

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

**Diagnostik und Therapie der kutanen Androgenisierung im
klimakterischen Übergang sowie in der Peri- und
Postmenopause: Hirsutismus und Alopezie**

Geisthövel F

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (4)

(Ausgabe für Österreich), 6-15

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 8-17

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Diagnostik und Therapie der kutanen Androgenisierung im klimakterischen Übergang sowie in der Peri- und Postmenopause: Hirsutismus und Alopezie

F. Geisthövel

Kurzfassung: Die weibliche Androgenisierung umfasst ein weites Spektrum an heterogenen Dysfunktionen und Erkrankungen. Um die Therapieprinzipien des Hirsutismus sowie der Alopecia androgenetica während des klimakterischen Übergangs („menopausal transition“ [MT]) und der Peri-/Postmenopause zu erfassen, ist es sinnvoll, sich auf eine Gruppe von androgenisierten Patientinnen zu beschränken, bei der die Haut pathogenetisch im Fokus liegt. Solch eine klar definierte Patientengruppe, die „funktionell kutane Androgenisierung“ (FCA), kann meist schon über die Diagnostikebene 1 (Screening-Ebene) unseres Klassifikations-Algorithmus diagnostiziert werden. Der Ferriman-Gallwey-Index bzw. eine modifizierte Sinclair-Scale dienen zur Gradeinteilung von Hirsutismus bzw. Alopezie. Die ausgeprägte endokrine Dynamik während der MT ist hormondiagnostisch zu beachten. Wachsepilation und Lasertherapie sind vielfältig eingesetzte topisch-mechanische bzw. -physikalische Therapieverfahren. Eine topische Behandlung des Hirsutismus kann auch mit Eflornithin-Creme durchgeführt werden, die den Effekt einer Lasertherapie unterstützt. Minoxidil-Lösung gilt als Mittel der ersten Wahl bei der topischen Therapie der Alopecia androgenetica. Steroide Präparate, welche aus der kontrazeptiven Kombination von Ethinylestradiol und antiandrogenen Gestagenen (AA) bestehen, sind therapeutische Prinzipien bei androgenisierten Patientinnen in der MT, sie sind hingegen in der Postmenopause kontraindiziert. Die orale Einnahme von Spironolacton

und/oder Finasterid, beides nicht-steroidale Antiandrogene, ist während der MT unter sicherer Kontrazeption und jene von Spironolacton für die Alopezie in der Postmenopause gut geeignet. Die Einnahme von Kombinationspräparaten, welche die nicht-kontrazeptiven natürlichen Östrogene und AA enthalten, sind für die Behandlung der FCA bei Patientinnen indiziert, die zusätzlich unter klimakterischen und peri-/postmenopausalen Störungen leiden. Steroideale Kombinationspräparate mit dem AA Dienogest sollten bevorzugt werden.

Schlüsselwörter: kutane Androgenisierung, Hirsutismus, Alopecia androgenetica, Diagnostik, Therapie

Abstract: Diagnosis and Therapy of Cutaneous Androgenisation in the Menopausal Transition and the Peri-/Postmenopause: Hirsutism and Alopecia Androgenetica. Female androgenisation comprises a wide spectrum of heterogeneous dysfunctions and disorders. In order to determine the therapeutic principles of hirsutism and alopecia androgenetica during menopausal transition (MT) and peri-/postmenopause, it is reasonable to confine oneself on a group of androgenised patients among which the skin is pathogenetical in the focus of the referred dysfunction by using our systematically classifying strategy. Such a patient group is classified as „functional cutaneous androgenisation“ (FCA). Group FCA is diagnosed via diagnostic level I (screening level) of our classifying algorithm in

most cases. Ferriman Gallwey Index and a modified Sinclair Scale are used for grading of hirsutism and alopecia androgenetica, respectively. Dynamic endocrine alterations during MT have to be taken into account regarding hormonal diagnostics. Waxing and laser therapy are frequently used as mechanic and physical therapeutic regimens of hirsutism. Topic treatment of hirsutism is also successfully performed by eflornithine cream, which may additionally support the effect of laser therapy. Minoxidil solution is found to be the first-line therapy for topic treatment of alopecia androgenetica. Steroidal compounds containing the contraceptive combination of ethinylestradiol (EE) and antiandrogen gestagens (AA) are sufficient therapeutic principles in androgenized patients during MT, they are contraindicated in postmenopause. The oral use of spironolactone (S) and/or finasteride, both non-steroidal antiandrogens, is an appropriate systemic therapeutic tool under safe contraceptive control during MT; spironolactone is sufficient for the treatment of alopecia in menopausal women. The use of compounds containing non-contraceptive natural estrogens and AA is indicated for the treatment of FCA only in patients suffering additionally from climacteric and peri-/postmenopausal discomforts. Compounds containing dienogest might be preferred. **J Gynäkol Endokrinol 2012; 22 (4): 6–15.**

Key words: cutaneous androgenisation, hirsutism, alopecia androgenetica, diagnostics, therapy

Einleitung

Die Androgenisierung der Frau spiegelt ein höchst komplexes Geflecht heterogener Dysfunktionen wider. Die sich evolutionär entwickelnden Aufgaben der Haut und des „Haarkleides“ beim Menschen [1] tragen einen wesentlichen Anteil an dieser vorgegebenen Vielschichtigkeit. Als prädominant beteiligte Organe oder Organbereiche der weiblichen Androgenisierung sind Hypophyse, Haut, Fettgewebe, Leber, Pankreas, Nebennierenrinden und Ovarien zu nennen. Infolge erheblicher Mängel im Hinblick auf Definitionen und Differenzialdiagnose zur Androgenisierung der Frau in der einschlägigen Literatur [2] hat unsere Arbeitsgruppe eine neue Nomenklatur und Klassifi-

kation, die einem klar stratifizierten Algorithmus (Abb. 1) folgt, entwickelt [3]. Auf der Diagnostikebene I, der Screening-Ebene, gilt es zu erfassen, ob überhaupt eine Androgenisierung nachzuweisen ist, und wenn dies der Fall ist, sollte eine grobe Differenzierung dahingehend vorgenommen werden, ob eine kutane

Aus dem Centrum für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF), Freiburg i. Br., Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Franz Geisthövel, Centrum für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF), D-79098 Freiburg i. Br., Bismarckallee 7f; E-Mail: geisthoevel@t-online.de

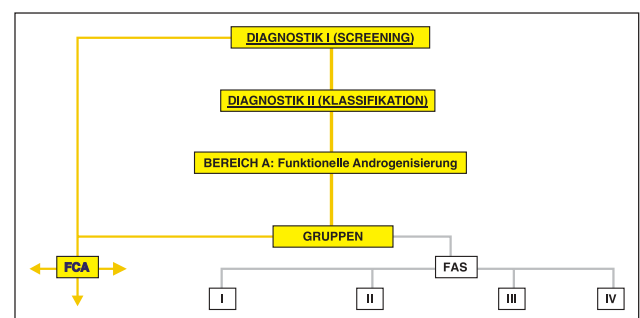


Abbildung 1: Algorithmus zur Klassifikation der weiblichen Androgenisierung. FCA: funktionell kutane Androgenisierung; FAS: funktionell androgenisierendes Syndrom. Mod. nach [3].

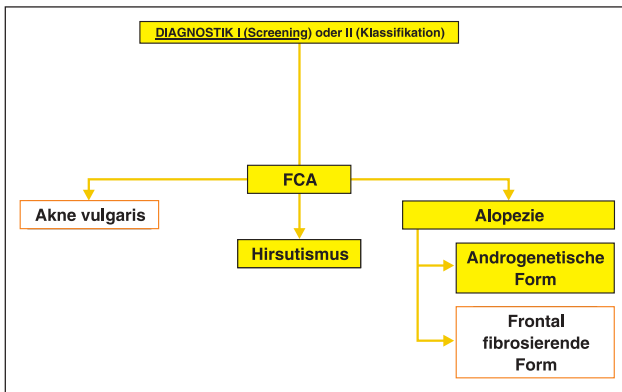


Abbildung 2: Sub-Algorithmus zur Klassifikation der funktionell kutanen Androgenisierung (FCA).

und/oder biochemische Androgenisierung vorliegt. Wenn eine tumoröse bzw. pharmakologische Androgenisierung soweit ausgeschlossen ist, besteht eine funktionelle Androgenisierung (FA; Bereich A), welche die mit Abstand häufigste Form dieses Störkomplexes darstellt. Finden sich auf der Diagnostikebene I z. B. pathologische Serum-Hormonwerte oder bestehen sonstige spezifische Fragestellungen (hier nicht aufgelistet), werden i. S. eines festgelegten Algorithmus mit der darauf folgenden Diagnostikebene II, der Klassifikationsebene, organfokussiert 5 Gruppen unterschieden: die funktionell kutane Androgenisierung (FCA: Haut) und das funktionell androgenisierende Syndrom (FAS) I–IV: FAS I (Ovar), FAS II (Nebennierenrinde), FAS III (Multi-Organ-Syndrom) sowie FAS IV (residuale Formen der FA). Bei der hier zu bearbeitenden Fragestellung wird ausschließlich die Gruppe FCA (pathogenetische Faktoren: kutaner Androgenrezeptor, 5 α -Reduktase und/oder zahlreiche weitere intrakutane Mediatoren) als Modell behandelt, also diejenige Gruppe der FA, bei der dominant eine Funktionsstörung der Haut anzunehmen ist. Die FA-Gruppe „FCA“ dürfte auch die häufigste Form der Androgenisierung im klimakterischen Übergang und in der Peri-/Postmenopause sein.

