

# Androgenisierungserscheinungen der Frau

## Physiologische Grundlagen, Diagnostik und Therapie

Androgenisierungserscheinungen wie Hirsutismus, Alopezie und Akne gehören zu den häufigen Beschwerden, aufgrund deren Frauen den Hausarzt, Dermatologen oder Gynäkologen aufsuchen. Die Symptome können sowohl pathologisch endokrin als auch, wie bei einer Hypertrichose, ethnisch bedingt sein. Die Häufigkeit der Konsultationen beruht auf einem hohen Leidensdruck und ist mitbedingt durch ein modernes Schönheitsideal, bei dem selbst bei dunkelhaarigen Frauen eine Körperbehaarung unerwünscht ist.

MICHAEL VON WOLFF<sup>1</sup>, PIERRE A. DE VIRAGH<sup>2</sup>, PETRA STUTE<sup>1</sup>

Der folgende Artikel beschränkt sich auf Androgenisierungserscheinungen, die auf einer endokrinen Ursache beruhen und somit in der Regel auch endokrin behandelbar sind.

### Grundlagen

Für Diagnostik und Therapie ist zu unterscheiden zwischen

- *Hyperandrogenämie* und
- *Hyperandrogenismus*.

Unter einer *Hyperandrogenämie* wird eine Erhöhung der Konzentration verschiedener Androgene im Blut verstanden, die meistens mit klinischen Symptomen wie dem Hirsutismus, der androgenetischen Alopezie, der Akne und gegebenenfalls einer Virilisierung einhergeht.

Bei einem *Hyperandrogenismus* finden sich die Symptome einer Hyperandrogenämie, jedoch bei normwertigen Laborparametern. Ein Hyperandrogenismus beruht vermutlich auf einer vermehrten Umwandlung von Testosteron durch die 5 $\alpha$ -Reduktase in das stark wirksame Dihydrotestosteron.

*Hyperandrogenismus bezeichnet Androgenisierungserscheinungen bei normalen Androgeneserumkonzentrationen, die gegebenenfalls auch endokrin behandelt werden können.*

### Ursachen von Androgenisierungserscheinungen

Die Grunderkrankungen und Funktionsstörungen, die zu Androgenisierungserscheinungen führen können, sind vielfältig.

Mögliche Ursachen einer Hyperandrogenämie sind:

- ovarielle Pathologien (PCOS, Tumore)
- Nebennierenpathologien (Tumore, Morbus Cushing, ektope ACTH-Produktion usw.)
- Hypophysentumore (ACTH-Produktion usw.)

- Medikamente (Anabolika, Kortikosteroide usw.)
- Intersexualität
- erhöhte Endorganempfindlichkeit (erhöhte Aktivität der 5 $\alpha$ -Reduktase usw.).

Obwohl sich der behandelnde Arzt aller möglichen Ursachen bewusst sein sollte, fokussiert sich die Initialdiagnostik in der Regel auf die Ursachen mit der höchsten Prävalenz. Bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter ist das PCOS mit einer Prävalenz von zirka 10% am häufigsten, gefolgt vom Late-onset-adrenogenitalen Syndrom (AGS) (max. 5%). Tumore sind selten.

### Stärke der Androgene

Für eine Beurteilung der Laborparameter ist die Kenntnis der Stärke der verschiedenen Androgene erforderlich. Dihydrotestosteron wird in der Haut aus Testosteron metabolisiert. Seine androgene Potenz ist etwa 2-mal so hoch wie die des Testosterons, da es stärker an den intrazellulären Rezeptor als Testosteron bindet und der Dihydrotestosteron-Rezeptor-Komplex stabiler als der Testosteron-Rezeptor-Komplex ist. Androstendion ist zirka 10-mal und DHEA und DHEA-S sind zirka 10 000-mal schwächer als Testosteron. Entsprechend spielen für Androgenisierungserscheinungen Dihydrotestosteron und Testosteron die grösste Rolle.

### Bildungsort der Androgene

Eine Zuordnung eines Androgens zu einem bestimmten Organ ist schwierig, da die Androgene in jeweils andere Androgene konvertiert werden (*Abbildung 1*). Von den üblichen im Serum bestimmbaren Androgenen kann meist nur bei einem erhöhten DHEA- und DHEA-S-Wert auf das produzierende Organ geschlossen werden. Da die einzelnen Androgene ineinander überführt werden und somit in der Regel bei einer Hyperandrogenämie auch immer das

Testosteron erhöht ist, kann initial das Gesamttestosteron als Screening-Parameter bei Verdacht auf eine Hyperandrogenämie bestimmt werden.

Ein guter Screening-Parameter bei Verdacht auf Hyperandrogenämie ist das Gesamttestosteron.

