

Androgenisierungserscheinungen bei Frauen

Diagnose und Therapie in der Praxis

Dr. med. Jorge Tapia

In der gynäkologischen Sprechstunde sehen wir immer wieder Frauen mit Symptomen einer Hyperandrogenämie wie Akne, Seborrhö und Virilisierungserscheinungen, welche zu einem starken Leidensdruck und sozialer Isolation führen

können. Die Aufgabe des Frauenarztes ist es, frühzeitig die Ursache zu finden, einen möglicherweise kausalen Tumor auszuschliessen und adäquate Behandlungsschritte einzuleiten. Dabei ist unbedingt behutsam vorzugehen.

Androgene haben nicht nur einen Einfluss auf die Geschlechtsorgane, sondern auch auf Organe wie Knochen, Muskel, Haut, Leber, Milz, Herz, Mamma, Schilddrüse, Nieren, Hypophyse, Hypothalamus und Thyroidea. Androgene steuern zudem psychische Reaktionen (1–6). Die häufigsten Symptome der Hyperandrogenämie sind in *Tabelle 1*, die Ursachen in *Tabelle 2* zusammengefasst.

Differenzialdiagnose

Polyzystische Ovarien stellen die häufigste Ursache der Hyperandrogenämie dar. Zudem können benigne wie auch maligne *Neoplasien des Ovars* Androgene produzieren. Das *postpuberale Adrenogenitale Syndrom (AGS)* ist in etwa 6 Prozent für die meist leichte Symptomatik bei der erwachsenen Frau verantwortlich; die häufigsten Formen sind ein 21-, 3b- und 11b-Hydroxylase-Defekt (7). Mögliche *Nebennierenrindentumoren* sind in der Differenzialdiagnose ebenfalls zu berücksichtigen. Diese Tumoren kommen als hyperplastische Veränderung oder als echte Neoplasie (Adenome und Karzinome) vor.

Der Dexamethason-Test hilft bei der Suche nach dem Organ, das den Androgenexzess produziert. Patientinnen mit *Cushing-Syndrom* weisen Kortisolwerte > 200 µg/24 h Urin. auf. Das Serum-ACTH ist unterdrückt, womit der Serumkortisolspiegel erhöht liegt. Bei den Frauen werden sowohl Virilisierungszeichen wie auch ein erhöhter Androgenspiegel im Serum beobachtet (8). Neoplasien der Nebennieren wie Adenom und Karzinom machen etwa 15 Prozent aller Ursachen des endogenen

Tabelle 1: Symptome der Hyperandrogenämie

- **Zyklusstörungen und Anovulation** verspätete Menarche, Oligo- bzw. Amenorrhö, Sterilität
- **Störungen der Haut** Hirsutismus, Seborrhö, Akne, Alopezie
- **Veränderungen des weiblichen Körpers** veränderter Typ der Fettverteilung, Zunahme der Muskelmasse, Hypomastie
- **Weitere Virilisierung** Klitorishypertrophie, tiefe Stimme
- **Störungen des Stoffwechsels** Adipositas, metabolisches Syndrom
- **Wachstumsstörungen** Kleinwuchs
- **Begleitende psychische Veränderungen**

Tabelle 2: Ursachen der Hyperandrogenämie

- **Medikamente** Androgene, Gestagene, Antiepileptika, Phenotiazin, Kortikotropin bzw. ACTH, Metyrapon
- **Androgen-produzierende gutartige und bösartige Neoplasien**
 - Ovar/Nebennieren (Adenome, Karzinome)
 - Hypophyse- und Hypothalamustumoren
 - Paraneoplastisches Syndrom
- **Androgenexzess ohne Neoplasie**
 - Angeborene Anomalien (AGS, XY-Störungen)
 - Ovar (PCOS, Hyperthecosis)
 - Nebennieren (Cushing-Syndrom)
 - Störungen des Lebensstils (Anorexia nervosa)
 - endokrinologische Erkrankungen (Hyperthyreose)
- **Molekular-genetische Störung**

Cushing-Syndroms aus. Ein Adenom der Hypophysenvorderlappen verursacht etwa 70 Prozent aller Fälle. Das paraneoplasti-

sche Syndrom (ektope ACTH/CRF-Produktion) ist für zirka 15 Prozent verantwortlich (9). Zu beachten ist: Die *iatrogenische Hyperandrogenämie* kommt immer wieder vor in Folge einer Therapie mit Androgenen (Danazol), Gestagenen der 19-Nortestosteroid-Reihe, Glukokortikoiden, Antiepileptika wie Phenytoin, und Phenobarbital Phenotiazinen, Kortikotropin und/oder ACTH sowie Metyrapon (10). Schliesslich kann eine *genetische Störung* der Produktion, des Abbaus, der Speicherung und/oder des Transports der Androgene kausal sein.

