

GebFra-Refresher

Hyperandrogenämie – Teil 2

Therapie

Mögliche Ansätze zur Therapie der Hyperandrogenämie sind in Tab. 1 dargestellt. Daneben existieren kosmetische Maßnahmen, die vom Bleichen der störenden Haare über die Epilation mit elektrischen Geräten oder Wachsplatten bzw. Rasur bis zur Lasertherapie reichen. Für diese Alternativen kann unter Umständen bei den Krankenkassen eine Kostenübernahme erwirkt werden.

Ein Entscheidungsbaum zur Wahl des richtigen therapeutischen Weges ist in Abb. 1 dargestellt. Dieses Schema macht deutlich, dass im Fall der vorwiegend kosmetischen Problematik ein orales Kontrazeptivum mit primär antiandrogen wirksamem Gestagen die Therapie der ersten Wahl darstellt gefolgt von alternativen Ansätzen wie Spironolacton, Flutamid und Finasterid. Eine Ausnahme bildet die PCOS-Patientin mit nachweisbarer peripherer Insulinresistenz, bei der sowohl im Rahmen der Kosmetik als auch bei unerfülltem Kinderwunsch Metformin eine nachgewiesenen hoch aktive Therapie darstellt.

Dexamethason wird bei der hyperandrogenämischen Kinderwunschpatientin eingesetzt. Diese Therapie ist nur in Ausnahmefällen (s. u.) effektiv und erfordert stets die Kombination mit einem Insulinsensitizer oder einer ovariellen Stimulation mit z. B. Clomifen.

Tab. 1 Angriffspunkte bei der Therapie der Hyperandrogenämie

Produktion

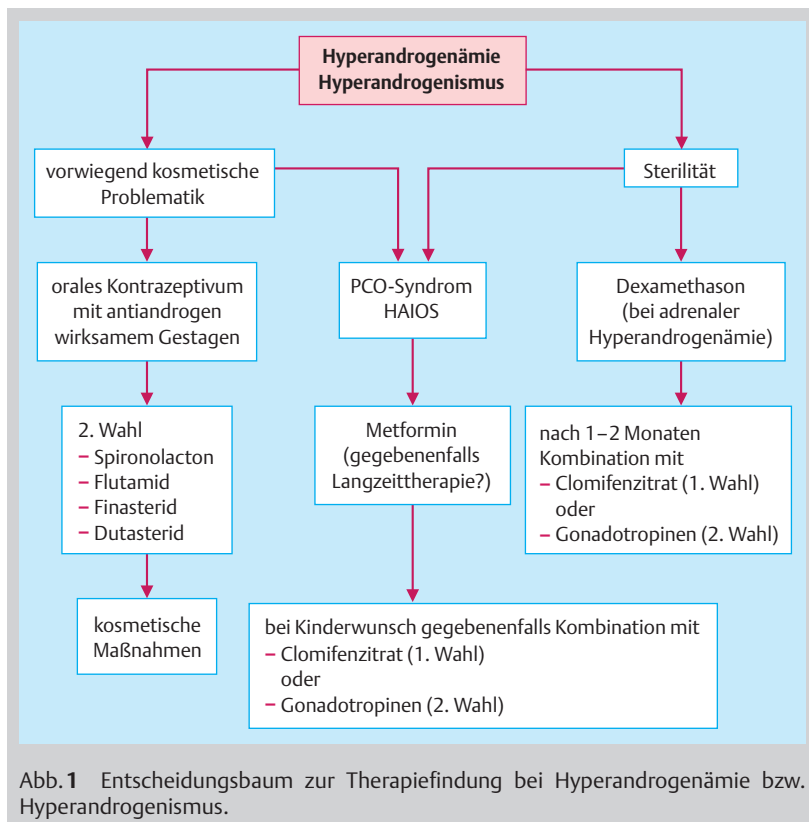
- Kortikosteroide (ACTH-Suppression → Suppression der Nebennierenrindenfunktion)
- orale Kontrazeptiva (LH/FSH-Suppression → Suppression der Ovarfunktion)
- Metformin/Glitazone (Senkung der Hyperinsulinämie bzw. Insulinsensitizer → Korrektur des verschobenen LH/FSH-Quotienten und Minderung der Androgensynthese in Ovar und Nebennierenrinde durch direkte Wirkung?)

Transport

- orale Kontrazeptiva (SHBG-Erhöhung → Senkung der freien Androgene)

Wirkung

- 5 α -Reduktase (Hemmung der Konversion von Testosteron zu Dihydrotestosteron)
- Finasterid (selektive Hemmung der 5 α -Reduktase Typ 2)
- Dutasterid (Hemmung der 5 α -Reduktase Typ 1 + 2)
- Spironolacton (Aldosteronantagonist, Androgenrezeptorblocker)
- Flutamid (Antiandrogen)
- Antiandrogenwirksame Gestagene (Rezeptorblockade)
 - Cyproteronacetat (relative Wirksamkeit: 1,0)
 - Dienogest (relative Wirksamkeit: 0,4)
 - Drospirenon (relative Wirksamkeit: 0,3)
 - Chlormadinonacetat (relative Wirksamkeit: 0,2)



Orale Kontrazeptiva und Gestagene

Auf die Therapie mit oralen Kontrazeptiva mit antiandrogen wirksamen Gestagenen soll hier nur kurz eingegangen werden.

Orale Kontrazeptiva sind noch immer – bei fehlendem Kinderwunsch – **die effektivste Therapie** für die hyperandrogenämische Patientin außerhalb eines PCO-Syndroms (HAIOS). Letztere werden ggf. in Zukunft mehr von einer Metformin-Therapie auch langfristig profitieren können, da diese direkt kausalpathogenetisch wirkt. Es wird momentan diskutiert, ob die PCO-Syndrom-Patientin mit metabolischem Syndrom einen Nachteil durch das orale Kontrazeptivum für ihre Stoffwechselprobleme erfährt [48].

Ein orales Kontrazeptivum bietet keinen Schutz für das Ovar vor der Hyperandrogenämie. Dafür gibt es keine Evidenz in der vorliegenden Literatur.

Folgende Situationen stellen noch immer eine **Indikation** für die Therapie mit einem oralen Kontrazeptivum dar:

- kosmetische Probleme durch eine Hyperandrogenämie (CAS) oder
- essenzielle ovarielle Hyperandrogenämie, die keinem aktuellen kausalpathogenetischen Therapieansatz zugänglich ist (FOHA) bzw.
- kutan auffälliger adrenaler Enzymdefekt (FAHA) der allein aus kosmetischen Gründen nicht langfristig mit Kortikosteroiden behandelt werden sollte.

In diesen Fällen hilft bei milden Situationen bereits jedes orale Kontrazeptivum durch Stimulation der SHBG-Synthese in der Leber und Senkung der freien Androgene. Antiandrogen wirksame Gestagene können bei schwerwiegenden Verläufen helfen.

Die effektivste Therapie der Hyperandrogenämie ohne PCOS und Kinderwunsch ist orale Kontrazeption.

Indikationen für orale Kontrazeptiva:
1. CAS, 2. FOHA, 3. FAHA.

Cyproteronacetat kann nach dem Hammersteinschema zum oralen Kontrazeptivum hinzugegeben werden.

Bei unerfülltem Kinderwunsch können Kortikosteroide bei adrenalem Enzymdefekt die Androgenwerte normalisieren.

Bei stark supprimierten Kortisolwerten darf die Kortikosteroidtherapie nicht abrupt gestoppt werden.

Eine weiterführende Diagnostik muss nach 4-wöchiger alternierender Therapie ohne endogene Sekretion durchgeführt werden.

Die Therapie mit zusätzlichem **Cyproteronacetat** kann als Ergänzung zu einem oralen Kontrazeptivum als vorübergehende Initialtherapie eingesetzt werden, wenn das orale Kontrazeptivum mit der handelsüblichen Dosierung des Gestagens nicht ausreichenden Erfolg verspricht. In diesen Fällen sollte gemäß dem Hammerstein Schema Cyproteronacetat vom 1. – 15. Zyklustag gegeben werden. Falls keine Blutungsstörungen auftreten, kann auch das umgekehrte Hammersteinschema oder ein Stufenschema zum Einsatz kommen [49–51]. Je nach Einsatzspektrum gibt es mittlerweile Gestagene der 3. Generation mit unterschiedlicher antiandrogener Wirkung und sogar leicht entwässernder Wirkung wie beim Drospirenon (s. Tab. 1).

Kortikosteroide

Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums von Dexamethason und Prednisolon hat diese Therapie bei einer ausschließlich kosmetischen Problematik keinen Stellenwert. Bei **unerfülltem Kinderwunsch** können Kortikosteroide im Rahmen eines adrenalen Enzymdefektes sehr schnell zu einer Normalisierung der Androgenwerte beitragen und damit die Chance auf eine Konzeption erhöhen.

Entsprechende Studien zeigen, dass nur in einem von 5 Zyklen unter Dexamethason eine Ovulation stattfindet. 50% der Patientinnen haben trotz Normalisierung der Hyperandrogenämie in keinem der beobachteten Zyklen eine Ovulation [52].

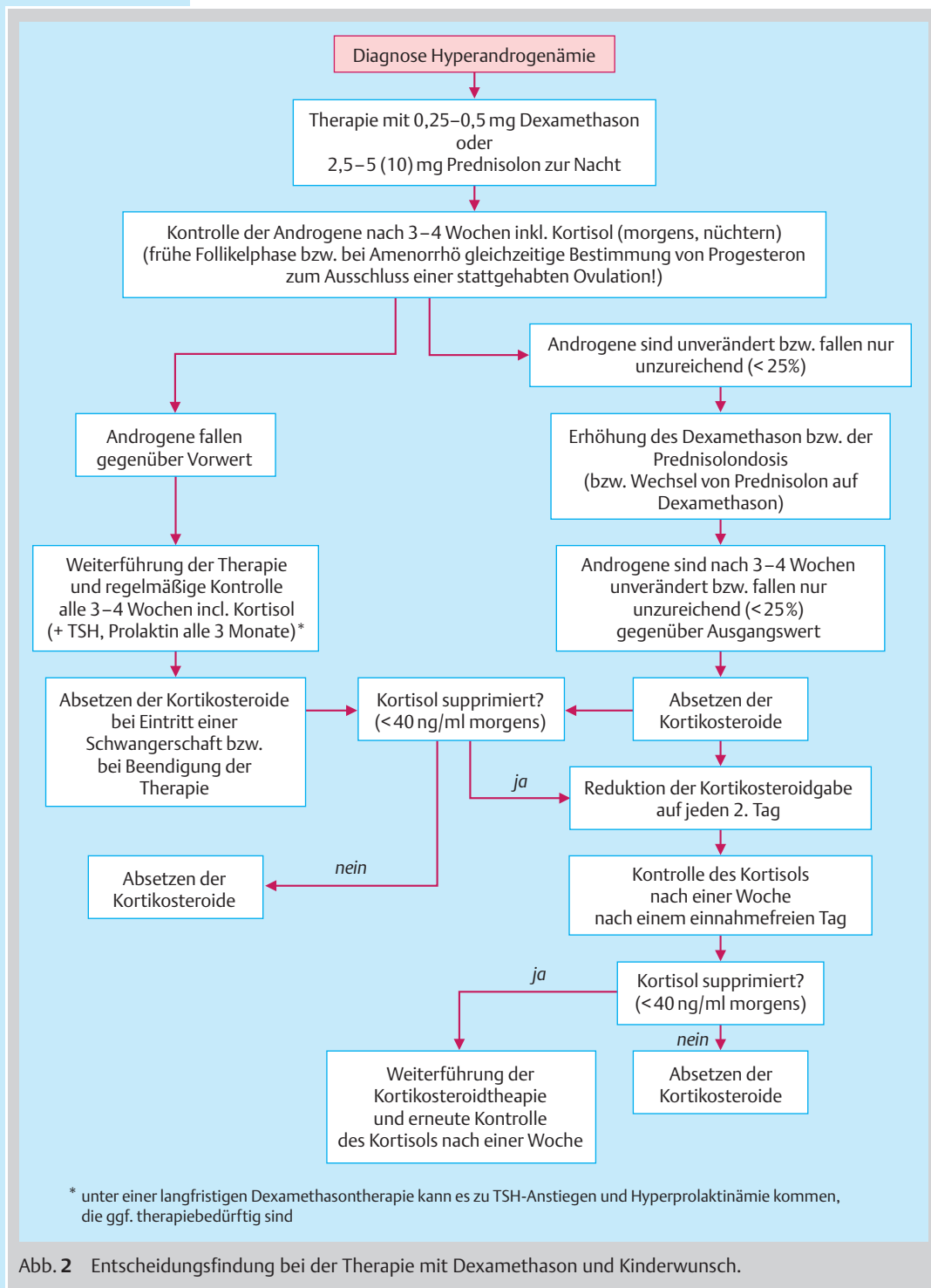
Die Kortikosteroidtherapie wirkt über eine Korrektur zentraler Steuerungsmechanismen der Nebennierenrinde. Langwirksame Kortikosteroide wie Dexamethason haben den Vorteil, dass sie, zur Nacht gegeben, den frühmorgendlichen Peak in der Steroidbiosynthese abfangen können.

Sinnvollerweise sollte die Hyperandrogenämie mit den zuvor erkannten erhöhten Werten nach 3–4 Wochen kontrolliert werden. Ein Schema zur Entscheidungsfindung bei verschiedenen Kortisol- bzw. Androgenwerten gibt die Abb. 2 wieder.