## Diagnostik

### Inspektion

#### ■ Androgenetische Alopezie

Man unterscheidet die «Female androgenetic alopecia» (FAGA) und die «Female androgenetic alopecia with male pattern» (FAGA.M). Die FAGA kann klinisch nach dem Ludwig-Schema beurteilt werden (1). Hierbei werden die Haare vor allem entlang des Scheitels dünner, kürzer und depigmentiert. Die Haardichte im Bereich von Schläfen und Hinterkopf bleibt normal. Als altersbedingter physiologischer Prozess (L1 ab 30 Jahren, L2 ab Menopause, L3 ab Senium) weist nur eine verfrüht stärkere Ausprägung auf eine eventuelle Störung hin.

#### ■ Hirsutismus

Zur Bestimmung der objektiven Kriterien des Hirsutismus kann der Ferriman-Gallwey-Index herangezogen werden, der für 9 Körperregionen (Oberlippe, Kinn, Brust, oberer und unterer Rücken, oberes und unteres Abdomen, obere und untere Extremitäten) die Verteilung der Terminalhaare anhand einer Skala von 0 bis 4 beschreibt (Abbildung 2) (2). Ein Hirsutismus liegt bei einer Summe von 8 oder mehr Punkten vor. Der Index gilt nicht für Asiatinnen.

Falls der Ferriman-Gallwey-Index als zu aufwändig angesehen wird, kann zur groben Orientierung auch folgende Einteilung nach Baron (3) verwendet werden:

- Grad I: Haarstrasse vom Genitalbereich zum Nabel, Behaarung der Oberlippe und perimammilär
- Grad II: Wie Grad I plus Behaarung des Kinns und der Innenseite der Oberschenkel
- Grad III: Wie Grad II plus Behaarung des Prästernalbereichs, des Rückens, des Gesässes und der Schultern.

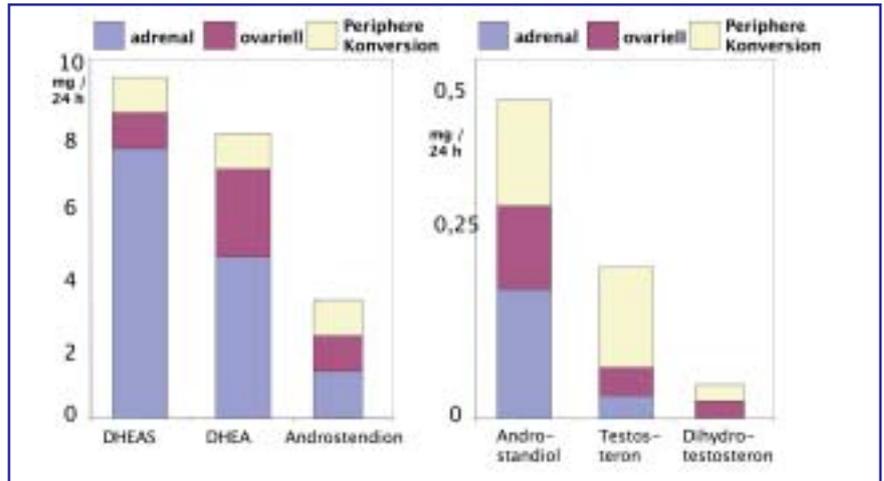


Abbildung 1: Bildungsorte der verschiedenen Androgene

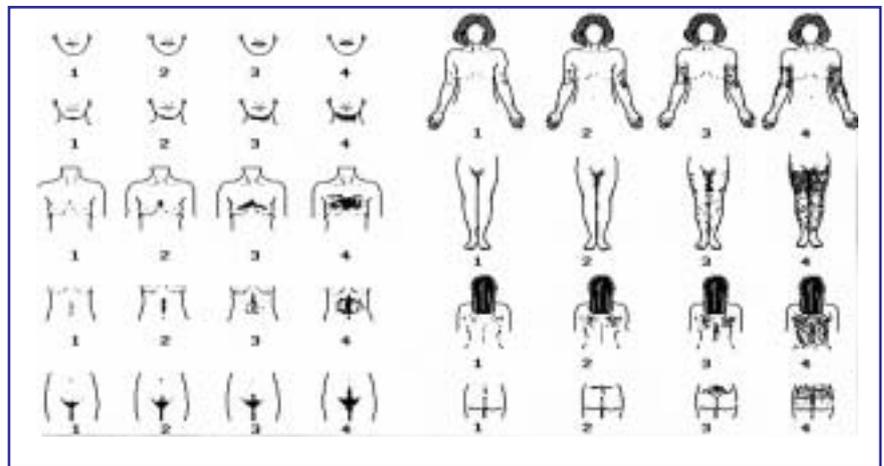


Abbildung 2: Ferriman-Gallwey-Index zur Beurteilung des Hirsutismus (2)

#### ■ Akne/Seborrhö

Hinweisend für eine Hyperandrogenämie ist eine oft therapieresistente postpubertäre Akne/Seborrhö, die auf multiplen Faktoren beruht. Hormonuntersuchungen bei Pubertierenden sind in der Regel nicht erforderlich, da die Akne nicht durch hohe Androgenkonzentrationen, sondern durch eine temporär erhöhte Empfindlichkeit der Talgdrüse gegenüber den Androgenen in physiologischen Konzentrationen bedingt ist.