Abklärung

Die sorgfältige Anamnese gibt bereits wichtige Hinweise auf die Ursache der Hyperandrogenämie. Zu fragen sind nach dem Zeitpunkt der Adrenarche, Thelarche, Menarche, nach Zyklusauffälligkeiten (Oligomenorrhö, Amenorrhö), nach Wachstums- und Gewichtsverlaufs, nach Entbindungen und Abort. Ferner sollte der Zeitpunkt des ersten Auftretens der Hyperandrogenämie-Symptome festgestellt werden. Medikamenteneinnahme beziehungsweise endokrinologischen Erkrankungen sind zu eruieren (11). Die Familienanamnese darf nicht vernachlässigt werden.

Die *klinische Untersuchung* gibt Aufschluss über das Vorliegen einer systemischen Erkrankung, die *gynäkologische Untersuchung* über Klitorishypertrophie und andere Virilismusmerkmale. Bei der Bestimmung der *Laborparameter* wird zunächst Androstendion, Dehydroepiandrosteronsulphat, Kortisol, TSH und Prolaktin bestimmt. Sind diese Androgene erhöht, ist ein ausführlicher Hormonstatus notwendig (*Tabelle 4*), wel-

Androgenisierungserscheinungen bei Frauen

cher erst nach einer dreimonatigen Wash-out-Periode nach einer Hormongabe durchgeführt werden darf. Die Blutentnahme sollte möglichst frühmorgens (vor 7.30 Uhr) erfolgen. *Bildgebende Verfahren* sind in der Diagnostik der Hyperandrogenämie unerlässlich. Die Transvaginal- und die Unterbauchsonografie sind bei Bedarf durch CT und MRI zu ergänzen.

Charakteristikum Hirsutismus

Hirsutismus, das Auftreten männlichen Haarmusters bei der Frau, ist gekennzeichnet durch eine vermehrte, dicke, stark pigmentierte Behaarung der Hautstellen, deren Haarfollikel androgenabhängig sind. Der *idiopathische Hirsutismus* beschreibt das Auftreten vermehrter Behaarung ohne nachweisbaren Androgenexzess im Serum. Die betroffenen Frauen haben häufig Ovulationen. Diese Erscheinung ist möglicherweise auf eine genetisch-molekulare Störung zurückzuführen. Hiermit nicht zu verwechseln ist die *Hypertrichosis*, ein verstärktes Wachstum feiner Behaarung am ganzen Körper, das meistens entweder auf eine systemische Erkrankung oder auf eine bestimmte Medikamenteneinnahme zurückzuführen ist (vgl. hierzu *Tabelle 3*). Bei einem manifesten *Virilismus* ist ausser Hirsutismus eine Klitorishypertrophie zu finden. Andere Symptome wie heisere oder tiefere Stimme, Zunahme der Muskelmasse und -kraft sind in der Regel vorhanden. Der Grad eines Hirsutismus wird meistens nach dem Ferriman-Gallwey-Score geschätzt, nach einer Skala vom 0 bis 4 Punkten an elf Körperstellen. Die Summe aller Körperteile, ausser Vorderarm und Unterschenkel (wo die Haut als nicht androgenabhängig betrachtet wird), ergibt den «Hormon-Score» (Score nach Ferriman und Gallwey [12]).

Charakteristikum androgenetische Alopezie

Die androgenetische Alopezie stellt das Endstadium eines Haarausfallprozesses dar. Die Häufigkeit der Alopezie in Er-

Tabelle 3: Hormonparameter zur Abklärung des Hirsutismus (Normalwerte) (Wash-out-Periode beachten!)

Parameter	Normalwert
Testosteron (total) ng/ml	0,22–0,8
Testosteron (frei) pg/ml	1,1–3,3
Dehydroepiandrosteronsulfat (µd/dl)	85–430
Androstendion ng/ml	1,7–3,9
17-OH-Progesteron ng/ml	0,1–0,9 (Follikular-Phase)
11-Desokortisol ng/ml	0–8
FSH ml U/ml	3–12 (Follikular-Phase)
LH ml U/ml	0,5–18 (Follikular-Phase)
Estradiol pg/ml	26–121 (Follikular-Phase)
Serumkortisol basal (µd/Dl)	6–28
ACTH basal pg/ml	9–52