Bei **stark supprimierten Kortisolwerten** darf die Therapie mit Kortikosteroiden nicht akut gestoppt werden. Vielmehr sollte die Gabe auf 2-tägliche Intervalle bei gleichbleibender Dosis gesenkt werden. Nach einer Woche und einem einnahmefreien Tag sollte morgens der Kortisolwert kontrolliert werden. Liegt er im Referenzbereich, kann die Therapie abgesetzt werden. Eine konsekutive Nebennierenrindeninsuffizienz ist dann nicht zu befürchten.

Soll eine Dexamethasontherapie in einer Dosierung über 0,5 mg ausgesetzt werden, kann zunächst eine Reduktion auf 0,25 mg täglich in einem Schritt erfolgen. Gleiches gilt für Prednisolon, das von 5 auf 2,5 mg (ggf in 3 Schritten von 10 über 5 auf 2,5 mg) reduziert wird. Anschließend kann, wie oben beschrieben, verfahren werden. Wird nach einer Woche alternierender Therapie die Kortisolkonzentration noch immer supprimiert nachgewiesen, ist von einer weitergehenden Nebennierenrindensuppression auszugehen. Die 2-tägliche Gabe in dieser Dosierung kann dann fortgesetzt werden und sollte 2-wöchentlich überprüft werden. Ist nach 4-wöchiger alternierender Therapie noch keine endogene Kortisolsekretion nachweisbar, muss eine **weiterführende Diagnostik** abgeschlossen werden (ACTH-Kurztest).

Aufgrund **zentraler Regulationsmechanismen** insbesondere durch den Anstieg des Dopamins ist eine Begleithyperprolaktinämie bzw. sind Veränderungen



Zentrale Regulationsmechanismen bedingen eine Begleithyperprolaktinämie und latente Hypothyreose.

gen der TSH-Werte im Sinne einer latenten Hypothyreose nicht selten. Glukokortikoide werden durch die Bluthirnschranke aufgenommen und verändern zentral im Hypothalamus die Regulation der thyreotropen und laktotropen Zellen. Ähnliche Phänomene werden auch bei endogenen Steroidmehrproduktionen (Cushing-Syndrom) beobachtet. Diese Werte sollten in 8–12-wöchentlichen Abständen kontrolliert werden, um nicht kontraproduktiv wirksam zu sein.

Für die tägliche Praxis ist es wichtig eine Patientin vor jeder Kortikosteroidtherapie sehr sorgfältig aufzuklären! Wird eine solche **Aufklärung** nicht durchge-

In der Aufklärung sollten die Patientinnen über die Korrektur gestörter Regulationsmechanismen durch Kortikosteroide informiert werden.

Die Therapie kann auch niedrig dosiert mit Prednisolon beginnen.

Bei oligomenorrhöisch-anovulatorischen Patientinnen kann mit Clomifen stimuliert werden. Zusätzliche Kortikosteroide sind möglich.

Die Regelblutung sollte hormonell mit einer Kombination aus EE und NETA induziert werden.

führt bzw. die Patientin nicht auf mögliche Nebenwirkungen aufmerksam gemacht, wird sie die Therapie kurzfristig beenden. Die Compliance wird dann dementsprechend schlecht sein.

Die Patientin sollte stets darauf hingewiesen werden, dass die gewählte Therapie mit z. B. 0,25–0,5 mg Dexamethason täglich im Bereich einer Equivalenzdosis von 10–20 mg Kortisol und deutlich unter der Suppressionsdosis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenschwelle von 1–1,5 mg täglich liegt. Dieser Wert liegt allerdings deutlich über der Cushing-Schwelle. Die Aussage sollte sein, dass die Dexamethasontherapie primär eine Korrektur gestörter Regulationsmechanismen herbeiführen soll und nicht zu einer übermäßigen Versorgung des Körpers mit Kortikosteroiden führt. Alternativ kann die Suppressio-**nisolon**ntherapie bei ärztlichen oder anderen Bedenken mit niedrig dosiertem **Prednisolon** beginnen. Sollten darunter die Androgene nicht ausreichend absinken, kann man der Patientin guten Gewissens die Dexamethasontherapie anbieten und wird selten Complianceprobleme haben. Die Therapie in der Schwangerschaft bei V.a. adrenalen Enzymdefekt ist in Abb. 5 (Teil 1) dargestellt.

Clomifen

Im Fall eines Kinderwunsches sollte eine Clomifenstimulation bei der **oligomenorrhöisch-anovulatorischen** Patientin begonnen werden. Über einen kurzen Zeitraum kann die Therapie durch Kortikosteroide in niedriger Dosis ergänzt werden. Damit sind kumulative Geburtenraten von bis zu 50% innerhalb von 6 Monaten erzielbar. Clomifen wird mit 50, 100 oder 150 mg über 5 Tage von Tag 2–6, 3–7, 4–8, oder 5–9 dosiert. Initial sollte die niedrigste Therapie (50 mg täglich) gewählt werden. Zeigt die Patientin darunter keine ovarielle Antwort, sollte die Dosis auf 100 mg und in einem Folgezyklus ggf. auf 150 mg gesteigert werden [53].

In der Praxis hat sich bewährt, eine erste sonographische Zykluskontrolle am Tag 11 des Zyklus durchzuführen. Wenn sich dabei keine Follikelreifung zeigt (antrale Follikel 9–10 mm), empfiehlt sich eine erneute Kontrolle 4–5 Tage später. Wenn bis dahin keine Reifung von Leitfollikeln vorliegt, ist auch im weiteren Verlauf des Zyklus nur unwahrscheinlich eine Reaktion auf die Clomifengabe zu erwarten. Ein neuer Zyklus mit höherer Clomifendosierung sollte dann geplant werden.

Um die Wartezeit der Patientin auf die nächste **Regelblutung** zu verkürzen, sollte sie hormonell induziert werden. Dazu bietet sich eine Kombination von Ethinylestradiol (EE) und Norethisteronacetat (NETA) an, z. B. in einer Dosis von 25 µg bzw. 10 mg. Aufgrund der geringen Umwandlung von NETA in östrogenwirksame Substanzen wird in vielen Fällen – auch bei vorher nicht stattgehabter Östrogenisierung des Endometriums – das Gestagenpräparat ausreichen, um eine Entzugsblutung zu induzieren. Andererseits kann bei einem gut aufgebauten Endometrium, wie es häufig bei PCO-Patientinnen der Fall ist (erhöhte Aromatisierung und Östron aus dem Fettgewebe), eine Gestagentherapie allein auch mit natürlichem Progesteron über 10 Tage ausreichend sein.

Reagiert die hyperandrogenämische Patientin auf die Kombinationstherapie von Clomifen mit einem Kortikosteroid nicht, sollte entweder die Option einer Metformintherapie geprüft werden oder zu einer Gonadotropinstimulation übergegangen werden.

Mit diesem Vorgehen wurde in einer kürzlich erschienenen Arbeit bei 240 Frauen (von 1992–1999) eine kumulative Rate von 144 Schwangerschaften beschrieben (60%). Dabei traten immerhin 102 Schwangerschaften nach Clomifenstimulation (ohne Dexamethason) und 42 nach Gonadotropinstimulation bei den Patientinnen ein, die entweder nicht auf Clomifen reagierten oder nicht schwanger wurden [54].

Gonadotropinstimulation

Wird eine Gonadotropinstimulation gewählt, muss gerade bei der hyperandrogenämischen Patientin bzw. der Patientin mit PCO-Syndrom ein vorsichtiges Prozedere gewählt werden um polyfollikuläre Reifungen und ein damit verbundenes erhöhtes Mehrlingsrisiko zu vermeiden. So traten in der o. g. Arbeit unter Gonadotropinstimulation in 14% und unter Clomifenstimulation in 4% Mehrlingsschwangerschaften ein [54].

Therapie der ersten Wahl ist das **Step-up-Protokoll**. Es bietet einen sicheren Weg zur monofollikulären Reifung. Der Nachteil liegt im u. U. langen Zeitraum bis zur Reifung eines präovulatorischen Follikels. Dazu wird die Stimulation mit 50–75 IE FSH täglich in der frühen Follikelphase (Tag 3–4) begonnen und zunächst für 10 Tage in dieser Dosis beibehalten. Ein erstes Monitoring wird am Tag 10/11 des Zyklus durchgeführt. Lassen sich keine größeren Follikel erkennen (≥ 10 mm), wird die Stimulationsdosis so beibehalten. Zeigt ein erneutes Monitoring am Tag 14 kein Wachstum, wird die Dosis vorsichtig um 25–37,5 IE (je nach Präparat) erhöht. Diese Dosis wird frühestens nach 7 Tagen um dieselbe Menge erhöht, wenn keine Follikelreifung eintritt. Stellt sich auch nach 30 Tagen kein Leitfollikel ein, wird die Stimulation abgebrochen und mit einer höheren Initialdosis erneut gestartet.

Als Alternative steht das **Step-down-Protokoll** zur Verfügung. Dabei wird mit einer hohen Dosis begonnen (150 IE). Eine erste Kontrolle erfolgt bereits 3 bis max. 4 Tage später. Zeigt sich dann eine Follikelreifung, wird die Dosis auf 100 IE gesenkt und ein erneutes Monitoring für 3–4 Tage später veranlasst. Sind die Follikel weiter gewachsen, wird die Dosis auf 50–75 IE gesenkt und so belassen. Ist beim ersten bzw. zweiten Monitoring keine Follikelreifung erkennbar, wird die Dosis beibehalten.

Der **Vorteil** des Step-down-Protokolls ist die viel kürzere Zeit bis zur Follikelreifung als im Step-up-Protokoll. Die Zeit kann teilweise von 4 Wochen auf etwa 10–12 Tage abgekürzt werden. Das ist heutzutage bei den reduzierten Ressourcen des Gesundheitssystems und bei einer eventuell notwendigen Zuzahlung durch die Patientin eine immer wichtigere Überlegung. Der **Nachteil** ist das Risiko einer polyfollikulären Reifung besonders dann, wenn nicht ein engmaschiges Monitoring durchgeführt und die Dosis kurzfristig angepasst wird [55, 56].

Flutamid, Finasterid und Spironolacton

Antagonisten der männlichen Sexualhormone sind bei den Gestagenen insbesondere das Steroidderivat Cyproteronacetat (CPA) und daneben die nichtsteroidalen Verbindungen wie Flutamid. Sie binden an **Androgenrezeptoren**, besitzen jedoch keine intrinsische Aktivität. CPA senkt außerdem aufgrund seiner gestagenen Wirkungskomponente über den hormonellen Rückkopplungsmechanismus den Testosteronblutspiegel. Dieser Effekt fehlt bei den nichtsteroidalen Wirkstoffen.

Im Step-up-Protokoll wird die Stimulation von 50–75 IE FSH langsam gesteigert. Nach 30 Tagen ohne Erfolg wird abgebrochen und beim nächsten Zyklus mit höherer Anfangsdosis begonnen.

Im Step-down-Protokoll wird mit 150 IE FSH begonnen und die Dosis bei Follikelbildung gesenkt.

Vorteil des Step-down ist die kürzere Zeit bis zur Follikelreifung.

Nachteil des Step-down ist die Gefahr der polyfollikulären Reifung.

Cyproteronacetat und die nichtsteroidalen Verbindungen binden an Androgenrezeptoren ohne intrinsische Aktivität.

Flutamid, Finasterid und Ketoconazol senken das gesamte und freie Testosteron und seine Derivate.

Spironolacton hat milde antiandrogene Wirkung und wird in der zweiten Zyklushälfte zur Reduktion von Ödemen eingesetzt.

CPA wird in Kombinationstherapie mit anderen antiandrogen wirksamen Progestagenen eingesetzt.

Metformin verzögert die Glukoseresorption aus dem Darm, hemmt die hepatische Glukoneogenese und verstärkt die Glukoseaufnahme in den Muskel.

Das Risiko unter Metformin eine Laktatazidose zu entwickeln ist sehr gering.

Der Indikationsstellung der Metformintherapie geht die Diagnose einer peripheren Insulinresistenz und Hyperinsulinämie voraus.

Flutamid, Finasterid und Ketoconazol induzieren einen signifikanten Abfall des gesamten und freien Testosterons ebenso wie der wirksamen Derivate 5- α -Dihydrotestosteron und auch des DHEA, des DHEA-S und des Androstendion. Dabei sind kaum Nebenwirkungen bei der Behandlung mit niedrigen Dosen von Flutamid und insbesondere Finasterid beschrieben [57].

Flutamid wird in einer Dosierung von 250 mg täglich und Finasterid von 5 mg täglich verabreicht [58 – 61]. Alternativ kann eine neue Substanz, Dudasterid, ein α -Reduktasehemmer des Typs 1 und 2, in einer Dosis von 0,5 mg im Einzelbehandlungsversuch eingesetzt werden. Zur Behandlung von Frauen liegen allerdings keine Studien vor. Wie beim Finasterid ist eine sichere Kontrazeption erforderlich.

Spironolacton ist ein direkter Antagonist des Mineralokortikoidrezeptors und wird auch als Diuretikum und besonders in höheren Dosierungen beim Conn-Syndrom (Mineralokortikoidexzess) eingesetzt. Spironolacton selbst hat eine milde antiandrogene Wirkung und wird häufig zusätzlich in der zweiten Zyklushälfte bei Patientinnen eingesetzt, bei denen eine Neigung zu Ödemen festzustellen ist. Üblicherweise wird Spironolacton in einer Dosierung von 100–200 mg/d (bei leichten Formen 50 mg/d) entweder ab dem 16. Zyklustag oder durchgehend eingesetzt.