#### ■ Virilisierung

Unter Virilisierung versteht man eine Androgenisierung weiblicher Körper- und Geschlechtsmerkmale (tiefer werdende Stimme, Vergrößerung des Kehlkopfes, maskuline Körperproportionen, Vergrößerung der Klitoris (Klitorislänge > 10 mm), Hirsutismus.

#### ■ Weitere klinische Zeichen

Eine Acanthosis nigricans tritt gehäuft bei einer Insulinresistenz, eine ausgedünnte Haut und Striae treten gehäuft bei einem Cushing-Syndrom auf.

#### Labordiagnostik

Bei der Labordiagnostik steht die Bestimmung der Androgene im Mittelpunkt. Zu beachten ist:

- Das Gesamttestosteron (d.h. die Summe aus freiem Testosteron und an SHBG und Albumin gebundenem Testosteron) ist ein guter Screening-Parameter, da es leicht zu bestimmen ist und sich eine Erhöhung anderer Androgene durch deren Metabolisierung auch auf die Testosteronkonzentration auswirkt.
- Das freie Testosteron ist theoretisch ein idealer Parameter, da damit nur jenes Testosteron gemessen wird, das

ungebunden ist und somit auf die Zielorgane wirken kann. Allerdings gibt es verschiedene Bestimmungsmöglichkeiten, die alle eine begrenzte Reproduzierbarkeit haben (4) und somit Wiederholungsmessresultate schwanken können.

- Die DHEA-Konzentration schwankt sehr stark, weswegen die Bestimmung des DHEA-S bevorzugt werden sollte. Androstendion steht im Androgenstoffwechsel zwischen DHEA und Testosteron, sodass der Androstendionwert in der Regel grob mit dem Testosteronwert korreliert und somit keine grosse zusätzliche Aussagekraft hat.

Aus diesen Ausführungen ergeben sich folgende praktische Empfehlungen zur Labordiagnostik:

- **Messung am 2. bis 5. Zyklustag** (bei einer Amenorrhö kann an jedem beliebigen Tag die Blutbestimmung erfolgen, ohne dass die Menstruation vorher ausgelöst wird) von Gesamttestosteron, LH/FSH, Östradiol (u.a. zum Ausschluss einer Follikulogenese bei der Blutentnahme, die zu einer Veränderung der FSH-Werte führt), DHEA-S, TSH. Eventuell folgt die Bestimmung des Prolaktinwerts, falls eine Zyklusstörung vorliegt.
- **Eventuelle Bestimmung des freien Testosterons und von SHBG** (etwa zur Abschätzung, ob eine SHBG-Erhöhung, z.B. durch die Pille, einen grossen therapeutischen Erfolg haben könnte). Eventuell folgt die Bestimmung von 17-OH-Progesteron (bei DHEA-S-Erhöhung, frühem Hirsutismusbeginn, prämaturom Adrenarche, familiärem adrenogenitalem Syndrom, bestimmten ethnischen Gruppen [Hispanics, Jugoslawen, osteuropäischen Juden]).
- **Eventuelle Bestimmung der peripheren Insulinresistenz** (HOMA-Index nüchtern:  $\text{Insulin } [\mu\text{U/ml}] \times \text{Blutzucker } [\text{mmol/l}] / 22,5$ ) bei Verdacht auf PCOS. Der Verdacht auf (V.a.) eine periphere Insulinresistenz liegt vor, falls der HOMA-Index-Wert  $> 2$  beträgt.
- **Eventuelle Überweisung an ein endokrinologisches Zentrum:** ACTH-Test (bei V.a. AGS, bei Erhöhung des DHEA-S und/oder des 17-OH-Proges-

terons), Mutationsanalyse der Nebennierenenzyme (bei V.a. AGS: CYP21-Gen).

- **Eventuelle Karyotypisierung** bei einer unklaren ausgeprägten Hyperandrogenämie.
- **Eventuelle Cushing-Diagnostik** bei entsprechenden klinischen Symptomen.

*Eine Labordiagnostik sollte in Stufen verlaufen, beispielsweise beginnend mit der Messung des Gesamttestosterons, dann folgen DHEA-S und LH/FSH-Quotient, TSH.*

### Bildgebung und weiterführende Diagnostik

Hierzu gehören:

- Sonografie der Ovarien zum Ausschluss polyzystischer Ovarien und Ovarialtumoren
- eventuell MRI der Nebenniere bei V.a. Nebennierenadenome
- eventuell selektive Venenkatheterisierung bei V.a. kleine, in der Bildgebung nicht nachweisbare Ovarialtumore und Nebennierenadenome mit einer unklaren Lokalisation (5).

