

Hirsutismus: wie vorgehen?

Ansprechen auf Therapie braucht Geduld

Ein verstärktes Haarwachstum mit Androgenmuster bei Frauen ist mehr als ein rein kosmetisches Problem. Was ist bei der Abklärung notwendig? Welche Therapien gibt es?

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Der Hirsutismus kann für betroffene Frauen die Lebensqualität ebenso einschränken wie Asthma, Epilepsie oder Diabetes, und effektive Behandlungen beeinflussen die negativen Effekte in überzeugendem Ausmass. In den letzten Jahren sind einige neue Therapien hinzugekommen, die sich allerdings bis anhin auf eher kleine Studien kurzer Dauer abstützen können. Die Autoren vom Department of Endocrinology am University College in London geben im «British Medical Journal» eine kurze Übersicht.

Welche Ursachen für Hirsutismus kommen infrage?

Die meisten Frauen mit Hirsutismus haben ein polyzystisches Ovarsyndrom (POS) oder einen idiopathischen Hirsutismus. Die Behandlungen sind für beide gleich, weshalb ein Ovarultraschall in vielen Fällen nicht essenziell ist. Eine leichte oder spät einsetzende Nebennierenrinden-(NNR-)Hyperplasie ist eine seltene Ursache, die klinisch mit dem POS überlappen kann. Die klassische kongenitale NNR-Hyperplasie tritt schon in der Kindheit zutage und führt oft zu sehr schwerem Hirsutismus. Auch die seltenen androgenproduzierenden Ovarialtumore bewirken einen schweren Hirsutismus. Nebennierentumore produzieren gewöhnlich gleichzeitig auch zu viel Kortisol unter dem Bild eines Cushing-Syndroms. Um die Menopause kann es zu einem gesteigerten Haarwachstum kommen, wenn die ovarielle Östradiolproduktion bei relativ gut erhaltener Testosteronproduktion abnimmt. Mitunter können auch steigende Spiegel von luteinisierendem Hormon (LH) zu einer Stromahyperplasie, hohen Testosteronspiegeln und schwerem menopausalem Hirsutismus führen.

Was ist bei der Anamnese zu beachten?

In der Praxis ist eine subjektive Beurteilung des Haarwachstums in der Regel ausreichend. Am wichtigsten ist die Frage nach erst kürzlich einsetzendem und rasch fortschreitendem Haarwachstum als Hinweis auf einen seltenen androgenproduzierenden Tumor (*Kasten 1*). Umgekehrt darf ein leichter um die Menarche einsetzender Hirsutismus als Zeichen eines ovariellen Androgenüberschusses nicht tumoraler Genese, wie beim POS, gewertet werden. Eine gleichzeitig vorliegende Insulinresistenz kann sich als Acanthosis nigricans äussern.

Welche Laborabklärungen sind notwendig?

Zwar kann eine Serum-Testosteronbestimmung den seltenen Fall eines schweren Androgenüberschusses aufdecken, sie ist aber bei eindeutig benigner Präsentation nicht essenziell. Nach derzeitigen Richtlinien ist die Testosteronmessung nur bei Frauen mit mittelschwerem bis schwerem Hirsutismus indiziert, wenn gleichzeitig POS-Symptome oder eine rasche Progredienz oder weitere Virilisierungszeichen vorliegen. Stark übergewichtige POS-Patientinnen mit familiärer Typ-2-Diabetesbelastung sollten im Hinblick auf ein metabolisches Syndrom mit oraler Glukosebelastung und Lipidprofil abgeklärt werden. Ein Screening auf eine atypische NNR-Hyperplasie (Serum-17-Hydroxyprogesteron) bringt im Allgemeinen nichts, da Glukokortikoide selten die optimale Therapie wären und die meisten Betroffenen von einer Ovarsuppression mit oder ohne Antiandrogen mehr profitieren. Der Ausschluss einer NNR-Hyperplasie ist jedoch bei Kinderwunsch wichtig, da dann Glukokortikoide um die Konzeption die Therapie der Wahl sind. Eine Cushing-Abklärung ist nur sinnvoll, wenn entsprechende klinische Symptome vorliegen. Eine Bildgebung der