wachsenalter bei beiden Geschlechtern wird zwischen 30 und 80 Prozent angegeben (13). Bei der Frau wird in einigen Lebensphasen, darunter Pubertät, Puerperium, Stillzeit und Klimakterium, oder auch nach der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva eine reversible Alopezie beobachtet. Die Alopezie in der Postmenopause sowie die Alopecia senilis sind dagegen nicht reversibel. Systemische Erkrankungen, Störungen des Lebensstils, Medikamente (Zytostatika, Lipidsenker, Retinoide, Betablocker, Prolaktinhemmer, Thyreostatika) können eine Alopezie hervorrufen. Die weibliche Alopezie tritt meistens phasenweise auf, der Vertex, wo kurzes, dünnes Vellushaar auftritt, ist am stärksten betroffen (14).

Gehäuft tritt die androgenetische Alopezie beim polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) auf, der häufigsten Endokrinopathie der Frau im geschlechtsreifen Alter, zusammen mit den Symptomen Anovulation, Adipositas, Hirsutismus und Akne. Die betroffene Frau hat erhöhte Testosteron-, Androstendion- und freie Testosteron-Serumwerte. Das SHBG ist meist erniedrigt. Die transvaginale Sonografie bestätigt die Diagnose des PCOS (15).

Charakteristikum Akne

Akne ist eine entzündliche Dermatose, die durch Androgene deutlich beeinflusst wird, neben weiteren Faktoren wie

Lebensstil. Die Steigerung des Androgenspiegels der Pubertät führt zum vermehrten Talgfluss mit Auftreten von Hornpropfen, was eine zur Infektion durch Korynebakterien und Staphylokokken begünstigt. Möglicherweise liegt bei betroffenen Mädchen eine erhöhte Aktivität des Hormonrezeptors für Androgene vor. Die Akne bei der sonst gesunden Frau ist in der Regel eine selbstbegrenzte Erkrankung, die am Ende des dritten Lebensjahrzehnts aufhört; der Androgen-Serumspiegel liegt meistens im Normbereich.

Behandlungsstrategien bei Hyperandrogenämie

In der Therapie betroffener Frauen mit nachgewiesener Hyperandrogenämie (und Ausschluss schwerer kausaler Grunderkrankungen) sind folgende Grundsätze zu beachten:

- Die Behandlung bei Hyperandrogenämie ist (m.E.) eine multidisziplinäre Aufgabe von Gynäkologen, Dermatologen und Psychiatern (bzw. Psychologen).
- Der Einsatz von Antiandrogenen ist sinnvoll: Hirsutismus wird dadurch in etwa 60 Prozent der Fälle erfolgreich behandelt. Die androgenetische Akne leichten bis mittleren Grades spricht sehr gut an. Bei Alopezie werden in der Literatur grosse Erfolge beobachtet. Zu beachten ist: Antiandrogene

Androgenisierungserscheinungen bei Frauen

können eine hepatotoxische Wirkung entfalten, was die Behandlungsdauer begrenzt. Nach Absetzen kann ein Rezidiv auftreten. Antiandrogene werden in letzter Zeit nahezu beliebig miteinander kombiniert (16, 17). Die neuen Antiandrogene erreichen eine Erfolgsquote, die mit den Ergebnissen der klassischen Cyproteronacetat (CPA)-Gabe vergleichbar sind. Antiandrogene sind teratogen, daher ist während der Therapie eine Schwangerschaftsverhütung wesentlich.

- ▶ Die Antiandrogene werden zusammen mit Ethynilestradiol verabreicht.
- ▶ Kosmetisch ergänzende Behandlungen sind wichtig. Die Lasertherapie des Hirsutismus ist meistens hilfreich, wobei darauf hinzuweisen ist, dass die Krankenkassen die Kosten paradoxerweise nicht übernehmen. Zu beachten ist, dass der Leidensdruck durch den Hirsutismus nicht selten zu schwerer Depression führen kann.
- ▶ Die individuelle Empfindung der Hirsutismus-Symptome steht häufig in Diskrepanz zum Befund. Der Arzt sollte den Leidensdruck der betroffe-

nen Frauen verstehen können.