*Androgenproduzierende Tumoren sind selten, aber oft schwer zu lokalisieren.*

### Trichogramm

Bei V.a. strukturelle Schäden der Haare oder zur Abgrenzung gegen ein interistisches diffuses Effluvium kann vom Dermatologen ein Trichogramm mit Beurteilung von 50 bis 100 Haarwurzeln angelegt werden. Normalwerte sind: Anagenhaare 80 bis 85%, Telogenhaare 15 bis 20%. Abweichungen von den Normwerten auch im Hinterkopfbereich sprechen für einen nicht hormonellen Haar ausfall.

Seit einigen Jahren wird häufig anstelle des Trichogramms ein Computertrichogramm durchgeführt. Dabei werden in einem kleinen Areal die Haare gekürzt und nach zwei Tagen mit einer Kamera aufgenommen. Auf diese Weise kann der Anteil der Anagenhaare (gewachsene Haare) bestimmt werden, ohne dass man die Haare auszupfen muss.

Ausserhalb von klinischen Studien hat sich diese Technologie, ohne Vorteil gegenüber dem Standardvorgehen, wegen der Apparatekosten und der relativ grossen Rasurstelle aber nicht durchgesetzt. Die Bedeutung eines Trichogramms bei der Abklärung einer Alopezie ist limitiert.

### Therapie

Bezüglich Therapieziel kann theoretisch unterschieden werden zwischen einer

- Behandlung der Grunderkrankung (bei PCOS, Tumoren usw.)
- Reduzierung der Androgenfreisetzung (aus dem Ovar und der Nebenniere)
- kosmetischen/dermatologischen Lokalthherapie
- Hemmung der Androgenwirkung durch Erhöhung des SHBG, Hemmung der Androgenrezeptoren und Verringerung der Dihydrotestosteronbildung in der Haut (5 $\alpha$ -Reduktase usw.).

In der Praxis wird allerdings zwischen diesen therapeutischen Ansätzen wenig unterschieden, sondern meist der sehr pragmatische Ansatz – Lokalthherapie und systemische Therapie zur Reduzierung der Wirkung des freigesetzten Androgens – bevorzugt (Tabelle 1). Eine Ausnahme stellt ein androgenproduzierender Tumor der Ovarien oder der Nebennieren dar, der kausal behandelt werden muss.

### Lokalthapien

Die Darstellung der möglichen Lokalthapien wurde auf den Hirsutismus begrenzt (vgl. Tabelle 2), da die lokale Behandlung der Alopezie im Beitrag von Ralph M. Trüeb in dieser Ausgabe (S. 16 ff.) abgehandelt wird.

### Kosmetische Massnahmen

Die verschiedenen Methoden zur Entfernung des sichtbaren Haars (Depilation) oder des gesamten Haars (Epilation) sind in Tabelle 2 dargestellt. Die chemische Depilation nutzt den deutlich höheren Zysteingehalt des Haarschafts (15%) im Vergleich zur Epidermis (2%) aus, womit unter Schonung der Oberhaut die Disulfidbrücken der Haare durch Thioglykolate zersetzt werden; bei sehr dicken Haaren ist eine längere

Einwirkzeit notwendig, was dann auch die Haut selbst angreift und deswegen ungeeignet ist (6).

Die «Nadelepilation» ist durch die Laserbehandlung fast obsolet geworden, bleibt aber sehr wertvoll zur Behandlung weisser Borstenhaare. Der Erfolg ist zum grossen Teil von der Fertigkeit der ausführenden Kosmetikerin abhängig; nur Anagenhaare in der Wachstumsphase sprechen darauf an, weswegen auch bei korrekter Nadelführung mehrfache Behandlungen notwendig sind (Effizienz pro Behandlung 15–50% bei ca. 150 Franken/Stunde).

### Dermatologika

Beim Hirsutismus stellt Eflornithin (Vaniqa® 11,5% Creme) das wirksamste topische Therapieprinzip dar (Tabelle 2) (7). Eflornithin hemmt das an der Bildung des Haarschaftes durch den Haarfollikel beteiligte Enzym Ornithindecaboxylase irreversibel und ist zur Behandlung des Hirsutismus im Gesicht zugelassen. Als Creme wird es zweimal täglich aufgetragen. Wird die Behandlung beendet, geht die Wirkung innerhalb von zwei Monaten zurück. Sie wirkt vor allem auf dünne Flaumhaare, aber kaum auf dicke Terminalhaare, und ist daher komplementär zur Laserbehandlung indiziert, welche genau das umgekehrte Wirkprofil aufweist.

