiegel im Blut und auch die nachgewachsenen Haarfollikel können wieder ausfallen. Erste Erfolge können erst ab einer Einnahmedauer von 3–6 Monaten beobachtet werden.
- Im Rahmen mehrjähriger internationaler Studien konnte bei 80–90 % der Anwender ein Stopp des fortschreitenden Haarausfalls und bei etwa 65 % sogar eine Verdichtung der Kopfbehaarung durch eine Verdickung zuvor geschrumpfter Haare erreicht werden.
- Bei Männern über 45 Jahren ist keine Wirkung dokumentiert.

Nebenwirkungen – Männer

- Nebenwirkungen von Finasterid sind in niedriger Dosierung (1 mg/Tag) selten, bei gleichzeitig signifikanter erwünschter Wirkung. 1–2 % der Männer berichten über Libido- und Potenzstörungen. Diese verschwinden nach Absetzen der Therapie vollständig.

- In Einzelfällen kann es zu einer Vergrößerung der Brust kommen (Gynäkomastie). Die Prostata verkleinert sich, und die hormonabhängige Körperbehaarung wird spärlicher.
- In einer placebokontrollierten Studie wurde nachgewiesen, dass unter hochdosierter Gabe von Finasterid (5 mg/Tag) signifikant seltener Prostatakarzinome auftreten. Zur Prophylaxe wird das Medikament nicht empfohlen. Die Karzinome, die dennoch auftraten, waren schlechter differenziert, das heißt aggressiver, und damit schwerer behandelbar.
- Bei Patienten, die Finasterid über einen längeren Zeitraum einnahmen, wurde vereinzelt über erhöhte Werte des Leberenzym Gamma-GT berichtet.
- Im Rahmen narzisstischer Persönlichkeitsstörungen (Dorian-Gray-Syndrom) können das Verlangen nach Finasterid und die mit der Einnahme verbundenen Hoffnungen übersteigert sein. Dies ist in diesem Falle lediglich ein Symptom der zugrunde liegenden Störung.
- Ernsthafte Nebenwirkungen bei Männern siehe Medscape 04/2012.

Nebenwirkungen – Frauen

- Finasterid führt zu einer Verringerung der Hirsutismus-Scores von 30–60 % sowie zu einer Abnahme des Haarschaft-Durchmessers [159]. Diese Wirkung scheint ähnlich wie die Wirkung anderer Antiandrogene zu sein, jedoch ohne größere Nebenwirkungen. Obwohl eine Studie eine gleich große Wirksamkeit von 5 mg Finasterid und 100 mg Spironolacton [160] zeigte, fand eine 2. Studie, dass Spironolacton bei einer Langzeitbehandlung wirksamer als Finasterid war [161]. Obwohl 5 mg Finasterid die am häufigsten verwendete Dosis ist, gibt es Hinweise, dass eine Dosierung von 7,5 mg wirkungsvoller sein könnte [162] und dass eine Dosierung von 2,5 mg und 5 mg ungefähr gleich wirksam ist [163].

In der einzigen RCT-Studie wurden KOKs mit einem Antiandrogen (Finasterid) verglichen, wobei das KOK ein niedrig dosiertes Antiandrogen (CPA 2 mg) enthielt [61]. Nach 9 Behandlungsmonaten bestanden keine signifikanten Unterschiede im Hirsutismus-Score zwischen der Finaste-

rid-Gruppe und der Gruppe, die das KOK erhielt (–2,5; 95%-CI: –5,4; –0,4).

Das Präparat darf von Frauen als „Off-label“-Anwendung im fertilen Alter ohne wirksame Kontrazeption und von Personen < 18 Jahren nicht eingenommen werden.

Anmerkung: Neben einer Wirkung bei Hirsutismus wirken Finasteride auch bei Haarausfall der Frau [164]. Aufgrund der Beobachtung, dass bei Frauen mit postmenopausalem Haarausfall kein Ansprechen auf den 5 α -Reduktasehemmer Finasterid zu verzeichnen war, wird der Begriff „androgenetischer Haarausfall“ zugunsten eines „weiblichen Haarausfalls“ verlassen. In Einzelfällen scheint es so zu sein, dass je nach genetischer Veranlagung im Hinblick auf die Ansprechbarkeit auf Androgene, die durch Wiederholungen von Nukleotidsequenzen im Exon 1 des Androgenrezeptorgens bestimmt wird, die Patientinnen besser auf Finasterid ansprechen. In einer kleinen Studie an 13 Patientinnen mit erhöhter Androgenansprechbarkeit (< 24 Cytosin, Adenin, und Guanin- [CAG-] Repeats) führte eine Therapie mit 1 mg/Tag Finasterid über 6 Monate zu einer stärkeren Wirkung in Bezug auf die Alopezie im Vergleich zu Placebo und Patientinnen mit normaler Androgenempfindlichkeit ($\geq$ 24 CAG-Repeats). AR-CAG-Repeats und epigenetische Faktoren scheinen zu bestimmen, ob Frauen auf eine Finasteridtherapie ansprechen.

Kontraindikationen:

- nachgewiesene Überempfindlichkeit
- keine Anwendung bei Frauen, die schwanger werden könnten

Schwangerschaft: kontraindiziert

Vorsichtsmaßnahmen:

- Vorsicht bei eingeschränkter Leberfunktion
- kann Intersex-Genitale bei männlichen Feten im ersten Schwangerschaftstrimester induzieren

Doping: Finasterid ist sowohl von der Welt-Antidoping-Agentur WADA als auch vom Weltfußball-Verband FIFA als verboten eingestuft. Es ist nicht leistungssteigernd, erschwert aber den Nachweis von leistungssteigernden Mitteln wie Anabolika.

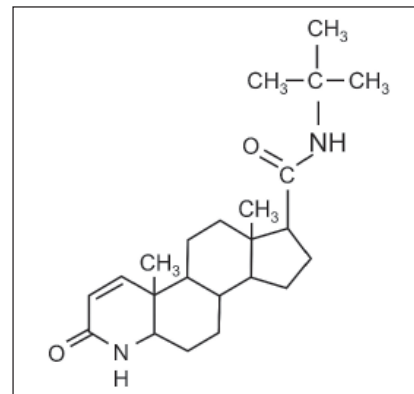


Abbildung 22: Finasterid. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. GNU-Lizenz. (<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Finasteride.svg>)

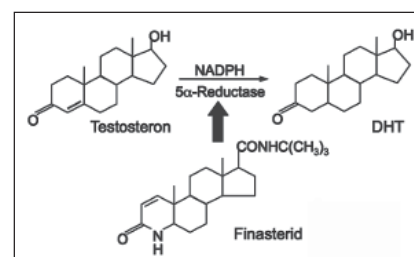


Abbildung 23: Wirkung von Finasterid als Inhibitor der 5 α -Reduktase. © Thomas Rabe

Klinische Studien bei Frauen mit Hirsutismus [19]:

- Die Wirkung von Finasterid zur Behandlung des Hirsutismus wurde in verschiedenen randomisierten Beobachtungsstudien untersucht [144, 165]. Alle Studien haben gezeigt, dass Finasterid den Hirsutismus-Score um 30–60 % senken kann und zusätzlich zu einer Abnahme des durchschnittlichen Haardurchmessers führt.
- In vergleichenden Studien an Frauen mit unterschiedlichen Ursachen des Hirsutismus erwies es sich als ebenso wirksam wie Antiandrogene, wobei unter der Behandlung mit Finasterid weniger Nebenwirkungen auftraten.
- Eine kleine randomisierte placebokontrollierte Studie untersuchte die klinische und hormonelle Wirkung von Finasterid bei übermäßig behaarten Frauen mit idiopathischem Hirsutismus oder PCOS [166]. 24 Frauen erhielten entweder Placebo oder 5 mg Finasterid/Tag für 6 Monate. Die FG-Scores waren nach einer 6-monatigen Behandlung mit Finasterid im Vergleich zum Behandlungsbeginn signifikant niedriger und alle Patientinnen unter Finasterid beobachteten eine Abnahme ihres Hirsutismus, während in der Placebo-Gruppe keine signifikanten Unterschiede während der ge-

samen Studiendauer gefunden wurden.

- In einer randomisierten klinischen Studie wurde niedrig dosiertes Flutamid, Finasterid, Ketokonazol und eine Cyproteronacetat-Estrogen-Therapie bei der Behandlung von 66 übermäßig behaarten Frauen verglichen. Unter der Finasterid-Behandlung fand man signifikant reduzierte FG-Scores (–44 %), Haardurchmesser (–16 %) und eine reduzierte tägliche Haarwachstumsrate (–27 %). Es gab 4 Gruppen mit (a) Flutamid (n = 15; 250 mg/Tag), (b) Finasterid (n = 15; 5 mg/Tag), (c) Ketokonazol (n = 16; 300 mg/Tag); und (d) eine Kombination von Ethinylestradiol und Cyproteronacetat (n = 20) (Einzelheiten zu den Studien siehe oben in Abschnitt „Flutamid“) [145]. Obwohl Finasterid den langsamsten Wirkungseintritt der Medikation in der Studie hatte, war es doch am Ende einer 12-monatigen Behandlungsdauer sehr effektiv und der Haardurchmesser war ähnlich wie bei den anderen Therapien. Darüber hinaus wurden bei der Finasterid-Behandlung weniger Nebenwirkungen gefunden.
- In einer ähnlichen Studie mit 40 Frauen mit idiopathischem Hirsutismus waren die Behandlungsergebnisse nach 9 Monaten mit Cyproteronacetat (25 mg/Tag an den Tagen 5–14 des Zyklus) und Finasterid (5 mg/Tag) ähnlich [78]. Die Verwendung von Medikamenten mit Antiandrogenwirkung erfordert eine sichere und effektive Methode der Empfängnisverhütung, um eine Schwangerschaft angesichts der potenziellen Gefahr der Feminisierung eines männlichen Fetus auszuschließen. Betrachtet man die Halbwertszeit aller genannten Medikamente zur Behandlung des Hirsutismus, so ist 10 Tage nach Absetzen der Therapie kein erhöhtes Risiko bei einer Schwangerschaft zu erwarten.

Zusammenfassung:

- Finasterid ist weltweit nicht zur Hirsutismusbehandlung zugelassen.
- Der Wirkungsnachweis von Finasterid für die Indikation „Hirsutismus“ ist umstritten.
- Evtl. „Off-label“-Einsatz als „Third-line“-Therapie bei Frauen in der Postmenopause durch Spezialisten.
- Kein Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter oder bei prämenopausalen

Frauen ohne sichere Verhütungsmethode, da sonst möglicherweise eine feminisierende Wirkung auf einen männlichen Fetus zu Fehlbildungen führen könnte [167].

Weblinks:

- de.wikipedia.org/wiki/Finasterid
- Rx List, amerikanische Fachinformation: <http://www.rxlist.com/proscar-drug.htm>
- Haarausfall bei Männern: <http://about-finasteride.com>

2.5. Glukokortikoide

Substanz: Dexamethason und Prednisolon (Abb. 24) (Tab. 6)

Pharmakologie:

Halbwertszeit

- Dexamethason: lang; 36–54 h, biologische Halbwertszeit > 36 h
- Prednisolon: kurz bis mittellang; 3,5 h, biologische Halbwertszeit 12–36 h
- Dexamethason hat eine 30fach stärkere glukokortikoide Wirkung als Kortisol. Dies trifft jedoch nur für den antiinflammatorischen Effekt von Dexamethason zu. Hinsichtlich der Suppression der adrenalen Androgene ist Dexamethason 70–100fach so potent wie Hydrokortison [168, 169].

Dosierung

Nur eine Tagesdosis erforderlich, z. B. 0,5 mg Dexamethason oder 5 mg Prednisolon: Gabe abends, um den nächtlichen Anstieg der Androgene zu unterdrücken. Höhere Dosen führen zu Anzeichen einer Glukokortikoidüberdosierung. Verschiedene Therapieschemata mit Glukokortikoiden wurden empfohlen (z. B. 10–20 mg Hydrokortison, 2,5–10 mg Prednisolon oder 0,25–0,5 mg Dexamethason). Bezüglich der optimalen Dosierung besteht aufgrund widersprüchlicher Berichte über die Wirksamkeit und aufgrund von Sicherheitsbedenken keine Einigkeit [170, 171].

Wirkungsweise: Suppression der adrenalen Androgensekretion durch Verminderung der ACTH-Sekretion

Präparate:

- Dexamethason: Dexamethason 0,5 mg
- Prednisolon: Prednisolon 5-mg-Tabl.