Die Gruppe FCA wird konsekutiv weiter in die Akne vulgaris, den Hirsutismus und die Alopecia androgenetica (die Seborrhö wird der Akne vulgaris zugeordnet; Abb. 2) unterteilt. Im Folgenden werden lediglich die letzteren beiden Störformen behandelt; eine Sonderform der Alopezie, nämlich die frontal fibrosierende Form [4], die typischerweise in der Postmenopause angetroffen wird, ist ebenfalls ausgespart worden, zumal diese als therapierefraktär gilt.

■ Einteilung der Schweregrade von Hirsutismus und Alopecia androgenetica

Der Schweregrad des Hirsutismus wird mit dem Ferriman-Gallwey-Score (FGS) ermittelt [5]. Anhand des Ferriman-Gallwey-Evaluationsbogens [6] werden 9 Prädilektionsareale mit den Schweregrad-Punkten 0–4 bewertet, sodass in Summe 0–36 Punkte erreicht werden können. In unserer Arbeitsgruppe sprechen wir vom Hirsutismus ab der Punktsomme 4, da unserer Erfahrung nach ab diesem Schweregrad ein deutlicher Leidensdruck aufzutreten scheint. Die milde (Hirsutismus I°), die moderate (II°) bzw. die schwere Form (III°) umfassen die Punktsommen 4–15, 16–25 bzw. 26–36. Das Ergebnis des FGS sollte

vor und unter der Behandlung, dabei möglichst auch fotografisch, dokumentiert werden. Bei der Erstuntersuchung muss berücksichtigt werden, dass die Patientin häufig schon selbst topische Maßnahmen (z. B. Epilieren oder Rasieren) vornimmt, die dann lediglich eine gröbere Abschätzung des FGS zulassen.

Von Alopezie spricht man, wenn > 150 Haare/Tag ausfallen. Ist allerdings der Haarbestand schon deutlich reduziert, kann die Anzahl der ausfallenden Haare pro Tag auch zurückgehen. Die androgenetische Form der Alopezie ist sowohl durch biparietalen oder diffusen Haarverlust als auch durch sagittal-dreieckförmige Verminderung des Kopfhhaarwuchses (Basis im Frontalbereich, Spitze im Hinterhauptbereich) mit zweigartigen Ausdünnungen (sog. „Christbaumphänomen“) charakterisiert (Abb. 3). Darüber hinaus treten auch ausgeprägte, fronto-okzipitale, breitflächige Ausdünnungen des Haarwachstums (Abb. 3) auf, die unserer Erfahrung nach vor allem mit schwerer Hyperinsulinämie assoziiert sind, einer pathogenetischen Form der Alopezie, die – wie oben bereits gesagt – hier nicht behandelt werden soll.

Die Alopecia androgenetica wird in unserer Arbeitsgruppe mit einer modifizierten Sinclair-Scale [7] in 5 Grade eingeteilt. Bei der Sinclair-Scale werden die biparietalen Ausbuchtungen nicht miteinbezogen, in unserer Modifikation wird eine angedeutete bzw. eine deutliche biparietale Ausdünnung des Haarwachstums für sich selbst dem Grad 1 bzw. dem Grad 2 zugeordnet (Abb. 3). Zu erwähnen ist, dass der Grad 1 bei allen peripuberalen Mädchen, indessen nur mehr bei 45 % der Frauen jenseits des 80. Lebensjahres zu erfassen ist. Daraus kann geschlossen werden, dass die Alopecia androgenetica der postmenopausalen Frau einen physiologischen, atrophisch-degenerativen Altersprozess darstellt, Hinweis gebend darauf, dass endokrine Einflüsse mit zunehmendem Alter nach und nach in den Hintergrund treten (vgl. auch weiter unten).

■ Besonderheiten der endokrinen Diagnostik in der peri-/postmenopausalen Phase

Der Übergang vom Ende der reproduktiven Phase bis hin zur Postmenopause, also die Wechseljahre (Klimakterium, menopausaler Übergang, „menopausal transition“), streckt sich meist über viele Jahre, manchmal bis zu einer Dekadenlänge hin. Bei regelmäßigem Zyklus in der reproduktiven Phase findet sich ein mittzyklischer FSH-Peak, der quantitativ das Ausmaß des LH-Peaks deutlich unterschreitet. Im Verlauf des menopausalen Übergangs entwickelt sich eine quantitative Angleichung der beiden Gonadotropin-Peaks infolge einer stetig zunehmenden Anhebung des FSH. Im weiteren Verlauf überwiegt dann das FSH, die Ovulation bleibt aus (Anovulation) und letztendlich stellt sich eine hypergonadotrope Amenorrhö ein. Der klimakterische FSH-Anstieg erfolgt allerdings nicht abrupt, sondern in Form eines „Sägeblatt“-artigen Anstiegs, während dessen FSH-Peaks, wenn kein aktiver Follikel zur Verfügung steht, und FSH-Dips, wenn ein aktiver Follikel die Hypophyse supprimiert, in unregelmäßigen Mustern abwechseln [8] – komplementär-invers zu den vom Ovar sezernierten Östradiolspiegeln. Erst wenn eine vollständige Depletion des ovariellen Follikelapparates stattgefunden hat, ergibt sich ein stabil-hoher FSH-Tonus in der Postmenopause. Auf zahlreiche weitere endokrin-funktionelle Spielarten des Klimakteriums kann hier

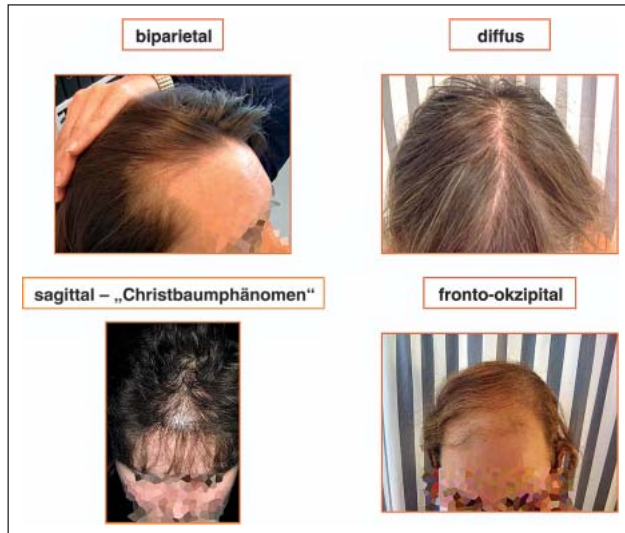


Abbildung 3: Alopecia androgenetica: Beispiele.

nicht weiter eingegangen werden. Lediglich sollte an dieser Stelle hervorgehoben werden, dass die Rate an spontanen Schwangerschaften mit zunehmendem Versagen der Ovarialfunktion abnimmt, andererseits eine 100%ige Voraussage bezüglich eines Ovulationsereignisses im klimakterischen Übergang – wegen der besagten endokrinen Dynamik – nicht möglich ist. Daher müssen in dieser Lebensphase der Frau immer auch Kontrazeption und Kontraindikationen im Hinblick auf eine mögliche Schwangerschaft Berücksichtigung finden.