### Laser und gepulste Blitzlampen

Die selektive Fotothermolyse der Haarfollikel durch hochenergetische Lichtquellen verdrängt die bisherigen Behandlungsansätze zunehmend; sie kann mit monochromem (Laser) oder polychromem Licht (IPL, intense pulsed light, gepulste Blitzlampen) erfolgen. Wegen potenziell gravierender Nebenwirkungen, gerade bei der Behandlung feiner Haare und dunklerer Haut, wie sie oft bei Patientinnen mit Hirsutismus vorkommt, ist der Einsatz dieser Technologie durch Kosmetikerinnen unter Ausnutzung eines rechtlichen Graubereichs problematisch. Die thermische Schädigung der follikulären Stammzellen und der Haarmatrix bedingt, dass das Haar respektive das angezielte Haarmelanin die an die Follikelwand fortzuleitende Energie überhaupt aufnehmen kann; deswegen sind nur dunkle Terminalhaare in der Wach-

Tabelle 1:

### Indikation zur topischen oder systemischen Behandlung bei Akne, Hirsutismus und androgenetischer Alopezie

Topisch	Systemisch
■ nur ein Symptom	■ ein Symptom oder mehrere Symptome
■ regelmässiger Zyklus	■ ausgeprägte Symptome
■ normale Laboranalytik	■ unregelmässiger Zyklus
■ kein Wunsch nach oraler Kontrazeption	■ Hyperandrogenämie
■ Kontraindikation gegen Sexualsteroid	■ Kontrazeptionswunsch
■ Ablehnung einer systemischen Therapie	
■ in Kombination mit systemischer Therapie	

Tabelle 2:

### Lokalthherapie bei Hirsutismus:

#### Vor- und Nachteile verschiedener kosmetischer Ansätze

- **Bleichen:** Billig; keine eigentliche Haarentfernung, nur Reduktion der optischen Wertigkeit durch Pigmentaufhellung und Weichmacher (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Sulfate); praktisch meist nur für Flaumhaare an Oberlippe und Wangen einsetzbar; Gefahr von Irritationen, Allergien, Hautaufhellung; unvorteilhafter Kontrast bei dunkler Haut.
- **Rasur:** Billig; fördert weder Wachstum noch Dicke der Haare; alle 1 bis 3 Tage zu wiederholen; nachwachsende Haare stoppelig; Gefahr von Follikulitiden durch einwachsende Haare.
- **Epilation:** Pinzette, Adhäsive (Kalt/Warm-Wachs, Sugaring/Halawa), apparativ; billig bis relativ kostengünstig; Wachsbehandlung bei Kosmetikerin auf Dauer teuer; Halawa aus Zucker und Zitronensaft kann man selbst herstellen (Anleitungen auf YouTube); schmerzhaft; alle 2 bis 3 Wochen zu wiederholen; vor Wiederholung müssen Haare deutlich nachgewachsen sein; weniger geeignet für Flaumhaare; nicht stoppeliges Nachwachsen; auf Dauer meist Reduktion der Haardichte und -dicke; Gefahr von Follikulitiden durch einwachsende Haare.
- **Chemische Depilation:** Chemische Zersetzung des Haarschafts; billig; nicht schmerzhaft; alle 2 bis 3 Wochen zu wiederholen; vor Wiederholung müssen Haare deutlich nachgewachsen sein; nachwachsende Haare mittel-stoppelig; Gefahr von Irritationen, Allergien, Follikulitiden durch einwachsende Haare; bei sehr dicken Haaren Gefahr von Verätzungen.

#### Haarreduktion und -wachstumshemmung

- **Dermatologika:** Eflornithin (Vaniqa® 11,5% Creme) 2 x täglich auf betroffene Hautpartien auftragen (gut/wenig/unwirksam bei je 1/3 der Patientinnen); kosmetisch zufriedenstellend nur bei Flaumhaaren; teuer für grössere Flächen; selten lokale Missempfindungen, akneiformer Ausschlag.
- **Tiefenenergie-Blitzlampen:** Heimgeräte; für definitive Haarentfernung zu geringe Energiedichte; induziert nur vorübergehende Wachstumshemmung; alle 2 bis 4 Wochen zu wiederholen; Gefahr paradoxer Hypertrichose durch Stimulation von Haarwachstum durch Entzündung bei ausbleibender Follikelzerstörung, Akne oder Rosacea.