Merksätze

- Häufigste Hirsutismusursache ist das polyzystische Ovarsyndrom.
- Eine topische und/oder systemische Therapie kann den Hirsutismus in den meisten Fällen adäquat kontrollieren.
- Bis zum erfolgreichen Wirkungseintritt der Behandlung ist mit 4 bis 6 Monaten zu rechnen.

Nebennieren mittels Computertomografie ist nur bei dringendem Verdacht auf einen Tumor indiziert. Sie bringt bei leichten Hyperplasieformen einen Normalbefund und ist immer mit der zufälligen Aufdeckung eines Tumors (Inzidentalom) belastet.

Welches sind die Therapieprinzipien?

Die meisten Frauen mit Hirsutismus können in der hausärztlichen Praxis behandelt werden. Eine Überweisung zum Spezialisten ist bei besonders schwerer oder erst kürzlich aufgetretener und progredienter Symptomatik oder bei Nichtansprechen auf Erst- und Zweitlinientherapien während 6 bis 12 Monaten indiziert.

Haare wachsen in Zyklen, und es kann Monate dauern bis ein bestimmter Haarfollikel Katagen-, Anagen- und Telogenphase durchschritten hat. Alle systemischen Therapien zielen auf eine verringerte testosteronbedingte Stimulation in der Anagenphase. Bis dies für eine ausreichende Anzahl von Haarfollikeln zutrifft, um einen klinisch sichtbaren Effekt zu erzielen, können Monate vergehen. Während der ersten vier Monate ist daher mit wenig Besserung zu rechnen. Hat sich einmal ein befriedigender Behandlungserfolg eingestellt, gilt es, die niedrigste Erhaltungsdosis herauszufinden.

Welche nicht systemischen Behandlungen gibt es?

Viele betroffene Frauen werden einige dieser Therapien (rasieren, Wachsenthhaarung, depilatorische Cremes) schon kennen und angewendet haben. Ihnen kann versichert werden, dass sie damit das unerwünschte Haarwachstum nicht zusätzlich stimulieren. Weite Verbreitung haben auch Elektrolyse-, Laser- oder Photoepilation. Ein systematischer Review zu den beiden letzteren Verfahren sah in 11 Studien bei 444 Patientinnen eine 50-prozentige Reduktion des Haarwuchses innert sechs Monaten, fand aber keine guten Daten zur Langzeitwirksamkeit der Verfahren. In einer grossen gesponserten randomisierten Studie erzielte der Ornithin-Decarboxylase-Hemmer Eflornithin (Vaniqa®) eine 26-prozentige Reduktion des Gesichtshaars innert 24 Wochen, wobei der Hauptteil des Nutzens schon innert 8 Wochen erreicht wurde.

Welche systemischen Behandlungen können eingesetzt werden?

Systemische Therapieansätze zielen auf die Unterdrückung der ovariellen Androgenproduktion oder auf eine Behinderung der Testosteronwirkung am Androgenrezeptor. In einer systematischen Übersicht von 28 randomisierten Studien bei 1227 Frauen fanden die Autoren für die folgenden Medikamente Wirksamkeitshinweise:

- Metformin (19,1 % Hirsutismusunterdrückung nach 6 Monaten im Vergleich zu Placebo)
- Finasterid (20,3 %)
- orale Kontrazeptiva (27 %)
- Thiazolidindione/Glitazone (31,5 %)
- Cyproteronacetat in Kombination mit Ethinylestradiol (36 %)
- Spironolacton (38,4 %)
- Flutamid (41,3 %).