Eine weitere Therapieoption ist die **Kombinationstherapie** von CPA oder einem anderen antiandrogen wirksamen Progestagen mit Finasterid oder Dudasterid. Letztere Substanzen, vor allem Dudasterid, unterdrücken effektiv die Dihydrotestosteronbildung. Gleichzeitig steigt das Testosteron im Verlauf der Behandlung an. Diesen Effekt kann CPA, auch in niedrigen Dosen, gut unterdrücken (s. Kapitel: Therapie der kutanen Hyperandrogenämie)

Metformin

Metformin ist ein Biguanid und führt zu einer verzögerten **Glukoseresorption** aus dem Darm. Es hemmt die hepatische Glukoneogenese und verstärkt die Glukoseaufnahme in die Muskulatur. Daneben hat es einen appetitsenkenden Effekt. Möglicherweise hat Metformin auch einen direkten Effekt auf Ovar bzw. Nebennierenrinde.

In der Vergangenheit wurde stets davor gewarnt, dass Metformin das Risiko einer **Laktatazidose** deutlich steigern könnte. In verschiedenen Studien sowie in einem systematischen Review mit einer Metanalyse des vergangenen Jahres konnte jedoch herausgearbeitet werden, dass bei der leber- und nierengesunden Patientin ein solches Risiko sehr gering ist [62]. Insofern empfiehlt sich bei einer geplanten Metformingabe vor der Therapie durch Bestimmung von Kreatinin und Transaminasen eben dieses Risiko zu prüfen.

Der **Indikationsstellung** einer Metformintherapie liegt der Nachweis einer Hyperinsulinämie bzw. einer peripheren Insulinresistenz zugrunde. Dies wird durch verschiedene Beobachtungen hinsichtlich der Wirkung von Metformin gestützt. Dazu gehören die Senkung der SHBG-Spiegel, die Verschiebung des LH/FSH-Quotienten, die Senkung der Hyperandrogenämie und das Einsetzen von ovulatorischen Zyklen [63, 64].

Lässt sich bei einer PCOS-Patientin eine periphere Insulinresistenz nachweisen, hilft die Metformintherapie kausalpathogenetisch die die Sterilität verursachenden Faktoren zu mildern bzw. beseitigen. Sie ist daher, unter diesen Bedingungen, von den Autoren als Therapie der ersten Wahl zu bezeichnen.

Die Initialtherapie der PCOS-Patientin ist die Clomifenstimulation.

Die Kombination mit Metformin ist der nächste Schritt einer erfolglosen Clomifentherapie.

Nebenwirkungen von Metformin sind Diarrhö und Meteorismus.

Als First-line-Therapie bei sehr adipösen PCOS-Patientinnen mit peripherer Insulinresistenz ist Metformin möglich.

Sterilität

Die Wirksamkeit von Metformin bei Sterilität und Clomifenresistenz konnten bisher zahlreiche Studien belegen. Zwischenzeitlich wurde hierzu eine Cochrane Metaanalyse publiziert. Darin wurden 15 Studien mit 543 Teilnehmerinnen aufgenommen. Es fand sich hinsichtlich der Möglichkeit zur Ovulationsinduktion eine Odds Ratio von 3,88 (95% Konfidenzintervall 2,25–6,69) für Metformin gegenüber Placebo und 4,41 (95% Konfidenzintervall 2,37–8,22) für Metformin in Kombination mit Clomifen gegenüber nur Clomifen [66].

Aus diesen Studien ergibt sich eine in der Praxis gut anwendbare Therapieoption (Abb. 3). In diesem Schema sind 2 verschiedene Optionen dargestellt. Folgt man dem bisher noch immer als Standard zu beurteilenden Weg, ist die **Initialtherapie** bei der Patientin mit PCO-Syndrom die Clomifenstimulation. Kommt es darunter zu einer Ovulation, sollte diese Therapie über 6 konsekutive Zyklen weitergeführt werden. Eine längere Therapie ohne Pause verbietet sich wegen der Gewebsakkumulation von Clomifen (lange Halbwertszeit). Pausen zwischen den einzelnen Zyklen verändern nicht die Chance auf eine Schwangerschaft. Man sollte sich dabei nach den individuellen Wünschen des betroffenen Paares richten. Kommt es nicht zum Eintritt einer Ovulation, sind alternative Wege wie die **Kombination mit Metformin** zu überlegen. Dazu sollte über 5–7 Wochen eine Metformintherapie in einschleichender Dosierung durchgeführt werden. 500 mg über die ersten 3–7 Tage und nachfolgend eine Dosiserhöhung auf 2 × 500 mg über weitere 3–7 Tage und schließlich 3 × 500 mg haben sich bewährt. Bei deutlich übergewichtigen Patientinnen kann bei nachgewiesener peripherer Insulinresistenz die Dosis auf bis zu 2 × 1000 mg Metformin täglich angehoben werden.

Vor Beginn der Metformingabe ist die Patientin auf die ggf. zu erwartenden **Nebenwirkungen** wie Diarrhö und Meteorismus hinzuweisen, um die Compliance nicht zu gefährden. Die Geschwindigkeit bei der Dosiserhöhung richtet sich nach dem Verschwinden von Nebenwirkungen unter der jeweiligen Metformindosis.

Nach der Vorbehandlung kann erneut mit der Clomifenstimulation begonnen werden. Gemäß der oben dargestellten prospektiv randomisierten Studien ist darunter in ca. 50–70% eine Ovulation zu beobachten [66]. Dieses Prozedere hat sich auch in unserer täglichen Praxis definitiv bewährt.

Alternativ wäre besonders bei adipösen PCOS-Patientinnen mit peripherer Insulinresistenz zu überlegen die Metformintherapie als **First-line-Therapie** zu wählen. In dem Fall wird nach Einschleichen der Therapie Metformin über 2–6 Monate gegeben. Die dabei nicht selten zu beobachtende Gewichtsreduktion hilft wünschenswerter Weise die endokrine Situation der Patientin zusätzlich deutlich zu verbessern.

Kommt es unter Metformin alleine zu einer Ovulation, kann die Therapie zunächst so weiter geführt werden ohne zusätzliches Clomifen. Ist Metformin allein sowie in Kombination mit Clomifen nicht erfolgreich, muss eine Gonadotropinstimulation (s. o.) mit der Patientin als sinnvolle Alternative besprochen werden.

Schwangerschaft

Metformin ist ein Klasse B-Medikament. Das bedeutet, dass bisher kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Tiermodell beobachtet wurde. Es bestehen keine aus-

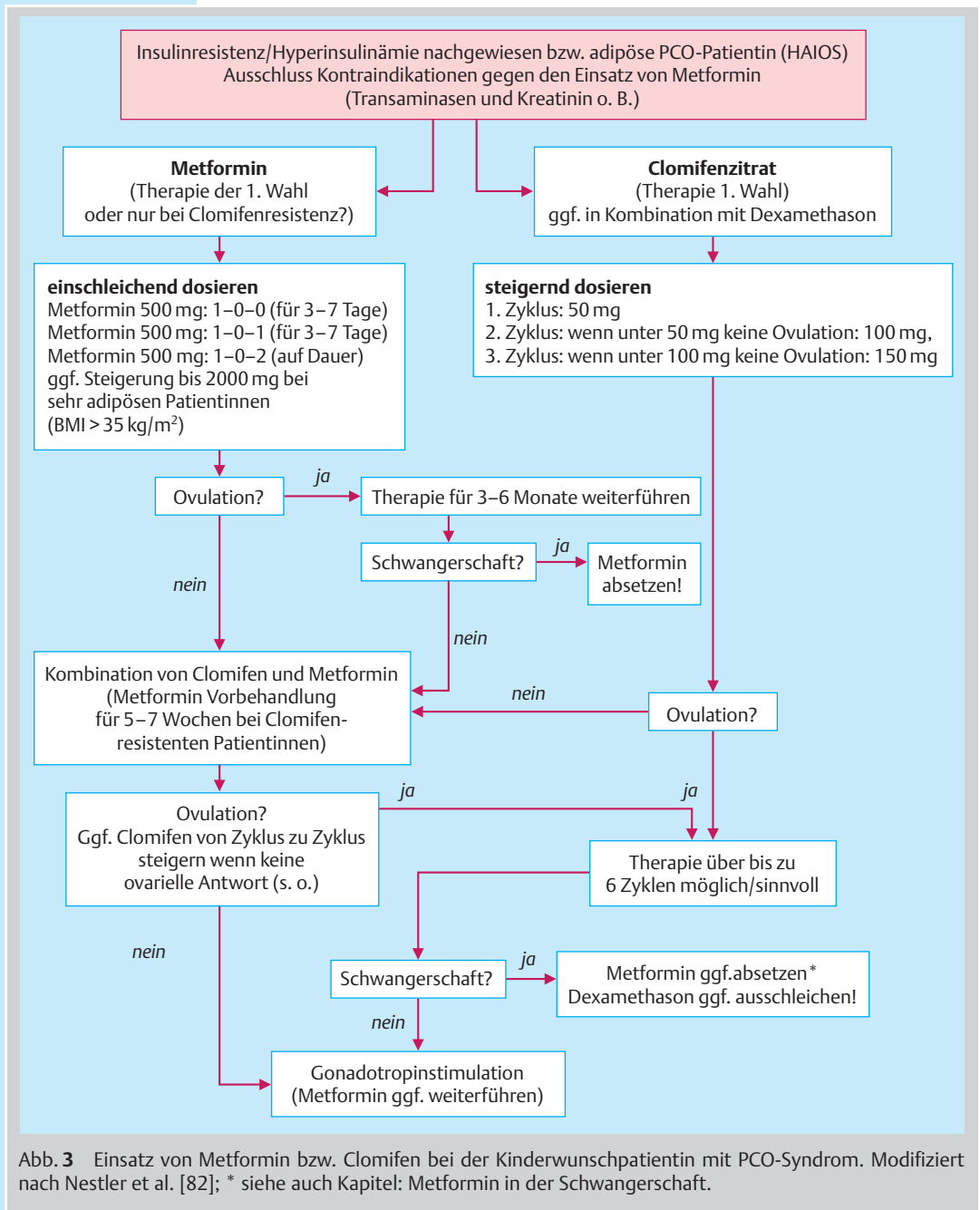


Abb. 3 Einsatz von Metformin bzw. Clomifen bei der Kinderwunschpatientin mit PCO-Syndrom. Modifiziert nach Nestler et al. [82]; * siehe auch Kapitel: Metformin in der Schwangerschaft.

Die gesamte Abortrate und besonders die der Frauen mit vorangegangenem Abort wird gesenkt.

reichenden Erfahrungen beim Menschen. In Südafrika wurden Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre Erfahrungen bei Schwangeren gesammelt, ohne dass ein negativer Effekt beobachtet wurde [67,68].

Ferner wurden zwischenzeitlich retrospektive Studien bei PCO-Patientinnen ausgewertet: So beobachteten Jacobowic et al. [69] über 62 Schwangerschaften mit Metformin und 18 Schwangerschaften ohne Metformin ohne zusätzliche Auffälligkeiten. In derselben Studie wurde hingegen über eine signifikante Reduktion der **Abortrate** von 41,9% (13/31) auf 8,8% (6/68) ($p < 0,001$) berichtet. War bereits in der Anamnese ein Abort aufgetreten, fiel der Effekt noch deutlicher aus. Die Abortrate sank von 58,3% (7/12) auf 11,1% (4/36) ($p = 0,002$).

In einer prospektiv offenen Studie wurden 72 Patientinnen mit PCO-Syndrom weiter verfolgt, die unter Metformin (1,5–2,5 g/d) konzipiert hatten. Die pros-

Die Aufklärung der Metformin-Patientin beinhaltet: 1. keine Zulassung für die Schwangerschaft, 2. kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, 3. Senkung des Abortrisikos.

pektiv erhobenen Daten wurden mit retrospektiven historischen Daten vorangehender Schwangerschaften desselben Kollektivs verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie sind als Entscheidungsbaum in Abb. 3 wiedergegeben. Bereits in der Gesamtauswertung findet sich die normal niedrige Abortrate von 17%. Eindrucksvoll ist die signifikante Reduktion von 62% auf 25% Abortrate derjenigen Patientinnen, die bereits vorher einmal schwanger gewesen waren [70].

Weitere Studien zu diesem Thema wurden von einer kanadischen Arbeitsgruppe publiziert [71 – 73]. In einer aktuellen prospektiven Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2004 [120] konnten bei 42 Schwangerschaften keine teratogenen Effekte von Metformin nachgewiesen werden.

Auch in einer weiteren Pilotstudie aus Australien wurden 30 Patientinnen mit Gestationsdiabetes randomisiert und einerseits mit Insulin, andererseits mit Metformin behandelt. Das perinatale Outcome war gleich. Da die Zahl der Patientinnen zu klein ist, um eine klare Aussage zu treffen, wurde eine Follow-up-Studie (prospektiv randomisiert) begonnen [121]. Die Ergebnisse liegen allerdings noch nicht vor.

Momentan muss mit einer unter Metformin schwanger gewordenen PCO-Patientin besprochen werden, ob Metformin mit dem Eintritt der Schwangerschaft abgesetzt werden soll und auf die bis jetzt vorliegenden positiven Daten hingewiesen werden. Besonders bei Patientinnen mit einer Abortanamnese und PCOS muss ein Absetzen der Therapie vor dem Hintergrund der bisher erhobenen Daten überdacht werden. In diesen Fällen empfiehlt sich eine schriftliche **Aufklärung** der Patientin darüber, dass

- Metformin in der Schwangerschaft nicht zugelassen ist und im Beipackzettel als Kontraindikation in der Schwangerschaft ausgewiesen ist,
- alle bisherigen Studien kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko in der Schwangerschaft zeigen, und
- das Abortrisiko bei PCOS-Patientinnen durch Metformin signifikant gesenkt werden kann.