#### Definitive und permanente Haarentfernung

- **Elektrolyse** («Nadelepilation», «Elektroepilation»): galvanisch-chemisch, thermolytisch über hochfrequenten Strom, oder Kombination): Einzelhaarbehandlung, also aufwändig und teuer; schmerzhaft; nur für kleine Flächen; Therapie der Wahl für borstige weisse Haare; sonst weitgehend aufgegeben; Gefahr von Narben, Pigmentverschiebungen, Infektionen.
- **Hochenergie-Blitzlampen und Laser:** Ärztliche Behandlung; teuer; in Intervallen von 2 bis 6 Monaten sind 3 bis 6 oder mehr Behandlungen notwendig; abhängig von Körperregion; nur dunkle und dicke Terminalhaare bei heller Haut behandelbar; Therapie der Wahl für einwachsende Haare; für primäre Geschlechtshaare (Bikini, Axilla) praktisch definitive Haarentfernung; bei sekundärer Behaarung (Gesicht, Beine) nur «dauerhafte» Wirkung; schmerzhaft; Gefahr von Verbrennungen, Pigmentverschiebungen, Narben; 3 bis 5% der Patientinnen sprechen nicht auf die Behandlung an (> 50% Resthaare nach 6 Sitzungen).

tumsphase (Anagen) gut anzuzielen. Für die Behandlung von feineren oder helleren Haaren muss die Energiedichte erhöht und die Pulsdauer verkürzt werden,

was aber zur Verbrennung der Haut führen kann (konkurrenzierendes epidermales Melanin, übereinstimmende thermische Relaxationszeit). Zu geringe Ener-

Tabelle 3:

**Systemische Therapie mit Endokrinologika/Antiandrogenern**

- **Steroidale Androgenrezeptorblocker** (z.B. 10 mg Cyproteronacetat 1 x tgl.) (Androcur®) (Cave! sichere Kontrazeption erforderlich; idealerweise in Kombination mit Cyproteronacetat-haltigen oralen Kontrazeptiva zur Kontrazeption und zur Vermeidung von Zwischenblutungen)
- **Nichtsteroidale Androgenrezeptorblocker**
  - Spironolaktone (z.B. 50-100 mg 1 x tgl. mittags) (Cave! sichere Kontrazeption erforderlich)
- **5α-Reduktase-Blocker**
  - Finasterid (z.B. 5 mg 1 x tgl.) (Proscar®) (Cave! sichere Kontrazeption erforderlich)
- **Glukokortikoide** (z.B. 0,25 mg Dexamethason abends) (nur beim Late-onset-adrenogenitalen Syndrom mit Oligomenorrhö und Kinderwunsch)

Tabelle 4:

**Systemische Therapie mit Sexualsteroiden**

**Bei Kontrazeptionswunsch**

Ethinylöstradiol (EE) + antiandrogenes Gestagen:

- EE + Cyproteronacetat (100% der antiandrogenen Gestagenwirkung) (Diane 35®)
- EE + Drospirenon (ca. 30%) (Yasmin®, Yasminelle®, Petibelle®, Yaz®)
- EE + Chlormadinonacetat (ca. 20%) (Belara®)
- E2V + Dienogest (Qlaira®)

**Ohne Kontrazeptionswunsch/Klimakterium**

Östradiolvalerat (E2V) + antiandrogenes Gestagen

- E2V + Cyproteronacetat (Climen®)
- E2V + Drospirenon (Angeliq®)

giedichte führt nur zu einer passageren Haarwachstumshemmung und zu einer paradoxen reaktiven Hypertrichose (8). Der Anteil wachsender Anagenhaare und die Dauer der Ruhephase (Telogen) unterscheiden sich in den Körperregionen (z.B. Extremitäten 20%/4–6 Monate, Axilla/Bikini 30%/3 Monate, Gesicht 50%/2 Monate), daher sind je nach Körperregion mehrere, meist 3 bis 6 Behandlungssitzungen nötig. Das Intervall sollte mindestens der Länge der Ruhephase entsprechen, damit sicher alle verbleibenden Haare wieder in die Anagenphase getreten sind. Kommerziell betriebene Zentren verschweigen diesen Umstand gerne zum Nachteil der Patientinnen (9). Verschiedene Lasersysteme (Alexandrit, Dioden, Nd:YAG) und Blitzlampen werden eingesetzt, wobei die Wirksamkeit bei allen annähernd gleich ist; die Unterschiede betreffen Schnelligkeit und damit Komfort, Schmerzhaftigkeit und Nebenwirkungsrate (10, 11). Wegen hoher Apparate- und Wartungskosten ist die Behandlung teuer (ca. pro Behandlung: Oberlippe 100 Fr., Gesicht 400 Fr., Unterschenkel 700 Fr. für Laserbehandlung, IPL ca. 40% billiger). Für

primäre Geschlechtshaare ist die Haarentfernung praktisch vollständig und definitiv; die sekundäre Behaarung (z.B. bei Hirsutismus) kann meist nur «lang dauernd» reduziert werden. Wegen androgenbedingter Transformation von Flaumin Terminalhaar über die Zeit kommt es zur Ausbildung neuer Überbehaarung durch neue Terminalhaare, weswegen eine wirksame systemische Behandlung notwendig bleibt.