Ferner ist daran zu denken, dass die zirkulatorischen Konzentrationen der C¹⁹-Sexualsteroiden, der Androgene Testosteron und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), ab der 2. Lebensdekade der Frau bis zum Greisinnenalter um ca. 50 % abnehmen, wengleich das Ovar auch nach der Menopause noch kontinuierlich Testosteron sezernieren kann. Andererseits bleiben die Spiegel des hepatischen „sex hormone-binding globulin“ (SHBG) bis zum ca. 60. Lebensjahr etwa gleich, wonach sie sogar etwas ansteigen [9]. Diese longitudinalen Konzentrationsverläufe bedeuten, dass der „free testosterone index“ (FTI: Testosteron/SHBG × 100), ein indirektes Maß der Androgenisierung (s. unten), mit zunehmendem Alter abfällt. Insgesamt ergibt sich also, dass der physiologische systemisch-endokrine Androgenstimulus bei der alternden Frau rückläufig ist.

■ Diagnostikebenen I (Screening) und II (Klassifikation) – Charakterisierung – Differenzialdiagnose

Im Rahmen des Screenings [3] wird zunächst das kutane Grading der Androgenisierung (s. oben) vorgenommen. Mit der Bestimmung des Testosterons wird geprüft, ob eine ovarielle bzw. adrenale Androgenisierung vorliegt. Die Bestimmung des SHBG spiegelt die hepatische Rolle im Rahmen der FA wider. Aus den Resultaten von Testosteron und SHBG kann der FTI, ein relativer Index der Androgenisierung von Ovar, Nebennierenrinde und Leber, ermittelt werden. Mit dem DHEAS wird die adrenale Beteiligung der FA erfasst. Eine vaginal-sonographische Untersuchung der Ovarien zeigt in dieser Lebensphase

der Frau in aller Regel verkleinerte oligo- bis non-follikuläre Ovarien [8]. Liegen – abgesehen von den direkten Parametern der kutanen Androgenisierung (FGS, modifizierte Sinclair-Scale) – alle o. g. Variablen im Normbereich, kann die Diagnose „FCA“ bereits auf der Diagnostikebene I (Abb. 1) gestellt werden. Sollten sich indessen Abweichungen bei den Screeningvariablen ergeben, wäre dann die Durchführung der Diagnostikebene II (Klassifikation) [3] (Abb. 1) erforderlich, z. B. die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons [10], die Pool-Bestimmung des Nullwerts, die Durchführung des oralen Glukosetoleranztests und/oder des ACTH-Tests etc. Auf diese Weise kann sich die Einteilung in die Gruppe „FCA“ auch erst mit der Diagnoseebene II ergeben, indem sich durch eine intensivere Untersuchung zeigt, dass alle endokrinen Variablen im Normbereich liegen. Wie bereits erwähnt soll die FCA bei dem vorliegenden Thema als Modell für die hier relevanten therapeutischen Basisprinzipien dienen. Die Klassifikation „FCA“ ist als Äquivalent zu den international gebräuchlichen Begriffen wie „idiopathischer Hirsutismus“ oder „idiopathische Alopezie“ zu sehen. Die anderen Formen der FA (FAS I–IV) werden hier – wie in der Einleitung schon erwähnt – nicht abgehandelt.

Die individuelle Charakterisierung schließt die Erfassung zusätzlicher anthropometrischer Daten (z. B. abdominale Zirkumferenz) und des Blutdrucks mit ein [11]. Ferner sind im klimakterischen Übergang schon auf der Diagnostikebene I die routinemäßige Bestimmung von LH, FSH, Östradiol und Progesteron sinnvoll. Bei einem sonographischen Befund, wie oben beschrieben, ist mit niedrigen AMH-Werten zu rechnen. In der Postmenopause reicht die zusätzliche Bestimmung von FSH und Östradiol aus.

Differenzialdiagnostisch sollte in jedem Fall eine Bestimmung von TSH und möglichst auch von freiem Thyroxin (fT4) erfolgen, um Dysfunktionen der Schilddrüse (Hyper-, Hypothyreose), die sowohl Hirsutismus wie auch Alopecia androgenetica hervorrufen können, auszuschließen. Mittels Kortisol-Bestimmung erfolgt ein Screening in Richtung adrenale Erkrankungen wie Morbus Cushing bzw. Cushing-Syndrom, die ebenfalls mit kutaner Androgenisierung assoziiert sein können. Im Falle einer Alopecia androgenetica sollte zudem differenzialdiagnostisch eine Eisenmangelanämie ausgeschlossen werden, und zwar mit der Erfassung des kleinen Blutbilds und der Bestimmung von Eisen, Ferritin und Transferrin. Auf die umfangreiche, vor allem dermatologische und internistische Differenzialdiagnose der Alopezie (z. B. Alopecia areata, Akromegalie) wird hier nicht näher eingegangen.

■ Nicht-steroidale Therapieprinzipien

Diese Wirkgruppe umfasst Therapieansätze der FCA, bei denen das Zielorgan der Haarfollikel ist und systemische Effekte, wie Suppression der zirkulierenden Androgenität oder die begleitende Kontrazeption, eine untergeordnete oder keine Rolle spielen.

Hirsutismus

Mechanisch/physikalisch-dermatologische Therapie

Beim Hirsutismus im Rahmen der FCA stehen zunächst topische Therapieprinzipien im Vordergrund. Eine Reihe an kos-

metisch-dermatologischen Methoden der mechanischen und physikalischen Haarentfernung steht zur Verfügung [12], z. B. Wachsepilation, Rasieren, Elektrolyse, Diathermie oder Photothermolyse mittels verschiedener Lasertechniken [13]. In diesem Kontext soll nur kurz auf die Wachsepilation im Vergleich zum Rasieren eingegangen werden, weil diese Methoden von den meisten betroffenen Frauen von selbst angewendet werden. Bei der Wachsepilation wird von der Patientin ein kommerziell erhältlicher Wachsstreifen auf die zu behandelnden Hautpartien aufgetragen und beim anschließende Abziehen des Streifens wird der externe Anteil des Haarschaftes abgelöst. Dabei wird im Gegensatz zum Rasiereffekt, bei dem ein scharfer Haarstumpf zurückbleibt, ein relativ stumpfes Haarende zurückgelassen; ein Effekt, der beim Überstreichen der Haut einen angenehmeren Eindruck hinterlässt als nach dem Rasieren. Der Nachteil ist allerdings, dass man bei der Wachsepilation den Haarschaft etwas wachsen lassen muss, damit er überhaupt abgelöst werden kann. Frauen, die meinen, sich diesen kosmetischen Nachteil nicht leisten zu können, neigen dann mehr dazu, sich – manchmal täglich – zu rasieren. Epilationen können aber eine Follikulitis mit invers wachsenden Haarschaften und vernarbenden Hautschäden induzieren, die effektivere Behandlungsmethoden wie eine Lasertherapie erschweren können [12]. Wegen des Risikos der Follikulitis sollte diese Methode bei Diabetikerinnen nicht angewendet werden. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die immer wieder vermutete Verstärkung des Haarwachses durch die häufige Anwendung derartiger Methoden nicht eintritt [14]. Systematische Auswertungen zum Waxing stehen nicht zur Verfügung.

In einem umfassenden Review [15] ergab sich, dass die Behandlung mit Laser und Photoepilation eine 50%ige Reduktion des Haarwachses über 6 Monate zeigte, Langzeiteffekte sind hingegen nach wie vor nicht gesichert. Am besten eignen sich Frauen mit leicht pigmentierter Haut und dunklen Haaren. Der therapeutische Effekt ist ausgeprägter in der Anagenphase, da hierbei der Melatoningehalt des Haares höher als in der Telogen- und Katagenphase ist; ein Wachstum von neuen, feinen, dunklen Haaren in der unbehandelten Nachbarregion der Haut ist beobachtet worden [16].