Die Patientin sollte dies entsprechend zur Kenntnis nehmen und gegenzeichnen. Die wissenschaftlichen Daten weisen immer deutlicher darauf hin, dass man Patientinnen mit PCO-Syndrom, bei denen das Metformin mit Einsetzen der Schwangerschaft abgesetzt wird, eine effektive Therapie vorenthält. Dieses Vorgehen ist nach aktueller Rechtsprechung evtl. ebenso zu beachten, wie das Verschreiben kontraindizierter Medikamente in der Schwangerschaft. Insofern befindet sich der behandelnde Arzt in einer rechtlich schwierigen Situation, die aber durch die vorliegende Datenlage zugunsten einer Verordnungsmöglichkeit entschärft wird.

Dabei sei auch erwähnt, dass möglicherweise in Zukunft geprüft werden muss, ob eine Metformintherapie in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für den Gestationsdiabetes senken hilft. Hierzu liegen noch keine sicheren Daten vor, wobei sich immer mehr Arbeitsgruppen dieser Problematik (s.o.) annehmen.

Kosmetische Probleme

Aufgrund der positiven Effekte auf den Androgenhaushalt ist auch die Anwendung im Rahmen kosmetischer Probleme denkbar. Die Tab. 2 gibt prospektive Studien wieder, die auch eine Senkung des Testosterons durch Metformingabe zeigen konnten.

Tab. 2 Prospektive Studien zum Einsatz von Metformin bei PCO-Syndrom-Patientinnen sowie die zu erwartenden positiven Effekte auf den Hormonstoffwechsel. Erstellt nach Angaben von Costello und Eden (2002) [64]

Referenz	BMI	Testosteron	Insulin (basal)
Crave 1995 [83]	kein Effekt	kein Effekt	kein Effekt
Nestler 1996 [84]	kein Effekt	↓	↓
Nestler 1997 [85]	kein Effekt	↓	↓
Velazquez 1997 [86]	↓	↓	↓
Diamanti-Kandaraki 1998 [87]	kein Effekt	↓	kein Effekt
Morin-Papunen 1998 [88]	kein Effekt	↓	↓
Nestler 1998 [89]	kein Effekt	↓	kein Effekt
Glueck 1999 [90]	↓	↓	↓
La Marca 1999 [91]	kein Effekt	↓	–
Pirwany 1999 [92]	kein Effekt	↓	kein Effekt
Unluhizarci 1999 [93]	–	↓	↓
Moggetti 2000 [94]	kein Effekt	↓	kein Effekt
Kolodziejck 2000 [95]	↓	↓	↓
Pasquali 2000 [96]	kein Effekt	↓	↓
Ibanez 2001 [97]	kein Effekt	↓	↓
Baysal 2001 [98]	↓	kein Effekt	kein Effekt
Vrbikova 2002 [99]	kein Effekt	kein Effekt	–
Fleming 2002 [100]	↓	–	kein Effekt

Bei PCOS und Hirsutismus kann Metformin den Hirsutismus-Score signifikant senken.

Troglitazon wurde wegen der Hepatotoxizität vom Markt genommen.

Neuere Thiazolidinderivate sind vielversprechend. Weitere Studien sind abzuwarten.

Ferner wurde kürzlich eine prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich von 35 µg EE + 2 mg CPA versus 3 × 500 mg Metformin täglich publiziert. In diese Studie gingen 52 Frauen mit **PCO-Syndrom und Hirsutismus** ein. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des Hirsutismus-Scores über die Zeitdauer von 1 Jahr, die zwischen den beiden Therapiearmen nicht unterschiedlich war. Allerdings schieden aus dem EE-/CPA-Arm während der Studie wegen Nebenwirkungen 10 Patientinnen aus. Aus dem Metforminarm schieden 8 Patientinnen aus, wobei aber 3 die Therapie beendeten, weil die gewünschte Schwangerschaft eintrat. Das pathogenetisch sinnvolle Konzept einer Metformintherapie ist also nicht nur wirksam, sondern auch deutlich nebenwirkungsärmer als die Therapie mit einem oralen Kontrazeptivum [65].

Thiazolidinderivate – Glitazone

Troglitazon ist das am besten untersuchte Thiazolidinderivat. Allerdings wurde es wegen seiner Hepatotoxizität vom Markt zurückgezogen. Bisherige Untersuchungen zum Troglitazon zeigten eine Verbesserung des Insulinmetabolismus, eine Senkung der Hyperandrogenämie, eine Steigerung von SHBG, eine Senkung von LH sowie eine bessere Konzeptionschance von PCO-Syndrom-Patientinnen [74–76].

Auch kosmetisch konnte durch verschiedene Dosen von Troglitazon eine Verbesserung des Ferriman-Gallwey-Scores gegenüber Placebo ermittelt werden [77].

Neuere Thiazolidinderivate wie Rosiglitazon und Pioglitazon scheinen die hepatischen Nebenwirkungen von Troglitazon nicht aufzuweisen. Auch Rosiglitazon war in Studie in der Lage, allein bzw. in Kombination mit Clomifen die Zyklusfunktion zu verbessern und die Insulinsensitivität zu steigern [78–80].

Beim ovariellen Drilling werden mit einer monopolaren Nadel per Diathermie die überzähligen Follikel anpunktiert. In der Folge kommt es zur regelmäßigen Ovulation.

Die kumulativen Schwangerschafts- und Abortraten sind mit denen nach Gonadotropin- und Clomifenstimulation vergleichbar.

Adhäsionen sind eine häufige Komplikation des laparoskopischen Drillings.

Patientinnen mit PCO-Syndrom, die zuvor nicht auf Metformin reagiert hatten, zeigten in einer aktuellen Untersuchung eine bessere Reaktion auf Pioglitazon [81]. Zu den Thiazolidinderivaten müssen aber weitere Studien abgewartet werden, bevor sie für den Einsatz in der täglichen gynäkologischen Praxis empfohlen werden können.

Laparoskopisches Drilling

Bis in die 80er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde zur Behandlung des PCOS in klassischer Weise die offene ovarielle Keilresektion durchgeführt. Durch die Gonadotropinbehandlung sind die operativen Maßnahmen in den folgenden 10–15 Jahren immer mehr in den Hintergrund getreten. Mit der Entwicklung immer besserer laparoskopischer Techniken und möglicherweise auch durch den Kostendruck einer wiederholten Gonadotropintherapie wird an vielen Zentren die Methode des **ovariellen Drillings** wieder häufiger durchgeführt. Mithilfe einer monopolaren Nadel werden via Diathermie die einzelnen Follikel des polyzystischen Ovars anpunktiert (s. Abb. 6, Teil 1). Dadurch lässt sich in einem hohen Prozentsatz (bis zu 90%) eine regelmäßige Ovulation auslösen. Die Wirkung hält bis zu 5 Jahre an.

In einer systematischen Analyse von 4 randomisierten, kontrollierten Studien konnten keine signifikanten Differenzen zwischen dem laparoskopischen Drilling und der Ovulationsinduktion mit Gonadotropinen gefunden werden. Die **kumulativen Schwangerschaftsraten und Abortraten** waren vergleichbar (Evidenzlevel Ia; Odds Ratio 1,42; 95% LI 0,03–2,42).

In einer systematischen Analyse von 6 prospektiv randomisierten, kontrollierten Studien konnten ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen einem laparoskopischen Drilling und einer Ovulationsinduktion mit Clomifen gefunden werden. Die Schwangerschaftsraten (odds ratio 1,27, 95% KI 0,77–1,98) und Abortraten (OR 0,61, 95% KI 0,17–2,16) waren vergleichbar, die Mehrlingsrate unter laparoskopischem Drilling sogar reduziert (OR 0,16, 95% KI 0,03–0,98) [125].

Farquahr et al. konnten ferner in einer kleineren, prospektiv randomisierten Studie zeigen, dass die Kosten-Effektivitäts-Analyse für ein laparoskopisches Drilling günstiger ausfällt als für den Einsatz von Gonadotropinen [127].

Über die Bildung von **Adhäsionen** gibt es wenig gute Daten. In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurden bei jeder zweiten Patientin Adhäsionen gefunden. Die Verwachsungshäufigkeit war bei Verwendung von dickeren Nadeln signifikant höher. Die Ausprägung und Lokalisation der Adhäsionen wurde allerdings nicht untersucht [125,126].

Somit sollten bei unerfülltem Kinderwunsch bei Patientinnen mit PCO-Syndrom zunächst Metformin, danach Clomifen oder ein laparoskopisches Drilling und schließlich Gonadotropine eingesetzt werden [122]. Vor einer chirurgischen Intervention sollte eine ausführliche Aufklärung über die Vor- bzw. Nachteile der Operation im Vergleich zur medikamentösen Behandlung mit Clomifen oder Gonadotropinen erfolgen und schriftlich gut dokumentiert werden. Intraoperativ sollte strikt auf eine blutarme Technik geachtet bzw. intraperitoneales Blut rigoros abgesaugt und der Douglassche Raum ausgiebig gespült werden.

Langfristig sind in allen Altersstufen Antiandrogene gut wirksam.

Bei ausgedehnten Hautveränderungen werden lokale, dekeratinisierende Maßnahmen, Antibiotika und Antiandrogene kombiniert.

Die Therapie erfolgt bei Akne stufenweise.

Auf eine Kontrazeption muss auch bei topischem Einsatz von Retinoiden wegen der Teratogenität geachtet werden.

Nebenwirkungen der Isotretinoide sind trockene Haut und Conjunctivitis sicca.

Therapie der kutanen Hyperandrogenämie

Akne und Seborrhoe

Langfristig sind bei jungen und älteren Frauen Antiandrogene sehr effektiv in der Aknetherapie. Aber auch orale Kontrazeptiva ohne antiandrogene Wirkung zeigen über einen Anstieg des SHBG (Stimulation der Leber durch Ethinylöstradiol) eine gute Wirkung. Bei einer störenden Seborrhö sind bereits normale Kontrazeptiva oder Kontrazeptiva mit antiandrogener Partialwirkung als Mittel der Wahl zu bezeichnen [101,124]. Bei **ausgedehnten Hautveränderungen** wie z.B. der Acne pustulosa und conglobata empfehlen sich lokale, dekeratinisierende Maßnahmen in Kombination mit Antibiotika (Doxycyclin oder Minocyclin) und einer hormonellen, antiandrogenen Therapie [101,124]. Als antiandrogene Substanz kann man das bewährte Cyproteronacetat mit der stärksten antiandrogenen Wirkung bei sehr starker Akne einsetzen. Dementsprechend abgestuft können Gestagene mit geringerer antiandrogener Wirkung eingesetzt werden (s. Tab. 1). Die Testosteronantagonisten Spironolacton, Finasterid und Flutamid spielen bei der Behandlung der Akne eine eher untergeordnete Rolle. Flutamid andererseits scheint auch in sehr niedrigen Dosen (Tagesdosis von 60 mg) gut zu wirken. Das Medikament ist für diese Behandlung allerdings nicht zugelassen [101].

Als Behandlungskonzept kann bei der Akne durchaus **stufenweise** vorgegangen werden. Bei leichteren Formen, zum Beispiel bei ausschließlicher Komedobildung sollte die Behandlung der Hyperkeratose im Vordergrund stehen. Hierzu werden Vitamin-A-säurehaltige Cremes oder Cremes mit Benzoylperoxyd topisch aufgetragen. Bei Unverträglichkeit kann auf topisch applizierte Azelainsäure ausgewichen werden.

Auf eine geeignete **Kontrazeption** sollte bei einer topischen Anwendung von Retinoiden generell hingewiesen werden, da diese potenziell teratogen wirken können, auch wenn sie nur in einem vernachlässigbaren Maß über die Haut resorbiert werden. In einer kleinen, kontrollierten, randomisierten Studie an 94 Schwangeren, die sich einer topischen Behandlung mit Isotretinoin im 1. Trimenon unterzogen hatten, konnten (Shapiro et al., 1997) allerdings keine erhöhte Missbildungsrate nachweisen. In einer älteren, retrospektiven Studie an 215 Schwangeren konnte ebenfalls keine Zunahme der Missbildungen beobachtet werden [128,129].

Bei einer ausgeprägteren Akne (z.B. Acne pustulosa oder mildere Formen der Acne conglobata) sollte die topische Behandlungen mit einer systemischen antiandrogenen Therapie (z.B. Ovulationshemmer mit Cyproteronacetat oder Chlormadinoacetat) und mit einer antibiotischen Therapie kombiniert werden. Bei der sehr ausgeprägten Acne conglobata muss systemisch ein Isotretinoinpräparat (0,5–1,0 mg/kg KG/d) über 4–6 Monate mit einer antiandrogenen Pille kombiniert werden. Bei einer selten auftretenden, überschießenden Reaktion auf Isotretinoin, muss unter Umständen ein Kortikoid kurzfristig dazu gegeben werden. Isotretinoide haben als **Nebenwirkungen** hauptsächlich eine sehr trockene Haut und u. U. eine Conjunctivitis sicca als Folge. Andere systemische Nebenwirkungen sind bei den mittlerweile niedrigen Dosen sehr selten [124].