- ▶ Der Einfluss von Hormonen wie Glukokortikoiden, ACTH, Thyroxin und Prolaktin auf den Haarfollikel ist noch nicht restlos geklärt.
- ▶ Die Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind unbedingt zu beachten. Im Allgemeinen ist als unerwünschte Begleiterscheinungen mit Libidoverlust, Mastodynie, Zunahme des Körpergewichts, Kephalgie, Depression, Thrombose, Chloasma zu rechnen (10). Wegen möglicher Hepatotoxizität der Antiandrogene sollte die Leber sonografisch und labormässig kontrolliert werden.
- ▶ Die Behandlung der Akne kann durch andere Massnahmen ergänzt werden. Erythromycin und Clindamycin sind für die lokale Therapie geeignet, Tetracyclin und Minozyclin werden per os verabreicht. Die Behandlung mit Retinsäure gibt gute Ergebnisse bei den stärkeren Akneformen.

Antiandrogene, welche aktuell bei Hyperandrogenämie eingesetzt oder diskutiert werden, werden in der Übersicht dargestellt:

Cyproteronacetat (CPA),

ein Abkömmling des 17-Hydroxyprogesterons, ist sowohl ein Androgenrezeptorblocker als auch ein Hemmer des peripheren Androgenmetabolismus und ein 5-beta-Reduktase-Inhibitor. CPA stellt die klassische Behandlung der Hyperandrogenämie dar. Die Behandlung wurde durch die Gruppe vom Hammerstein, Berlin, im Jahre 1969 eingeführt (18, 19, 20).

Spirolakton,

ein Aldosteronantagonist und ein Androgenrezeptorblocker, hemmt den peripheren Androgenmetabolismus (21). Spirolakton, normalerweise zur Behandlung des primären Aldosteronismus und der Hypertension eingesetzt, ist wirksam bei der Behandlung des Hirsutismus.

Flutamid,

ein nichtsteroidales Antiandrogen, unterdrückt den peripheren Androgenmetabolismus. Es wird üblicherweise zur Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Verschiedene Studien belegen seine Wirksamkeit bei der Behandlung des Hirsutismus (22). Diese Substanz ist für die Behandlung der Hyperandrogenämie aber noch nicht registriert worden.

Finasterid

ist ein 4-Azasteroid, welches das Enzym 2,5-beta-Reduktase hemmt. Der Testosteron-Serumspiegel wird unter der Behandlung erhöht, wobei aber der Hirsutismus zurückgeht (23), was für das Testosteron als Pro-Hormon spricht. Zahlreiche Studien haben belegt, dass Finasterid bei der Behandlung des Hirsutismus wirksam ist. Die Zulassung zur Behandlung der Hyperandrogenämie der Frau steht jedoch noch aus.

Drospirenon (DRSP),

ein Abkömmling des Spirolaktone, besitzt sowohl Antiandrogen-Wirkung wie auch Antimineralokortikoid-Eigenschaften. Drospirenon hat weder eine Östrogen- noch Glukokortikoid-

Tabelle 4: Zugelassene Präparate zur Therapie der Hyperandrogenämie

Substanzen, Dosis	Bemerkung	Indikation
Cyproteronacetat (10 mg), Ethynilestradiol (35 µg)	5.–21.Tag pro Zyklus	Androgenisierungserscheinungen
Cyproteronacetat (2 mg), Ethynilestradiol (35 µg)	1.–21. Tag pro Zyklus	Androgenisierungserscheinungen
Chormadinacetat (2 mg) Ethynilestradiol (30 µg)	1.–21. Tag pro Zyklus	Androgenisierungserscheinungen
Droperinon (3 mg), Ethynilestradiol (30 µg)	21 Tage pro Zyklus	Androgenetische Akne (28)
Cyproteronacetat (10 mg), Ethynilestradiol (35 µg) +	5.-21.Tag pro Zyklus	Hirsutismus eigene Modifikation von Empfehlungen nach Hammerstein
Cyproteronacetat 2-mal (50 mg)	5.–10. Tag pro Zyklus	et al. (18, 19, 20)
Cyproteronacetat (100 mg), Ethynilestradiol (40 µg)	Täglich Der Serumferritin-Spiegel sollte > 40 µg/l betragen (29).	Alopezie

Androgenisierungserscheinungen bei Frauen

Wirkung und wird als Gestagen zur Kontrazeptiva eingesetzt. Die klinischen Prüfungen zeigen, dass Drospirenon bei der Behandlung der Akne genau so wirksam wie CPA ist.

Chlormadinonacetat (CMA), ein Androgenrezeptorblocker, hemmt die Gonadotropinsekretion und dadurch die Synthese der Androgene im Ovar und in der Nebennierenrinde (25). Es wird als Gestagen in Kontrazeptiva angewandt.

Dienogest (DNG) ist ein Androgenrezeptorblocker, der im Jahre 1976 synthetisiert wurde. Akne wird durch DNG signifikant supprimiert (26).