Topisch-medikamentöse Therapie

Die wichtigste topisch-medikamentöse Therapieform des Hirsutismus ist die lokale Behandlung mit dem Ornithindecaboxylase- (OD-) Inhibitor (ODI; Eflornithin: Vaniqa 11,5% Creme). Die OD ist in den Ornithin-Polyaminsyntheseweg einbezogen, der an den Matrixzellen der Haarpapille einen Proliferations-effekt hervorruft. Wird nun die OD durch den ODI kompetitiv blockiert, kann es zur Reduzierung der Haarpapillenaktivität kommen. In der Folge wird das Haarwachstum gebremst, die Haare werden feiner und heller. Der Effekt ist allerdings nur mäßig ausgeprägt, ein völliges Verschwinden der hirsuten Haaranteile ist nicht zu erwarten. Auch können nur begrenzte Areale, z. B. Gesichtspartien, behandelt werden. Eine randomisierte Studie ergab eine Reduktion des vermehrten Haarwachses (Haarlänge, Haarwuchsdichte) im Gesichtsbereich bereits innerhalb von 2 Wochen und insgesamt eine 26%ige Reduktion in der Verumgruppe vs. einer 5%igen Verminderung in der Kontrollgruppe innerhalb von 24 Wochen [17]. Da selbst gegen Studienabschluss noch keine Plateauphase erreicht war, spekulierten die Autoren, dass eine Fortführung der Therapie noch

eine weitere Verbesserung hätte ergeben können. Innerhalb von 8 Wochen nach Absetzen der Therapie zeigten sich zwischen Verum- und Kontrollgruppe aber keine signifikanten Unterschiede mehr. Der topische Einsatz von Eflornithin eignet sich auch als adjuvante Therapie bei systemischen Behandlungen oder in Kombination mit Lasertherapie [18, 19]. Im Allgemeinen lohnt sich diese Behandlung für die kosmetische Therapie im Gesichtsbereich, wobei die Creme 2x/Tag auf die zu behandelnden Hautpartien aufgetragen wird. Die Wirkdauer liegt bei 4 Stunden, während dieser Zeit sollte keine Gesichtswäsche erfolgen. Als positiver Nebeneffekt ist zu verzeichnen, dass die Epilationsfrequenz im Verlauf der Behandlung abnimmt. Andererseits kann es zu akneoiden, entzündlichen, brennenden, prickelnden und stechenden Hautirritationen unter dieser Behandlung kommen [17]. Eflornithin wird in der Roten Liste 2012 (unter der Rubrik „Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit, Beratungsstellen“) mit der Schwangerschafts-Chiffre „Gr 4“ versehen, wo es heißt: „*Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Der Tierversuch erbrachte keine Hinweise auf embryotoxische/teratogene Wirkungen.*“ Bei erheblichem Leidensdruck ist unter entsprechender Abwägung und ausführlicher Aufklärung daher eine topische Therapie mit Eflornithin bei noch fertilen Frauen verantwortbar mit der Empfehlung, alsbald mit Eintritt der Schwangerschaft, die ohnehin meist einen positiven Einfluss auf eine kutane Androgenisierung ausübt, die Medikation abzusetzen.

Systemisch-endokrine Therapie

Im Rahmen der systemischen Therapieformen des Hirsutismus kommt dem nicht-steroidalen Endokrinologikum Spironolacton eine besondere Bedeutung zu, vor allem in den USA, wo orale Kontrazeptiva mit antiandrogenen Gestagenen von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) nicht zugelassen sind. Bei Spironolacton handelt es sich in erster Linie um einen Aldosteron-Antagonisten, der als Diuretikum im Rahmen einer Hypertonietherapie eingesetzt wird. Diese Substanz wirkt aber auch antiandrogen, indem auf der Ebene des Haarfollikels die 5α -Reduktase reduziert wird und Interferenzen von Spironolacton mit dem Dihydrotestosteronrezeptor bestehen [20]. In einer Cochrane-Analyse [21] konnte gezeigt werden, dass unter oraler Behandlung mit Spironolacton 100 mg/d die Testosteronspiegel unverändert blieben (OR 0,02; 95%-CI: -0,50 bis 0,54); ein Ergebnis, aus dem hervorgeht, dass ein systemisch antiandrogener Effekt durch die Behandlung mit diesem Medikament nicht zu erwarten ist. Auf der anderen Seite fanden sich eine subjektive Verbesserung des Haarwachses (OR 7,18; 95%-CI: 1,96–26,28) und eine signifikante Senkung des FGS um -7,2 Punkte (95%-CI: -10,98 bis -3,42) [21, 22], sodass hieraus abgeleitet werden kann, dass ein eindeutiger, topisch-therapeutischer Effekt durch die systemische Behandlung mit Spironolacton zu erzielen ist.

Im Allgemeinen kann die orale Behandlung mit Spironolacton aufsteigend dosiert werden, von 25 mg/Tag bis hin zu 2x 50 mg/Tag (z. B. Spironolacton AL 50/100 oder Spironolacton Stada® 50/100 mg). Vor der Behandlung sollte eine Serum-Kaliumbestimmung durchgeführt werden, da sich unter Spironolacton als renalem Kaliumsparer in seltenen Fällen eine Hyperkaliämie (im Wesentlichen bei Niereninsuffizienz) entwickeln könnte. Wegen milder östrogenartiger Effekte können leichte Blutungs-

störungen i. S. von Menometrorrhagie eintreten [14]. Gerade bei jüngeren, schlanken Patientinnen, die zu niedrigem Blutdruck neigen, kann es wegen der diuretischen Wirkung zu unangenehmer Hypotonie kommen. Insofern ist die Behandlung vor allen Dingen bei älteren Patientinnen indiziert, die in aller Regel zu einem etwas höheren Blutdruck neigen. Die Indikation für ältere Patientinnen trifft umso mehr zu, als in der Schwangerschaft eine Kontraindikation wegen des Risikos feminisierender Effekte bei einem männlichen Embryo/Föten besteht (Rote Liste 2012: „Schwangerschaft: Kontraindiziert“). So sollte Spironolacton nur dann bei jüngeren Frauen eingesetzt werden, wenn eine Schwangerschaft nicht eintreten kann (Virgostatus, Kupferspirale, kein Partner etc.) oder in Kombination mit einer hormonellen Kontrazeption (s. unten). Diese im CERF seit Langem etablierte Vorgehensweise findet sich in vollem Umfang in der Leitlinie der amerikanischen Endocrine Society [19] wieder. Weiter ist zu beachten, dass eine Verschreibung dieses Medikaments unter „off-label use“ steht, umso mehr, da in der Roten Liste 2012 „Hirsutismus“ – fälschlicherweise! – unter „Nebenwirkungen“ (in der Rubrik „Signaturverzeichnis“ etc.) aufgelistet ist. Vonseiten der hiesigen pharmazeutischen Industrie besteht offensichtlich kein Interesse, hier eine Änderung vorzunehmen, ganz im Gegenteil zu der Situation in den USA.

Vergleichbare lokale Behandlungsergebnisse ohne wesentliche systemisch-endokrine Wirkungen lassen sich auch mit der oralen Einnahme eines nicht-steroidalen Inhibitors des Isoenzym Typ II der 5 α -Reduktase, Finasterid [22–24], erzielen, wobei wegen des ähnlichen teratogenen Effekts wie bei Spironolacton dieselben Einschränkungen wie bei dessen Einsatz zu berücksichtigen sind (Rote Liste 2012: „Schwangerschaft“ – Chiffren: „Gr 10“). An dieser Stelle sei zudem darauf hingewiesen, dass die Behandlung des Mannes mit Finasterid in einer Dosis von 50 mg/d (z. B. bei Prostatahyperplasie) für die schwangere Partnerin mit teratogenen Risiken verbunden sein kann; immer dann, wenn die Frau mit dem Medikament in Kontakt kommt, z. B. durch das Berühren einer zerbröselten Tablette [Die Nebenwirkungen von Finasterid. *Europnews*, 28. August 2011]. Andererseits ist bei einer oralen Dosis von 5 mg/d die Finasteridkonzentration im Ejakulat so gering, dass für die schwangere Partnerin kein Risiko beim Sexualverkehr besteht und die Anwendung von Kondomen nicht erforderlich ist [25].

Für Flutamid, einen nicht-steroidalen peripheren Androgenrezeptorantagonisten, besteht für diese Behandlungsindikation wegen einer nicht ungefährlichen Lebertoxizität [19, 26–28], die zu Leberversagen bis hin zur Todesfolge geführt hat, eine Kontraindikation [14]. Die Leitlinie der Endocrine Society spricht sich gegen den Einsatz von Flutamid bei der Behandlung des Hirsutismus aus [19]. Die Lebertoxizität ist der wesentliche Grund, weswegen die U.S. Federal Drug Administration (FDA) dieses Medikament nicht für die Hirsutismus-Therapie zugelassen hat [16].