Therapie des Hirsutismus

Hormonelle Therapien

Orale Kontrazeptiva

Hier gilt das gleiche **Behandlungskonzept** wie beim PCO-Syndrom und der ovariellen bzw. adrenalen Hyperandrogenämie (s. Kapitel: Therapie mit oralen Kontrazeptiva und Gestagenen). Durch die oralen Kontrazeptiva steigt das Serum-SHBG an und gleichzeitig werden die zirkulierenden, am Haarfollikel wirkenden Androgene reduziert. Gleichzeitig gibt es eine Reihe von antiandrogen wirksamen Gestagenen, die die Wirkung von Ethinylöstradiol verstärken (s. Tab. 1 und Abb. 1).

Antiandrogene

Cyproteronacetat (CPA) ist ein reversibler Androgenrezeptor-Blocker, der in Europa häufig eingesetzt wird. Die Effektivität ist mehrfach nachgewiesen worden, aber es fehlen randomisierte, doppelblinde Studien.

Aufgrund der möglichen Fehlbildungen bei männlichen Feten wird CPA meist in Form eines oralen Kontrazeptivums (2 mg) oder zusätzlich unter kontrazeptivem Schutz in höherer Dosierung angewandt (s. Kapitel: Therapie der Hyperandrogenämie). Die antiandrogene Behandlung ist nicht ohne Probleme. Die dosisabhängigen **Nebenwirkungen** von CPA, wie Gewichtszunahme, Schwäche, Libidoverlust, Mastodynie, Übelkeit, Kopfschmerzen und Depressionen sollten nicht außer Acht gelassen werden. Darüber hinaus ist CPA potenziell hepatotoxisch und in seltenen Fällen können gutartige Lebertumore entstehen [110,113].

Finasterid ist ein spezifischer 5α -Reduktase Typ 2-Hemmer, zugelassen für die Behandlung der benignen Prostatahypertrophie. Zur Behandlung von Hirsutismuspatientinnen könnte Finasterid wegen der biologischen Wirkung hilfreich sein. Es konnte gezeigt werden, dass die Steuerung des Haarwachstums durch DHT als Produkt der 5α -Reduktase eine besondere Bedeutung hat. Fibroblasten hirsuter Patientinnen zeigen eine erhöhte Aktivität der 5α -Reduktase [101].

In der hohen Dosis von 5 mg/d ist das Medikament allerdings etwas weniger wirksam als die Androgenrezeptorblocker CPA, Flutamid bzw. Spironolacton. Wenn es auch im Vergleich zu den anderen Substanzen die wenigsten **Nebenwirkungen** hat, so ist die Teratogenität (Feminisierung eines männlichen Embryos) problematisch. Sollte es angewendet werden, muss die Patientin strikt auf einen off label Einsatz hingewiesen werden und die Therapie mit einem Kontrazeptivum, nach Möglichkeit mit antiandrogener Partialwirkung, kombiniert werden. Vor allem deshalb, da Finasterid die Testosteronwerte geringfügig anhebt [101,102,111].

Dudasterid ist ein nicht selektiver 5α -Reduktasehemmer. In kürzlich publizierten Studien, die allerdings nur an Männern durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass die DHT-Spiegel in der Kopfhaut stärker reduziert wurden als von Finasterid. Ob dieses Medikament bei Frauen eine bessere Wirksamkeit bei der Behandlung des Hirsutismus wie Finasterid zeigt, müssen zukünftige Studien feststellen [109]. Ein Einsatz sollte deswegen nur dann erwogen werden, wenn andere antiandrogene Substanzen entweder nicht wirken oder nicht vertragen werden.

Das Behandlungskonzept bei Hirsutismus ist das gleiche wie bei PCOS und ovarieller bzw. adrenaler Hyperandrogenämie.

CPA ist ein reversibler Androgenrezeptorblocker, der ergänzend zu einem oralen Kontrazeptivum eingesetzt wird.

Nebenwirkungen von CPA: Gewichtszunahme, Schwäche, Libidoverlust, Mastodynie, Übelkeit, Kopfschmerzen, Depressionen, Hepatotoxizität.

Finasterid ist ein spezifischer 5α -Reduktase Typ 2-Hemmer.

Eine Nebenwirkung von Finasterid ist die Teratogenität. Männliche Embryos werden feminisiert.

Dudasterid ist ein nicht selektiver 5α -Reduktasehemmer. Die Wirksamkeit bei Frauen ist nicht ausreichend untersucht.

Spironolacton ist ein Aldosteron-Antagonist. Zusätzlich bindet es an den Androgenrezeptor ohne ihn zu aktivieren.

Spironolacton ist ein potentes Medikament zur Reduktion des Hirsutismus unabhängig von einer Hyperandrogenämie.

Nebenwirkungen von Spironolacton: gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Polyurie, Nykturie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Zyklusstörungen, Brustspannen, verminderte Libido, Sonnenempfindlichkeit, atopische Reaktionen.

Flutamid ist ein Androgenrezeptorblocker ohne Einfluss auf den Testosteronspiegel. Es wirkt so gut wie Spironolacton.

Nebenwirkungen von Flutamid: grünlich gefärbter Urin, ansteigende Leberwerte, trockene Haut, fatale Lebertoxizität.

GnRH-Analoga hemmen vollständig die ovarielle Funktion. Ihr Einsatz stellt die Ultima Ratio dar in Kombination mit einer Substitutionstherapie.

Spironolacton ist ein Aldosteron-Antagonist und ein mildes Diuretikum. Wichtiger ist aber seine Fähigkeit an den Androgenrezeptor zu binden, ohne eine Aktivierung auszulösen und gleichzeitig Testosteron an der 5 α -Reduktase kompetitiv zu verdrängen. Ferner könnte es zwar durch eine vermehrte Bindung an das SHBG wiederum vermehrt Testosteron freisetzen – dies ist aber nur ein geringer Effekt. Schließlich supprimiert es weitere wichtige Enzyme der Androgen-Biosynthese. Spironolacton scheint ein sehr **potentes Medikament** zur Reduktion des Hirsutismus zu sein, völlig unabhängig von einer im Serum nachweisbaren Hyperandrogenämie. Auch wenn 100 mg/d bereits wirksam sind, sind höhere Dosen (200–300 mg/d) bei sehr hirsuten oder übergewichtigen Patientinnen empfehlenswert. Die Therapie sollte langsam gesteigert werden (initial 25 mg/d), dann treten die unten angegebenen Nebenwirkungen nur sehr selten auf.

Die häufigsten **Nebenwirkungen** von Spironolacton sind gastrointestinale Nebenwirkungen, Übelkeit, Polyurie, Nykturie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Zyklusstörungen, Brustspannen, verminderte Libido, Sonnenempfindlichkeit und atopische Reaktionen. Bei Patientinnen mit Hypertonus, die zusätzlich K⁺-sparende Diuretika einnehmen, könnte in seltenen Fällen eine Hyperkaliämie entstehen.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass CPA, Finasterid und Spironolacton nach einer 12-monatigen Behandlung die gleiche Wirkung zeigten und den Hirsutismus-Score um knapp 40% reduzierten. Ein Jahr nach der Behandlung hatten allerdings Patientinnen, die Spironolacton verwendet hatten, noch einen signifikant niedrigeren Hirsutismus-Score im Vergleich zu den beiden anderen Medikamenten [102,111,112].

Flutamid ist ein weiterer Androgenrezeptorblocker, der keinen Einfluss auf den Testosteronspiegel hat. Dieses Medikament wurde ebenfalls zugelassen für die Behandlung der Prostatahypertrophie und Prostatakrebs. Je nach Schweregrad werden zur Behandlung des Hirsutismus zwischen 250–500 mg/d Flutamid empfohlen. In dieser Dosis ist das Medikament ähnlich gut wirksam wie Spironolacton. In einer vergleichenden Studie erwiesen sich 250 mg/d Flutamid in der Behandlung des Hirsutismus wirkungsvoller als 5 mg/d Finasterid. Auf die Zyklusfunktion hat das Präparat keinen wesentlichen Einfluss. Für den Einsatz als Medikament zur Behandlung kutaner Erkrankungen bei der Frau ist das Präparat allerdings in Deutschland nicht zugelassen.

Beschriebene **Nebenwirkungen** sind ein grünlich gefärbter Urin, ansteigende Leberwerte, ausgeprägt trockene Haut und sehr selten eine fatale Lebertoxizität [101,102,107].

GnRH-Analoga können eingesetzt werden, wenn eine komplette Hemmung der ovariellen Funktion und damit der ovariellen Androgenproduktion gewünscht wird. Eine solche Behandlung stellt die Ultima Ratio dar und sollte stets mit einer Substitutionstherapie kombiniert werden. Dies ist besonders wichtig, weil Östrogene die SHBG-Produktion in der Leber steigern und damit die frei zirkulierenden Androgene zusätzlich reduzieren. Erfolgt die Behandlung über längere Zeit, müssen regelmäßige Knochendichtemessungen durchgeführt werden [101].

Insulinsensitizer

Insulinsensitizer wie **Metformin** und **Troglitazon** können zur Behandlung des Hirsutismus eingesetzt werden. Der Einsatz von Insulinsensitizern bei der Be-

Die Wirksamkeit von Metformin und Troglitazon bei Hirsutismus muss in Studien belegt werden.

Eflornithin hemmt die Bildung einer regulären Haarmatrix v. a. von Gesichtshaaren.

Nebenwirkungen von Eflornithin sind: Prickeln, Jucken und Rötung.

Als 2%ige Creme kann Fenchel den Hirsutismus deutlich verbessern.

Zur Photoepilation werden hochenergetische Blitzröhren und lang gepulste Rubin-Alexandrid und Diodenlaser eingesetzt. Mehrfachbehandlung ist sinnvoll.

handlung von Hirsutismus wird in der Literatur widersprüchlich bewertet [101,107]. In weiteren plazebokontrollierten Studien muss an einer größeren Zahl von Patientinnen der Wirkungsnachweis bei der Behandlung von Hirsutismus erbracht werden.

Lokale Therapien

Eflornithin ist ein spezifischer und irreversibler Inhibitor des Enzyms Ornithin-decarboxylase. Dieses Enzym ist für die Synthese von Polyaminen notwendig, die essenziell für die Zellteilung und -differenzierung sind. Eflornithin scheint zu einer Störung des geordneten Zellwachstums im Haarfollikel zu führen und hemmt somit die Bildung einer regulären Haarmatrix. Topisch angewendetes Eflornithin zeigt eine nachgewiesene klinische Wirksamkeit bei unerwünschter Gesichtsbehaarung, vor allem bei weißen Haaren. Im Gegensatz zu Enthaarungscremes werden die Haare nicht chemisch entfernt. Die 14%ige-Eflornithin-Creme wird 2-mal täglich dünn auf die betroffenen Partien aufgetragen.

Plazebokontrolliert, randomisiert und doppelblind konnte in 2 Studien an 594 Patientinnen nach 24 Wochen in 58% der Patientinnen eine signifikante Wirkung erzielt werden, im Gegensatz zu 34% bei den Plazeboanwenderinnen. Klinisch war der Effekt noch deutlicher mit 32% versus 8%. Die Medikamentenwirkung ist allerdings nicht anhaltend und die Creme muss regelmäßig aufgetragen werden. An **Nebenwirkungen** gaben die Patienten in der Regel Prickeln und Jucken sowie gelegentliche Rötung an (3–8%). Eine bestehende Akne wurde durch die Behandlung nicht verschlechtert. Es ist anzunehmen, dass die Behandlung auch an anderen Körperregionen wirksam ist [102,116,123].

Fenchel ist eine interessante Pflanze, da Fenchelöl nicht nur klimakterische Symptome dämpfen kann, sondern als 2%ige Creme (alkoholischer Fenchel-samenextrakt) in der Lage ist, Hirsutismus in einem Behandlungszeitraum von 12 Wochen deutlich und ohne Nebenwirkungen zu verbessern. Es konnte eine Reduktion des Haardurchmessers um 11–30%, im Durchschnitt 18%, erreicht werden. Die Datenlage ist bis auf eine plazebokontrollierte, doppelblinde Pilotstudie an insgesamt 38 Patientinnen mit normalen Androgenwerten und abgeschlossenem PCO (idiopathischem Hirsutismus) sehr dürftig [119].

Photoepilation ist eine neuere Methode zur dermatologischen Epilation. Aufgrund von vielen unkritischen Veröffentlichungen vor allem in der Laienpresse wurde der Eindruck erweckt, dass mit spezieller Lasertechnik eine dauerhafte Lösung völlig problemlos und schmerzlos möglich sei. Aus den Annoncen der Boulevardpresse lachen uns glückliche und geheilte Patientinnen an, die wahrscheinlich niemals ein Haarproblem hatten. Zu den Licht- und Lasergeräten, die in Deutschland verwendet werden, zählen hochenergetische Blitzröhren sowie lang gepulste Rubin-Alexandrid und Diodenlaser.

Eine permanente Enthaarung, länger als der Zeitraum eines Haarzyklus, wurde bisher nur in ganz wenigen Studien nachgewiesen. Üblicherweise tritt ein Erfolg von 60–70% ca. 3 Monate nach der Behandlung auf. Weitere 3 Monate später sinkt die Zahl der erfolgreich Behandelten auf ca. die Hälfte ab. Bei Mehrfachbehandlungen werden deutlich höhere Erfolgsraten erreicht. Empfehlenswert ist auch eine vorherige Wachsepilation um das Haarwachstum zu synchronisieren. Die Photoepilation wirkt hauptsächlich bei Haarfollikeln, die sich in der Anagenphase befinden.

Häufige Begleitreaktionen: Erytheme, perifollikuläre Ödeme, Blasen- und Krustenbildung, Hyperpigmentierungen.