**Systemische Therapien**

Systemische endokrine Therapien haben den Vorteil, dass gleichzeitig mehrere Symptome wie Hirsutismus, Alopezie und Akne behandelt werden können. Im Folgenden werden die am häufigsten eingesetzten Präparate beschrieben.

**Ethinylöstradiol (EE-haltige kombinierte) Kontrazeptiva**

*Wirkmechanismus:*

- LH-Suppression mit sekundärer ovarialer Androgensuppression
- hepatische SHBG-Induktion
- geringe adrenale Androgensuppression
- geringe Androgenrezeptorblockade.

*Effektivität:*

- 20 µg EE ist wahrscheinlich äquieffektiv zu 30 bis 35 µg EE (12)
- äquieffektiv zu Finasterid (12).

*Nebenwirkungen (NW):*

Übliche NW und Risiken der kombinierten hormonalen Kontrazeption (13, 14).

**Antiandrogen wirksame Gestagene:**

**Cyproteronacetat**

*(in Ovulationshemmern und als Monotherapie)*

*Wirkmechanismus:*

- kompetitive Androgenrezeptorblockade
- geringe Hemmung der 5α-Reduktase und LH-Suppression.

*Effektivität:*

- EE + 2 mg Cyproteronacetat = andere Antiandrogene > Plazebo (12).

*Anwendung:*

- in Kombination mit 35 µg EE in oralen Kontrazeptiva
- 1./5. bis 15. Zyklustag (lange Halbwertszeit) als Monotherapie oder additiv zur Pille
- Startdosis 50(–100) mg/d, Erhaltungsdosis 5 mg/d.

*Nebenwirkungen (NW):*

Übliche NW und Risiken der kombinierten hormonalen Kontrazeption (13, 14).

**Antiandrogen wirksame Gestagene:**

**Drospirenon**

*(nur in kombinierten Ovulationshemmern)*

*Wirkmechanismus:*

- Spirolaktonderivat: Aldosteronantagonist
- kompetitive Androgenrezeptorblockade
- Hemmung der 5α-Reduktase.

*Effektivität:*

- schwaches Antiandrogen: Drospirenon 3 mg = Cyproteronacetat 1 mg = 25 mg Spironolaktone (12).

*Nebenwirkungen (NW):*

Übliche NW und Risiken der kombinierten hormonalen Kontrazeption (13, 14).

**Spironolaktone (off label)**

*Wirkmechanismus:*

- Aldosteronantagonist
- kompetitive Androgenrezeptorblockade
- Hemmung der 5α-Reduktase.

**Effektivität:**

- signifikant mit 100 mg/d (> Plazebo, Metformin) (12).

**Nebenwirkungen (NW):**

- Zyklusstörung
- Anstieg der Diurese, Hypotonie, Schwindel, Hyperkaliämie
- fetaler männlicher Pseudohermaphroditismus, daher nur in Kombination mit Kontrazeption.

**Finasterid (off label)**

**Wirkmechanismus:**

- 5α-Reduktase-Hemmung.

**Effektivität:**

- signifikant mit 5 mg/d (> Plazebo) (12).

**Nebenwirkungen (NW):**

- teratogen, daher nur in Kombination mit Kontrazeption.

In den meisten Fällen sollte mit einer Monotherapie begonnen werden. Erst wenn sich nach 3 bis 6 Monaten die Androgenisierungserscheinungen unzureichend bessern, sollte das Präparat gewechselt werden.

Ist gleichzeitig eine Kontrazeption gewünscht, bietet sich als initiales Präparat ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum mit einem antiandrogenen Gestagen an. Ist keine Kontrazeption erforderlich oder gewünscht, so können auch nur Antiandrogene wie Spironolaktone, Cyproteronacetat oder Finasterid verabreicht werden. Diese Präparate sind in einer Schwangerschaft kontraindiziert.

Liegt bei der Patientin ein Kinderwunsch vor, so ist die einzige Option, eine Schwangerschaft anzustreben, da bei dieser durch die Reduzierung des freien Testosterons sich die Symptome oft vermindern. Insulinsensitizer und Glukokortikoide sind nur bei Kinderwunsch in Verbindung mit einer Oligomenorrhö/Amenorrhö und bei der Diagnose einer Insulinresistenz respektive eines AGS sinnvoll einsetzbar.