Behandlungsdauer: 3–6 Monate

Wissenschaftlicher Hintergrund:

- Hyperandrogenämie: Bei vielen hyperandrogenämischen Frauen, einschließlich derjenigen mit PCOS, findet man eine adrenale Hyperandrogenämie unterschiedlicher Ausprägung im Vergleich zu nicht-hirsuten Frauen [172–174].
- Wirkung: Glukokortikoide in niedriger Dosierung reduzieren die adrenale Androgenproduktion ohne signifikante Hemmung der Kortisolsekretion [175], jedoch führen in der Regel niedrige Dosen zu einer suboptimalen Suppression der Serum-Testosteron-Spiegel, obwohl DHEAS im Serum deutlich abfällt [175].

Indikationen:

- Androgenisierung mit erhöhten adrenalen Androgenen und Kinderwunsch.
- Klassisches adrenogenitales Syndrom: Glukokortikoide werden als Langzeitbehandlung zur Suppression der adrenalen Androgene bei Frauen mit klassischem adrenogenitalem Syndrom infolge eines 21-Hydroxylase-Mangels (CYP21A2) eingesetzt. Bei diesen Patienten können Glukokortikoide die Entwicklung eines Hirsutismus verhindern und zu normalen ovulatorischen Zyklen führen.
- Frauen mit nicht-klassischen adrenalen Enzymdefekten und anderen Formen einer funktionellen adrenalen Hyperandrogenämie, wie z. B. Frauen mit einer Glukokortikoid-sensitiven Hyperandrogenämie, stellen allerdings nur eine Minderheit der Patientinnen dar (zwischen 2 % und 10 %) [13, 176, 177].
- Hirsutismus: Bei Patienten mit einem reinen adrenalen Hyperandrogenismus, auch bei denjenigen, die sehr empfindlich auf Glukokortikoide reagieren, führt die Suppression der adrenalen Androgene nur zu einer geringfügigen Verbesserung des Hirsutismus, obwohl eine verzögerte Remission nach Therapiebeendigung möglich ist [178, 179].
- Klinische Studien an Frauen mit nicht-klassischem Adrenogenitalem Syndrom: Bei Frauen mit adrener Hyperandrogenämie scheinen Antandrogene hinsichtlich der Therapie des Hirsutismus wirksamer zu sein, obwohl auch Glukokortikoide zu einer Verbesserung des Hirsutismus führen können. In einer randomisierten Studie ohne Placebo-Arm wurden Frauen

entweder mit Cyproteronacetat (CPA) oder Hydrokortison behandelt [180]. Unter CPA kam es nach einem Jahr zu einer stärkeren Abnahme der Hirsutismus-Scores (–54 %) als bei den mit Hydrokortison behandelten Frauen (–26 %). Im Gegensatz hierzu normalisierten sich die Androgen-Spiegel nur in der mit Hydrokortison behandelten Gruppe, was darauf hindeutet, dass die Hälfte der Hauterscheinungen der Hyperandrogenämie von der peripheren Empfindlichkeit für Androgene abhängt.

Eine leichte therapeutische Wirkung von Glukokortikoiden bei Patientinnen mit Hirsutismus wurde in einer weiteren Studie bestätigt, in der Frauen mit Hirsutismus adrenalen Ursprungs oder aufgrund eines Enzymdefekts randomisiert einer KOK-Gruppe (CPA + Ethinylestradiol) oder einer Dexamethason-Gruppe zugeteilt wurden [181]. Serum-DHEA und DHEA-S-Konzentrationen nahmen in der Dexamethason-, nicht jedoch in der KOK-Gruppe ab. Allerdings trat in der KOK-Gruppe häufiger eine signifikante Reduktion des Hirsutismus (10 von 15 Patienten, 66 %) als in der Dexamethason-Gruppe (4 von 13; 31 %) auf.

- Andere Studien mit Glukokortikoiden bei nicht-selektierten Frauen mit Hirsutismus und Hyperandrogenämie: Die meisten Studien wurden bei unselektierten hyperandrogenämischen Patientinnen, die hauptsächlich unter Hirsutismus litten, und bei Frauen mit idiopathischem Hirsutismus durchgeführt [171, 178, 179, 182–184]. Bei 2 Studien wurden auch Frauen mit Glukokortikoid-sensitivem hyperandrogenämischen Hirsutismus aufgenommen, das heißt mit einer > 50%igen Reduktion des Gesamttestosterons und des freien Testosterons nach Gabe von Dexamethason über 3 Tage [178, 179]. Alle Studien hatten nur einen geringen Stichprobenumfang, waren randomisiert und kontrolliert. Nur eine Studie enthielt eine Placebogruppe. Wesentliche Endpunkte umfassten die Ferriman-Gallwey-Scores und hormonelle Parameter. Eine Studie verglich die Wirkung von Dexamethason im Vergleich zu Placebo bei Frauen mit einer ovariellen Suppression nach 6-monatiger Therapie mit Leuprolid [182]. Ob-

Tabelle 6: Wirkungsstärke von Glukokortikoiden (Äquivalenzdosen). Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. GNU-Lizenz (<http://de.wikipedia.org/wiki/Glukocorticoide>).

Generischer Name	Biologische Halbwertszeit	Wirkungsstärke	Äquivalenzdosis (mg)
Kortisol/Hydrokortison	sehr kurz	1	25–30
Kortisonacetat	sehr kurz	0,8	35–37,5
Cloprednol	?	2	2,5–5
Prednison	kurz	4	5–7,5
Prednisolon	kurz	4	5–7,5
Deflazacort	?	4	6–9
Methylprednisolon	kurz	5	4–6
Fluocortolon	mittel	5	5
Triamcinolon	mittel	5	4–6
Betamethason	lang	25	1,2
Dexamethason	lang	30	0,75–1
Mometason	?	?	?
Clobetasol	?	10	?

wohl die mit Dexamethason behandelten Frauen eine weitere Abnahme des Testosterons, Androstendions und DHEAS aufwiesen, zeigten die Haarwachstumsraten nur einen mäßigen Rückgang im Vergleich zur Placebogruppe.

- In der größten dieser Kombinationsstudien [179] wurden 54 Frauen randomisiert mit Dexamethason oder Spironolacton für 1 Jahr oder mit Dexamethason plus Spironolacton für 1 oder 2 Jahre behandelt. Die Hirsutismus-Scores und die Androgen-Spiegel (Gesamttestosteron, freies Testosteron und DHEAS) blieben 1 Jahr nach Absetzen der Dexamethasontherapie niedrig, unabhängig davon, ob die Behandlung mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Spironolacton erfolgte. Bei Patientinnen, die mit Spironolacton allein behandelt wurden, erreichten die Hirsutismus-Scores innerhalb eines Jahres wieder die Ausgangswerte.

Bei den Patienten, die eine Kombinationsbehandlung über insgesamt 2 Jahre erhielten, wurde eine weitere Abnahme der Hirsutismus-Scores beobachtet.

Therapieerfolg: Hirsutismus: keine oder nur ein geringe Wirkung [185].

Nebenwirkungen:

- Magenunverträglichkeit
- Gewichtszunahme
- bei Überdosierung Symptome wie bei Cushing-Syndrom
- Eine leichte Überdosierung kann selbst bei den empfohlenen Dosierungen

auftreten, ist unabhängig von der täglichen Gabe oder der Gabe jeden 2. Tag und kann mit Nebenwirkungen, wie z. B. Nebennierenatrophie, erhöhtem Blutdruck, Gewichtszunahme, Cushingoide Striae (insbesondere mit Dexamethason) und verminderte Knochenmineraldichte in Verbindung gebracht werden. DHEAS-Spiegel werden normalerweise als Indikator zur Beurteilung der adrenalen Suppression verwendet. Der Zielspiegel liegt bei etwa 70 µg/dl [186].

Cushingschwelle (grobe Richtlinien, individuell sehr verschieden):

- Dexamethason: 1,5 mg/Tag
- Prednisolon: 7,5 mg/Tag
- bei schlechter Verträglichkeit Umstellung auf Hydrokortison

Kontrolluntersuchungen:

- Frage nach Magenempfindlichkeit; evtl. Gabe von Protonen-Pumpen-Inhibitoren (Pantoprazol, Omeprazol)
- Gewichtskontrollen

Zulassung:

- keine Zulassung zur Therapie von Androgenisierungserscheinungen

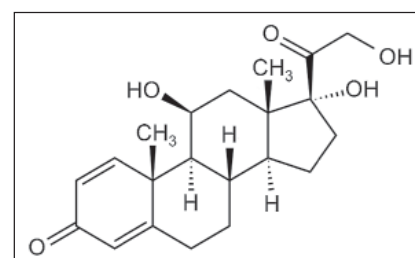


Abbildung 24: Prednisolon © Thomas Rabe

Wechselwirkungen: Siehe Fachinformationen; u. a.: Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin steigern die Verstoffwechselung von Glukokortikoiden. Bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika sind Kaliumkontrollen erforderlich (siehe Fachinformation).

Vorsichtshinweise: plötzliches Absetzen kann zu einer Nebennierenkrise führen (siehe Fachinformation).

Klinische Studien: keine ausreichenden klinischen Daten zur primären Behandlung bei Hirsutismus.

Weblink:

- <http://de.wikipedia.org/wiki/Glukokortikoide>

Zusammenfassung:

- Eine erhöhte Produktion von Androgenen durch unspezifische Hypersekretion oder postpuberale Nebennierenhyperplasie lässt sich mit Dexamethason gut supprimieren.
- Die Androgensekretion der Nebennieren ist gegenüber Dexamethason empfindlicher als die Kortisolsekretion.
- Wegen der Nebenwirkungen sollte der langfristige Einsatz von Glukokortikoiden Patientinnen mit Sterilität oder fehlendem Ansprechen auf eine andere Antiandrogentherapie vorbehalten sein.

2.6. Insulin-Sensitizer: Metformin

Monotherapie – Insulinsenkende Medikamente:

Eine pharmakologische Reduzierung der Insulinspiegel dämpft sowohl die Hyperinsulinämie als auch die Hyperandrogenämie. Der Stellenwert der Insulinreduktionstherapie zur Behandlung des Hirsutismus, insbesondere bei Fehlen von Zyklus- oder Stoffwechselstörungen, die typischerweise in Verbindung mit einem PCO auftreten, wird widersprüchlich beurteilt. Sowohl Metformin (ein Biguanid) als auch Thiazolidindione (Troglitazon, Pioglitazon) wurden eingesetzt, um die Insulinspiegel zu senken. Metformin hemmt die hepatische Glukosefreisetzung, sodass eine geringere Insulinkonzentration notwendig ist und hierdurch die Androgenproduktion der Thekazellen reduziert wird. Im Gegensatz dazu verbessern die Thiazolidindione die In-

sulinwirkung in der Leber, in der Skelettmuskulatur und im Fettgewebe und haben nur eine geringe Wirkung auf die hepatische Glukosefreisetzung. Metformin und Thiazolidindione können die ovarielle Steroidgenese direkt beeinflussen, jedoch scheint dieser Effekt nicht primär für die Abschwächung der ovariellen Androgenproduktion verantwortlich zu sein.

Thiazolidindione, die zur Behandlung des Diabetes Typ II eingesetzt werden, führen zu starken Nebenwirkungen, wie einer Zunahme der Herzinsuffizienz (auch bei Patienten ohne Diabetes), einem Makulaödem und osteoporotischen Frakturen (vor allem bei postmenopausalen Frauen) [187]. Darüber hinaus zeigte eine aktuelle Meta-Analyse, dass Rosiglitazon das Risiko von Herzinfarkten erhöht [188], wohingegen Pioglitazon möglicherweise eine Verringerung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bewirkt [189].

Das Risiko dieser wichtigen Nebenwirkungen bei prämenopausalen Frauen mit Hirsutismus bleibt unklar.

Placebokontrollierte randomisierte Studien mit insulinsenkenden Medikamenten als Monotherapie:

Die Endocrine Society fand 9 placebokontrollierte Vergleichsstudien mit insulinsenkenden Medikamenten zur Behandlung von Hirsutismus [190]. Eine Meta-Analyse fand eine geringe signifikante Wirkung von insulinsenkenden Medikamenten auf den Hirsutismus (gepoolte, gewichtete mittlere Differenz [WMD] von $-1,5$; 95%-CI: $-2,8$; $-0,2$). Es bestand aber eine große Inkonsistenz zwischen den Studien. Subgruppenanalysen zeigten, dass eine 11-Monats-Studie mit Troglitazon, ein Medikament, das nicht mehr verfügbar ist, signifikant erfolgreicher als Placebo war ($-2,4$; 95%-CI: $-3,8$; $-1,0$), während die Meta-Analyse der 8 Vergleichsstudien mit Metformin im Vergleich zu Placebo keine signifikante Wirkung feststellte ($-1,4$; 95%-CI: $-2,8$; $0,1$).