Rasieren, Wachsepilation, Haarbleichungsmittel und Epilationscremes zählen zu den physikalischen Mitteln mit kurzer Wirkdauer.

Der langsame Haarverlust nach weiblichem Muster ist ein normaler Alterungsprozess.

Behandlungsziele sind: 1. Hemmung der Follikelregression, 2. Verlangsamung der Progression.

Die Behandlung der androgenetischen Alopezie ist eine Dauertherapie.

Allgemeine **Begleitreaktionen** wie Erytheme, perifollikuläre Ödeme, aber auch Blasen- und Krustenbildung, sowie Hyperpigmentierungen treten sehr häufig auf. Zudem zeigt die Photoepilation bei Patientinnen mit relativ hellen Haaren eine schlechtere Wirkung. Außerdem ist eine großflächige Epilation sehr kostspielig. Aufgrund der vorliegenden Daten sind große, prospektive Studien über mehr als 6 Monate dringend erforderlich [102,115,123,124].

Andere Therapien

Zur physikalischen Haarentfernung stehen natürlich die verschiedenen bekannten Möglichkeiten zur Verfügung wie **Rasieren, Wachsepilation, Haarbleichungsmittel** und **Epilationscremes**. Der Nachteil dieser Methoden ist die schmerzhafteste Anwendung oder Hautirritationen und die Notwendigkeit sie laufend wiederholen zu müssen, bei sehr kurzer Wirkdauer [116,123].

Therapie der androgenetischen Alopezie

Den langsamen Haarverlust nach dem typisch weiblichen Muster könnte man als biologisch normal im Verlauf des **Alterungsprozesses** bezeichnen. Aufgrund der von der Gesellschaft vorgegebenen Normen werden natürliches Altern und zunehmender Haarverlust als unattraktiv oder gar krankhaft eingestuft und führt zu einem entsprechend hohen Leidensdruck der betroffenen Patientin. Sie wird den Arzt aufsuchen, um das Mittel zu erhalten, das ihre Probleme ein für alle Mal beseitigt. Diese Erwartungshaltung der Patientin muss der Arzt im Erstgespräch berücksichtigen. Die therapeutischen Konzepte, die es derzeit gibt, müssen der Patientin behutsam nahe gebracht werden.

Behandlungsziele sind die Hemmung der Follikelregression und damit der Erhalt des Ist-Zustandes sowie die Verlangsamung der Progression. Überzogene Erwartungen wie die Induktion eines Neuhaarwachstums müssen relativiert werden. In Ausnahmefällen muss gelegentlich eine Haartransplantation angesprochen werden. Generell sollte vor einer Therapie eine immunologische oder genetisch bedingte Alopezie (sehr selten) ausgeschlossen werden.

Ein allgemein gültiger Behandlungsansatz ist die Reduktion der am Haarfollikel wirksamen Androgene, auch wenn keine serologische Hyperandrogenämie nachgewiesen werden kann. Das zweite Standbein ist die Induktion eines verstärkten Follikelwachstums und in Ausnahmefällen die Haartransplantation. Ein klinisch wahrnehmbarer Wirkungseintritt wird bei den meisten Haartherapeutika erst nach ca. 6 Monaten verzeichnet, wenn überhaupt. Weiterhin müssen die Patientinnen darüber aufgeklärt werden, dass eine Behandlung der androgenetischen Alopezie nur durch eine **Dauertherapie** erreicht werden kann. Nach Absetzen der Präparate kommt es in der Regel zu einem verstärkten Haar ausfall bzw. einer verstärkten Rückentwicklung des Haarfollikels.

Systemische antiandrogene Therapien

Generell gelten bei der Behandlung der Alopezie die gleichen Prinzipien und vergleichbare Wirkspektren der verwendeten Substanzen wie bei der Behandlung des Hirsutismus.

Bei der Frau ist eine orale Antiandrogentherapie mit einem Androgenrezeptorblocker oder einem Inhibitor der 5 α -Reduktase möglich. Jedoch sollte berück-

Die 5 α -Reduktase Typ 2 findet sich nur in geringer Konzentration im Haarfollikel der Frau. Die Wirksamkeit der Hemmstoffe ist nicht sehr groß.

Antiandrogene wirken antiandrogene, antigonadal und gestagen. Sie werden zusammen mit einem Östrogen verabreicht.

Eine topische, lokale Therapie sollte die systemische Antiandrogentherapie begleiten.

Minoxidil ist in alkoholischer Lösung zur Behandlung der Alopezie zugelassen.

Die Zahl der Haarfollikel steigt unter der Minoxidiltherapie an.

sichtigt werden, dass bei der Frau die **5 α -Reduktase Typ 2** im Follikel nur in niedriger Konzentration vorkommt. Finasterid als bisher einziger zugelassener Inhibitor der α -Reduktase Typ 2 ist aufgrund möglicher dysmorphogenetischer Effekte am Feten (ab dem 20. Tag Determinierung des Geschlechtes durch das 5 α -Dihydrotestosteron) bei der Frau streng kontraindiziert oder nur nach sehr ausführlicher Aufklärung und gleichzeitiger Kontrazeption off label einsetzbar. Postmenopausal wurde die Wirkung von Finasterid auf die weibliche Alopezie untersucht, ohne einen signifikanten Wirkungsnachweis erbringen zu können. Für den zweiten, nicht selektiven 5 α -Reduktasehemmer Dutasterid gibt es bislang bei Frauen noch keine Untersuchungen.

Die derzeit gängigen **Antiandrogene**, CPA, Dienogest, Chlormadinoacetat (CMA) und Drospirenon (s. a. Tab. 1), sind Progestagene der 2. und 3. Generation. Sie sind als reversible Antagonisten des Androgenrezeptors auch als Monopräparate erhältlich und bieten sich daher für die systemische Therapie an. Neben einer antiandrogenen und antigonadalen besteht auch eine gestagene Wirkung. Dieser Nebeneffekt kann bei einer Monotherapie zu Zyklusstörungen führen. Demnach ist die Einnahme ohne gleichzeitiges Östrogen nicht sinnvoll (s. Kap. „Therapie mit oralen Kontrazeptiva und Gestagenen“).

In der Schwangerschaft sind Antiandrogene generell kontraindiziert, weil das Risiko einer unerwünschten hormonspezifischen Veränderung am Feten besteht. Eine Therapie mit CPA und CMA im gebärfähigen Alter sollte immer erst nach einem negativen Schwangerschaftstest und unter Kontrazeption erwogen werden. Sinnvollerweise wird eine systemische antiandrogene Therapie mit einer topischen, lokalen Behandlung kombiniert [106,108].

Topische Behandlung

Minoxidil wurde in den frühen 70er Jahren zur Behandlung der schweren systemischen Hypertonie eingeführt. Ein hoher Prozentsatz der Patienten und Patientinnen, die Minoxidil einnahmen, entwickelten eine Hypertrichose, die auch an Körperregionen auftrat, an denen sich üblicherweise keine androgen-abhängigen Haarfollikel befinden. Diese an sich unerwünschte Nebenwirkung führte zu der Entwicklung einer topischen 2%igen Minoxidil-Lösung zur Behandlung der männlichen Glatzenbildung. Mittlerweile hat diese Form der Behandlung, nach einem signifikanten Wirkungsnachweis bei Männern, diesen auch bei Frauen erbracht und ist in Europa in alkoholischer Lösung zugelassen.

Untersuchungen an Frauen mit der weiblichen Form der AGA erbrachte eine 15–33%ige Verbesserung der Alopezie. In einer weiteren Studie, in der zur Objektivierung epiliertes Haar unter der Therapie mit Minoxidil versus Placebo gewogen wurde, fand sich nach 32 Wochen eine signifikante Gewichtszunahme um den Faktor 1,4 [108,113]. Die Zunahme der **Zahl der Haarfollikel**, die nach einer Behandlung mit Minoxidil bereits nach 8 Wochen nachweisbar war, zeigte den stärksten Effekt nach 16 Behandlungswochen. Dieser kann nicht mit der Umkehr der Follikelminiaturisierung erklärt werden. Dazu dauern die einzelnen Haarzyklen zu lang.

Eine plausible Erklärung scheint die zu sein, dass Minoxidil die Follikel, die sich in einer latenten Ruhephase des Haarzyklus befinden, zum Wachstum (Anagenphase) stimuliert. Oder es gibt noch eine völlig unklaren Einfluss auf die Zellen der Haarscheide mit einer Expression von Genabschnitten, die im Laufe der Evolution nicht mehr benötigt und somit abgeschaltet wurden. Auch für die Be-

Die Wirksamkeit einer Dauertherapie ist bisher nicht geklärt.

Nebenwirkungen von Minoxidil: weißliche Ablagerungen auf den Haaren, Hautirritationen der Kopfhaut, vorübergehende Zunahme des Haarausfalls, Hypertrichose des Gesichts.

Östrogene sind Hemmer der 5 α -Reduktase.

Östrogene stimulieren das Wachstum der Haarfollikel.

Irritationen und Jucken der Kopfhaut sind Nebenwirkungen alkoholischer Lösungen, die mit Kortikosteroiden gelindert werden können.

Östrogene wirken deutlich schwächer als Minoxidil und Antiandrogene.

obachtung, dass die Wirkung nach 16 Behandlungswochen am stärksten ist und dann wieder abnimmt, gibt es noch keine Erklärung.

Zur **Daueranwendung** von Minoxidil kann derzeit keine Aussage gemacht werden, da bislang keine Langzeitstudien vorliegen.

Minoxidil in topischer Anwendung zeigt nur wenig **Nebenwirkungen**. Manche Patientinnen beklagen die weißlichen Ablagerungen auf den Haaren. Gelegentlich wird auch von Hautirritationen der Kopfhaut berichtet, sowie von vorübergehender Zunahme des Haarausfalls. Um die Frau nicht zu verunsichern, sollte ihnen die Wirkungsweise von Minoxidil erklärt werden [113]. Eine weitere Nebenwirkung ist die unerwünschte Hypertrichose im Gesicht. Sie ist auch unter einer weiter laufenden Behandlung mit Minoxidil, jedenfalls aber nach Absetzen der Therapie sofort reversibel.

In einer 2004 erschienenen randomisierten, plazebokontrollierten Untersuchung an 381 Frauen wurde die Wirkung einer 5%igen versus einer 2%igen Minoxidillösung auf den weiblichen Haarverlust untersucht. Dabei zeigte sich nach 48 Therapiewochen, dass die 5%ige Lösung signifikant besser war als die 2%ige (allerdings nur um 5–6%). Auch hier war der Effekt in der 16. Woche am stärksten [103].

Eine Kombination von topischem Minoxidil und einer antiandrogenen Therapie ist bislang noch nicht kontrolliert randomisiert untersucht worden.

Östrogene

Die zur Verfügung stehenden östrogenhaltigen Präparate enthalten entweder 17 β -Östradiol, 17 α -Östradiol, Östradiolbenzoat bzw. Östradiolvalerat. 17 α -Östradiol ist ein potenter **Hemmer der 5 α -Reduktase**, wobei alle Östrogene diese mehr oder weniger hemmen. Außerdem wirken sie stimulierend auf das **Wachstum der Haarfollikel**, wobei 17 β -Östradiol durch seine hohe Rezeptoraffinität die stärkste Wirkung entfaltet.

Die Lösungen enthalten zwischen 0,025–0,05 g Östrogen auf 100 ml einer alkoholischen Lösung. Es wird empfohlen die Lösung einmal täglich auf die Kopfhaut aufzubringen. Im Allgemeinen können alkoholische Haarwässer durch weitere Inhaltsstoffe (z. B. Carrier) oder auch durch den Alkoholgehalt selbst **Irritationen oder Juckreiz der Kopfhaut**, seltener toxische Kontaktekzeme hervorrufen. Um einem Jucken vorzubeugen, enthalten manche Präparate Kortikoid. Dadurch sind viele Patientinnen schneller zufrieden zu stellen, da das Kortikoid ein Hinausschieben des Telogenhaares aus dem Haarkanal und damit die Zahl der täglich ausfallenden Haare kurzfristiger vermindert als ein vergleichbares Östrogen-Monopräparat.

Zusätzlich beeinflusst das Kortikoid die häufig assoziierte Seborrhö positiv. Kortikoid beeinflussen auf lange Sicht den Haarzyklus durch eine Wachstumshemmung negativ. Gelegentlich wird auch von einer lokalen Kortikoidakne berichtet. Es finden sich in der Literatur nur eine kleine Zahl valider Studien zum Wirkungsnachweis östrogenhaltiger Haarwässer und die Zahl der untersuchten Frauen war meist gering. Generell gilt, dass Östrogene im Verhältnis zu den Antiandrogenen oder Minoxidil **deutlich schwächer wirksam** sind [106].

Zahlreiche topische Fertigpräparate ohne nachgewiesene Wirksamkeit sind auf dem freien Markt erhältlich.

Der Eisen-, Zink- und Biotinhaushalt sollte ausgeglichen sein.

Melatonin erhöht die Zahl der Haare in der Anagenphase.

Im weit fortgeschrittenem Stadium ist die Haartransplantation mit Micrograft-Technik die Therapie der Wahl.

Andere supportiv oder unsicher wirkende Substanzen

Es sind zahlreiche **topische Fertigpräparate** auf dem Markt, ohne dass für diese, meist als Kosmetika deklarierten Präparate ein Wirknachweis erbracht werden konnte. Deren ausführliche Besprechung würde den Rahmen dieser Übersicht überschreiten. Die Kosten dieser Präparate werden mittlerweile nicht mehr von den Krankenkassen übernommen.