Alopecia androgenetica

Topisch-medikamentöse Therapie

Grundlage der Therapie der Alopecia androgenetica ist die kürzlich veröffentlichte S3-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) [25]. Dabei zeigt sich, dass die topische Behandlung mit Minoxidil 2 % Lösung (Regaine® Frauen) auf dem „level of evidence“ (LoE) 1 bezogen auf die

Effektivität für die Prävention gegen eine Progression sehr gut (+++) sowie bezogen auf eine Verbesserung gut (+), und dies bei sehr hoher Sicherheit (++++), eingesetzt werden kann. Für den Arzt besteht eine sehr gute (+++), für die Patientin hingegen eine eingeschränkte (+) Praktikabilität (s. auch weiter unten). Die U.S. FDA hat Minoxidil 2 % Lösung für die Behandlung der Frau in den Jahren 1992 („hair loss“) bzw. 1996 („AGA: androgenetic alopecia“) zugelassen [29]. Der exakte Mechanismus der lokalen Wirkung von Minoxidil am Haarfollikel ist noch nicht ausreichend geklärt; vasodilatatorische, angiogenetische, proliferative, antiandrogene und immunsuppressive Effekte [29] werden angenommen. Innerhalb von 6–9 Monaten kommt es zu einer Verdichtung des ausgedünnten Kopfhhaarareals. Allerdings ist bei der topischen Anwendung von Minoxidil 2 % Lösung eine Reihe an Anwendungshinweisen zu beachten:

- Die Anwendung kann ab dem 18. Lebensjahr erfolgen [25].
- Morgens und abends wird die Lösung in die Kopfhaut einmassiert.
- Sollte ein zu starkes Trockenheitsgefühl auftreten, kann die Patientin selbst 2 Tropfen Oliven- oder Mandelöl etc. hinzugeben.
- Die Lösung sollte über 4 Stunden vor Ort verbleiben, während dieser Zeit sollte keine Haarwäsche erfolgen.
- Die Hände sollten nach dem Auftragen gewaschen werden.
- Der abendliche Auftrag sollte etwa 2 Stunden vor dem Schlafengehen erfolgen, damit eine mögliche Kontamination mit der Substanz zwischen Bettbezügen und Körperhaut vermieden wird. Durch das Vehikel Propylenglykol kann es nämlich zur Kontaktdermatitis kommen.
- Besonders bei Frauen aus dem mediterranen Lebensraum werden häufiger Hautirritationen beschrieben.
- Vor allem bei diesen Frauen kann auch eine unerwünschte Verstärkung des Haarwuchses bei nicht im Therapiefokus liegenden Hautarealen, z. B. im Stirnbereich, in Erscheinung treten.
- Nach ca. 4 Wochen der Therapie kann vorübergehend ein Haarausfall („shedding“) auftreten, weil zunächst telogene Haare ausfallen und erst dann der Schub der nachwachsenden Anagen-Haare wirksam wird. Während dieser Phase sollte die Behandlung nicht unterbrochen werden.
- Die Beurteilung des Behandlungsergebnisses kann nach ca. 6 Monaten erfolgen. Wird die Behandlung abgesetzt, kommt es in aller Regel innerhalb von 3 Monaten wieder zu einem rezidivierenden Haarausfall, ein kurativer Effekt ist daher im Allgemeinen nicht zu erwarten.
- In der Roten Liste 2012 wird Minoxidil unter „Schwangerschafts-Chiffren“ mit „Gr 3“ geführt. Insofern könnte die Behandlung nach ausführlicher Beratung in der Schwangerschaft fortgeführt werden (vgl. die Ausführungen bei Spironolacton).

Insgesamt wird von der S3-Leitlinie der DDG [25] die topische Minoxidil-Behandlung als First-line-Therapie der androgenetischen Alopezie der Frau eingestuft.

Systemisch-endokrine Therapie

Darüber hinaus findet auch die Alopeziebehandlung mit Finasterid in der DDG-S3-Leitlinie [25] Beachtung: Die derzeit etablierte orale Dosis liegt bei 1 mg/d, die Steigerung des Kopfhhaarwachstums liegt zwischen 7,0 und 13,5 Haaren/cm²

($p < 0,0001$ vs. Placebo). Langzeitergebnisse bis 60 Monate liegen vor. Allerdings werden mit dieser Dosierung bei postmenopausalen Patientinnen keine Effekte nachgewiesen, sodass für diese Patientinnengruppe derzeit keine Indikation zur Behandlung der Alopecie mit dieser Substanz besteht.

■ Steroidale Hormontherapie des Hirsutismus und der Alopecia androgenetica

Pharmakologisches Wirkspektrum

In diesem Kontext werden nur steroidale Präparate in der Kombination von östrogenen C¹⁸-Sexualsteroiden (Ethinylestradiol [EE] und „natürliche“ Östrogene) mit antiandrogenen C²¹-Sexualsteroiden (Antiandrogenen [AA]), also mit den Gestagenen Cyproteronacetat (CPA), Chlormadinonacetat (CMA),

Dienogest (DNG) oder Drospirenon (DROS), erörtert. Diese Kombinationspräparate (Tab. 1, 2) verfügen aus pharmakologischer Sicht über ein umfangreicheres antiandrogenes Wirkspektrum als die oben genannten nicht-steroidalen Substanzen (Tab. 3). Ähnlich wie diese wirken die antiandrogenen Gestagene als kutane Androgenrezeptorblocker, aber auch als 5 α -Reduktaseinhibitoren. Durch die zusätzliche Östrogen-Komponente kommt es darüber hinaus zur Suppression der ovariellen C¹⁹-Sexualsteroid-Sekretion sowie zum Anstieg der hepatischen Produktion des SHBG, wodurch es zu einer deutlichen Senkung des FTI kommt (s. oben), jenes bioaktiven Kompartiments der zirkulierenden Androgene, das in besonderem Maße für eine kutane Androgenisierung verantwortlich zu machen ist. Der biochemische Östrogeneffekt des EE ist deutlich ausgeprägter als jener der so genannten „natürlichen“ Östrogene (nE: Östradiol, Östradiolvalerat; Tab. 3). Die Ein-

Tabelle 1: Steroidale antiandrogene Kombinationspräparate mit kontrazeptiver Wirkung (Rote Liste 2012).

| Antiandrogen | Östrogen (E) | | Präparatname | Indikation: Rote Liste 2012 | Firma |
|------------------------|--|--|--------------|-----------------------------------|-------------------|
| | „Natürliches“ E Östradiolvalerat (E ₂ V) | „Synthetisches“ E Ethinylestradiol (EE) | | | |
| CPA 2 mg ↓ | ∅ | 0,035 mg ↓ | Attempta | AA, (KOK) | Ratiopharm |
| | | | Clevia® | AA | Almirall Hermal |
| | | | Cyproderm | AA | Dermapharm |
| | | | Diane®-35 | AA | Bayer Vital |
| | | | Morea®sanol | AA, (KOK) | Sanol/UCB Pharma |
| CMA 1 mg 2 mg ↓ | ∅ | 0,05 mg 0,03 mg ↓ | Neo-Eunomin® | KOK, AA | Grünenthal |
| | | | Balanca® | KOK | Grünenthal |
| | | | Belara® | KOK | Grünenthal |
| | | | Bellissima | KOK | Rottapharm/Madaus |
| | | | Bonita AL | KOK | Aliud Pharma |
| | | | Chariva | KOK | Gedeon Richter |
| | | | Enriqa® | KOK | Jenapharm |
| | | | Madinette® | KOK | Mibe |
| | | | Minette® | KOK | Kade/Besins |
| | | | Pink Luna® | KOK | Stadapharm |
| | | | Verana® | KOK | Ratiopharm |
| DG 0–3 mg 2 mg ↓ | 1–3 mg | ∅ ↓ | Qlaira® | KOK | Bayer Vital |
| | | | Maxim® | KOK | Jenapharm |
| | | | Valette® | KOK, AA | Jenapharm |
| DROS 3 mg ↓ | ∅ | 0,02 mg ↓ 0,03 mg ↓ | Aida® | KOK | Jenapharm |
| | | | Yasminelle® | KOK | Bayer Vital |
| | | | YAZ | KOK | Bayer Vital |
| | | | Petibelle® | KOK | Jenapharm |
| | | | Yasmin® | KOK | Bayer Vital |

CPA: Cyproteronacetat; CMA: Chlormadinonacetat; DG: Dienogest; DROS: Drospirenon; AA: Antiandrogen; KOK: kombiniertes orales Kontrazeptivum; (KOK): nur bedingt als orales Kontrazeptivum zulässig (s. Rote Liste).