Insulinsenkende Medikamente vs. KOKs (Studien):

Eine systematische Übersichtsarbeit der Endocrine Society fand 5 Studien, die insulinsenkende Medikamente mit KOKs verglichen. Eine Meta-Analyse der Vergleichsstudien fand keinen signifikanten Unterschied in den Hirsutis-

mus-Scores zwischen den verschiedenen Behandlungsformen ($-0,5$; 95%-CI: $-5,0$; $3,9$). Diese Ergebnisse sind konsistent mit jenen einer Cochrane-Analyse von 3 Studien mit PCOS-Patientinnen [191].

Insulinsenkende Medikamente (Wirkstoff Metformin) vs. Antiandrogene (Studien):

Die Meta-Analyse der Endocrine Society fand 3 Studien, die die Wirkung von Antiandrogenen (1 Spironolacton, 2 Flutamid) mit jener von Metformin verglichen. Keine der Studien verwendete Thiazolidindione [190]. Eine Meta-Analyse dieser 3 Vergleichsstudien zeigte, dass die Antiandrogen-Gruppe signifikant niedrigere Hirsutismus-Scores aufwies als die Metformin-Gruppe ($-3,7$; 95%-CI: $-6,8$; $-0,6$), jedoch mit einer hohen Inkonsistenz zwischen den Studien. Die Flutamid-Studien zeigten einen größeren Behandlungserfolg ($-5,0$; 95%-CI: $-7,0$; $-3,0$) als die Spironolacton-Studie ($-1,3$; 95%-CI: $-2,6$; $-0,03$).

Handelsnamen: Biocos (D), Diabesin (D), Diabetase (D), Diabetex (A), Glucobon Biomo (D), Glucophage (D, A, CH), Juformin (D), Mediabet (D), Meglucon (A), Mescorit (D), Met (D), Metfin (CH), Metfogamma (D), Siofor (D), zahlreiche Generika (D, A, CH).

Metformin (Abb. 25) gehört zur Gruppe der Biguanide, die bei Diabetes mellitus Typ 2 (nicht-insulinabhängig), insbesondere bei Übergewicht und Fettsucht eingesetzt werden. Es ist eines der am längsten bekannten Antidiabetika und kann das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Typ-2-Diabetes verhindern [192].

Wirkung:

Das molekulare Wirkprinzip von Biguaniden ist nach wie vor nicht vollständig geklärt.

- Glukoneogenese: Metformin hemmt die Glukoneogenese in der Leber, die neben der Zuckeraufnahme aus der Nahrung eine wichtige Einflussgröße des Blutzuckerspiegels darstellt.
- Intestinale Glukoseresorption: Metformin soll zusätzlich die Glukoseresorption im Darm hemmen und eine schnellere Aufnahme in die Muskelzellen bewirken – auch wenn die Studien hierzu widersprüchlich sind [193].

- Hemmung der Testosteronbildung: Metformin hemmt die Testosteronüberproduktion bei Patientinnen mit Polyzystischem Ovarialsyndrom [194] und erhöht bei diesen Patienten die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft.

Gegenanzeigen:

- Typ-I-Diabetes: Bei absolutem Insulinmangel, wie dem Typ-I-Diabetes, der diabetischen Ketoazidose oder dem diabetischen Koma ist Metformin ungeeignet. Hier ist die Gabe von Insulin erforderlich.
- Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose: Metformin darf nicht bei Niereninsuffizienz, Leberversagen, Alkoholismus oder solchen Begleitumständen eingesetzt werden, die eine Übersäuerung durch Milchsäure begünstigen können. Hierzu zählt die Herzinsuffizienz oder etwa eine Fastenkur. Herzinfarkt, Schock oder schwere Infektionen verbieten seine Anwendung.
- Schwangerschaft: Bei Schwangerschaft besteht eine strenge Indikationsstellung, da eine teratogene Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann. Metformin geht in die Muttermilch über und sollte bei stillenden Müttern nur in begründeten Fällen eingesetzt werden.
- Operationen: Auch vor Operationen, Anästhesie, Untersuchungen mit intravaskulärer Verabreichung von Kontrastmitteln oder intensivmedizinischer Betreuung muss Metformin mindestens 24 Stunden vor bis 48 Stunden nach dem Ereignis abgesetzt werden.

Nebenwirkungen:

- Als häufige Nebenwirkung treten gastrointestinale Beschwerden auf.
- Bei starkem Durchfall und Erbrechen ist Metformin sofort abzusetzen, da es durch Störungen des Salzhaushaltes und Flüssigkeitsverlust sowie mangelnde Nahrungsaufnahme die erwünschte Wirkung nicht mehr erbringen kann. Es ist unbedingt Rücksprache mit dem betreuenden Arzt zu halten. Kontrollmessungen des Blutzuckerspiegels und ggf. eine Umstellung auf Insulin sind erforderlich.
- Auch bei Infektionen ist Vorsicht geboten, da jede Art von Entzündung den Stoffwechsel des Diabetikers entgleisen lassen kann.

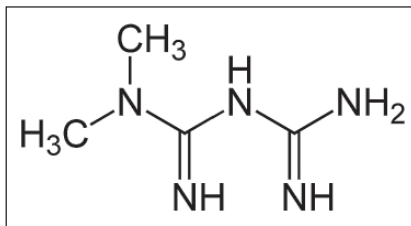


Abbildung 25: Metformin. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. GNU-Lizenz. (<http://de.wikipedia.org/wiki/Metformin>)

- Hypoglykämien sind sehr selten.
- Laktatazidose

Klinische Anwendung:

Die Wirkung von Metformin bei PCO-Patientinnen zeigte sich auch an einer Senkung der Testosteronspiegel (Tab. 7) [295].

Klinische Studien zur Wirksamkeit bei hirsuten Frauen [19]:

- In einer randomisierten klinischen Studie wurden 40 Frauen mit PCOS und Vorliegen eines gestörten Glukose-Toleranz-Testes (IGT) einer 8 Monate dauernden Behandlung mit Rosiglitazon in einer Dosierung von entweder 2 oder 4 mg/Tag unterzogen [196]. Bei der Mehrheit der Frauen in jeder Gruppe nahm der Hirsutismus ab und es fand sich eine Senkung des Gesamt- und des freien Testosterons, eine Normalisierung des Glukosetoleranztests sowie der Eintritt von ovulatorischen Zyklen bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungsprofil. Der günstige Effekt war in der 4-mg-Rosiglitazon-Gruppe stärker ausgeprägt als in der 2-mg-Gruppe.
- In einer weiteren randomisierten klinischen Studie wurde die Wirkung von Metformin (850 mg 2× tägl.) und Rosiglitazon (4 mg/Tag) auf Hirsutismus bei 96 PCOS-Patientinnen untersucht [197]. Nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen sank bei den Patientinnen der FG-Score in beiden Behandlungsgruppen. Allerdings wurde eine signifikant stärkere Reduktion des Scores in der Rosiglitazon-Gruppe gefunden. Diese Studie zeigt eine bessere Wirksamkeit von Rosiglitazon im Vergleich zu Metformin bei der Behandlung des Hirsutismus.
- Eine „Open-label“-Studie untersuchte die Wirkung von Rosiglitazon (4 mg/Tag) gegenüber der Kombination aus Ethinylestradiol 35 µg/Cyproteron-

acetat 2 mg (EE/CPA) in einer sequenziellen Kombination bei 28 übergewichtigen PCOS-Frauen [198]. Rosiglitazon senkte zwar den Insulinspiegel, hatte aber nur eine eingeschränkte Wirkung auf den Hirsutismus. Unter EE/CPA kam es zu keiner Veränderung des Insulinspiegels, jedoch zu einem statistisch signifikanten Anstieg des HDL-Cholesterins und des Apolipoproteins A ($p = 0,01$), sowie zu einer Abnahme der Androgene und einer Besserung des Hirsutismus.

- In einer kleinen placebokontrollierten Studie ($n = 16$) wurde die Wirkung von 500–1500 mg Metformin auf den Haarwuchs untersucht [199]. Dabei wurden Frauen mit PCOS und Hirsutismus während einer 14-monatigen doppelblinden placebokontrollierten Crossover-Studie untersucht. Die Ausprägung des Hirsutismus wurde anhand des FG-Scores, der Patientinnen-Selbsteinschätzung und der Wachstumsgeschwindigkeit der Behaarung kontrolliert. Metformin führte zu einer signifikanten Verbesserung des FG-Scores und der Patientinnen-Selbstbewertung. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Haare in Millimetern pro Tag am Ende jeder Phase nahm ebenfalls ab. Die Metforminbehandlung führte also zu einer klinisch und statistisch signifikanten Verbesserung des Haarwuchses im Vergleich zu Placebo.
- In einer randomisierten klinischen Studie mit Hirsutismus als primärem Endpunkt wurde die Wirksamkeit von Metformin vs. Ethinylestradiol und Cyproteronacetat [200] untersucht. Patientinnen mit PCOS ($n = 52$) erhielten entweder Metformin (500 mg, 3× tägl.) oder Diane®-35/Dianette® für 12 Monate. Eingesetzt wurden objektive und subjektive Methoden zur Bewertung des Hirsutismus sowie Patientinnen-Selbstbewertungs-Scores. Eine Metformin-Behandlung führte zu erheblichen Verbesserungen des FG-Scores und des Patientinnen-Selbstbewertungs-Scores. Beide Behandlungen erwiesen sich als mäßig wirksam hinsichtlich der Verringerung der Haardurchmesser an mehreren Körperstellen. Die Daten legen nahe, dass ein Hirsutismus effektiv durch die Reduzierung der Hyperinsulinämie behandelt werden kann [201].

Tabelle 7: Prospektive Studien zum Einsatz von Metformin bei PCO-Syndrom-Patientinnen sowie die zu erwartenden positiven Effekte auf den Hormonhaushalt. Mod. nach [195]. © Thomas Rabe

Autor/Jahr	BMI	Testosteron	Insulin (basal)
Crave 1995	kein Effekt	kein Effekt	kein Effekt
Nestler 1996	kein Effekt	↓	↓
Velasquez 1997	↓	↓	↓
Diamanti-Kandaraki 1998	kein Effekt	↓	kein Effekt
Morin-Papunen 1998	kein Effekt	↓	↓
Nestler 1998	kein Effekt	↓	kein Effekt
Glueck 1999	↓	↓	↓
La Marca 1999	kein Effekt	↓	–
Pirvany 1999	kein Effekt	↓	kein Effekt
Unluhizati 1999	–	↓	↓
Moggetti 2000	kein Effekt	↓	kein Effekt
Kolodziejek 2000	↓	↓	↓
Pasquali 2000	kein Effekt	↓	↓
Ibanez 2001	kein Effekt	↓	↓
Baysal 2001	↓	kein Effekt	kein Effekt
Vrbikova 2002	kein Effekt	kein Effekt	–
Fleming 2002 (100)	↓	–	kein Effekt

- Andere Studien zeigen, dass Metformin zu einer geringen aber signifikanten Verbesserung des Hirsutismus [202, 203] führen kann, bzw. keine Wirkung hat [144]. In einer „Open-label“-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von 1000 mg Metformin/Tag mit 50 mg/Tag Spironolacton bei 82 Frauen mit PCOS kam es in beiden Behandlungsgruppen zu einer deutlichen Abnahme des Hirsutismus, wobei allerdings Spironolacton wirksamer war als Metformin [204].
- Eine randomisierte, „Open-label“-Studie an 35 heranwachsenden Mädchen mit Hyperinsulinämie und Hyperandrogenämie verglich eine Behandlung mit Ethinylestradiol und Cyproteronacetat (EE-CA) mit der niedrig dosierten Kombinationsbehandlung aus Flutamid, Metformin und Pioglitazon. Die Untersuchungsparameter umfassten: Hirsutismus, Aknescore, Androgenspiegel, Nüchterninsulin, Lipidprofil, C-reaktives Protein, Adiponectin, Leptin, Follistatin, die Messung der Intima-Dicke der Karotis, die Durchführung einer Absorptiometrie und eines MRT mit der Bestimmung des abdominalen Fettes. EE-CA und Pioglitazon zeigten vergleichbare Ergebnisse bei der Verbesserung der Hyperandrogenämie, aber unterschiedliche Effekte bei den anderen Parametern mit einer Besserung der Werte unter der niedrig dosierten Kombination aus Flutamid, Metformin und Pioglitazon. Dennoch schluss-

folgern die Autoren zu Recht, dass die Sicherheit dieser Medikamentenkombination zunächst in weiteren Studien getestet werden muss [205].