Die meisten topischen Lösungen enthalten unter anderem Azelainsäure, Aminexil, Glyzyrrhizinsäure (hemmt die 17 β -HSD bzw. 17,20-Lyase), Pentadecansäure, Jojobaöl, Thymusextrakte, Vitamine (vor allem Vitamin-B-Komplexe), sowie verschiedene Pflanzenextrakte.

Wichtig ist auch ein ausgeglichener Haushalt für **Eisen, Zink und Biotin**, so dass ggf. diese Substanzen supplementiert werden sollten, da ein Mangel zu Haarausfall führen kann. Häufig findet sich bei Haarausfall ein niedriger, aber noch normaler Zinkspiegel im Serum. Wir empfehlen die Gabe von z.B. 20 mg Zinkorotat kombiniert mit 5 mg Biotin pro Tag.

Melatonin andererseits ist in der Lage die Anagenhaarrate signifikant zu erhöhen. In einer 2004 erschienenen Untersuchung aus Jena konnte von der Arbeitsgruppe um T. W. Fischer et al. in einer plazebokontrollierten, randomisierten Pilotstudie an 40 Patientinnen ein geringfügiger, aber signifikanter Anstieg der Zahl der Anagenhaare in frontalen und okzipitalen Trichogrammen, unter der Behandlung mit 0,1% einer alkoholischen Melatoninlösung, nachgewiesen werden. Sie erreichten eine OR von 1,9 (KI 1,22 – 2,96).

Interessant ist die Arbeit deswegen, weil sie auf einer Beobachtung aus dem Tierreich (australische Merinoschafe) beruht. Viele Tiere haben im Allgemeinen ein dichteres Winterfell, gleichzeitig produziert die Zirbeldrüse aufgrund der langen Winternächte vermehrt Melatonin. Somit wurde hier ein Zusammenhang gesehen und untersucht. Weitere Studien, besonders mit höheren Melatoninkonzentrationen und mehr Patientinnen, sind erforderlich, um einen eindeutigen Wirkungsnachweis zu erbringen [114].

Haartransplantation

Die Haartransplantation sollte Patientinnen im weit **fortgeschrittenen Stadium** der androgenetischen Alopezie vorbehalten bleiben. Aufgrund der großen Fortschritte auf dem Gebiet der Transplantationstechnik kann man heute mit guten kosmetischen Ergebnissen rechnen. Mithilfe der Micrograft-Technik können einzelne (1–3) Follikel temporal und vom hinteren Okziput entnommen werden. Pro Sitzung werden ca. 1000–3000 Haare mithilfe dieser neuen Technik zufällig verteilt im Bereich der ausgedünnten Haare eingebracht, um den unnatürlichen Büschelaspekt früherer Transplantationsergebnisse zu vermeiden. Die neu implantierten Haare fallen aber innerhalb von 15 Tagen aus und beginnen nach 2–4 Monaten erneut zu wachsen. Die kosmetischen Ergebnisse sind vom Können des jeweiligen Therapeuten abhängig. Eine gleichzeitige Gabe von Minoxidil kann das Ergebnis noch verbessern [104].

Kosmetische Maßnahmen

Eine Möglichkeit zur kosmetischen Verdeckung von lichtem Haar bzw. haarlosen Arealen sind Fremdhaarteile. Diese werden mit unterschiedlichen Metho-

Hair weaving und hair thickening Sprays sind neue Möglichkeiten Kunsthaarteile natürlicher ins Haar zu integrieren.

den fixiert. Neuerdings wird ein natürlicherer Aspekt durch das permanente Verweben von Fremdhaar mit dem eigenen (**hair weaving**) erzielt. Weitere Maßnahmen sind farblich angepasste Abdeck- und **hair thickening Sprays**, die das Haar fülliger erscheinen lassen [106].

Fazit

Die Hyperandrogenämie ist in der täglichen Praxis ein wesentliches Problem. Bei der Diagnostik muss v. a. die Möglichkeit eines PCO-Syndroms sowie eines adrenalen Enzymdefekts bedacht werden. Bei letzterem spielt die Molekulargenetik eine wichtige Rolle in der Stufendiagnostik.

Zur adäquaten Therapie der Hyperandrogenämie muss zwischen kosmetischen Problemen und Kinderwunsch unterschieden werden.

Im Falle des unerfüllten Kinderwunsches gilt es zunehmend moderne, pathophysiologisch orientierte Diagnostik- und Therapiekonzepte anzuwenden. Dabei kommt im Rahmen des PCO-Syndroms mit Hyperinsulinämie und peripherer Insulinresistenz Metformin zum Einsatz. Zur Behandlung einfacher kosmetischer Probleme wie Akne und Seborrhö wird man mit einer topischen Therapie oder einem oralen Kontrazeptivum meist helfen können. Bei der Behandlung des Hirsutismus sind hormonelle und topische Medikamente sowie Methoden der Photoepilation Erfolg versprechend.

Die Therapie der weiblichen Alopezie ist schwierig. An eine begleitende hormonelle Störung sollte immer gedacht werden. Hilfreich sind einerseits die antiandrogene, systemische Therapie, aber auch die topische mit Minoxidil sowie andere supportive Maßnahmen.

Literatur

Eine ausführliche Literaturliste erhalten Sie beim Georg Thieme Verlag KG, Joachim Ortleb, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart bzw. E-mail: cme@thieme.de.

Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. Dr. med. M. Ludwig
Endokrinologikum Hamburg
Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen,
Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie
Lornsenstraße 6
22767 Hamburg
Tel.: + 49 (0) 40 3 06 28-320
Fax: + 49 (0) 40 3 06 28-349
E-Mail: Michael.Ludwig@Endokrinologikum.com

Fragen

CME Fragebogen

1 Welche Aussage(n) zur Behandlung des PCOS mit Kortikosteroiden ist (sind) richtig?

- 1 50% der Patientinnen haben trotz normalen Serumwerten für Testosteron unter Dexamethason keine Ovulation.
- 2 Kortikoide wirken über eine Korrektur zentraler Steuerungsmechanismen der Nebennierenrinde.
- 3 Bei stark supprimierten Kortisolwerten muss die Kortikoidtherapie gestoppt werden.
- 4 Kortikoide werden durch die Bluthirnschranke aufgenommen und verändern zentral im Hypothalamus die Regulation thyreotroper und laktogener Zellen.

- A Alle Aussagen sind richtig.
- B Nur Aussage 2 ist richtig.
- C Nur Aussage 3 ist richtig.
- D Aussagen 2 und 3 sind richtig.
- E Aussagen 1, 2 und 4 sind richtig.

2 Welche Aussage(n) zu Clomifen ist (sind) falsch?

- 1 Bei Kinderwunsch sollte grundsätzlich eine Stimulation mit Clomifencitrat erfolgen.
- 2 Clomifen sollte nicht länger als sechs Monate (ohne Pause) gegeben werden.
- 3 Clomifencitrat wird in Dosen zwischen 50 bis 150 mg über fünf Tage in der Follikelphase appliziert.
- 4 Reagiert die hyperandrogenämische Patientin auf die Kombinationstherapie von Clomifen mit einem Kortikosteroid nicht, kann zu einer Gonadotropinstimulation übergegangen werden.

- A Nur Aussage 1 ist falsch.
- B Nur Aussage 3 ist falsch.
- C Aussagen 1 und 4 sind falsch.
- D Aussagen 2 und 4 sind falsch.
- E Keine der Aussagen ist falsch.

3 Welche Aussage zur Gonadotropinstimulation ist falsch:

- A Eine Stimulation muss man grundsätzlich niedrig dosiert beginnen.
- B Eine Stimulation mit Gonadotropinen kann zu Mehrlingsschwangerschaften führen.
- C Beim Step-down-Protokoll fängt man mit einer höheren Gonadotropindosis an und senkt diese schrittweise nach einem bestimmten Zeitraum.
- D Der Vorteil des Step-down-Protokolls sind u.U. geringere Arzneimittelkosten.
- E Beim Step-up-Protokoll beginnt man mit der tägl. Gabe von 50 IE FSH (gelegentlich weniger) in der frühen Follikelphase.

4 Welche Aussage zu Cyproteronacetat, Flutamid, Finasterid, Dutasterid und Spironolacton ist richtig?

- A** Finasterid ist ein unspezifischer 5 α -Reduktase-Hemmer.
- B** Cyproteronacetat ist ein reversibler Androgenrezeptorblocker.
- C** Dutasterid wurde erfolgreich bei der Behandlung der männlichen Form der Alopezie (MPHL) eingesetzt. Diesbezüglich liegen gute Daten aus prospektiv randomisierten Studien vor.
- D** Spironolacton ist ein Aldosteron-Antagonist, der nahezu keine Nebenwirkungen aufweist.
- E** Flutamid ist ein Medikament mit antiandrogenen Eigenschaften und für die Behandlung des Hirsutismus bei Frauen zugelassen.

5 Welche Aussage(n) zur topischen Therapie des Hirsutismus ist (sind) richtig?

- 1** Eflornitin ist für die Synthese von Polyaminen im Haarfollikel notwendig.
 - 2** Eflornitin zeigt nach einer Mindestbehandlung von 6 Monaten eine dauerhafte Wirkung bei 30% der hirsuten Frauen.
 - 3** Fenchel scheint nicht nur bei klimakterischen Symptomen eine positive Wirkung zu zeigen, sondern auch bei der Behandlung des Hirsutismus.
 - 4** Bereits bei einer einzigen Behandlung mittels Photoepilation wird eine permanente Enthaarung in 60–70% erreicht.
 - 5** Trotz der guten Erfolge kann die Photoepilation auch zum Narben und Hyperpigmentierungen führen.
- A** Nur Antwort 3 ist richtig.
 - B** Nur Antworten 2 und 5 sind richtig.
 - C** Nur Antworten 1, 3 und 5 sind richtig.
 - D** Nur Antwort 5 ist richtig.
 - E** Alle Antworten sind richtig.

6 Welche Aussage(n) zum laparoskopischen Drilling ist (sind) falsch?

- 1** Das laparoskopische Drilling ist in seiner Wirkung mit der Ovulationsinduktion durch Clomifencitrat gleichzusetzen.
 - 2** Beim ovariellen Drilling sind Adhäsionen so gut wie ausgeschlossen.
 - 3** Bei der Kinderwunschbehandlung sollte bei PCO-Patientinnen mit Zyklusstörungen am Anfang aus Kostengründen immer ein ovarielles Drilling versucht werden.
 - 4** Die kumulativen Schwangerschafts- und Abortraten lassen sich durchaus mit der Ovulationsinduktion mit Gonadotropinen vergleichen.
 - 5** Bis zu 90% aller PCOS-Patientinnen haben nach ovarieller Punktion mittels Diathermie regelmäßige Ovulationen.
- A** Nur Aussage 2 ist falsch.
 - B** Nur Aussage 4 ist falsch.
 - C** Aussagen 3 und 4 sind falsch.
 - D** Aussagen 2 und 3 sind falsch.
 - E** Alle Aussagen sind falsch.

7 Welche Aussage(n) zum Metformin ist (sind) richtig?

- 1 Metformin führt zu einer verzögerten Glukoseresorption aus dem Darm.
 - 2 Beim metabolischen Syndrom kann durch Metformin die Insulinresistenz verringert oder beseitigt werden.
 - 3 Beim metabolischen Syndrom kann die Gabe von Metformin zu einer Gewichtsreduktion und Verringerung der Hyperandrogenämie führen.
 - 4 Metformin ist in der Schwangerschaft nicht zugelassen, auch wenn keine Teratogenität bekannt ist.
 - 5 Die Abortrate bei PCOS-Patientinnen wird durch Metformin deutlich reduziert.
- A Alle Aussagen sind richtig.
B Nur Aussage 2 ist richtig.
C Nur Aussage 4 ist richtig.
D Nur Aussagen 3 und 4 sind richtig.
E Nur Aussagen 2 und 5 sind richtig.

8 Welche Aussage(n) zum Minoxidil ist (sind) falsch?

- 1 Minoxidil wurde in den frühen siebziger Jahren zur Behandlung der systemischen Hypertonie eingeführt.
 - 2 Minoxidil führt häufig zu einer Hypertrichose. Diese Wirkung kann bei einer androgenetischen Alopezie eingesetzt werden.
 - 3 Die Behandlung der weiblichen Form der Alopezie (FPHL) mit Minoxidil führt zu einer 15–33%igen Verbesserung der Symptome.
 - 4 Die Wirkung von Minoxidil wird über die Umkehr der Follikelminiaturisierung erklärt.
 - 5 Prospektiv randomisierte Studien zeigen eine gute und anhaltende Wirkung von Minoxidil auch nach Absetzen der Substanz.
- A Nur Aussage 4 ist falsch.
B Nur Aussage 2 ist falsch.
C Aussagen 4 und 5 sind falsch.
D Aussagen 2 und 5 sind falsch.
E Aussagen 1, 3 und 5 sind falsch.

9 Welche Aussage(n) zur Behandlung der Alopezie ist (sind) falsch?

- 1 Östrogene zeigen einen ausgesprochenen protektiven Effekt in der Behandlung der Alopezie.
 - 2 Alkoholische Haarwässer können zu Irritation und Juckreiz auf der Kopfhaut führen.
 - 3 Die Kombination von Kortikoiden und Östrogenen im Haarwasser führt bei der Behandlung der Alopezie kurzfristig zu einem besseren Ergebnis.
 - 4 Melatonin ist in der Wirkung dem Minoxidil deutlich überlegen.
 - 5 Die alleinige, kombinierte Gabe von Eisen, Zink und Biotin führt immer zu einer deutlichen Verbesserung des Haarausfalls.
- A Alle Aussagen sind falsch.
B Keine Aussage ist falsch.
C Nur Aussage 4 ist falsch.
D Nur Aussagen 2 und 4 sind falsch.
E Nur Aussagen 1, 4 und 5 sind falsch.