Ketoconazol, ein Imidazol-Derivat, ist ein bekanntes Antimykotikum und wird seit einigen Jahren im Rahmen von klinischen Prüfungen erfolgreich zur Behandlung des Hirsutismus eingesetzt (27). Ketoconazol bewirkt eine signifikante Reduktion des Ferriman-Gallwey-Scores. Der Hemmer

zirkulierender Androgene ist zur Behandlung der Hyperandrogenämie in der Schweiz nicht registriert. ■

Dr. med. Jorge Tapia
 FMH Gynäkologie/Geburtshilfe
 Steinvorstadt 33
 4051 Basel
 Tel. 061-281 00 08
 Fax 061-281 00 17

Literaturliste beim Verfasser

PHARMA • news

Pharma News sind Mitteilungen der pharmazeutischen Industrie.
 Für die Beiträge übernimmt die Redaktion keine Verantwortung.

Neues Kontrazeptivum für Frauen mit Androgenisierungserscheinungen

Mit der Einführung von Feminac 35® steht jetzt ein kostengünstiges Kontrazeptivum der Spirig Pharma AG zur Verfügung. Es enthält die Hormonkombination Cyproteronacetat und Ethinylestradiol.

Feminac 35 ist bei Frauen mit Androgenisierungserscheinungen (resistente Akne, Seborrhö, Hirsutismus, androgenetische Alopezie) indiziert, wenn gleichzeitig eine Kontrazeption erwünscht ist. Das Präparat enthält 2 mg Cyproteronacetat (CA) und 35 µg Ethinylestradiol (EE). Cyproteronacetat verdrängt kompetitiv die Androgene an den Erfolgsorganen. CA, allein gegeben, könnte dazu führen, dass männliche Feten feminisiert werden. Durch die Kombination mit EE wird die Ovulation unterdrückt, sodass eine mögliche Empfängnis verhindert wird.

Ergänzung der Spirig-Programme Akne und Haarausfall

Das neue Feminac 35 rundet das aktuelle Akneprogramm ab: Mit Tretinac® (Isotretinoin), Minac 50® (Minocyclin), Aknefug® BP 5/10 (Benzoylperoxid), Aknecolor®

(Clotrimazol) und Procutol® (desinfizierende Reinigung mit Triclosan) steht ein nahezu vollständiges Set zur Behandlung der verschiedenen Akneformen zur Verfügung. Feminac 35 kann in Kombination mit allen Topika und in Kombination mit Tretinac angewendet werden. Gemäss Literatur sollte auch eine Kombination mit systemischen Antibiotika möglich sein, da es de facto keine Bestätigung für die Hy-

Feminac 35	1 x 21 Dragees	Fr. 15.40
Feminac 35	3 x 21 Dragees	Fr. 39.00

pothese gibt, dass die Wirksamkeit von Kontrazeptiva in Kombination mit Antibiotika vermindert ist (1). Bei der androgenetischen Alopezie der Frau steht zusätzlich Neocapil® (Minoxidil) zur Verfügung. Die topische Behandlung kann nun mit Feminac 35 kombiniert werden, sofern eine Kontrazeption erwünscht ist.

Feminac 35 – attraktiv in Preis und Service

In jeder Packung befindet sich ein Etui zur

diskreten Aufbewahrung des Blisters sowie eine Info-Broschüre zur Anwendung. Über den attraktiven Preis werden sich die Anwenderinnen freuen: Im Vergleich zum Originalprodukt können bis zu 32 Prozent gespart werden! ■

Weitere Informationen:
 Sibylle Waldmeier
 Spirig Pharma AG, 4622 Egerkingen
 Tel. 062-387 87 87
 E-Mail: sibylle.waldmeier@spirig.ch

Quellen:
 1. Archer J.S.M. et al.: Oral Contraceptive efficacy and antibiotic interaction: A myth debunked; J Am Acad Dermatol 2002;46 (6): 917–923.

Feminac 35 Dragées:
 Z Dragées: 2 mg Cyproteronacetat, 35mg Ethinylestradiol. I Kontrazeption bei Frauen mit Androgenisierungserscheinungen. D 1 Drag. tgl. vom 1.–21. Zyklustag, dann 7 Tage Pause. KI Leberfunktionsstörungen (Anamnese), thromboembolische Prozesse, sexualhormonbedingte Tumoren, schwerer Diabetes, Hyperlipidämie, schwer einstellbare Hypertonie, Migraine accompagnée, Otosklerose, Schwangerschaft, Stillzeit. P Feminac 35 1 x 21 Dragees, 3 x 21 Dragees, Liste B