Weblinks:

- <http://de.wikipedia.org/wiki/Metformin>
- <http://de.wikipedia.org/wiki/Biguanid>
- Hersteller einer „slow release form“ von Metformin in den USA: <http://www.fortamet.com>
- Metformin bei PCO-Patientinnen: http://www.pco-syndrom.de/therapie_details
- Nebenwirkungen von Metformin: <http://www.meformin-sideeffects.com>
- Deutsche Diabetes Gesellschaft: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>

Zusammenfassung:

- Insulin-Sensitizer, einschließlich Metformin und Thiazolidindione, verbessern eine Hyperinsulinämie und reproduktive Störungen bei einigen Frauen mit Hyperandrogenämie.
- Es gibt nur wenige und zum Teil widersprüchliche Studiendaten aus unzureichend großen und aussagefähigen Studien, die zeigen, dass Insulin-Sensitizer eine begrenzte oder gar keine Wirkung bei Frauen mit Hirsutismus zeigen [190].
- Insulin-Sensitizer sind nicht die erste Wahl für die Behandlung von Hirsutismus allein, jedoch sind sie bei Frau-

en mit Übergewicht, Insulinresistenz, Hirsutismus, Hyperinsulinämie, Hyperandrogenämie und Kinderwunsch wirksam.

2.7. GnRH-Analoga

GnRH-Analoga sind Substanzen, die über eine Überstimulation der GnRH-Rezeptoren der Hypophyse (GnRH-Agonisten) oder über eine Verdrängung von GnRH von dessen hypophysären Rezeptoren (GnRH-Antagonisten) zu einem Abfall der hypophysären Gonadotropinsekretion führen. Als Folge hiervon nimmt die ovarielle Estrogen- und Androgenproduktion ab.

Handelsnamen:

- Leuprorelin (Eligard®, Enantone®)
- Goserelin (Zoladex®)
- Buserelin (Profact®)

Indikationen: Es gibt keine Zulassung für die Indikation Hirsutismus. Allerdings gibt es in Einzelfällen positive Therapieerfolge unter Behandlung mit GnRH-Analoga [206, 207].

GnRH-Agonisten mit „Add-back“-Estrogen:

Da GnRH-Agonisten allein zu schweren Estrogen-Mangelscheinungen führen und für eine Osteoporose verantwortlich sein können [208], werden niedrige Dosen von Estrogenen oder Estrogen-Gestagenen (bei Frauen mit Uterus) als sog. „Add-back“-Therapie gegeben. Die Zugabe von Estrogen/Gestagen verhindert den Knochenverlust [209] und Symptome der Menopause [209, 210]. Die zusätzliche Gabe von Estrogenen zu einer GnRH-Agonisten-Therapie führte in einer Studie zu einer stärkeren Abnahme der Hirsutismus-Scores als bei einer GnRH-Analoga-Monotherapie [209], dies konnte aber in einer 2. Studie nicht bestätigt werden [210]. Gabe einer höheren Estrogendosis, beispielsweise in Form eines KOK in Kombination mit GnRH-Agonisten, führte in unkontrollierten klinischen Studien nicht zu einer weiteren Verbesserung des Hirsutismus [211–214], jedoch ergab eine randomisierte, placebokontrollierte Studie eine stärkere Abnahme des Haardurchmessers [215].

Zusammenfassung:

- GnRH-Analoga führen zur einer Abnahme der ovariellen Estrogen- und Androgenproduktion.

- Die entsprechenden Präparate sind nicht für die Indikation „Hirsutismus“ zugelassen.
- GnRH-Analoga können in speziellen Einzelfällen bei Ausbleiben eines Therapieerfolgs durch andere Therapieoptionen als „Off-label“-Indikation eingesetzt werden. Diese Entscheidung sollte spezialisierten Zentren vorbehalten werden.

■ 3. Zusammenfassung

3.1. Krankheitsbild des Hirsutismus

Definition: Vermehrte Körperbehaarung der Frau an männlichen Prädilektionsstellen (z.B. oberhalb der Oberlippe, Kinn, Brust, Bauch etc.)

Häufigkeit: Je nach Land und untersuchtem Klientel tritt Hirsutismus bei 5–15 % der weiblichen Bevölkerung auf. In den USA findet man in ca. 10 % einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Hirsutismus; dies entspricht der Häufigkeit in Nordeuropa. Aufgrund der unterschiedlichen ethnischen Abstammung findet man z. B. in den Mittelmeerländern eine höhere Inzidenz mit ca. 10–20 % an hirsuten Frauen.

In Deutschland dürften bis zu 5 % aller Frauen im reproduktiven Alter über vermehrten Haarwuchs klagen (auch hier ist wieder der ethnische Hintergrund wichtig). Altersabhängig haben z. B. in der Postmenopause bis zu 30 % aller Frauen einen leichten Haarflaum im Bereich oberhalb der Oberlippe.

Leidensdruck: Durch eine vermehrte Körperbehaarung werden das Selbstwertgefühl und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt.

3.2. Ätiologie

Bei leichten Formen des Hirsutismus ist meist eine sog. „Endorganüberempfindlichkeit“ auf normal hohe Androgenspiegel verantwortlich; sog. „idiopathischer Hirsutismus“.

Bei mittelschweren Formen muss ein PCO-Syndrom, ein Adrenogenitales Syndrom (klassisch oder nicht klassisch sog. „Late-onset-Form“) ausgeschlossen werden.

Bei schweren Formen insbesondere mit postpuberalem Auftreten, rascher Pro-

gredienz, Virilisierung mit Tieferwerden der Stimme, Klitorishypertrophie und Veränderungen im Körperbau, muss ein androgenproduzierender Tumor ausgeschlossen werden. (Ovar: Androblastome, Nebenniere: z. B. Cushing-Syndrom – primär oder sekundär durch Hypophysentumor, Nebennierenrindenkarzinom).

3.3. Anamnese

- Auftreten des Hirsutismus: z.B. postpuberal, postmenopausal?
- Progredienz des Hirsutismus: Wie schnell schreitet das Haarwachstum voran?
- Bisherige Therapie: Welche Maßnahmen wurden ergriffen, um das übermäßige Haarwachstum einzudämmen?
- Weitere Androgenisierungszeichen: Akne und/oder Alopezie?
- Zyklusmuster: Menstruationsmuster?
- Körpergewicht: Hat sich das Körpergewicht der Patientin kürzlich verändert?
- Medikamentenanamnese: orale Kontrazeptiva (u. a. Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Einnahmedauer, Präparate), Anabolika, Steroide, Psychopharmaka
- Kontrazeptionswunsch?
- Familienanamnese: Vermehrte Körperbehaarung in der Familie? Liegt eine positive Familienanamnese eines Typ-2-Diabetes vor?
- Galaktorrhoe?
- (Unerfüllter) Kinderwunsch?

3.4. Klinische Untersuchung

- Schweregradeinteilung: Hirsutismus (Schweregrad – Klassifikation nach Ferriman-Gallwey-Score)
- Weitere kutane Androgenisierungszeichen: Akne, Seborrhoe, Alopecia, Acanthosis nigricans
- Striae rubrae, Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Stiernacken (DD: M. Cushing, Cushing-Syndrom)?
- Ausgeprägter Hyperinsulinismus und Insulinresistenz, Acanthosis nigricans, pos. Familienanamnese? (DD: HAIR-AN)
- Klitorishypertrophie (DD: AGS oder Virilisierung durch androgenproduzierenden Tumor)?
- Männlicher Körperbau?
- Tiefe Stimme?

Zusatzuntersuchungen:

- Ultraschall: Ovarien zum Ausschluss von polyzystischen Ovarien und zur

Diagnose PCOS (nach Rotterdam-Klassifikation)

- Blutdruck (DD: metabolisches Syndrom)
- Gewicht, Größe (BMI) (DD: metabolisches Syndrom; Insulinresistenz)
- Taillenumfang (siehe BMI)

Differentialdiagnostik:

- Cushing-Syndrom (zentral: Hypophysentumor oder peripher: Nebennierenrindentumor), adrenaler androgenbildender Tumor, Nebennierenrindenkarzinom
- PCO-Syndrom (nach Rotterdam-Klassifikation)
- Adrenogenitales Syndrom (engl. „adrenal hyperplasia“) („congenital“ oder „late onset“), 21-Hydroxylasemangel?
- iatrogen (Anabolika?)
- Metabolisches Syndrom
- Akromegalie (STH-produzierender Hypophysentumor)

Labordiagnostik:

Primär klinisch Differenzierung zwischen Hypertrichose, Hirsutismus ohne und mit Virilisierung sowie typischen klinischen Kennzeichen spezieller Krankheitsbilder.

- Bei Hypertrichose ist eine orientierende Testosteronbestimmung möglich, Medikamentenanamnese eruieren!
- Bei leichtem Hirsutismus ist in den meisten Fällen die Bestimmung der Serum-Testosteronspiegel nicht erforderlich. Sie wird aber auch als guter Verlaufsmarker zur Therapieüberwachung empfohlen.
- Bei Zyklusstörungen ist zusätzlich eine Prolaktinbestimmung und Schilddrüsendiagnostik erforderlich.
- Bei mittelschwerem und schwerem Hirsutismus ohne Virilisierung ist eine Labordiagnostik obligat.
- Basisdiagnostik: Am 3.–5. Zyklustag (sofern regelmäßiger Zyklus) morgens 8.00–9.00 Uhr nüchtern: Testosteron, freies Testosteron, DHEAS, 17-Hydroxyprogesteron, LH, FSH, Androstendion, Estradiol, Prolaktin, SHBG, TSH, fT4.

Zusatzdiagnostik:

Bei PCOS, bei adipösen Patientinnen mit erhöhtem BMI und Taillenumfang, bei Patientinnen mit Diabetes II in der Anamnese und bei Acanthosis nigricans

weiterhin: Nüchtern glukose und -insulin zur Berechnung des HOMA-Index, HbA1c, evtl. Glukosebelastungstest, Lipidstatus.

Weitere Folgediagnostik:

- Bei erhöhtem 17- β -Hydroxyprogesteron und AGS-Verdacht: ACTH-Test (und/oder 21-Hydroxylase-Gen-Sequenzierung).
- Dexamethasontest: siehe Text
- ACTH-Test: siehe Text
- Gendiagnostik: 21-Hydroxylasegen (ins. bei hirsuten Patientinnen mit (späterem) Kinderwunsch)
- Verdacht auf metabolisches Syndrom: Lipide (HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride)

Bei mittelschwerem und schwerem Hirsutismus mit Virilisierung ist eine Labor-diagnostik obligat (je nach klinischer Situation und DD-Verdacht):

- Bei Verdacht auf Cushing-Syndrom und adrenalen Tumor: Kortisol im 24h-Urin, Kortisoltagesprofil (Blut oder Speichel), Dexamethasonhemmtest mit Bestimmung von Kortisol und DHEAS
- Bei Akromegalie: GH, IGF1

Je nach Situation: ovarielle Tumormarker und bildgebende Diagnostik (transvaginaler Ultraschall, Abdomensonographie, Hypophysen- und Nebennierendiagnostik durch NMR).

Genetik: Forschung: Untersuchung Androgenrezeptorgen: CAG-Repeats im Exon 1 determinieren die Ansprechbarkeit auf Androgene und somit indirekt die Ansprechbarkeit auf Antiandrogene (z. B. Hirsutismus und Alopecia diffusa).

3.5. Überweisung zum Spezialisten

Eine Überweisung ist nötig:

- bei besonders stark ausgeprägtem Hirsutismus,
- bei neu aufgetretenem und rasch progredientem Haarwachstum,
- bei Unwirksamkeit der Erst- und Zweitlinientherapien über einen Zeitraum von 6–12 Monaten,
- bei Serum-Testosteronspiegeln, die den oberen Grenzwert des Normalbereichs um mehr als das Doppelte überschreiten; Tumorverdacht ab 1,5 ng/ml Testosteron, evtl. + Androstendion > 100 ng/dl,

- bei Verdacht oder Vorliegen eines Metabolischen Syndroms, das ein interdisziplinäres Vorgehen verlangt,
- bei Patientinnen mit Hirsutismus und Kinderwunsch: Ausschluss eines adrenogenitalen Syndroms (z. B. 21-Hydroxylasemangel).

3.6. Therapeutische Optionen

Voraussetzungen:

- Behandlung je nach Ätiologie (nicht-tumorbedingt, tumorbedingt), sofern diese bekannt ist, nach Lebensalter, Risikofaktoren, Kontrazeption bzw. Kinderwunsch, BMI, Schweregrad der Erkrankung und Zusatzbefunden (PCO-Syndrom, Metabolisches Syndrom).
- Bei Tumorverdacht spezifische tumororientierte Behandlung (z. B. Cushing-Syndrom, Nebennierenrindenzin, Akromegalie etc.).