Kasten 1: Wichtige Fragen zur Anamnese

- Wie rasch ist das Haarwachstum vorangeschritten?
- Was ist bisher zur Bekämpfung des Hirsutismus unternommen worden?
- Hat die Patientin noch andere Anzeichen für einen Androgenüberschuss, wie Akne oder Alopezie?
- Wie sieht das Menstruationsmuster aus?
- Hat sich das Körpergewicht in letzter Zeit verändert?
- Wurden orale Kontrazeptiva eingenommen und wenn ja welche?
- Gibt es eine familiäre Belastung mit Typ-2-Diabetes?

Die Effektivität der Hirsutismusunterdrückung hängt bei oralen Kontrazeptiva vom Gehalt des Ethinylestradiols (20–35 µg) und der Art des Progestagens ab. Effektiv sind orale Kontrazeptiva, die antiandrogene Progestagene enthalten, zum Beispiel Diane® (mit Cyproteronacetat) oder Yasmin® (mit Drospirennon), während Levonorgestrel enthaltende Präparate einen Hirsutismus potenziell verschlimmern können. Progestagene der dritten Generation wie Desogestrel (z.B. in Marvelon®) oder Gestoden (z.B. in Mirelle®) haben relativ neutrale androgene Eigenschaften und können bei Hirsutismus mit einem Antiandrogen wie Spironolacton (z.B. Aldactone®) kombiniert werden.

Insulin wirkt als Kogonadotropin und verstärkt die durch LH vermittelte Testosteronproduktion in den Ovarien. Frauen mit Hirsutismus, bei denen eine LH-Unterdrückung mit oralen Kontrazeptiva beispielsweise wegen Thromboserisiko nicht möglich ist, sprechen oft besonders gut auf eine Insulinsuppression an. Änderungen des Lebensstils mit Steigerung der körperlichen Aktivität und Anpassung der Ernährung zur Senkung des Körpergewichts sind bei der Kombination von Übergewicht und Hirsutismus von grösster Bedeutung, da sie die Wirkungen einer systemischen Pharmakotherapie unterstützen. Eine systematische Übersicht von 16 Studien fand, dass die Wirkstoffgruppe der Insulinsensitizer (Glitazone) als Monotherapie gegen Hirsutismus im besten Fall von beschränktem Nutzen sind.

Bei einem Teil der von Hirsutismus Betroffenen reicht die Eierstockunterdrückung nicht aus, und Antiandrogene müssen zusätzlich gegeben werden. Eine systematische Übersicht von 12 Studien befand Antiandrogene als wirksam, hob aber die schlechte methodologische Qualität der Studien hervor. Cyproteronacetat (12,5–100 mg) kann während der ersten 10 Zyklustage jeder Monatspackung des oralen Kontrazeptivums verschrieben werden, Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Depression und Kopfschmerzen. Ein Cochrane-Review von 8 Studien zeigte, dass Spironolacton (25–200 mg) den Hirsutismus effektiv unterdrücken kann. In der Erfahrung der Autoren sind dessen antimineralokortikoide und diuretische Eigenschaften bei jungen Frauen selten ein Problem. Die

Kasten 2: Häufige klinische Situationen und Therapieoptionen bei Hirsutismus

Magere junge Frauen: Bei fehlenden Risikofaktoren für Thrombose ist ein orales Kontrazeptivum mit Cyproteronacetat oder Drospirenon eine geeignete erste Therapiewahl. Wird ein möglichst rascher Wirkungseintritt gewünscht, kann topisches Eflornithin während 12 Wochen zusätzlich verschrieben werden. Hat sich nach 6 Monaten kein akzeptabler Fortschritt eingestellt, kann ein Antiandrogen (Cyproteronacetat, Spironolacton) hinzugegeben werden.