Tabelle 2: Steroidale antiandrogene Kombinationspräparate ohne kontrazeptive Wirkung (Rote Liste 2012).

| Antiandrogen | „Natürliches“ Östrogen Östradiolhemihydrat | Östrogen Östradiolvalerat | Präparatname | Firma |
|--------------|---|------------------------------|-------------------|-------------|
| CPA 1 mg | ∅ | 2 mg | Climen® | Bayer Vital |
| DG 2 mg ↓ | ∅ | 2 mg | Climodien® 2/2 mg | Bayer Vital |
| | | ↓ | Lafamme® 2/2 mg | Jenapharm |
| | | 1 mg | Lafamme® 1/2 mg | Jenapharm |
| DROS 2 mg | 1 mg | ∅ | Angeliq® | Bayer Vital |

CPA: Cyproteronacetat; DG: Dienogest; DROS: Drospirenon.

nahme von 30 µg EE/2 mg DNG zeigte einen höheren Anstieg des SHBG (p < 0,01) gegenüber der Gabe von 20 µg EE/100 µg Levonorgestrel (LNG) [30]. Dieser Trend ist schon bei einer Dosierung von 20 µg EE/2 mg DNG zu erkennen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass neben dem EE auch das antiandrogene Gestagen, in diesem Fall das DNG, einen eigenen stimulativen Effekt auf die hepatische SHBG-Produktion ausübt. Eine evidenzbasierte Übersicht zur Aknetherapie mit Antiandrogenen ergab, dass die Behandlung mit 35 µg EE /2 mg CPA gleich gute Ergebnisse wie jene mit 30 µg EE/3 mg DROS, aber bessere Resultate als jene mit 30 µg EE/150 µg LNG lieferte [31]. Ein ähnliches Behandlungsverhältnis findet sich auch bei der Therapie des Hirsutismus und der Alopezie. Die schon oben zitierte US-Leitlinie [19] ist bezüglich der vorliegenden Fragestellung nicht wirklich hilfreich, da wie oben schon angedeutet in den USA mit diesen Präparaten keine detaillierten Erfahrungen vorliegen, weil sie von der FDA nicht zugelassen sind. Eine hochdosierte CPA-Gabe (Androcur® in einer Dosierung von bis zu 100 mg/d), wie sie in einigen Studien untersucht worden ist [19], ist eigentlich obsolet, da sie keine signifikant besseren Ergebnisse liefert [32] und – zumindest bei Langzeittherapie – mit erheblichen Nebenwirkungen, z. B. mit der Entwicklung von Meningeomen, assoziiert sein kann [33].

Rezeptierfähigkeit von EE/AA-Präparaten

Die auf dem Markt befindlichen antiandrogenen Sexualsteroid sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Die Kombinationspräparate mit der Östrogen-Komponente EE (Tab. 1) können bekanntermaßen auch als sog. kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) eingesetzt werden. Allerdings sind nur wenige dieser Präparate in der Roten Liste 2012 gleichzeitig als KOK wie auch als AA zugelassen. Hierfür kommen lediglich 2 Präparate in der Kombinationen mit entweder CMA oder DNG infrage, wohingegen Kombinationen mit CPA nur bedingt als KOK zugelassen sind und andererseits keines der Präparate in der Kombination als Antiandrogen verschrieben werden kann (Tab. 1).

Hirsutismus

Im Rahmen einer Metaanalyse von randomisierten Studien zum Einsatz von Antiandrogenen beim Hirsutismus [34] fanden sich nur wenige Studien, welche die Wirkung von steroidal Antiandrogenen (EE/AA) als alleiniges Therapeutikum untersucht haben. Gökmen et al. [32] wiesen bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom nach, dass eine Behandlung mit 0,035 µg EE/2 mg CPA zu einer signifikanten Verbesserung des Hirsutismus geführt hat; leider war die Studie nicht placebokontrolliert.

In einer weiteren prospektiven, randomisierten, einfachverblindeten, aber nicht placebokontrollierten Studie [35] ergab sich, dass die Behandlung mit 0,035 µg EE/2 mg CPA zu einer signifikanten Reduzierung des FGS nach 6 Monaten Therapie führte und dieser positive Effekt durch die Zugabe von Finasterid (5 mg/d über 14 Tage/Zyklus) beschleunigt werden konnte, wobei bereits nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung eintrat; der Effekt war in der kombinierten Behandlungsgruppe vs. der Monotherapie auch signifikant stärker ausgeprägt. Demnach ist es eher unwahrscheinlich, dass der oben beschriebene pharmakologische Vorteil der steroidal Kombinationspräparate EE/AA vs. nicht-steroidal AA sich auch klinisch bei der Behandlung des Hirsutismus niederschlägt. So ergab die bereits zitierte Studie von Gökmen et al. [32] z. B. keinen signifikanten Unterschied in der therapiebedingten Senkung des FGS zwischen den Behandlungen mit 0,035 µg EE/2 mg CPA vs. Spironolacton. Im Hinblick auf die Behandlung mit nE/AA (Tab. 2, 3) für die Indikation „Hirsutismus“ ist nach Kenntnis des Autors keine einzige Studie weltweit verfügbar [36, 37]. Im Umkehrschluss gibt lediglich die North American Menopause Society in ihrem 2003er „Position Statement“ [38] folgenden kurzen Hinweis: „Akne, Hirsutismus und Alopezie sind androgenbezogene Nebeneffekte, die meistens mit 19-Norethisteronderivaten (z. B. Norethisteron, Levonorgestrel) auftreten.“ In allen folgenden weltweiten Leitlinien zum Thema „Hormon(ersatz)therapie“ wird diese Thematik nicht erörtert.

Alopecia androgenetica – S3-Leitlinie der DDG

In der bereits genannten S3-Leitlinie der DDG [25] ist die Behandlung mit „oralen Hormonen“ (hier ist die Kombination EE/CPA gemeint) auf einem deutlichen niedrigeren LoE (3) als jener von Minoxidil 2 % Lösung angesiedelt. Bei einer Hyperandrogenämie wird nur eine geringe positive Wirkung bezüglich Verbesserung und Prävention vor Progression bei ebenfalls eingeschränkter Sicherheit (s. unten) festgestellt, während hingegen die Praktikabilität für die Patientin deutlich höher (+++) als bei Minoxidil 2 % Lösung ist. Bei Normoandrogenämie, die der Definition „FCA“ entspräche, sind die positiven Wirkungseffekte (Verbesserung, Prävention vor Progression) – laut DDG-S3-Leitlinie [25] – kaum noch nachzuweisen. Die relativ geringe klinische Wirksamkeit steht in gewissem Gegensatz zu dem vielschichtigen pharmakologischen Wirkungsspektrum der steroidal Hormontherapie (s. oben; Tab. 3), mag aber mit dem physiologischen Nachlassen der endokrinen Komponente von Androgenisierungserscheinungen der Haut mit zunehmendem Alter der Frau (s. oben) eine Erklärung fin-

Tabelle 3: Systemische antiandrogene Endokrinologika: subzelluläres und klinisches Wirkspektrum.

| | KOK/HT | Spironolacton | Flutamid | Finasterid |
|---|---|---------------|----------|------------|
| | EE > nE CPA, CMA, DNG, DROS | | | |
| Ovarielle C ¹⁹ -Sexualsteroid ↓; Ovulationsblocker | +++ / + | | | |
| SHBG ↑ FTI ↓ | +++ / + | | | |
| Zyklusstabilisierung; essenziell bei vorhandenem Uterus | | + | | |
| Kutaner Androgenrezeptor-Blocker | | + | + | |
| Typ-II-5α-Reduktase-Inhibitor | | + | | + |

KOK: kombiniertes orales Kontrazeptivum; HT: Hormontherapie; EE: Ethinylestradiol; nE: natürliches Östrogen; CPA: Cyproteronacetat; CMA: Chlormadinonacetat; DG: Dienogest; DROS: Drospirenon; AA: Antiandrogen; SHBG: „sex hormone-binding globulin“; FTI: „free testosterone index“

den. Im Hinblick auf die Behandlung mit nE/AA (Tab. 2, 3) für die Indikation Alopecia androgenetica ist nach Kenntnis des Autors keine einzige Studie weltweit verfügbar [36, 37].

Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse – Indikationsstellung – S3-Leitlinie der DGGG

Die wesentliche Nebenwirkung von KOKs (vgl. Tab. 1) stellt das relative Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) dar. In einer kürzlich publizierten Studie von Lidegaard et al. [39] ergab sich, dass das relative Risiko (RR) von VTE bei einem KOK mit LNG von einem KOK in der Kombination mit CPA oder DROS deutlich übertroffen wird. Weiterhin zeigte sich, dass sich dieser Effekt in der Kombination mit LNG am stärksten innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn der Einnahme (RR 4,07; 95%-CI: 2,7–6,15) beobachten ließ, aber bereits nach weiteren 3 Monaten abfiel und nach > 4 Jahren Einnahme nur noch gering erhöht war (1,88; 95%-CI: 1,45–2,34). Der initiale Anstieg in der Kombination mit CPA (4,23; 95%-CI: 2,50–7,17) sank erst nach > 4 Jahren Einnahme ab, allerdings geringer (2,35; 95%-CI: 1,41–4,19) als in der Kombination mit LNG, während hingegen in der Kombination mit DROS der initiale Anstieg höher war (4,7; 95%-CI: 3,45–6,40) und sich über die gesamte Zeit der Behandlung praktisch nicht veränderte (4,34; 95%-CI: 3,10–6,08). In einer weiteren kürzlich publizierten Arbeit von Jick und Hernández [40] ergab sich ein altersabhängiges erhöhtes Risiko in der Kombination mit DROS vs. jener mit LNG („incidence rate ratio“ [IRR]: 1,0), wobei besonders Frauen < 30 Jahre (IRR 4,6; 95%-CI: 2,6–8,2), aber auch Frauen im Alter von 40–44 Jahren (IRR 2,4; 95%-CI: 1,2–4,8) betroffen waren.

Im Unterschied zu den eben genannten Kombinationen gibt es bezüglich der Kombinationen von Ethinylestradiol (EE) und DNG international keine Vergleichsstudien zu der Fragestellung der VTE, da es anders als in Deutschland, wo dieses Präparat das wohl am meisten verschriebene KOK mit antiandrogenem Gestagen ist, im Ausland kaum eingesetzt wird; es gibt aber auch keine deutsche Studie dazu. Laut Fachinformationen [Jenapharm, Stand März 2011] heißt es, dass die „*Ergebnisse von Anwendungsstudien keine Hinweise auf ein unterschiedliches Risiko für Valette im Vergleich zu LNG-haltigen Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption*“ ergäben. In diesem Zusammenhang gibt es auch keine Studien in der einzig verfügbaren Kombination von gestagenem AA und nE in einem KOK (Qlaira®). Hier sagt die Fachinformation [Bayer Schering Pharma, 011718-D777] aus: „*Das VTE-Risiko für die Anwendung von Qlaira® ist nicht bekannt.*“

Auch für die Kombination EE/CMA (Belara®) ergibt sich aus der Fachinformation [Gedeon Richter, 011126-D808] ein ähnlicher Vermerk: „*Es ist nicht bekannt, wie Belara das Auftreten dieser Ereignisse (Anm.: VTE) im Vergleich zu anderen KOK beeinflusst.*“

Orale Kontrazeptiva wären im Rahmen der Wechseljahre (Klimakterium, klimakterischer Übergang, „menopausal transition“) immer dann indiziert, wenn neben der kutanen Androgenisierung zusätzlich ein Kontrazeptionswunsch besteht. Aufgrund der verfügbaren Daten des Nebenwirkungsprofils würde sich die Behandlung mit Östradiol/DNG (Qlaira®) bzw. EE/DNG (Valette®) anbieten.

Für das späte Klimakterium, erst Recht mit Eintreten der Menopause, besteht eine Kontraindikation gegen die Einnahme von KOKs. Hier ergibt sich dann die Frage, inwieweit eine Kombination mit natürlichen Östrogenen (nE; in niedrigerer Dosierung als in jener von Qlaira®) und Antiandrogenen (AA) (Tab. 2, 3) zum Zuge kommen kann. Hier wiederum greift nun die S3-Leitlinie „Hormontherapie“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [36, 37]. Bei der Bearbeitung dieser Leitlinie zeigte sich, dass es – wie bereits oben dargelegt – weltweit keine einzige Studie gibt, bei der Sexualsteroid in der Kombination nE/AA zur Frage der Behandlung kutaner Androgenisierung untersucht worden wären. Wie gesagt: Auch jüngere internationale Empfehlungen, z. B. der New Zealand Guideline Group [41], gehen auf diese Thematik nicht ein. Aus diesem Grunde hat die S3-Leitlinie der DGGG [36, 37] folgendes Statement abgegeben: „*Eine Verminderung von Androgenisierungserscheinungen der Haut durch eine Hormontherapie ist nicht belegt.*“ Darauf basierend kommt sie zu folgender Empfehlung: „*Eine Hormontherapie ist nicht indiziert, um Androgenisierungserscheinungen der Haut abzumildern.*“ In ihrer Empfehlung schränkt sie aber ein und führt weiter aus: „*Falls eine Indikation für eine Hormontherapie besteht, sollten bei Patientinnen mit kutaner Androgenisierung entsprechende Empfindlichkeiten Hormonpräparate mit antiandrogener Gestagen-Komponente eingesetzt werden.*“

Auch zur Frage des thromboembolischen Risikos gibt es für die Kombination nE/AA (Tab. 2, 3) keine vergleichende und vergleichbare Studie. Daher gehen bezüglich dieser Fragestellung die Fachinformationen [Bayer Schering Pharma, 000576-D698; Jenapharm, Stand März 2011] auf mögliche Unterschiede zwischen Präparaten in den Kombinationen nE/AA vs. nE/LGN nicht ein. Ausgehend von den Erfahrungen, die im Zusammenhang mit den CPA- und DROS-enhaltenden KOKs [39, 40] gemacht worden sind, würde man bei der Indikationsstellung für die Behandlung mit nE/AA in der Peri-/Postmenopause analog den Einsatz von DNG-haltigen Hormonpräparaten (Climodien® 2/2 mg, Lafamme® 1/2 mg oder 2/2 mg) empfehlen.

■ Individuelle Vorgehensweise

Die verschiedenen Therapieoptionen sollten individuell auf die jeweiligen Bedürfnisse der entsprechenden Patientin zugeschnitten werden. Neben der Diagnose „FCA“ spielen z. B. Lebensphasenabschnitt, Kontrazeptionswunsch, menopausaler Status, Ausmaß der Symptomatik, Indikations- und Nebenwirkungsprofil der eingesetzten Substanzen und Verfahren sowie Kontraindikationen etc. eine besondere Rolle. Sinnvoll sind frei wählbare Kombinationsbehandlungen, die häufig eine Verstärkung der Therapieziele mit sich bringen. „Off-label use“ und Therapiekosten müssen im jeweiligen Fall Beachtung finden.

■ Zusammenfassung

Bei der Frage zur sinnvollen Therapie von Hirsutismus und Alopecia androgenetica im klimakterischen Übergang und in der Peri-/Postmenopause ist es sinnvoll, sich mittels der Klassifikation der funktionellen Androgenisierung auf eine Gruppe von Patientinnen festzulegen, bei denen die Haut im Fokus der

besagten Dysfunktion liegt. Dieses Modell wird durch den von unserer Arbeitsgruppe entwickelten Klassifikationsalgorithmus [3] klar definiert und als „funktionell kutane Androgenisierung (FCA)“ bezeichnet. Diese entspricht z. B. dem Begriff „idiopathischer Hirsutismus“ in der Literatur. Im Weiteren sind folgende Aussagen zu machen:

- Die Diagnostik der FCA kann meist über die Diagnostik-ebene 1 (Screening-Ebene) des gesamten Klassifikations-Algorithmus erfolgen.
- Zum Grading sollten für den Hirsutismus der Ferriman-Gallwey-Index bzw. für die Alopezie eine modifizierte Sinclair-Scale dienen.
- Im Hinblick auf die Hormondiagnostik ist sowohl für die Festlegung des Lebensphasen-Abschnitts der Patientin als auch für die Bewertung der endokrinen Androgenität die ausgeprägte altersabhängige Dynamik endokriner Variablen zu beachten.
- Als topisch-mechanische/physikalische Therapiemethoden des Hirsutismus werden die Wachsepilation und – natürlich deutlich effizienter – die Lasertherapie vielfältig eingesetzt.
- Die Lasertherapie kann zu einer 50%igen Verbesserung führen; Langzeiteffekte sind noch nicht verfügbar.
- Eflornithin, ein nicht-steroidaler Inhibitor des Haarwachstums, findet mit gutem Erfolg zur topischen Behandlung des Hirsutismus, auch in der Langzeittherapie, Anwendung. Auch in Kombination mit einer Lasertherapie hat sich dieser Behandlungsmodus bewährt.
- Minoxidil gilt als Mittel der ersten Wahl bei der topischen Therapie der Alopecia androgenetica.
- Als nicht-steroidale Endokrinologika ist der Einsatz von Spironolacton und/oder Finasterid in der postreproduktiven Phase bzw. nur unter sicherer Kontrazeption im klimakterischen Übergang indiziert.
- Spironolacton eignet sich für die Behandlung der Alopecia androgenetica in der Postmenopause.
- Bei den steroidalen antiandrogenen KOKs, die für den klimakterischen Übergang indiziert sind, ist im Hinblick auf das thromboembolische Risiko der Einsatz von Kombinationspräparaten mit DNG jenen mit CPA und DROS vorzuziehen, wenn auch diese Aussage durch die Tatsache, dass es direkt vergleichende Studien zu dieser Fragestellung nicht gibt, einzuschränken ist.
- Bei der Behandlung der Hirsutismus bei Frauen im klimakterischen Übergang kann die Kombination von EE/AA und Finasterid von Vorteil sein.
- In der Peri-/Postmenopause wäre der Einsatz von antiandrogenhaltigen Kombinationspräparaten (nE/AA) als (nicht-kontrazeptive) Hormontherapie nur dann indiziert, um androgene Zusatzsymptome zu behandeln, wenn eine allgemeine Indikation zur Behandlung periklimakterischer, endokrin-vaso-vegetativer Beschwerden gegeben ist. Falls die kutane Androgenisierung als alleiniges Symptom besteht, liegt – nach derzeitigem Kenntnisstand – keine ausreichende Indikation für die Behandlung mit nE/AA-haltigen Hormonpräparaten vor (vgl. Indikation topische Behandlungsmodi und Spironolacton).
- Insgesamt ist eine individuelle Vorgehensweise, zugeschnitten auf die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin, auch unter Zuhilfenahme frei wählbarer Kombinationsstrategien, zu empfehlen.

- Das Nebenwirkungsprofil und die Anwendbarkeit in Schwangerschaft und Stillzeit (im Rahmen des klimakterischen Übergangs) der verschiedenen Therapieoptionen sind zu beachten.

■ Relevanz für die Praxis

Die vorliegende Arbeit gibt eine umfassende Übersicht über die verschiedenen Behandlungsprinzipien der funktionell kutanen Androgenisierung (FCA) in Form von Hirsutismus und Alopecia androgenetica im klimakterischen Übergang und in der Peri- und Postmenopause. Das altersphasenabhängige Wirkspektrum der therapeutischen Optionen, deren Kombinationsmöglichkeiten sowie Indikationen und Kontraindikationen werden ausführlich dargestellt.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Lupi O. Paleodermatology. *Int J Dermatol* 2008; 47: 9–12.
2. Geithövel F, Rabe T. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) – an extended critical analysis. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 522–35.
3. Geithövel F, Wacker A, Brabant G, et al. Novel systematics of nomenclature and classification of female functional androgenisation (including polycystic ovary syndrome and non-classic congenital adrenal hyperplasia). *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010; 7: 6–26.
4. Tan KT, Messenger AG. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 75–9.
5. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440–7.
6. Ferriman-Gallwey-Evaluationsbogen. www.hirsutism.com/hirsutism-biology/ferriman-gallwey-score.shtml
7. Sinclair R, Green J. Skin manifestation of polycystic ovary syndrome. In: Kovacs G, Norman R (eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. 2nd ed. Cambridge University Press, New York, 2007; 102–20.
8. Geithövel F. Zyklus- und Ovulationsstörungen (Ovarialinsuffizienzen). In: Feige A, Rempen A, Würfel W, et al. (Hrsg). *Frauenheilkunde*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 2006; 127–39.
9. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847–53.
10. Wetzka B, Textor W, Ochsner A, et al. Anti-Müllerian hormone confirms the novel classification of female functional androgenization including polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 323–30.
11. Wetzka B, Textor W, Geithövel F. Analysis of insulin resistance in functional androgenizing syndrome (including polycystic ovary syndrome). Submitted to *Clin Exp Diabetol Endocrinol* 2012.
12. Dawber RP. Guidance for the management of hirsutism. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1227–34.
13. Nouri K, Vejjabhinanta V, Patel SS, et al. Photoepilation: a growing trend in laser-assisted cosmetic dermatology. *J Cosm Dermatol* 2008; 7: 61–7.
14. Koulouri O, Conway GS. Management of hirsutism. *BMJ* 2009; 338: b847.
15. Haedersdal M, Gøtzsche PC. Laser and photoepilation for unwanted hair growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD004684.
16. Castelo-Branco C, Cancelo MJ. Comprehensive clinical management of hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 484–93.
17. Wolf JE Jr, Shander D, Huber F, et al.; Eflornithine HCl study group. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol* 2007; 46: 94–8.
18. Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, et al. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 54–9.
19. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guide. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105–20.
20. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, et al. The effect of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985; 43: 200–5.
21. Brown J, Farquhar C, Lee O, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD000194.
22. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 89–94.
23. Wong IL, Morris RS, Chang L, et al. A prospective randomized trial comparing finasteride to spironolactone in the treat-

ment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 233–8.

24. Erenus M, Yücelten D, Durmuşoğlu F, et al. Comparison of finasteride versus spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1997; 68: 1000–3.

25. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al.; European Dermatology Forum (EDF). Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (Suppl 6): S1–S5.

26. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Fulminant liver failure associated with flutamide therapy for hirsutism. *Lancet* 1999; 353: 983.

27. Osculati A, Castiglioni C. Fatal liver complications with flutamide. *Lancet* 2006; 367: 1140–1.

28. Castelo-Branco C, Del Pino M. Hepatotoxicity during low-dose flutamide treatment for hirsutism. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 419–22.

29. Rogers NE, Avram AR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 547–66.

30. Wiegatz, I, Kutschera E, Lee JH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins. *Contraception* 2003; 67: 25–32.

31. Zouboulis CC. Therapie der Akne mit Antiandrogenen – eine evidenzbasierte Übersicht. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 535–46.

32. Gökmen D, Senöz S, Güleklü B, et al. Comparison of four different treatment regimes in hirsutism related to polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 249–55.

33. Cebula H, Pham TQ, Boyer P, et al. Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152: 1955–6.

34. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, 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.

35. Tartagni M, Schonauer LM, De Salvia MA, et al. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 73: 718–23.

36. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT): interdisziplinäre S3-Leitlinie. AWMF 015/062. Langversion mit Quelltexten. 8.2 Androgenisierungserscheinungen der Haut. 2009. www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/2-1-4-lang-hp.pdf

37. Geithövel F. Hormontherapie für Haut und Haar bei postmenopausalen Frauen. *Ästhetische Dermatologie* 2010; 4:12–7.

38. North American Menopause Society. Role of progestogen use in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2003; 10: 113–32.

39. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011; 343: d6423.

40. 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.

41. New Zealand Guidelines Group 2001, Review Date 2005. Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. www.nzgg-rf.nz/guidelines/0078/HRT_summary_web-pdf

Prof. Dr. med. Franz Geithövel

Geb. 1950 in Hildesheim. 1975 Promotionsarbeit an der Universitätsfrauenklinik (UFK), Freiburg i. Br., 1978–1979 post-doc DFG-Stipendiat an der UFK, Münster i. W., 1985 Habilitation an der UFK, Freiburg i. Br., 1987–1988 DFG-Stipendiat an der University California Irvine, Irvine, CA, und 1993 apl.-Professur an der UFK, Freiburg i. Br. Seit 1991 leitender Teilhaber des Centrums für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF), Freiburg i. Br. Seit bald 20 Jahren leitend in der Verbandsarbeit tätig. Derzeit Vorstandsvorsitzender des Verbandes Reproduktionsmedizinische Zentren Baden-Württemberg (RZBW) e.V., Autor bzw. Co-Autor von mehr als 150 wissenschaftlichen Arbeiten, vor allem zu den Themen Androgenisierung der Frau und Umsetzung von Patientenrechten in der Reproduktionsmedizin in Deutschland. Gutachter zahlreicher nationaler und internationaler Fachzeitschriften.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)