Therapieoptionen:

- Zur Behandlung des Hirsutismus kommen nach Ausschluss spezieller Grunderkrankungen, die einer individuellen Therapie bedürfen, zahlreiche nicht-hormonelle oder hormonelle Methoden in Betracht. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die medikamentöse Therapie des Hirsutismus.
- Die Wahl der medikamentösen bzw. nicht-medikamentösen Therapie des Hirsutismus hängt ab von
 - der zugrundeliegenden Ätiologie des Hirsutismus,
 - Lokalisation und Ausmaß des übermäßigen Haarwuchses,
 - dem Wunsch der Patienten im Hinblick auf eine Therapieoption,
 - der Möglichkeit zur Bezahlung von topischen Alternativen.

Nichthormonelle Methoden:

Enthaarungscremes mit Medikamentenwirkung (z. B. Eflornithin) oder zur chemischen Enthaarung, Zupfen, Wachsen, Nadelepilation, Laserepilation, Epilation mit gepulstem Licht (IPL-Technik)

Hormonelle Methoden:

- Eine Antiandrogentherapie mit Cyproteronacetat (niedrig und hoch dosiert) in Kombination mit einem KOK (nur in der Postmenopause und bei hysterektomierten prämenopausalen Patientinnen Monotherapie möglich) ist erfolversprechend. Bei leichten Krankheitsbildern kann ein antiandro-

genhaltiges KOK mit Dienogest, Chlormadinonacetat oder Drospirenon eingesetzt werden, wobei auf die Zulassung der Präparate (lt. Fachinformation) zur Behandlung von Hirsutismus zu achten ist.

Bezogen auf die antiandrogene Wirkstärke (= 100 %) von Cyproteronacetat, liegt im Tierversuch (Hershberger-Test) die antiandrogene Aktivität von Dienogest bei 40 %, von Drospirenon bei 30 % und CMA bei 20 % (siehe Reviews von Schindler [216] und Ruan et al. [217]). Es sei betont, dass es bei der Anwendung am Menschen deutliche Unterschiede geben könnte. Allerdings liegen für den Menschen keine vergleichenden Studien von allen 4 Substanzen vor.

- Da die Wirkungen der Antiandrogene am Androgenrezeptor von der intrazellulären Konzentration abhängig ist, die ihrerseits von der Pharmakokinetik der Antiandrogene bestimmt wird, können z. B. Dienogest und Drospirenon aufgrund ihrer hohen Serumspiegel ähnlich wirksam sein wie Cyproteronacetat – sofern die Interaktionen der Antiandrogene mit dem Rezeptor angesichts der deutlichen Reduktion des freien Testosterons überhaupt eine wesentliche Rolle spielen. Zumindest lassen dies die Ergebnisse von Vergleichsstudien vermuten.

Bei leichtem Hirsutismus kann ein Therapieversuch mit z. B. 2 mg CPA/35 μ g EE (Diane®-35 oder deren Generika) versucht werden – Behandlungsdauer mindestens 9–12 Monate, ebenso wie bei den folgenden Therapieschemata.

Bei mittelstarkem und schwerem Hirsutismus: KOK von Tag 1–21 und CPA 50 bzw. 100 mg von Tag 1 bis Tag 10. Kein Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter oder bei prämenopausalen Frauen, wenn die Patientin keine sichere Verhütungsmethode anwendet, da sonst möglicherweise eine feminisierende Wirkung auf einen männlichen Fetus zu Fehlbildungen führen könnte [218]. Allerdings ist eine ungewollte Schwangerschaft unter CPA 2 mg bzw. 50–100 mg kein Grund zum Schwangerschaftsabbruch [50]. Als Nebenwirkungen wurden Gewichtszunahme, Libidoverlust, z. T.

- Amenorrhoe (siehe Fachinformation) beschrieben.
- Spironolacton ist ein wirksames Antiandrogen, das vor allem in den USA zur Hirsutismustherapie eingesetzt wird, da Cyproteronacetat wegen fehlender Zulassung nicht zur Verfügung steht. Die antiandrogene Wirkung von 25 mg Spironolacton entspricht der von 1 mg Cyproteronacetat. Weltweit gibt es keine Zulassung für die Indikation „Hirsutismus“ und es kann daher als „Second-line“-Therapie in Einzelfällen (z. B. Unverträglichkeit von Cyproteronacetat) nur „off-label“ in Kombination mit einem KOK oder in der Postmenopause als Monopräparat eingesetzt werden (siehe Text und Fachinformation, v. a. im Hinblick auf Warnhinweise z.B. Kaliumbestimmung bzw. Substitution).

Kein Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter oder bei prämenopausalen Frauen ohne sichere Verhütungsmethode, da eine feminisierende Wirkung auf einen männlichen Fetus zu Fehlbildungen führen könnte [218].

- Flutamid ist in Deutschland nicht zur Hirsutismus-Behandlung zugelassen. Es ist nach US-Studien wirksam bei Hirsutismus, jedoch risikoreich (z. B. Hepatotoxizität). In Einzelfällen ist ein „Off-label“-Einsatz durch Spezialisten möglich. Die Endocrine Society spricht sich gegen die Anwendung von Flutamid aus.
- Ketokonazol ist in Deutschland nicht zur Hirsutismus-Behandlung zugelassen. In den USA wurde es als Therapeutikum bei Schuppen zugelassen. Erste Studien zeigen auch eine gute Wirkung bei Hirsutismus. In Einzelfällen ist ein „Off-label“-Einsatz durch Spezialisten möglich.
- Finasterid ist weltweit nicht zur Hirsutismus-Behandlung zugelassen. Der Wirkungsnachweis für Finasterid für die Indikation „Hirsutismus“ ist umstritten. Evtl. ist ein „Off-label“-Einsatz als „Third-line“-Therapie in der Postmenopause durch Spezialisten zu erwägen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter oder bei prämenopausalen Frauen ohne sichere Verhütungsmethode darf das Präparat nicht eingesetzt werden, da sonst möglicherweise eine feminisierende Wirkung auf einen männlichen Fötus zu Fehlbildungen führen könnte [218].

- Insulin-Sensitizer, einschließlich Metformin und Thiazolidindione, verbessern Hyperinsulinämie und reproduktive Störungen bei einigen Frauen mit Hyperandrogenämie. Es gibt jedoch nur wenige und zum Teil widersprüchliche Studiendaten aus unzureichend großen und aussagefähigen Studien, die darauf hinweisen, dass Insulin-Sensitizer eine begrenzte oder gar keine Wirkung bei Frauen mit Hirsutismus zeigen [190]. So sind Insulin-Sensitizer nicht die erste Wahl für die Behandlung von Hirsutismus allein, sie sind jedoch bei Frauen mit Übergewicht, Insulinresistenz und Hirsutismus, Hyperinsulinämie, Hyperandrogenämie und Kinderwunsch wirksam.
- GnRH-Agonisten sind nur in Ausnahmefällen bei Frauen mit einer schweren Form der Hyperandrogenämie, wie z.B. einer Hyperthekose des Ovars mit mangelhafter Suppression durch OCPs und Antiandrogene [218] zur Behandlung durch Spezialisten zu empfehlen.

3.7. Kombination verschiedener Therapieformen

Sofern sich ein klinisch relevanter Hirsutismus trotz einer mehr als 6-monatigen Monotherapie mit einem oralen kombinierten Kontrazeptivum nicht bessert, wird die zusätzliche Verordnung eines Antiandrogens empfohlen.

Zugabe von Metformin zu Antiandrogenen:

Die Meta-Analyse der Endocrine Society fand in 2 Vergleichsstudien mit Metformin und Flutamid vs. Flutamid allein keinen Unterschied zwischen diesen Gruppen (0,9; 95%-CI: -0,4; 2,2).

Zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden bei einer Behandlung mit Antiandrogenen:

Die zusätzliche Gabe von Glukokortikoiden bei einer Antiandrogentherapie scheint den klinischen Therapieerfolg hinsichtlich der Abnahme des Hirsutismus-Scores nicht zu verbessern. In 2 Studien mit Spironolacton plus Dexamethason gegenüber Spironolacton allein war die Abnahme der Hirsutismus-Scores nach Therapie in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, wobei die Abnahme der Androgenspiegel unterschiedlich war [171, 179, 184, 219].

GnRH-Agonisten mit „Add-back“-Estrogen:

Da GnRH-Agonisten allein zu schweren Estrogen-Mangelscheinungen führen und für eine Osteoporose verantwortlich sein können [208], werden niedrige Dosen von Estrogenen oder Estrogen-Gestagenen (bei Frauen mit Uterus) als sog. „Add-back“-Therapie gegeben. Die Zugabe von Estrogen/Gestagen verhindert den Knochenverlust [209] und Symptome der Menopause [209, 210].

3.8. Nebenwirkungen und Risiken

Die einzelnen, jeweils aktuellsten Fachinformationen sind unbedingt zu beachten (siehe Hinweise im Kapitel, bei welchen Präparaten die Anwendung in Deutschland „off-label“ ist). Das unterschiedlich hohe VTE-Risiko der antiandrogen wirkenden Gestagene in Kombination mit Ethinylestradiol ist zu berücksichtigen, allerdings sind bei der hoch dosierten CPA-Behandlung in den vergangenen 20 Jahren dem BfArM 2 Todesfälle – in beiden Fälle Risikopatientinnen – gemeldet worden. Amerikanische Risikoberwertungen können nicht ungefiltert auf Deutschland übertragen werden, da das Spektrum der zur Behandlung von Hirsutismus zur Verfügung stehenden Medikamente (z.B. kein CPA in den USA) unterschiedlich ist. Größere epidemiologische Studien zu bestimmten Risiken (z.B. Meningeome unter CPA) fehlen.

3.9. Therapie in unterschiedlichen Lebensphasen

3.9.1. Reproduktives Alter ohne Kinderwunsch

Für die Mehrheit der Frauen im reproduktiven Alter mit Hirsutismus werden orale kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit Antiandrogenen als „First-line“ empfohlen: Eine hoch dosierte Cyproteronacetat-Therapie (Tag 1–10: 50–100 mg/Tag) muss immer in Kombination mit einem KOK erfolgen. Nach Erreichen eines therapeutischen Erfolgs kann die Dosierung schrittweise reduziert werden: von 100 auf 50 mg bzw. 25 mg von Tag 1–10, dann auf 10 mg Tag 1–21, weiter auf 5 mg Tag 1–21. Bei adipösen Patientinnen mit Blutungsstörungen unter dieser Therapie kann die hoch dosierte Antiandrogentherapie mit Androcur von Tag 1–10 auf Tag 1–7 verkürzt werden. Androcur sollte in Kombination mit ei-