*Zunächst erfolgt bei einer systemischen Therapie eine Monotherapie, deren Wirkung erst nach 3 bis 6 Monaten abgeschätzt werden kann.*

**Kombinationen**

In verschiedenen Studien wurde die Kombination verschiedener antiandro-

gen wirksamer Präparate untersucht. Die Studien zeigten in ihrer Mehrheit durch die Addition von Zweittherapien nur einen geringen zusätzlichen Effekt. Daraus leiten sich folgende Therapiestrategien ab:

In den meisten Fällen empfiehlt sich der Beginn mit einer Monotherapie. Erst wenn sich nach 3 bis 6 Monaten einer Monotherapie die Androgenisierungserscheinungen unzureichend bessern, ist die additive Gabe eines anderen Präparates zu erwägen.

Ist der Leidensdruck sehr hoch, kann in Einzelfällen bereits initial mit einer Kombinationstherapie gestartet werden. Nach 3, eher nach 6 Monaten, kann gegebenenfalls eines der Präparate reduziert und – falls sich die Symptomatik nicht verschlechtert – abgesetzt werden. Sollen mehrere Medikamente kombiniert werden, so ist – bei allerdings unzureichender Studienlage – eine Kombination von solchen Therapien zu erwägen, die unterschiedliche Wirkungsmechanismen aufweisen. So entfaltet die Kombination eines oralen, EE-haltigen Kontrazeptivums mit einem antiandrogenen Gestagen in der Kombination mit Finasterid seine Wirkung durch die Senkung von LH und den Anstieg von SHBG (Ethinylöstradiol), die Hemmung der Androgenrezeptoren (Gestagen) und durch die Verringerung der Dihydrotestosteron-Bildung in der Haut (Finasterid) (Übersicht in Tabelle 3 und 4).

*Systemische Kombinationstherapien sind nur wenig wirksamer als Monotherapien und sollten nur in Einzelfällen oder bei einer Therapieresistenz angestrebt werden.*

**Fazit für die Praxis**

Die klinischen Zeichen einer Hyperandrogenämie (wie Hirsutismus, Alopezie und Akne) sind häufige Beschwerden mit hohem Leidensdruck und oft hoher Erwartungshaltung an den behandelnden Arzt. In vielen, aber nicht allen Fällen liegt entweder eine manifeste endokrine Störung zugrunde, oder die Symptomatik lässt sich durch eine einfache antiandrogene Therapie (ggf. in Kombination mit einer kosmetischen Massnahme)

bessern. Auch wenn einfache Behandlungen wie die Gabe von oralen Kontrazeptiva mit antiandrogenen Gestagenen in vielen Fällen bereits einen positiven Effekt haben, sollte eine fundierte Diagnostik und eine gezielte Mono- oder Kombinationstherapie angestrebt werden, um für die Patientin den maximalen Nutzen zu erzielen. ■



**Prof. Dr. med. Michael von Wolff<sup>1</sup>**  
(Korrespondenzadresse)  
E-Mail:  
Michael.von.Wolff@insel.ch

**PD Dr. med. Petra Stute<sup>1</sup>**  
**Dr. med. Pierre A. de Viragh<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
Universitätsklinik  
für Frauenheilkunde, Inselspital  
3010 Bern

<sup>2</sup>Universitätskliniken für Dermatologie  
Inselspital Bern und  
CHUV Lausanne

**Quellen:**

- Ludwig E.: Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. Br J Dermatol 1977; 97: 247–54.
- Ferriman D, Gallwey JD.: Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 1961; 21: 1440–47.
- Baron J.: Diagnosis and therapy of hirsutism. Zentralbl Gynakol 1974; 96(5): 129–42.
- Stanczyk FZ.: Measurement of androgens in women. Semin Reprod Med 2006; 24(2): 78–85.
- Bohlmann MK, Rabe T, Sinn HP, Strowitzki T, von Wolff M.: Intraoperative venous blood sampling to localize a small androgen-producing ovarian tumor. Gynecol. Endocrinol 2005 21: 138–41.
- Kunte C, Wolff H, Gottschaller C, Hohenleutner U.: Therapie der Hypertrichosis. J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5: 807–10.
- Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H.: 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: 54–59.
- Desai S, Mahmoud BH, Bhatia AC, Hamzavi IH.: Paradoxical hypertrichosis after laser therapy: a review. Dermatol Surg 2010; 36: 291–98.
- Lask G, Eckhouse S, et al.: The role of laser and intense light sources in photo-epilation: a comparative evaluation. J Cut Laser Ther 1999; 1: 3–13.
- Galadari I.: Comparative evaluation of different hair removal lasers in skin types IV, V, and VI. Int J Dermatol 2003; 42: 68–70.
- Babilas P, Schremel S, et al.: Intense pulsed light (IPL): a review. Lasers Surg Med 2010; 42: 93–104.
- Martin KA, Chang RJ, et al.: Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(4): 1105–20.
- SGGG-Expertenbriefe. [http://www.sggg.ch/de/members\\_news/1005](http://www.sggg.ch/de/members_news/1005)
- DGGG-Leitlinien. <http://www.dggg.de/leitlinien/>