10 Welche Aussage zur Behandlung der Akne und Seborrhö ist falsch?

- A** Bei jeglicher Form der Akne und Seborrhö sollte ein antiandrogenes Kontrazeptivum verabreicht werden.
- B** Bei ausgedehnten Hautveränderungen sind lokale Maßnahmen in Kombination mit Tetracyklinen eine gute Wahl.
- C** Bei der Behandlung einer ausgeprägten Akne (Akne conglobata) mit systemischem Isotretinoin kann es zu einer initialen Verschlechterung des Krankheitsbildes kommen. Dann sollte ein Kortikoid dazugegeben werden.
- D** Ein Stufenkonzept zur Behandlung von Akne und Seborrhö in unterschiedlicher Ausprägung, beginnend mit lokalen Maßnahmen, antiandrogener, systemischer Therapie und schließlich einer zusätzlichen systemischen Gabe von Isotretinoin, erscheint sinnvoll.
- E** Die topische Anwendung von Retinoiden in der Frühschwangerschaft zeigte bislang keine erhöhte Missbildungsrate.

Antworten

CME Antwortbogen

Bitte kopieren, ausfüllen und an die unten angegebene Adresse senden.

A. Angaben zur Person

Name, Vorname, akad. Titel: _____

Straße, Hausnr.: _____ PLZ/Ort: _____

Ich bin Mitglied der Ärztekammer: _____

Jahr meiner Approbation: _____

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum: _____

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in/für: _____

seit/Jahr der Facharztanerkennung: _____

Spezialisierung innerhalb des Fachgebiets: nein ja, welche? _____

Ich möchte folgende Zusatzbezeichnungen erwerben: _____

Ich habe folgende Zusatzbezeichnungen: _____ seit: _____

Ich bin tätig als:

Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt in folgender Klinik: _____

Niedergelassener Arzt, seit ____ im Ballungsraum im ländlichen Raum

Sonstiges (bitte eintragen): _____

Führen Sie in Ihrer Praxis diagnostische und therapeutische Auftragsleistungen im Bereich des Fortbildungsthemas durch?

nein ja, welche? _____

Bieten Sie in der Diagnostik und Therapie im Bereich des Fortbildungsthemas Besonderheiten in Ihrer Praxis/Klinik an?

nein ja, welche? _____

Machen Sie diese ggf. als Praxisbesonderheiten geltend?

nein ja, welche? _____

Ich bin Abonnent: ja nein, der Fragebogen ist aus/von: Zeitschrift

thieme-connect Kollegen der Klinik Bibliothek Sonstiges

B. Didaktisch-methodische Evaluation

1. Wie viele Patienten diagnostizieren/behandeln Sie im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema pro Jahr? _____

2. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Diagnostik des Fortbildungsthemas: _____

3. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Therapie des Fortbildungsthemas: _____

4. Bezüglich der Diagnostik/Behandlung im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema

fühle ich mich nach Studium des Beitrages in meiner Strategie bestätigt,

hat sich meine Strategie folgendermaßen verändert – bitte benennen:

Ihr Ergebnis

(wird vom Verlag ausgefüllt)

Sie haben ____ von ____ Fragen
richtig beantwortet und somit
 bestanden nicht bestanden.

Stuttgart, _____

(Stempel/Unterschrift)

5. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis wichtige Aspekte des Themas
 - a) außer Acht gelassen? nein ja, welche? _____
 - b) zu knapp abgehandelt? nein ja, welche? _____
 - c) überbewertet? nein ja, welche? _____
6. Etwa wieviel Prozent des Beitrages haben Ihnen
 - a) zur Auffrischung bereits bekannten Wissens gedient:
 < 10% < 25% < 50% ≥ 50%
 - b) zur Erweiterung Ihres Spezialwissens gedient:
 < 10% < 25% < 50% ≥ 50%
7. Die Diagnostik/Therapie im Bereich des Fortbildungsthemas wird
 - von mir begonnen und vom Hausarzt weitergeführt
 - von mir begonnen und bis zur endgültigen Diagnosestellung bzw. Therapieeinstellung durchgeführt
 - Diagnostik, Therapie und Langzeitkontrolle erfolgen durch mich (in Abstimmung mit dem Hausarzt)
 - von mir überwiegend als Auftrags-/Konsiliarleistung erbracht.
8. Für die Diagnostik/Therapie zum Fortbildungsthema ziehe ich regelmäßig andere Fachgruppen hinzu. nein ja, welche? _____
9. Begeben sich für Sie aus wirtschaftlichen Gründen Limitierungen im Einsatz von im Beitrag genannten Diagnose-/Therapieverfahren?
 nein ja, welche? _____
10. Stehen Ihnen aus logistischen Gründen im Beitrag genannte Diagnose-/Therapieverfahren nicht/nur eingeschränkt zur Verfügung?
 nein ja, welche? _____
11. Die Fragen lassen sich:
 - aus dem Studium des Beitrages allein beantworten
 - nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten
12. Ich habe für die Bearbeitung des Refreshers (inkl. Antwortbogen) _____ Minuten benötigt.

<p>1 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E</p> <p>2 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E</p> <p>3 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E</p> <p>4 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E</p> <p>5 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E</p>	<p>6 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E</p> <p>7 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E</p> <p>8 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E</p> <p>9 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E</p> <p>10 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E</p>
--	---

C. Lernerfolgskontrolle

Antworten zum Quiz
(nur eine Antwort pro Frage
ankreuzen)

D. Erklärung

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

Ort/Datum _____

Unterschrift _____

**Nicht-Abonnenten bitte hier
CME-Wertmarke aufkleben bzw.
Abonnenntennummer eintragen**

Bitte senden Sie den vollständig ausgefüllten **Antwortbogen (Punkte A bis D)** und einen an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten **Rückumschlag** an den Georg Thieme Verlag, GebFra-Refresher, Joachim Ortleb, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart. **Einsendeschluss ist der 28. 2. 2005** (Datum des Poststempels). Die Zertifikate werden spätestens 14 Tage nach Erhalt des Antwortbogens versandt. Von telefonischen Anfragen bitten wir abzusehen.

Wie kann ich teilnehmen?

Jede Ärztin und jeder Arzt soll das freiwillige Fortbildungszertifikat erlangen können. Deshalb ist die **Teilnahme am CME-Programm der GebFra-Refresher nicht an ein Abonnement der GebFra geknüpft!** Alle Teilnehmer benötigen für die Teilnahme den CME-Beitrag, das Quiz, den Evaluationsbogen, Briefumschläge und Briefmarken.

Sind Sie GebFra-Abonnent?

Dann benötigen Sie **zusätzlich** Ihre GebFra-Abonnement-Nummer.

Sind Sie nicht Abonnent der GebFra? Dann benötigen Sie **zusätzlich** Thieme-CME-Wertmarken.

Die Thieme-CME-Wertmarken

sind beim Georg Thieme Verlag erhältlich (Unkostenbeitrag für Nicht-Abonnenten: 6er-Pack EUR 63,- inkl. MwSt., 12er-Pack EUR 99,- inkl. MwSt., **Bestellformular** siehe unten). Die CME-Wertmarken sind übertragbar, d. h. Sie können sich auch mit Kollegen einen Wertmarken-Pack teilen.

Einsendung der Unterlagen

Die Einsendung der Unterlagen zur Teilnahme am CME-Programm der GebFra-Refresher ist nur auf dem Postweg möglich. Bitte senden Sie den vollständig (A-D) ausgefüllten Evaluationsbogen mit aufgeklebter CME-Wertmarke oder dem Eintrag Ihrer GebFra-Abonnement-Nummer im Wertmarkenfeld und einen ausreichend frankierten und an Sie selbst adressierten Rückumschlag an: Georg Thieme Verlag
z. Hd. J. Ortleb
Stichwort „GebFra-Refresher“
Postfach 301120
70451 Stuttgart

Der Verlag haftet nicht für auf dem Versandweg verloren gegangene Antwortbogen.

Was ist zertifizierte Fortbildung?

Hinter der Abkürzung CME verbirgt sich „continuing medical education“, also kontinuierliche medizinische Fort- und Weiterbildung. Diese kontinuierliche Fort- und Weiterbildung der Ärzte soll nun dokumentierbar sein. Aus diesem Grund wurde das „freiwillige Fortbildungszertifikat“ etabliert. Im Jahr 1999 hat der Deutsche Ärztetag den Landesärztekammern einen bundesweiten Modellversuch empfohlen. Daraufhin hat die Bundesärztekammer im September 2000 einheitliche Bewertungskriterien für das freiwillige Fortbildungszertifikat herausgegeben. Hauptzielgruppe für das „freiwillige Fortbildungszertifikat“ sind Ärzte mit abgeschlossener Facharztausbildung. Es ist jedoch auch für Ärzte im Praktikum bzw. in der Facharztweiterbildung gedacht.

Was ist eine Fortbildungseinheit? In den einheitlichen Bewertungskriterien der Bundesärztekammer ist festgelegt: „Die Grundeinheit der Fortbildungsaktivitäten ist der Fortbildungspunkt. Dieser entspricht in der Regel einer abgeschlossenen Fortbildungsstunde (45 Minuten).“

Nach den einheitlichen Bewertungskriterien der Bundesärztekammer werden Fortbildungsaktivitäten in vier verschiedene Kategorien eingeteilt, durch welche die Ärzte jeweils eine begrenzte Zahl an Fortbildungspunkten pro Jahr erreichen können. In einem Zeitraum von 3 Jahren sollen die Ärzte insgesamt 150 Fortbildungspunkte sammeln. Die GebFra-Refresher (ab Heft-Nr. 5, Geburtsh Frauenheilk 2001; 61: R69 – R92) gehören zur Kategorie D (strukturierte interaktive Fortbildung). Maximal 30 Fortbildungspunkte können in 3 Jahren auf diesem Wege erreicht werden.

Anerkennung der CME-Beiträge

Die GebFra-Refresher (ab Heft-Nr. 5, Geburtsh Frauenheilk 2001; 61: R69 – R92) wurden von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung für das „freiwillige Fortbildungszertifikat“ anerkannt, das heißt, die Vergabe der Punkte kann direkt durch den Thieme-Verlag erfolgen. Entsprechend einer Absprache der Ärztekammern werden die von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannten Fortbildungsveranstaltungen (in diesem Fall die GebFra-Refresher) auch von den meisten anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt.

Ausschneiden und schicken an: Georg Thieme Verlag,

Kundenservice GebFra, Postfach 301120, 70451 Stuttgart

Tel.: 0711/8931-333, Fax: 0711/8931-133, E-Mail: Kundenservice@thieme.de

Anschrift privat dienstlich

Titel, Name, Vorname: _____

Straße, Hausnr.: _____

PLZ/Ort: _____

Ja, ich bestelle:

Thieme-CME-Wertmarken 6er-Pack, Preis 63,- inkl. MwSt. und Versand, Artikel-Nr. 901916

Thieme-CME-Wertmarken 12er-Pack, Preis 99,- inkl. MwSt. und Versand, Artikel-Nr. 901917

Ort/Datum: _____

Unterschrift/Stempel: _____

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten!

Teilnahmebedingungen der zertifizierten Fortbildung

Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie 3 Fortbildungspunkte im Rahmen des Fortbildungszertifikates der Ärztekammern. Hierfür

- müssen 80% Fragen richtig beantwortet sein.
- müssen die Fragen der Einheiten A bis D des Evaluationsbogens vollständig ausgefüllt sein. Unvollständig ausgefüllte Bögen können nicht berücksichtigt werden!
- muss Ihre Abonnenntenummer im entsprechenden Feld des Antwortbogens angegeben oder eine CME-Wertmarke im dafür vorgesehenen Feld aufgeklebt sein.

CME-Wertmarken

CME-Wertmarken (für Teilnehmer, die die GebFra nicht abonniert haben) können beim Verlag zu folgenden Bedingungen erworben werden: *6er-Pack Thieme-CME-Wertmarken*, Preis 63,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901916; *12er-Pack Thieme-CME-Wertmarken*, Preis 99,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901917. Bitte richten Sie Bestellungen an: Georg Thieme Verlag, Kundenservice, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart.

Datenschutz

Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Testate anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Testate. Die Angaben zur Person dienen nur statistischen Zwecken und werden von den Adressangaben anonymisiert verarbeitet.

Wichtige Hinweise

Die CME-Beiträge der GebFra-Refresher wurden durch die Nordrheinische Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung anerkannt. Die GebFra ist zur Vergabe der Fortbildungspunkte für diese Fortbildungseinheit berechtigt. Diese Fortbildungspunkte der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

Impressum

GebFra-Refresher
Hyperandrogenämie – Teil 2
Therapie

Autoren:

H. Binder²

M. W. Beckmann²

F. Kiese Wetter³

H. M. Schulte¹

M. Ludwig¹

¹ Endokrinologikum Hamburg

² Frauenklinik, Universitäts-
klinikum Erlangen

³ Dermatologische Klinik,
Universitätsklinikum Erlangen

Konzeption und Umsetzung:

Joachim Ortleb

Georg Thieme Verlag

Klinik und Praxis

Zertifizierte Fortbildung

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Broschüre abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf dem Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**

© 2004 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Unsere Homepage: <http://www.thieme.de>

Printed in Germany

Satz: Ziegler + Müller, text form files, Kirchentellinsfurt