Tabelle 8: Medikamentöse Therapie des Hirsutismus. © Thomas Rabe

Substanzgruppe	Wirksubstanz	Handelsname	Dosierung	Wirkmechanismus	Indikation	Kontraindikation	Nebenwirkungen (wichtigste)
Lokale Applikation							
Zellzyklusinhibitoren	Eflornithinhydrochlorid, 13,9 %	Vaniqa	Lokale Anwendung im Gesichtsbereich, zweimal pro Tag	Reversible Hemmung der Ornithindecaboxylase	Lokalisierter Hirsutismus im Gesichtsbereich	Schwangerschaft, Stillperiode	Exanthem, mögliche systemische Nebenwirkungen bei Anwendung auf größeren Hautarealen
Systemische Gabe							
Orale hormonale Kontrazeptiva mit Antiandrogenen	Antiandrogene: Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest, Drospirenon	KOK: z.B. Diane-35 und Generika, Neo-Eunomin, Yasmin, Valette und Generika	1 Tablette oral/Tag nach Fachinformation	Hemmung der Ovarialfunktion, Antiandrogenwirkung an Haut und Haaren, EE erhöht SBHG Bildung der Leber	Androgenisierungserscheinungen bei Kontrazeptionswunsch (nur einige KOK mit Antiandrogenen haben Zulassung – siehe jeweilige Fachinformation!)	Kontraindikationen der Fachinformation beachten: u.a. Kinderwunsch, Brustkrebs, Rauchen (absolut bei Alter > 35 Jahre), kardiovaskuläre Erkrankungen, schlecht einstellbare Hypertonie	Blutungsstörungen, venöse Thrombose und VTE in seltenen Fällen Kopfschmerzen, Übelkeit
Antiandrogene	Cyproteronacetat (Monopräparat) (CPA)	Androcur 10 Androcur 50	CPA 50-100 mg/Tag (1.–10. ZT) + EE 20 µg/Tag (1.–21. ZT), CPA 10 mg/Tag (Tag 1–15) + KOK mit 20–35 µg EE (1.–21. ZT)	Kompetitive Hemmung der Androgenrezeptorbindung	Mittelstarker bis starker Hirsutismus, starke Akne, androgenetische Alopezie	Kinderwunsch	Potentiell Virilisierung weiblicher Foeten (siehe Text), Zyklusstörungen, Gewichtszunahme, Libidoabnahme, Übelkeit
	Flutamid	z.B. Flutamid CT 250	125–250 mg, 2 × 1 pro Tag	Hemmung der Androgenrezeptorbindung	Schwerer Hirsutismus („off label“)	Kinderwunsch, Lebererkrankung	Potentiell Virilisierung weiblicher Foeten (siehe Text), Hepatotoxizität, wird nicht empfohlen
	Spironolacton	z.B. Aldactone 50 Aldactone 100	Prämenopausal: 50–100 (200) mg/Tag für 21 Tage, dann 7 Tage Pause plus KOK Postmenopausal: ohne Pause Topisch als Creme möglich	Kompetitive Hemmung der Androgenrezeptorbindung	Mittelstarker bis starker Hirsutismus in Kombination mit starker Kontrazeption („off label“)	Kinderwunsch, Nieren- oder Lebererkrankung	Potentiell Virilisierung weiblicher Foeten (siehe Text), Libidoabnahme, Übelkeit, Hyperkalämie, Hypotonie, Leberdysfunktion
Glukokortikoide	Glukokortikoide	z.B. Dexamethason Berco Decortin/Decaprednil Hydrocortison Hoechst	5–7,5 mg oral vor dem Schlafengehen	Suppression der Nebennierenfunktion	adrenaler oder gemischter Hirsutismus bei gleichzeitigem Kinderwunsch oder Zyklusstörungen, Adrenogenitales Syndrom	Schlecht eingestellter Diabetes, Lebererkrankung	typische Veränderungen des Cushing-Syndroms, Nebennierenatrophie
Insulin-Sensitizer	Metformin	Glucophage	3 × 500 bis 3 × 750 mg oral pro Tag, einschleichende Dosierung über 2–3 Wochen, Kontrolle Nierenwerte	Hemmung der Glukoseneubildung in der Leber	Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ II, Metabolisches Syndrom; nur in Einzelfällen bei erhöhtem BMI ohne Insulinresistenz und Androgenisierungserscheinungen indiziert („off label“)	Störungen der Leber und Nierenfunktion; Metformin darf nicht bei Niereninsuffizienz, Leberversagen, Alkoholisierung oder solchen Begleitumständen eingesetzt werden, die eine Laktazidose begünstigen können, wie Herzinsuffizienz oder etwa eine Fastenkur	Absetzen bei schweren Infektionen, massivem Erbrechen und anhaltendem, schweren Durchfall, oder Herzinfarkt; Laborkontrolle: Elektrolyte, Nierenwerte, Leberwerte
Gn-RH Analoga	Leuprorelin Goserelin Buserelin	Enantone® Zoladex® Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat	Je nach Präparat 1 pro Monat oder alle 3 Monate eine Depotpritze oder ein Implantat	Hemmung der hypophysären Gonadotropinbildung und ovariellen Steroidgenese (incl. Androgene)	Nur in Einzelfällen indiziert bei Androgenisierungserscheinungen („off label“) (evtl. Antrag bei Krankenkasse)	Kinderwunsch	Östrogenmangelsymptome, ggfs. Notwendigkeit für „add back“ mit Gestagenen

KOK = kombinierte orale hormonale Kontrazeptiva. In jedem Fall siehe Fachinformation!

nem EE-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptivum zur Vermeidung einer möglichen Hyperpigmentierung in den Abendstunden eingenommen werden, insbesondere bei Neigung zur Hyperpigmentierung (z. B. im Gesichtsbereich).

Eine Kombinationstherapie zur Behandlung von Hirsutismus sollte dann eingesetzt werden, wenn das klinische Ansprechen auf eine Monotherapie trotz einer Behandlungsdauer von 6 oder mehr Monaten unzureichend ist [218, 220].

3.9.2. Reproduktives Alter mit Kinderwunsch

- Bei leichter adrenaler Hyperandrogenämie (nach Ausschluss eines adrenalen Tumors): Versuch einer Behandlung mit Dexamethason 0,25 oder 0,5 mg abends zur Suppression der adrenalen Androgene und Zyklusnormalisierung.
- Bei adipösen Patientinnen: Gewichtsreduktion durch Kalorienrestriktion, Sport und Bewegung; ggfs. Metformintherapie bei Insulinresistenz.
- Topische Therapie des Hirsutismus.
- Bei PCOS mit Hyperandrogenämie: evtl. Ovarian-Drilling; ggfs. Metformintherapie bei Insulinresistenz.

3.9.3. Postmenopause (Patientin mit/ohne Uterus)

Bei leichtem Hirsutismus mit z. B. vermehrter Oberlippenbehaarung: lokale Anwendung von Eflornithin, Zupfen, Elektroepilation, andere Enthaarungscremes oder Laser (Entscheidung je nach Leidensdruck und Kosten). In der Postmenopause kann CPA auch ohne gleichzeitige Estrogengabe angewandt werden. Allerdings ist bei primär in der Postmenopause auftretendem stärkeren Hirsutismus eine weitere Abklärung erforderlich. Bei stärkerer Behaarung im Gesichtsbereich, bzw. bei Nichtansprechen auf o.g. Therapieoptionen, weitere Behandlung, je nachdem ob die Patientin hysterektomiert ist oder nicht.

3.9.4. Postmenopause (Patientin mit Uterus)

Eine Kombinationstherapie von 2 mg Estradiolvalerat und 1 mg Cyproteronacetat hat keine Wirkung bei Hirsutismus in der Postmenopause gezeigt. Eine höher dosierte Monotherapie mit Cyproteronacetat 10 oder 25 bzw. 50 mg ist auch ohne Estrogengabe möglich. Nebenwirkungen beachten (z.B. Gewichtszunahme, Libidoverlust).

kungen beachten (z.B. Gewichtszunahme, Libidoverlust).

3.9.5. Postmenopause (Patientin ohne Uterus)

Eine höher dosierte Monotherapie mit Cyproteronacetat 10 oder 25 bzw. 50 mg ist auch ohne Estrogengabe möglich. Nebenwirkungen beachten (z. B. Gewichtszunahme, Libidoverlust).

3.10. Allgemeine Therapieempfehlungen

Hirsutismus lässt sich in der Mehrzahl der Fälle durch topische und systemische Therapien oder durch eine Kombination aus beidem adäquat beherrschen. Hierbei kann es 6–12 Monate bis zum Wirkungseintritt der jeweiligen Therapien dauern. Die Patientin muss primär über die Wirkung des Präparates, die wahrscheinliche Dauer bis zum ersten Therapieerfolg, die geplante Anwendungsdauer und mögliche Nebenwirkungen sowie Alternativen aufgeklärt werden. Die Aufklärung sollte dokumentiert werden. In der täglichen Praxis sollte der behandelnde Arzt die Patientin mit Hirsutismus zumindest für 6–9 Monate mit einem Präparat behandeln, bevor man die Dosierung oder die pharmakologische Substanzklasse ändert bzw. eine Umstellung der Medikation vornimmt. Wenn bei Behandlungsbeginn ein rasches Ansprechen erwünscht ist, kann eine topische Laserepilation mit einer Eflornithin-Behandlung kombiniert werden. Bei Frauen mit bekannter Hyperandrogenämie sollte eine medikamentöse Therapie die zugrundeliegende Hyperandrogenämie senken, um das Nachwachsen der Haare bei einer Laserepilation zu minimieren.

4. Konsensus

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Berufsverband der Frauenärzte.

5. Haftungsausschluss

Die Empfehlungen dieser Stellungnahme entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht im Einzelfall, von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben wurden mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

6. Interessenkonflikt

C. Albring, U. Blume-Peytavi, C. Egarter, F. Geithövel, K. König, H. Kuhl, A. O. Mueck, T. Rabe, N. Reisch, A. Schüring, P. Stute, B. Toth, L. Wildt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

E. Merkle ist Mitglied im Advisory Board bei MSD und hat von MSD Vortragshonorare und Reisekostenerstattung erhalten.

C. C. Zouboulis ist Mitglied im Advisory Board von Bayer HealthCare und hat von Bayer Vortragshonorare und Reisekostenerstattung erhalten.

Literatur:

1. Rabe T, Blume-Peytavi U, Reisch N, Schüring A, Geithövel F, et al. Androgenisierung der Frau. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands für Frauenärzte (BVf) e.V.: Hirsutismus – Klinik und Differentialdiagnostik. In: Rabe T et al. (Hrsg). Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie. Eigenverlag, Heidelberg, 2012; 472–90.
2. Rabe T, Blume-Peytavi U, Reisch N, Schüring A, Geithövel F, et al. Androgenisierung der Frau. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands für Frauenärzte (BVf) e.V.: Hirsutismus – Klinik und Differentialdiagnostik. In: Rabe T et al. (Hrsg). Seminar in Gynäkologischer Endokrinologie. Eigenverlag, Heidelberg, 2012; 491–515.
3. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21: 1440–7.
4. McKnight E. The prevalence of "hirsutism" in young women. The Lancet 1964; 1: 410–3.
5. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. Int J Obes 1979; 3: 57–73.
6. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3078–82.
7. Griffin GT. Hirsutism: <http://emedicine.medscape.com/article/121038-overview>.
8. Barth JH, Catalan J, Cherry CA, Day A. Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. J Psychosom Res 1993; 37: 615–9.
9. Sonino N, Fava GA, Mani E, Belluardo P, Boscaro M. Quality of life of hirsute women. Postgrad Med J 1993; 69: 186–9.
10. Kozloviene D, Kazanavicius G, Kruminis V. The evaluation of clinical signs and hormonal changes in women who complained of excessive body hair growth. Medicina (Kaunas) 2005; 41: 487–95.
11. Kirschner MA, Jacobs JB. Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site(s) of androgen overproduction in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 1971; 33: 199–209.
12. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. Eur J Endocrinol 1998; 139: 421–3.
13. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 453–62.

14. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–7.
15. Martin KA, Chang JR, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105–20. https://www.endocrine.org/-/media/EndoSociety/Files/Publications/Clinical%20Practice%20Guidelines/Hirsutism_Guideline.pdf
16. Rabe T, Grunwald K, Runnebaum B. Androgenisierungserscheinungen bei der Frau. In: Runnebaum B, Rabe T (Hrsg). *Gynäkologische Endokrinologie*, Band 1. Springer-Verlag, Heidelberg; 589–666.
17. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocrinol Rev* 2000; 21: 347–62.
18. Koulouri O, Conway GS. Behandlung des Hirsutismus. *Clinica Review Praxis* 2009; 98: 1015–20.
19. Blume-Peytavi U, Hahn S. Medical treatment of hirsutism. *Dermatol Ther* 2008; 21: 329–39.
20. Rabe T, Kowald A, Ortmann J, Rehberger-Schneider S. Inhibition of skin 5 α -reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 223–30.
21. Fitzgerald C, Elstein M, Spona J. Effect of age on the response of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis to a combined oral contraceptive. *Fertil Steril* 199; 71: 1079–84.
22. Saeed R, Akram J, Changezi HU, Saeed M. Treatment of hirsutism in polycystic ovarian syndrome with Diane, 50 mcg ethinyl estradiol and 2 mg cyproterone acetate. *Specialist* 1993; 9: 109–12.
23. Porcile A, Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril* 1991; 55: 877–81.
24. Coenen CMH, Thomas CMG, Borm GF, Hollanders JMG, Rolland R. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception* 1996; 53: 171–6.
25. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception* 2006; 73: 23–9.
26. Mowszowicz I. Antiandrogens. Mechanisms and paradoxical effects. *Ann Endocrinol (Paris)* 1989; 50: 189–99.
27. Gillatt D. Antiandrogen treatments in locally advanced prostate cancer: are they all the same? *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 1: S17–S26.
28. Rider CV, Furr JR, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of reproductive toxicants that disrupt common target tissues via diverse mechanisms of toxicity. *Int J Androl* 2010; 33: 443–62.
29. Gray LE, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, et al. Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update* 2001; 2: 248–64.
30. Zhang Y, Won SH, Jiang C, Lee HJ, et al. Tanshinones from Chinese medicinal herb Danshen (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) suppress prostate cancer growth and androgen receptor signaling. *Pharm Res* 2012; 29: 1595–608.
31. Ma D, Chen L, Lui R. Decrease of antiandrogenic activity in gray water and domestic wastewater treated by the MBR process. *Environ Sci Process Impacts* 2013; 15: 668–76.
32. Wiechert R, Steinbeck H, Elger W, Neumann F. Wirkung und Struktur neuer antiandrogen Steroide. *Arzneimittel-Forsch (Drug Res)* 1967; 17: 1103–16.
33. Neumann F, Elger W. The effect of a new antiandrogenic steroid, 6-Chloro-17-hydroxy-1 α ,2 α -methylene-pregna-4,6-diene-3,20-dioneacetate (Cyproterone acetate) on the sebaceous glands of mice. *J Invest Derm* 1966; 46: 561.
34. Neumann F, Berswordt-Wallrabe R von, Elger W, Steinbeck H, Hahn JD, Kramer M. Aspects of androgen-dependent events as studied by antiandrogens. *Recent Progr Hormone Res* 1970; 26: 337–410.
35. Neumann F. Antagonismus von Testosteron und 1,2-methylen-6-chloro-pregna-4,6-dien-17- α ,20-dion (Cyproteron) an den Gonadotropinsekretion regulierenden Zentren bei männlichen Ratten. *Acta endocr (Kbh)* 1966; 53: 382.
36. Neumann F, Schleusener A, Hümpel M. Antiandrogene. *Gynäkologie* 1979; 12: 228–42.
37. Neumann F, Schleusener A, Albring M. Pharmakologie der Antiandrogene. In: Hammerstein J, Lachnit-Fixson V, Neumann F, Plewig G (Hrsg). *Androgenisierungserscheinungen bei der Frau*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1979; 149–94.
38. Neumann F. Pharmakologische Aspekte von Cyproteronacetat. In: Schindler AE (Hrsg). *Antiandrogen-Östrogentherapie bei Androgenisierungserscheinungen*. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1988; 23.
39. Kuhl H. Neue Gestagene – ihre Vor- und Nachteile. *Therapeutische Umschau* 2001; 58: 527–33.
40. Sitruk-Ware R, Husmann F, Thijssen JH, Skouby SO, Frizzetti F, et al. Role of progestins with partial antiandrogenic effects. *Climacteric* 2004; 7: 238–54.
41. Girard J, Baumann J B, Graf S, Hees G, van Rosenthal M, Zupping K. Assessment of ACTH-adrenal activity after treatment with a glucocorticoid and an antiandrogenic steroid. *Arch Toxikol* 1979; 2: 85–92.
42. Wiegatz I, Kutschera E, Lee JH, Moore C, Mellinger U, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 2003; 67: 25–32.
43. Schlatterer K, von Werder K, Stalla GK. Multistep treatment concept of transsexual patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 413–9.
44. Hammerstein J, et al. Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem* 1975; 6: 827–36.
45. Geithövel F. Hormontherapie für Haut und Haar bei postmenopausalen Frauen. *Ästhetische Dermatologie* 2010; 4: 12–7.
46. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362–74.
47. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011; 342: d2151.
48. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldstad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–2009. *BMJ*; 343: d6423.
49. Geithövel F. Diagnostik und Therapie der kutanen Androgenisierung im klimakterischen Übergang und in der Peri-/Post-Menopause: Hirsutismus und Haarausfall. *J Gynäkol Endokrinol* 2012; 22: 6–15.
50. Rabe T, Ludwig M, Bitzer J, Schaefer C. Schwangerschaften unter verschiedenen kontrazeptiven Methoden. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2008; 5: 138–46.
51. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, del Marmol V, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *JDDG* 2011; 9 (Suppl 6): S1–S57.
52. Nast A, Bayerl C, Borelli C, et al. Gollnick H. S2k-Leitlinie zur Therapie der Akne. *Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8 (Suppl 2): 1–59.
53. Huber J, Walch K. Review article: treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception* 2006; 73: 23–9.
54. Van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhoea. *Cutis* 2002; 69: 2–15.
55. Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser K. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 2009; 79: 282–9.
56. Van der Spuy ZM, Le Roux PA, Matjila MJ. Cyproterone acetate for hirsutism (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD00125.
57. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1153–60.
58. Saeed R, Akram J, Changezi HU, Saeed M. Treatment of hirsutism in polycystic ovarian syndrome with Diane, 50 mcg ethinyl estradiol and 2 mg cyproterone acetate. *Specialist* 1993; 9: 109–12.
59. Lunde O, Djøseland O. A comparative study of Aldactone and Diane in the treatment of hirsutism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1987; 28: 161–55.
60. Gökmen O, Senöz S, Güleki B, Isik AZ. Comparison of four different treatment regimes in hirsutism related to polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 249–55.
61. Sahin Y, Bayram F, Kelestimur F, Muderris I. Comparison of cyproterone acetate plus ethinyl estradiol and finasteride in the treatment of hirsutism. *Endocrinol Invest* 1998; 21: 348–52.
62. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogen properties. *Drugs* 2003; 63: 463–92.
63. Geithövel F. Multiple Meningeome unter langjähriger hochdosierter Behandlung mit Cyproteronacetat bei einer Patientin mit Mann-Frau-Geschlechtsidentitätsstörung. 2012; unveröffentlicht.
64. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2001; 75: 496–500.
65. Tartagni M, Schonauer LM, De Salvia MA, Cicinelli E, De Pergola G, D'Addario V. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 73: 718–23.
66. Wild RA, Demers LM, Applebaum-Bowden D, Lenker R. Hirsutism: metabolic effects of two commonly used oral contraceptives and spironolactone. *Contraception* 1991; 44: 113–24.
67. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Suárez F, Montero JL, et al. Fulminant liver failure associated with flutamide therapy for hirsutism. *The Lancet* 1999; 353: 983.
68. Osculati A, Castiglioni C. Fatal liver complications with flutamide. *The Lancet* 2006; 367: 1140–1.
69. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1153–60.
70. Hammerstein J, Cupceancu. Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat. *Dtsch Med Wschr* 1969; 74: 829–34.
71. Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I, Moltz L, Zielske F. Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem* 1975; 6: 827–36.
72. Peereboom-Wynia JDR, Boekhorst JC. Effect of cyproterone acetate orally on hair density and diameter and endocrine factors in women with idiopathic hirsutism. *Dermatologica* 1980; 160: 7–16.
73. Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism: results of a multicentered Canadian study. *Fertil Steril* 1986; 46: 1015–20.
74. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RP. Cyproterone acetate for severe hirsutism: results of a double blind doseranging study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35: 5–10.
75. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, et al. Prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1304–10.
76. Frizzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani R. Treatment of hirsutism: comparison between antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999; 71: 445–51.
77. Beigi A, Sobhi A, Zarrinkoub F. Finasteride versus cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 87: 29–33.
78. Kelekci KH, Kelekci S, Yengel I, Gul S, Yilmaz B. Cyproterone acetate or drospirenone containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: randomized comparison of three regimens. *J Dermatol Treat* 2012; 23: 177–83.
79. Kokaly W, McKenna TJ. Relapse of hirsutism following long-term successful treatment with oestrogen-progestogen combination. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 379–82.
80. Yücelten D, Erenus M, Gürbüz O, Durmusoglu F. Recurrence rate of hirsutism after 3 different antiandrogen therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 64–8.
81. Cea-Soriano L, Blenk T, Wallander MA, Rodriguez LA. Hormonal therapies and meningioma: is there a link? *Cancer Epidemiol* 2012; 36: 198–205.
82. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2004; 23: 1.
83. Hammerstein J. Zwei Jahrzehnte Therapie mit Antiandrogenen bei der Frau. In: Breckwoldt M (Hrsg). *Diagnostik und Therapie von Androgenisierungserscheinungen bei der Frau*. Diesbach-Verlag, Weinheim, 1992; 13–29.
84. Cebula H, Pham TQ, Boyer P, Froelich S. Letter to the editor: Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. *Acta Neurochir* 2010; 152: 1955–6.

85. Neumann F, Elger W, Berswordt W. Intersexuality of male fetuses and inhibition of androgendependent functions in male animals by means of testosterone blockers. *Dtsch Med Wochenschr* 1967; 92: 360–6.
86. Goldman AS, Bongiovanni AM. Induced genital anomalies. *Ann N Y Acad Sci* 1967; 142: 755–67.
87. Rabe T, Albring C, Arbeitskreis „Thrombophilie und Kontrazeption“. Sicherheit hormonaler Kontrazeptiva: Diane 35 und deren Generika. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVf) e.V. *Frauenarzt* 2013; 54: 316–325.
88. Jasonni VM, Bulletti C, Naldi S, Di Cosmo E, Cappuccini F, Flamigni C. Treatment of hirsutism by an association of oral cyproterone acetate and transdermal 17-estradiol. *Fertil Steril* 1991; 55: 742–5.
89. Geisthövel F. Hirsutismus: Störende Haare epilieren, wegcremen oder -lasern? Die 10-Minuten-Sprechstunde. *MMW-Fortschritte der Medizin* 2011; 153: 41–2.
90. Valenta C. Stabilität: Cyproteronacetat in magistralen Zubereitungen. Österreich. *Apoth. Ztg.* 2002; 56: 676–8.
91. Štecová J. Cyproteronacetat zur topischen Therapie androgenabhängiger Erkrankungen. Dissertation, Freie Universität Berlin, 2006. http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_0000000023570_Jana_Stecova.pdf
92. Gruber DM, et al. Topical cyproterone acetate treatment in woman with acne. *Arch Derm* 1998; 134: 459–63.
93. Cunliffe WJ, Bottomley WW. Antiandrogens and acne. A topical approach? *Arch Dermatol* 1992; 128: 1261–4.
94. Iraj F, Momeni A, Naji SM, Siadat AH. The efficacy of topical cyproterone acetate alcohol lotion versus placebo in the treatment of the mild to moderate acne vulgaris: a double blind study. *Dermatol Online J* 2006; 12: 26.
95. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD000194. DOI:10.1002/14651858.CD000194.pub2.
96. Kuhn W, Staks T, Jütting G. Pharmacokinetics of cyproterone acetate and ethinylestradiol in 15 women who received a combination oral contraceptive during three treatment cycles. *Contraception* 1993; 48: 557–75.
97. Kuhn W, Humpel M, Biere H, Gross D. Influence of repeated oral doses of ethinylestradiol on the metabolic deposition of [13C2]-ethinylestradiol in young women. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 231–5.
98. Humpel M, Nieuweboer B, Wendt H, Speck U. Investigations of pharmacokinetics of ethinylestradiol to specific consideration of a possible first-pass effect in women. *Contraception* 1979; 19: 421–32.
99. Orme M, Back DJ, Ward S, Green S. The pharmacokinetics of ethinylestradiol in the presence and absence of gestodene and desogestrel. *Contraception* 1991; 43: 305–16.
100. Ouellet D, Hsu A, Qian J, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 111–6.
101. Dugwekar YG, Narula RK, Laumas KR. Disappearance of 1a-3H- chlormadinone acetate from the plasma of women. *Contraception* 1973; 7: 27–45.
102. Terlinden R, Uragg H, Göhler K, Kneip C. Pharmacokinetics of chlormadinone acetate following single and multiple oral dosing of chlormadinone acetate (2 mg) and ethinylestradiol (0.03 mg) and elimination and clearance of a single dose of radiolabeled chlormadinone acetate. *Contraception* 2006; 74: 239–44.
103. Chassard D, Legallicier P, Dib M. [The relative pharmacokinetics of two oral formulations of chlormadinone acetate: Lutéran 5 mg. and Lutéran tablet 10 mg]. *Thérapie* 2003; 58: 127–31.
104. Guido M, Romualdi D, Campagna G, Ricciardi L, Bompiani A, Lanzone A. Ethinylestradiolchlormadinone acetate combination for the treatment of hirsutism and hormonal alterations of normal-weight women with polycystic ovary syndrome: evaluation of the metabolic impact. *Reprod Sci* 2010; 17: 767–75.
105. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzsche KH, Krattenmacher R, Schilling E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 761: 311–35.
106. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1816–21.
107. Guido M, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2817–23.
108. Gregoriou O, et al. Treatment of hirsutism with combined pill containing drospirenone. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 220–3.
109. Batukan C, Muderrisli, Ozelik B, Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 38–44.
110. Lello S, Primavera G, Colonna L, Vittori G, Guardianelli F, Sorge R, Raskovic D. Effects of two estroprogestins containing ethinylestradiol 30 microg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 30 microg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 718–23.
111. Oettel M, Gräser T, Hoffmann H, Moore C, Zimmermann H, Zimmermann T. The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview. *Drugs of Today* 1999; 35 (Suppl C): 3–12.
112. Göretzlehner G. Dienogest – ein innovatives Gestagen. *J Menopause* 2003; 10: 35–6.
113. Wiegatz I, Hommel HH, Zimmermann T, Kuhl H. Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives. *Contraception* 2004; 69: 37–42.
114. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985; 43: 200–5.
115. Shapiro G, Shmuel S. A novel use of spironolactone: treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 429–32.
116. Chapman MG, Dowsett M, Dewhurst CJ, Jeffcoate SL. Spironolactone in combination with an oral contraceptive: an alternative treatment for hirsutism. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 92: 983–5.
117. Pittaway DE, Maxson WS, Wentz AC. Spironolactone in combination drug therapy for unresponsive hirsutism. *Fertil Steril* 1995; 43: 878–82.
118. Board JA, Rosenberg SM, Smeltzer JS. Spironolactone and estrogen-progestin therapy for hirsutism. *South Med J* 1987; 80: 483–6.
119. Gregoriou O, Bakas P, Konidaris S, Papadakis K, Mathiopoulos D, Creatas G. The effect of combined oral contraception with or without spironolactone on bone mineral density of hyperandrogenic women. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 369–73.
120. Kebapcilar L, Bilgir O, Taner CE, Kebapcilar AG, Kozaci DL, et al. Oral contraceptives alone and with spironolactone increase sCD40 ligand in PCOS patients. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 539–43.
121. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD000194.
122. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD000194.
123. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1153–60.
124. Crosby PD, Rittmaster RS. Predictors of clinical response in hirsute women treated with spironolactone. *Fertil Steril* 1991; 55: 1076–81.
125. Ganie MA, Khurana ML, Eunice M, et al. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2756–62.
126. O'Brien RC, Cooper ME, Murray RML, Seeman E, Thomas AK, Jerums G. Comparison of sequential cyproterone acetate/estrogen vs. spironolactone/oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1008–13.
127. Erenus M, Yu celten D, Gurbuz O, Durmusoglu F, Pekin S. Comparison of spironolactone-oral contraceptive vs. cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1996; 66: 216–9.
128. Berardesca E, Gabba P, Ucci G, Borroni G, Rabbiosi G. Topical spironolactone inhibits dihydrotestosterone receptors in human sebaceous glands: an autoradiographic study in subjects with acne vulgaris. *Int J Tissue React* 1988; 10: 115–9.
129. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SSC. Treatment of Hirsutism With Spironolactone. *JAMA* 1982; 247: 1295–8.
130. Simard J, Luthy I, Guay J, Belanger A, Labrie F. Characteristics of interaction of the antiandrogen flutamide with the androgen receptor in various target tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1986; 44: 261–70.
131. Muderris II, Bayram F, Sahin Y, Kelestimur F. A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1997; 68: 644–50.
132. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 99–102.
133. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, Tolis G, Duleba AJ. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2699–705.
134. Wallace C, Lator EA, Chik CL. Hepatotoxicity complicating flutamide treatment of hirsutism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1150–7.
135. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Suarez F, Montero JL, et al. Fulminant liver failure associated with flutamide therapy for hirsutism. *The Lancet* 1999; 353: 983.
136. Osculati A, Castiglioni C. Fatal liver complications with flutamide. *The Lancet* 2006; 367: 1140–1.
137. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Additive effects of insulin sensitizing and antiandrogen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2870–4.
138. Calaf J, Lopez E, Millet A, Alcaniz J, Fortuny A, et al. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3446–52.
139. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1994; 61: 281–7.
140. Falsetti L, De Fusco D, Eleftheriou G, Rosina B. Treatment of hirsutism by finasteride and flutamide in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 251–7.
141. Frizzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril* 1999; 71: 445–51.
142. Grigoriou O, Papadakis C, Konidaris S, Antoniou G, Karakitsos P, Giannikos L. Comparison of flutamide and cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 119–23.
143. Inal MM, Yildirim Y, Taner CE. Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus Diane 35 in the treatment of idiopathic hirsutism: a randomized controlled study. *Fertil Steril* 2005; 84: 1693–7.
144. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 89–94.
145. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaoli B, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1304–10.
146. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, Iacobello C, Bugari G. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 361–7.
147. Muderris II, Bayram F, Guven M. A prospective, randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 73: 984–7.
148. Pazos F, Escobar-Morreale HF, Balsa J, Sancho JM, Varela C. Prospective randomized study comparing the longacting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1999; 71: 122–8.