Fettleibige Frauen mit POS: First-line-Therapie muss ein Gewichtsverlusts durch Allgemeinmassnahmen sein, da ohne diesen ein Behandlungserfolg kaum zu erzielen ist. Als systemische Pharmakotherapie kommt zunächst die Kombination aus Metformin und Spironolacton zum Zug. Dabei ist der Kontrazeptionsberatung besondere Bedeutung zu schenken, da unter Metformin die Konzeptionschancen steigen können.

Schwerer Hirsutismus bei kongenitaler NNR-Hyperplasie: In dieser Konstellation erweist sich das unerwünschte Haarwachstum als besonders schlecht behandelbar, selbst wenn eine optimale NNR-Unterdrückung mit Glukokortikoiden erzielt wird, und auch Antiandrogene zeigen nur wenig Wirkung, weshalb eine Laserepilation indiziert ist.

Prämenopausale Frauen mit Hirsutismus: Für eine Therapie in dieser Situation gibt es keine Evidenzbasis, weshalb sich Empfehlungen auf die klinische Erfahrung stützen. Bei leichtem Hirsutismus kann eine Östrogensupplementation zusammen mit einem Antiandrogen wie Drospirenon oder Spironolacton hilfreich sein. Bestehen Bedenken wegen der potenziellen Nebenwirkungen einer Hormonersatztherapie, sind Cyproteronacetat oder Spironolacton allein oder topisches Eflornithin bevorzugte Alternativen. Bei sehr schwerem ovariell bedingtem Hirsutismus in der Menopause werden Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga empfohlen, allenfalls muss eine Ovariectomie erwogen werden, um die überschüssige Androgenproduktion bleibend zu beseitigen.

begrenzende Nebenwirkung bei Spironolacton ist hingegen wegen seiner gleichzeitigen Östrogenwirkung die Menorrhagie. Flutamid ist wahrscheinlich das potenteste Antiandrogen (und wird als solches in der Onkologie eingesetzt), ist aber bei Hirsutismus wegen seiner Lebertoxizität relativ kontraindiziert.

Finasterid (z.B. in Proscar®, Propecia®) schliesslich hat einen anderen antiandrogenen Wirkungsmechanismus, und es bestehen klinische Wirkungsnachweise auch bei Hirsutismus. Finasterid muss aber wegen potenzieller Teratogenität immer mit einer Kontrazeption verbunden werden (und ist in dieser Indikation in der Schweiz ausdrücklich nicht zugelassen).

Typische Vorgehensweisen in häufigen klinischen Konstellationen zeigt *Kasten 2* auf.

Wie soll die Langzeitbetreuung aussehen?

Der Behandlungserfolg wird gewöhnlich subjektiv beurteilt, und die Ärzte sollten sich hüten, zu überzogen unrealistischen Therapieerwartungen beizutragen. Die meisten systemischen Therapien reduzieren das Haarwachstum um 25 bis 30 Prozent, was Frauen mit leichtem Hirsutismus vielleicht gar nicht wahrnehmen.

Einige Betroffene erweisen sich auch als resistent gegenüber allen Therapien. In solchen Situationen können psychologische Interventionen hilfreich sein, obwohl es dazu keine formale Evidenz gibt. Testosteronmessungen können irreführend ausfallen, da orale Kontrazeptiva zu einem Anstieg des sexualhormonbindenden Globulins führen können, der das Gesamt-Testosteron ansteigen lässt. Für die Langzeitüberwachung gibt es keine Guidelines, aber bei längerfristiger Cyproteronacetateinnahme erscheint eine Messung von Kalium, Leber- und Nierenfunktion als sinnvoll. Bei chronischer Metformineinnahme können tiefe Vitamin-B₁₂-Spiegel resultieren, weshalb eine Messung dieses Blutspiegels sinnvoll ist. ■

Olympia Koulori, Gerard S. Conway: Management of hirsutism. *BMJ* 2009; 338: 823-826. Doi: 10.1136/bmj.b847.

Interessenkonflikte: G.S. Conway deklariert Vortragshonorare von Shire Pharmaceuticals.

Halid Bas