149. Unluhizarci K, Ozel D, Tanriverdi F, Karaca Z, Kelestimur F. A comparison between finasteride, flutamide, and finasteride plus flutamide combination in the treatment of hirsutism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 37–40.
150. De Coster R, Wouters W, Bruynseels J. P450-dependent enzymes as targets for prostate cancer therapy. *J Steroid Biochem Mol* 1996; 56: 133–43.
151. Witjes FJ, Debruyne FM, Fernandez del Moral P, Geboers AD. Ketoconazole high dose in management of hormonally pre-treated patients with progressive metastatic prostate cancer. Dutch South-Eastern Urological Cooperative Group. *Urology* 1989; 33: 411–5.
152. Evans KC, Peterson AC, Ruiz HE, Costabile RA. Use of oral ketoconazole to prevent postoperative erections following penile surgery. *Int J Impot Res* 2004; 16: 346–9.
153. Eil C. Ketoconazole binds to the human androgen receptor. *Horm Metab Res* 1992; 24: 367–70.
154. Loli P, Berselli ME, Tagliaferri M. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1365–71.
155. Wolkowitz OM, Reus VI. Treatment of depression with antigluccorticoid drugs. *Psychosom Med* 1999; 61: 698–711.
156. Goeders NE, Peltiera RL, Guerin GF. Ketoconazole reduces low dose cocaine self-administration in rats. *Drug Alcohol Depend* 1998; 53: 67–77.
157. Malison RT, Anand A, Pelton GH, Kirwin P, Carpenter L, et al. Limited efficacy of ketoconazole in treatment-refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 466–70.
158. Ward AS, Collins EC, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Ketoconazole attenuates the cortisol response but not the subjective effects of smoked cocaine in humans. *Behav Pharmac* 1998; 9: 577–86.
159. Townsend KA, Marlowe KF. Relative safety and efficacy of finasteride for treatment of hirsutism. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1070–3.
160. Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 233–8.
161. Erenus M, Yucelten D, Durmusoglu F, Gurbuz O. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1997; 68: 1000–3.
162. Al-Khawajah MM. Finasteride for hirsutism: a dose finding study. *Saudi Med J* 1998; 19: 19–21.
163. Bayram F, Muderris II, Guven M, Kelestimur F. Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose finasteride (2.5 mg/day) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 467–71.
164. Keene S, Goren A. Therapeutic hotline. Genetic variations in the androgen receptor gene and finasteride response in women with androgenetic alopecia mediated by epigenetics. *Dermatol Ther* 2011; 24: 296–300.
165. Dawber RP. Guidance for the management of hirsutism. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1227–34.
166. Lakryc EM, Motta EL, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. The benefits of finasteride for hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 57–63.
167. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105–20.
168. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics* 2000; 106: 767–73.
169. Rivkees SA, Stephenson K. Low-dose dexamethasone therapy from infancy of virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 2009: 274682.
170. Steinberger E, Rodriguez-Rigau LJ, Petak SM, Weidman ER, Smith KD, Ayala C. Glucocorticoid therapy in hyperandrogenism. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4: 457–71.
171. Rittmaster RS, Givner ML. Effect of daily and alternate day low dose prednisone on serum cortisol and adrenal androgens in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 400–3.
172. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992; 327: 157–62.
173. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, Skelly RH, Chew SL, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2634–43.
174. Rittmaster RS. Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2559–63.
175. Redmond GP, Gidwani GP, Gupta MK, Bedocs NM, Parker R, et al. Treatment of androgenic disorders with dexamethasone: dose-response relationship for suppression of dehydroepiandrosterone sulfate. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 91–3.
176. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2–6.
177. Rittmaster RS. Hirsutism. *The Lancet* 1997; 349: 191–5.
178. Carmina E, Lobo RA. Peripheral androgen blockade versus glandular androgen suppression in the treatment of hirsutism. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 845–9.
179. Carmina E, Lobo RA. The addition of dexamethasone to antiandrogen therapy for hirsutism prolongs the duration of remission. *Fertil Steril* 1998; 69: 1075–9.
180. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 642–6.
181. Frank-Raue K, Junga G, Raue F, Vecsei P, Ziegler R. [Therapy of hirsutism in females with adrenal enzyme defects of steroid hormone biosynthesis: comparison of dexamethasone with cyproterone acetate]. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 597–601.
182. Rittmaster RS, Thompson DL. Effect of leuprolide and dexamethasone on hair growth and hormone levels in hirsute women: the relative importance of the ovary and the adrenal in the pathogenesis of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1096–102.
183. Prezelj J, Kocijancic A, Andolsek L. Dexamethasone and spironolactone in the treatment of non-tumorous hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 1989; 3: 281–8.
184. Devoto E, Aravena L, Rios R. [Treatment of hirsutism with spironolactone and with spironolactone plus dexamethasone]. *Revista Medica de Chile* 2000; 128: 868–75.
185. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 995–1007.
186. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363–92.
187. Montori VM, Isley WL, Guyatt GH. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. *BMJ* 2007; 334: 882–4.
188. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71.
189. Hughes AD, Park C, March K, Coady E, Khir A, Chaturvedi N, Thom SA. A randomized placebo controlled double blind crossover study of pioglitazone on left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1329–32.
190. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, LaBella ML, et al. Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1135–42.
191. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitizing drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD005552.
192. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
193. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2006; 49: 434–41.
194. Misugi T, Ozaki K, et al. Insulin-lowering agents inhibit synthesis of testosterone in ovaries of DHEA-induced PCOS rats. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 61: 208–15.
195. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 1–13.
196. Dereli D, Dereli T, Bayraktar F, et al. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in non-obese women with polycystic ovary disease. *Endocr J* 2005; 52: 299–308.
197. Yilmaz M, Karakoc A, Toruner FB, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 154–60.
198. Lemay A, Dodin S, Turcot L, et al. Rosiglitazone and ethinyl oestradiol/cyproterone acetate as single and combined treatment of overweight women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Hum Reprod* 2006; 21: 121–8.
199. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 217–21.
200. Harborne L, Fleming R, Lyall H, et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *The Lancet* 2003; 361: 1894–1901.
201. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4116–23.
202. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, et al. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 1149–54.
203. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2767–74.
204. Ganie MA, Khurana ML, Eunice M, et al. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: an open-labeled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2756–62.
205. Ibanez L, Diaz M, Sebastiani G, Sanchez-Infantes D, Salvador C, et al. Treatment of androgen excess in adolescent girls: ethinylestradiol-cyproteroneacetate versus low-dose pioglitazone-flutamide-metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3361–6.
206. Buhler-Christen A, Tischler V, Diener PA, Brandle M. New onset alopecia and hirsutism in a postmenopausal woman. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 324–7.
207. Cheng V, Doshi KB, Falcone T, Faiman C. Hyperandrogenism in a postmenopausal woman: diagnostic and therapeutic challenges. *Endocr Pract* 2011; 17: e21–e25.
208. Dawood MY, Ramos J, Khan-Dawood FS. Depot leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: changes in vertebral bone mass and serum estradiol and calcitonin. *Fertil Steril* 1995; 63: 1177–83.
209. Carmina E, Janni A, Lobo RA. Physiological estrogen replacement may enhance the effectiveness of the gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 126–30.
210. Tiitinen A, Simberg N, Stenman UH, Ylikorkala O. Estrogen replacement does not potentiate gonadotropin-releasing hormone agonist-induced androgen suppression in treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 447–51.
211. Elkind-Hirsch KE, Anania C, Mack M, Malinak R. Combination gonadotropin-releasing hormone agonist and oral contraceptive therapy improves treatment of hirsute women with ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1995; 63: 970–8.
212. De Leo V, Fulghesu AM, la Marca A, Morgante G, Pasqui L, et al. Hormonal and clinical effects of GnRH agonist alone, or in combination with a combined oral contraceptive or flutamide in women with severe hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 411–6.
213. Falsetti L, Pasinetti E. Treatment of moderate and severe hirsutism by gonadotropin-releasing hormone agonists in women with polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1994; 61: 817–22.
214. Falsetti L, Pasinetti E, Ceruti D. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-A) in hirsutism. *Acta Eur Fertil* 1994; 25: 303–6.
215. Heiner JS, Greendale GA, Kawakami AK, Lapolt PS, Fisher M, et al. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone agonist and a low dose oral contraceptive given alone or together in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3412–8.

216. Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 136–41.
217. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012; 71: 337–44.
218. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105–20.
219. Prezelj J, Kocijancic A, Andolsek L. Dexamethasone and spironolactone in the treatment of non-tumorous hyperandrogenism. *J Gynecol Endocrinol* 1989; 3: 281–8.
220. Koulouri O, Conway GS. A systematic review of commonly used medical treatments for hirsutism in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 68: 800–5.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung