

Eine haarige Angelegenheit in Differentialdiagnostik und Therapie

Hirsutismus

Dr. med. Fahim Ebrahimi^a, Dr. med. Alexander Kutz^a, Prof. Dr. med. Mirjam Christ-Crain^a,
Prof. Dr. med. Emanuel Christ^a

^a Endokrinologie, Diabetes, Metabolismus, Universitätsspital Basel, Basel



Hirsutismus, definiert als männlicher Behaarungstyp bei der Frau, stellt bei ihr eine der häufigsten endokrinologischen Störungen dar. Er nimmt grossen Einfluss auf die Lebensqualität und Psyche der betroffenen Patientinnen. Da selten auch eine schwerwiegende Erkrankung zugrunde liegen kann, ist eine ausführliche Abklärung unabdingbar.

Einleitung

Ursächlich liegt dem Hirsutismus bei prämenopausalen Patientinnen meist eine gutartige Pathologie (polyzystisches Ovarsyndrom) zugrunde, allerdings kann er in seltenen Fällen auch das erste Zeichen einer ernsthaften Grunderkrankung sein (Androgen-produzierender Tumor) und bedarf daher einer systematischen Abklärung. Grundsätzlich ist der Hirsutismus das Zeichen einer vermehrten Androgenwirkung und in den meisten Fällen mit einer Hyperandrogenämie assoziiert. Diese wiederum kann bei betroffenen Frauen zu Infertilität führen und mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil assoziiert sein. Aus aktuellen Erhebungen wird ersichtlich, dass die meisten Patientinnen, die über Hirsutismus klagen, nach wie vor häufig mit der ärztlichen Abklärung und dem Therapieerfolg unzufrieden sind. Insofern ist ein fundiertes Verständnis der angezeigten diagnostischen Schritte sowie einer evidenzbasierten und patientenorientierten Therapie unabdingbar.

Fallbeispiele

Fall 1: ein typischer Fall von Hirsutismus

Eine 20-jährige Frau wurde zugewiesen mit Hirsutismus und Zyklusstörungen. Sie beschrieb unvorhersehbare und seltene Menstruationen (fünf oder sechs pro Jahr) seit der Menarche, die mit 11 Jahren eingesetzt habe. Seit dem 14. Lebensjahr habe sie insbesondere an Oberlippe und Kinn vermehrte Gesichtsbehaarung bemerkt. Die Beschwerden seien stärker geworden, nachdem sie während ihrer Berufsausbildung an Gewicht zugenommen hatte. Sie nehme keinerlei Medikamente. Bei der körperlichen Untersuchung zeigte

sich ein Body-Mass-Index (BMI) von 28 kg/m², ein arterieller Blutdruck von 142/88 mm Hg und ein moderater Hirsutismus ohne Virilisierung. Die Haut erschien fettig mit akneiformen Läsionen im Gesicht. Im Zuweisungsschreiben fanden sich folgende Laborwerte, die hausärztlich bestimmt worden sind: Plasma-Glukose 6,5 mmol/l; totales Cholesterin 6,0 mmol/l; «Low-density» Lipoprotein (LDL) 4,5 mmol/l; luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Referenzbereich (Referenz: LH <50 mIU/ml; FSH <35 mIU/ml). Die totale Testosteronkonzentration betrug 3,6 nmol/l (Referenz: 0,3–1,9 nmol/l), das kalkulierte freie Testosteron lag bei 53,1 pmol/l (Referenz 2,1–23,6 pmol/l).

Fall 2: ein etwas atypischer Fall von Hirsutismus

Eine 58-jährige Frau stellte sich vor mit neu aufgetretenem und progredientem Hirsutismus sowie Gewichtszunahme seit ca. 3–4 Monaten. Sie habe anfangs mittels Epilation und Wachs die Haare an Oberlippe und Kinn entfernen können, allerdings habe sich zuletzt vermehrt Behaarung an Oberkörper (Bauch, Brust) und Oberschenkeln entwickelt, was sie sehr beunruhige. Sie sei seit einem Jahr postmenopausal und mit zwölf Jahren sei die Menarche erfolgt. In den letzten Wochen habe sie zudem eine zunehmende muskuläre Schwäche sowie eine neu aufgetretene Akne im Dekolleté-Bereich bemerkt, eine arterielle Hypertonie sei neu diagnostiziert worden. Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich ein BMI von 31 kg/m², ein arterieller Blutdruck von 156/95 mm Hg und ein ausgeprägter Hirsutismus des Stammes (Abb. 1) mit leichter Klitorishypertrophie. Labordiagnostisch fand sich ein erhöhtes totales Testosteron von 6,1 nmol/l (Referenz: 0,3–1,9 nmol/l), ein HbA_{1c} von 6,6% sowie eine leichte Hypokaliämie von 3,1 mmol/l.



Fahim Ebrahimi



Abbildung 1: Abdomineller Hirsutismus bei einer 58-jährigen Patientin (Fall 2): deutliche Vermehrung von Terminalhaaren im periumbilikalen Bereich.

Pathophysiologie

Die relevantesten Androgene bei der Frau sind Testosteron und Androstendion, die zu gleichen Anteilen adrenal und ovariell produziert werden. Darüber hinaus spielen bei der Frau auch die vorwiegend in der Nebennierenrinde produzierten Vorläufer des Testosterons, das Dehydroepiandrosteron (DHEA) und das DHEA-Sulfat (DHEAS), eine Rolle bezüglich androgener Wirkung. Am ganzen Körper finden sich vor allem präpubertär feine, nichtpigmentierte Vellushaare. Unter dem Einfluss von Androgenen können sich Vellushaare in dickere, pigmentierte Terminalhaare umwandeln. Sowohl eine erhöhte Androgenproduktion als auch eine gesteigerte Sensitivität der Haarfollikel gegenüber Androgenen führen zu Hirsutismus. Die lokale Umwandlung von Testosteron zum aktiven Dihydrotestosteron wird bestimmt durch die Aktivität der 5 α -Reduktase-Aktivität in der Haut und erklärt, weshalb Frauen mit identischen Konzentrationen an Testosteron im Serum ganz unterschiedliche Ausprägungen an Hirsutismus haben können.

Klinik

Wichtig für die Beurteilung des Hirsutismus sind eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung. Zu unterscheiden ist der Hirsutismus von der Hypertrichose, die einer generalisierten Zunahme an Terminalhaaren entspricht und im Gegensatz zum Hirsutismus nicht dem männlichen Behaarungsmuster folgt. Zur Quantifizierung des Hirsutismus gehört die Bestimmung des Ferriman-Gallway-Scores (Abb. 2). Ein erhöh-

ter Score liegt dann vor, wenn er oberhalb des 95%-Konfidenzintervalls von Frauen derselben Ethnie liegt. So ist üblicherweise bei Frauen ein Score ≥ 8 Punkten als erhöht anzusehen, während bei Frauen aus dem Mittelmeerraum oder Hispanics ein Score $>9-10$ als erhöht gilt. Der Score hat allerdings auch relevante Limitationen, da er einerseits subjektiv ist und somit eine grosse Variabilität aufweist und andererseits nicht selten einen falsch tiefen Wert ergibt, weil betroffene Frauen bereits mittels kosmetischer Methoden die Haare lokal entfernen. So konnte in einer Querschnittsstudie gezeigt werden, dass über 70% aller Frauen mit einem Score ≥ 3 Punkten bei sich die Problematik eines Hirsutismus sahen und eine regelmässige kosmetische Haarentfernung durchführen liessen [1].

Der Hirsutismus kann schwerwiegende psychosoziale Konsequenzen für die betroffenen Frauen haben, da eine Hyperandrogenämie ein relevanter Faktor für anovulatorische Infertilität sein kann und ein gestörtes Selbstwertgefühl bei Patientinnen hervorruft. So zeigten zahlreiche epidemiologische Studien, dass Frauen mit Hirsutismus signifikant häufiger an psychischen Erkrankungen wie Depression oder Angststörungen leiden [2].

Differentialdiagnostik

Zu Beginn sollten in der Anamnese medikamentöse Ursachen ausgeschlossen werden. Die wichtigsten Vertreter sind Phenytoin, Diazoxid, androgenhaltige Cremes oder Injektionen, androgenhaltige Gele des Partners, Progesteronpräparate oder Estrogenantagonisten (Clomiphen, Tamoxifen).

Die Mehrheit der Hirsutismusfälle ist allerdings durch einen endogenen Androgenexzess zu erklären ($\geq 80\%$) und die Mehrzahl der Frauen mit Hirsutismus (70–80%) hat als zugrunde liegende Ursache ein polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS). Die diagnostischen Kriterien für ein PCOS sind in Tabelle 1 dargestellt. Nichtsdestotrotz sollten relevante Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden (Tab. 2, Abb. 3), da sich diese häufig klinisch nicht von einem PCOS unterscheiden lassen, jedoch einer grundlegend anderen Therapie bedürfen. Im März 2018 wurden neue Leitlinien der «Endocrine Society» zur Evaluation und Therapie des Hirsutismus bei prämenopausalen Frauen publiziert [3]. Gemäss diesen Leitlinien ist eine Messung von Androgenen nicht erforderlich, sofern eine Frau lediglich über unerwünschtes lokales Haarwachstum klagt, bei jedoch normwertigem Hirsutismus-Score und Eumenorrhoe. In diesem Fall ist die Wahrscheinlichkeit sehr gering, eine medizinische Ursache zu finden, die eine therapeutische Konsequenz hätte.

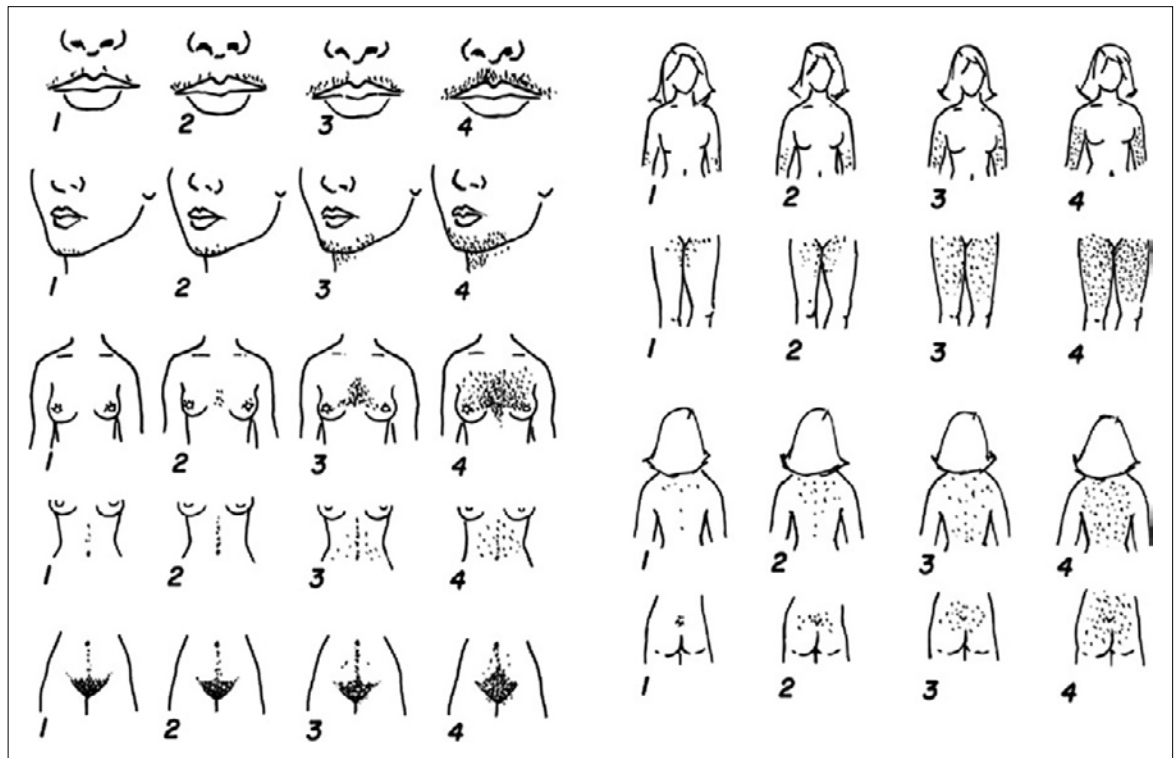


Abbildung 2: Ferriman-Gallwey-Score. Der Ferriman-Gallwey-Score setzt sich zusammen aus 9 Körperregionen, welche die höchste Androgensensitivität aufweisen, mit Einstufung von 0 (keine Haare) bis 4 (sehr ausgeprägt). Die Punktzahlen der einzelnen Körperregionen werden addiert. Je nach Ethnie ist ein unterschiedlicher Gesamt-Score hinweisend für einen Hirsutismus. (Aus: Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol. 1981;140(7):815–30. © 1981, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, <https://www.journals.elsevier.com/american-journal-of-obstetrics-and-gynecology>.)

Allerdings sollte bei jeder Frau im gebärfähigen Alter mit Amenorrhoe stets ein Schwangerschaftstest erfolgen. Bei Frauen mit erhöhtem Hirsutismus-Score und/oder Menstruationsstörungen wird zusätzlich die Bestimmung der totalen Testosteronkonzentration am Morgen, nüchtern, sofern verfügbar präferentiell mithilfe einer massenspektrometrischen Methode (z.B. LC-MS/MS) empfohlen. Das freie Testosteron sollte ebenfalls bestimmt werden, da insbesondere Frauen mit PCOS vor allem einen erhöhten Anteil an freiem Testosteron haben. Dies ist bedingt durch eine Erniedrigung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG), welches das Testosteron bindet, so dass der Anteil des

freien Testosterons in Relation zum totalen Testosteron erhöht ist. Das freie Testosteron sollte allerdings nicht mit den verbreiteten Immunoassay-Methoden gemessen werden, da diese ungenaue Werte ergeben; stattdessen wird empfohlen, den Anteil des freien Testosterons zu errechnen, beispielsweise mit Hilfe der bereits seit 1999 verfügbaren Vermeulen-Formel (<http://www.issam.ch/freetesto.html>). Bei normalen Testosteronwerten und Verdacht auf eine adrenale Überproduktion von Androgenen kann zudem das DHEAS bestimmt werden. Bei <17% aller Patientinnen mit Hirsutismus ist DHEAS erhöht trotz normaler totaler und freier Testosteronwerte.

In der Differentialdiagnose einer Hyperandrogenämie sollte auch an ein «late-onset» adrenogenitales Syndrom (AGS) gedacht werden. Die Prävalenz des «late-onset» AGS bei hyperandrogenen Frauen beträgt ca. 2%. Bei den meisten Patientinnen mit «late-onset» AGS ist die klinische Präsentation sehr ähnlich zu der eines PCOS. Aus diesem Grund ist die labordiagnostische Abklärung eines «late-onset» AGS unabdingbar. Da es am häufigsten durch eine verminderte Aktivität der 21-Hydroxylase in der Steroidbiogenese der Nebennierenrinde bedingt ist, gelingt der Nachweis über erhöhte 17-OH-Progesteron

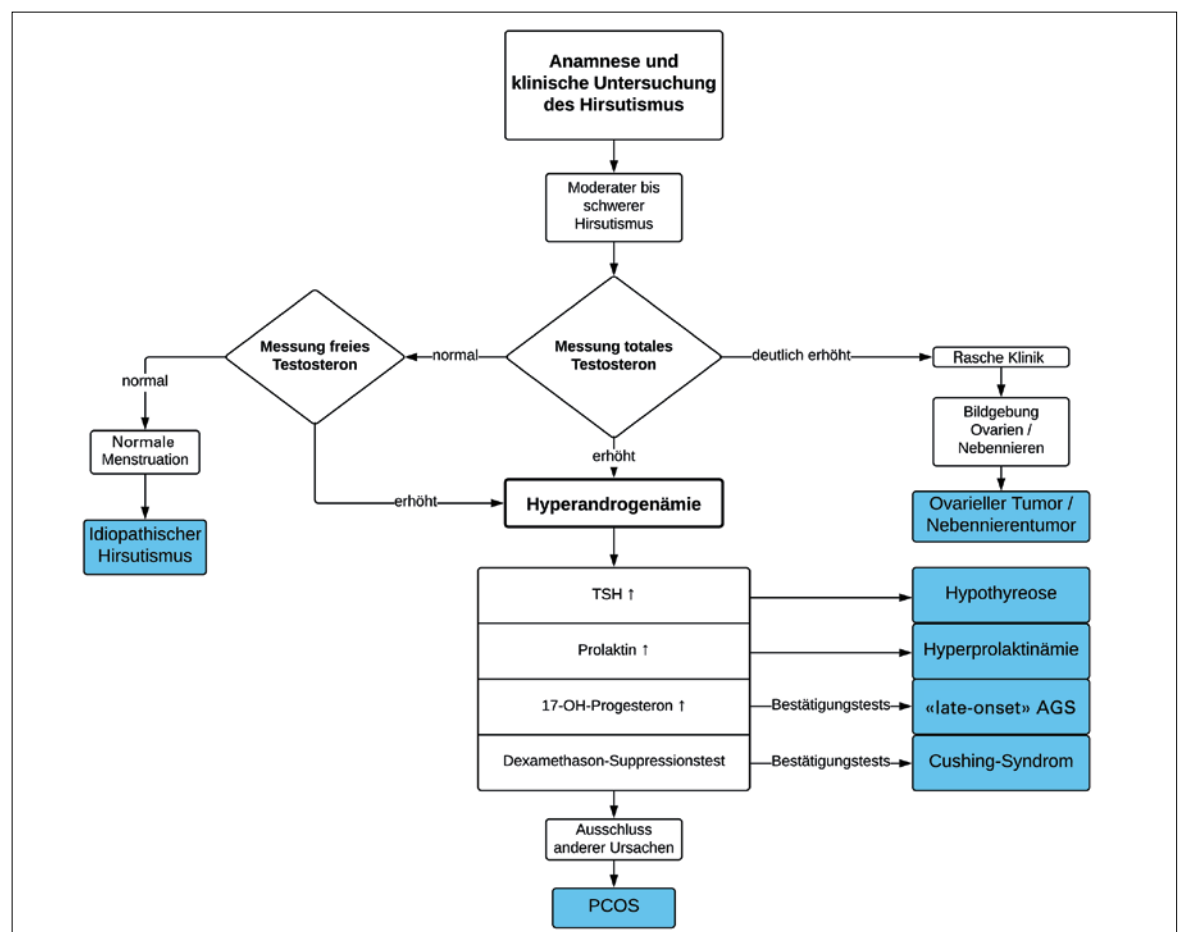
Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für die Diagnose eines Polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS).

National Institutes of Health (NIH)	– Hyperandrogenismus (klinisch, biochemisch oder beides) – Ovulatorische Dysfunktion
	Beides sind notwendige Kriterien zur PCOS-Diagnose. Polyzystische Ovarien sind kein Diagnosekriterium.
Rotterdam-Kriterien	2 von 3 Kriterien müssen erfüllt sein: – Hyperandrogenismus (klinisch, biochemisch oder beides) – Ovulatorische Dysfunktion – Polyzystische Ovarien

Tabelle 2: Wichtige Differentialdiagnosen des Hirsutismus mit oder ohne Zyklusstörungen.

Diagnose	Suggestive klinische Zeichen	Diagnostische Tests
Schwangerschaft	Amenorrhoe als führendes klinisches Zeichen (im Gegensatz zu Oligomenorrhoe).	Serum- oder Urin-hCG.
PCOS	Hyperandrogenismus und ovulatorische Dysfunktion. Metabolisches Syndrom. Beginn häufig früh nach Menarche.	Totales und freies Testosteron, SHBG, LH/FSH-ratio, HbA _{1c} .
«late-onset» AGS	Ähnliches klinisches Bild wie PCOS, ggf. positive Familienanamnese.	Frühmorgendliches 17-OH-Progesteron in Follikelphase oder Messung nach 250 µg-ACTH-Stimulationstest.
Idiopathischer Hirsutismus	Beginn in Pubertät, positive Familienanamnese für Hirsutismus, regelmässiger menstrueller Zyklus, graduelle Progression des Hirsutismus.	Ausschluss aller anderen Diagnosen.
Androgen-sezernierender Tumor	Rascher Beginn der Symptome, Virilisierung inklusive Veränderung der Stimme, androgene Alopezie und Clitoromegalie.	Serum-Testosteron und -DHEAS (deutlich erhöht). Bildgebung (Ultraschall der Ovarien; Magnetresonanztomographie der Nebennieren).
Cushing Syndrom	Viele Symptome des PCOS zeigen eine Überschneidung. Metabolisches Syndrom, Striae rubrae, Plethora, Mondgesicht, Büffelnacken, Schwäche der proximalen Muskulatur, Osteoporose, «easy bruising».	1 mg overnight Dexamethason-Suppressionstest. Alternativ 24-Stunden-Sammelurin für freies Cortisol und/oder Mitternachts-Speichel-Cortisol.
Hyperprolaktinämie	Amenorrhoe, Milchsekretion.	Prolaktin im Serum
Hypothyreose	Trockene Haut, Obstipation, Struma, Zyklusstörungen.	TSH im Serum

PCOS: polyzystisches Ovarialsyndrom; AGS: adrenogenitales Syndrom; hCG: humanes Choriongonadotropin; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin; LH: luteinisierendes Hormon; FSH: follikelstimulierendes Hormon; ACTH: Adrenocorticotropin; DHEAS: Dehydroepiandrosteronsulfat; TSH: thyreoidea-stimulierendes Hormon.

**Abbildung 3:** Abklärungspfad bei einer prämenopausalen Frau mit Hirsutismus (adaptiert gemäss [3]).

AGS: adrenogenitales Syndrom; PCOS: polyzystisches Ovarialsyndrom; TSH: thyreoidea-stimulierendes Hormon.

ron-Werte basal morgens in der Follikelphase respektive an einem beliebigen Tag bei Frauen mit Amenorrhoe oder seltenen Zyklusblutungen. Das 17-OH-Progesteron ist ein Vorläufer der Steroidsynthese und wird durch die 21-Hydroxylase verstoffwechselt. Bei verminderter Aktivität dieses Enzyms ist deshalb die 17-OH-Progesteron-Konzentration deutlich erhöht. Bei Frauen mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit für ein «late-onset» AGS aufgrund einer positiven Familienanamnese oder Zugehörigkeit zu einer Hochrisikoethnie wird die Messung des 17-OH-Progesteron auch empfohlen, sofern totale und freie Testosteronwerte im Serum normwertig sind. Sollte der Wert erhöht sein, so wird eine erneute 17-OH-Progesteron-Messung nach einem Adrenocorticotropin (ACTH)-Stimulationstest zur Bestätigung empfohlen. Ein 17-OH-Progesteron-Wert $>5,15\text{--}6,0\text{ nmol/l}$ weist eine 95% Sensitivität und 90% Spezifität für ein «late-onset» AGS auf. Die definitive Diagnose braucht den Nachweis von Werten $>30\text{--}45\text{ nmol/l}$ entweder basal oder nach ACTH-Stimulationstest. Bei Hirsutismus und klinischem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom ist ein Test auf Hypercortisolismus indiziert. Hierfür kann primär ein Dexamethason-Suppressionstest durchgeführt werden, wobei die gleichzeitige Einnahme eines oralen Kontrazeptivums zu falsch positiven Befunden führen kann. Alternativ kann eine Messung von freiem Cortisol zu Mitternacht im Speichel erfolgen, die ebenfalls eine sehr hohe Sensitivität aufweist. Zu den weiteren Abklärungen zählten eine Messung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) zum Ausschluss einer Dysthyreose sowie von Prolaktin zum Ausschluss einer Hyperprolaktinämie, wobei beides seltene Ursachen eines Hirsutismus darstellen.

Bei normalen Androgenwerten ist die Diagnose eines idiopathischen Hirsutismus (oder erhöhter 5α -Reduktase-Aktivität) wahrscheinlich. Insbesondere das Vorhandensein einer Eumenorrhoe (siehe oben) spricht für einen idiopathischen Hirsutismus, der bei 5–20% aller Frauen mit Hirsutismus vorliegt, da klinisch keine Hyperandrogenämie mit Beeinträchtigung der Ovulation anzunehmen ist. Observationelle Daten zeigen, dass bei eumenorrhoeischen Frauen mit einem milden Hirsutismus (Ferriman-Gallwey-Score 8–15) in ca. 50% der Fälle ein idiopathischer Hirsutismus vorliegt [4].

Bei deutlich erhöhten Werten für totales Testosteron ($>5\text{ nmol/l}$) oder DHEAS ($>700\text{ }\mu\text{g/dl}$) beziehungsweise insbesondere bei rasch progredienter Symptomatik oder bereits vorhandenen Virilisierungszeichen sollte immer an einen ovariellen oder adrenalen Tumor gedacht werden und ein solcher mittels Bildgebung (Sonographie, Magnetresonanztomographie) ausgeschlossen werden. Bei den differentialdiagnostischen Überlegun-

gen ist das Alter der Patientin ebenfalls ein relevanter Parameter. Während bei prämenopausalen Frauen das PCOS und der idiopathische Hirsutismus bei Weitem am häufigsten sind, muss vor allem in der Postmenopause an Tumoren oder eine Hyperthecosis ovarii gedacht werden.

Polyzystisches Ovarialsyndrom

Das PCOS ist die häufigste Ursache von Hirsutismus, Zyklusstörungen und Infertilität bei der prämenopausalen Frau. Es wird häufig als eine Kombination von reproduktiver mit metabolischen Dysregulationen angesehen. Etwa 80–90% aller Frauen mit Zyklusstörungen leiden an einem PCOS. Hierbei klagen die Frauen vor allem über Oligomenorrhoe (<9 Zyklusblutungen pro Jahr) oder sekundäre Amenorrhoe (keine Zyklusblutung >3 Monate), wobei die Beschwerden häufig bereits nach der Menarche auftreten. Unter den Frauen mit PCOS sind 50–80% übergewichtig. Eine gestörte Glukosetoleranz findet sich bei etwa einem Drittel aller Patientinnen. Man geht davon aus, dass das PCOS mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, das sich allerdings nach der Menopause wieder normalisiert.

Fehlende Klarheit bezüglich diagnostischer Kriterien, Ätiologie und optimaler Therapien führt zu Frustrationen bei Patientinnen und der behandelnden Ärzteschaft. Es existieren diverse diagnostische Kriterien (Tab. 1), woraus sehr heterogene klinische Phänotypen resultieren und die Diagnose häufig erschwert ist, sodass Schätzungen zufolge PCOS in vielen Fällen nicht diagnostiziert wird. Auch wenn der Name es fälschlicherweise nahelegt, ist das Vorhandensein von polyzystischen Ovarien für die Diagnosestellung eines PCOS nicht erforderlich; ebenso beweist das Vorhandensein polyzystischer Ovarien nicht die Diagnose. Gerade hierbei ist zu beachten, dass jede Hyperandrogenämie PCO-ähnliche Veränderungen an den Ovarien herbeiführen kann («sekundäres PCOS»), so dass gerade das sonographische Kriterium den geringsten Stellenwert in der Diagnose hat.

Die Symptomatik des PCOS endet mit dem Eintritt in die Menopause, da dann ein primärer Hypogonadismus respektive eine Erschöpfung der Ovarien eintritt und die Hormonproduktion der Ovarien deutlich abnimmt. Derzeit verfügbare Therapien sind nicht in der Lage die zugrunde liegende hormonelle Störung vollkommen zu normalisieren, nichtsdestotrotz hat eine Gewichtsreduktion von 5–10% bei übergewichtigen Frauen mit PCOS eine Reduktion kardiometaboler Risikofaktoren, eine Reduktion von Androgenkonzentrationen sowie eine verbesserte Zyklusfunktion und Fertilität gezeigt.

«Late-onset» adrenogenitales Syndrom

Das AGS ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der am häufigsten eine Mutation im Gen für die 21-Hydroxylase verantwortlich ist. Bei Homozygoten respektive bei Compound-Heterozygotie resultiert ein klinischer Phänotyp, während Träger einer Mutation in nur einem Allel gesund sind. Während es bei deutlicher Einschränkung der Enzymaktivität zum klassischen AGS mit Manifestation bei Geburt kommt, ist beim «late-onset» AGS die Enzymaktivität weniger eingeschränkt, so dass die Symptome erst in der Adoleszenz auftreten. Die weltweite Prävalenz des «late-onset» AGS liegt gemäss einer Metaanalyse bei ca. 4,2%, allerdings gibt es erhebliche geographische Unterschiede [6]. So liegt die Prävalenz eines «late-onset» AGS bei hyperandrogenen Kaukasierinnen bei ca. 2%, im Mittleren Osten jedoch bei 5–10%.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass bei Patientinnen mit «late-onset» AGS die Testosteronwerte erhöht sind; da die Werte allerdings einer starken Schwankung unterliegen, erfolgt die Diagnose mittels Bestimmung des 17-OH-Progesterons. Hierbei sind die laborchemischen Grenzwerte relevant, da kürzlich gezeigt werden konnte, dass mit zu niedrig angesetzten Grenzwerten eine relativ hohe Rate an falsch-positiven Befunden resultiert [5]. Bei deutlich erhöhten 17-OH-Progesteron-Werten sollte aus diesem Grund eine weiterführende Diagnostik mittels genetischer Analyse im CYP21A2-Gen erfolgen. Ein Urin-Steroidprofil kann in manchen Fällen zur Differentialdiagnostik anderer adrenaler Steroidbiosynthesedefekte hilfreich sein (z.B. 11 β -Hydroxylase-Mangel, Cortison-Reduktase-Mangel etc.). Sollte die Diagnose eines «late-onset» AGS gestellt werden, so ist bei Patientinnen in gebärfähigen Alter respektive mit Kinderwunsch eine genetische Beratung essentiell, da die Heterozygotenfrequenz mit 1:60 in der Gesellschaft relativ hoch ist (je nach Ethnie sogar höher) und somit relevante Konsequenzen für Schwangerschaft und Postpartal-Periode resultieren können.

Therapie

Das Ziel der medikamentösen Therapie ist die Reduktion der ovariellen und/oder adrenalen Androgenproduktion beziehungsweise eine Suppression der Androgenwirkung am Haarfollikel. Grundsätzlich orientiert sich die Therapie des Hirsutismus nach der Ätiologie, allerdings sind ebenso lokal-kosmetische Therapien universell, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, anwendbar. Bei systemischer Pharmakotherapie tritt eine sichtbare Wirkung meist erst nach einem Zeit-

raum von sechs Monaten ein, so dass viele Patientinnen zusätzlich mechanische Haarentfernungsmethoden wünschen. Die verschiedenen Therapiemodalitäten und der Zeitraum der zu erwartenden Wirkung sollten bei der Einleitung einer Therapie mit der Patientin diskutiert werden.

Ziel der medikamentösen Therapie ist die Reduktion der ovariellen und/oder adrenalen Androgenproduktion bzw. eine Suppression der Androgenwirkung am Haarfollikel.

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse, die alle verfügbaren pharmakologischen Therapiemöglichkeiten des Hirsutismus analysierte, zeigte, dass in den meisten Fällen der Einsatz von kombinierten oralen Kontrazeptiva als First-Line-Therapie sinnvoll ist und durchschnittlich eine Reduktion in Hirsutismus-Scores von -7,2 (95% CI [-11,96 bis -2,52]) Punkten erzielt werden kann [7]. Die Leitlinien machen allerdings keine Empfehlung, welches kombinierte orale Kontrazeptivum präferentiell eingesetzt werden sollte [3]. Die Östrogenkomponente bedingt eine Suppression der Gonadotropinsekretion und dadurch eine Reduktion der ovariellen Androgenproduktion. Zudem führt der Estradiolanteil zu einer erhöhten hepatischen Produktion von SHBG, was zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit freien Testosterons führt, da mehr Bindungskapazitäten geschaffen werden. Beim Gestagenanteil ist zu beachten, dass manche Gestagene eine intrinsische androgene Wirkung aufweisen können, so dass insbesondere ein Gestagen ohne respektive geringerer Androgenwirkung verschrieben werden sollte (z.B. Desogestrel oder Norgestimat). In jedem Falle sollte vor Verabreichung eines oralen Kontrazeptivums besonders bei Patientinnen mit Adipositas, Alter >39 Jahren und/oder Nikotinkonsum das Risiko einer Thromboembolie evaluiert werden. Die aktuellen Leitlinien empfehlen in Fällen erhöhten Thromboembolierisikos den Einsatz einer möglichst geringen Ethinylestradioldosis (üblicherweise 20 μ g) sowie die Auswahl eines Progestins mit niedrigem Risikoprofil. Eine Kombination mit dem antiandrogen wirksamen Cyproteronacetat (z.B. 10 mg pro Tag) hat ebenfalls eine signifikante Verbesserung zeigen können, gewisse Patientinnen klagen aber bei dieser Therapie über Libidoverlust und Körpergewichtszunahme, insbesondere bei höherer Dosierung. Bei Kontraindikation zu einem kombinierten oralen Kontrazeptivum stellt die Kombination aus einer Hormonspirale und einem Antiandrogen (Spironolacton oder Cyproteronacetat) eine weitere Therapieoption dar. Zu den lokalen beziehungsweise kosmetischen Therapiemöglichkeiten zählen neben Rasieren, Wachsen und Enthaarungscremes (Eflornithin-haltige

Cremes) die Lasertherapie sowie die Elektrolyse. Bei schweren Formen kann eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse für die Vergütung lokaler Therapiemassnahmen gestellt werden. Im Verlauf erlaubt die Frage nach der Frequenz und Dauer der täglichen kosmetischen Haarentfernung, das klinische Ansprechen der Therapie zu beurteilen.

Bei Frauen mit PCOS besteht häufig auch ein metabolisches Syndrom mit Hyperinsulinämie, so dass eine Lifestyle-Modifikation mit Gewichtsreduktion bereits zu einer Reduktion der Hyperandrogenämie und des Hirsutismus führt.

Weitere medikamentöse Alternativen sind Metformin, Spironolacton, das sowohl als Antiandrogen als auch als Aldosteronantagonist wirkt, sowie Finasterid, das als 5 α -Reduktase-Inhibitor die Umwandlung des Testosterons in die aktive Form Dihydrotestosteron in den Haarfollikeln verhindert. Bei den beiden letztgenannten Therapieoptionen ist allerdings eine verlässliche Kontrazeption unerlässlich.

Beim klassischen AGS sind Glukokortikoide die Therapie der Wahl, um die überschüssige Aktivierung der Nebennierenrinde durch ACTH zu reduzieren, wodurch die gesteigerte Androgenproduktion aufgrund des 21-Hydroxylase-Defekts verringert wird. Bei Frauen mit «late-onset» AGS sind Glukokortikoide geeignet, eine Ovulationsinduktion zu erzielen, jedoch ist deren Rolle in der Therapie des Hirsutismus bisher weniger klar. Daher wird bei Patientinnen mit nicht-klassischem AGS ebenso wie bei PCOS-Patientinnen primär der Einsatz einer oralen Kontrazeption empfohlen, gegebenenfalls in Kombination mit einem Antiandrogen.

Auflösung Fall 1:

Die Patientin zeigt Zeichen des Hyperandrogenismus mit Oligomenorrhoe, die beide relativ früh nach der Menarche eingesetzt haben. Mit ansteigendem Körpergewicht haben die Symptome des Hirsutismus zugenommen, was auf einen Zusammenhang mit Insulinresistenz hinweisend ist. Ein nicht-klassisches AGS, eine Hyperprolaktinämie und eine Hypothyreose sollten ausgeschlossen werden. Zudem sollte eine Untersuchung auf metabolische Veränderungen (Lipidprofil, HbA_{1c}) erfolgen. Nach Ausschluss der oben genannten Differentialdiagnosen kann gemäss den Rotterdam- oder NIH-Kriterien (Tab. 1) ohne eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung der Ovarien bereits ein PCOS diagnostiziert werden (Hyperandrogenismus und Oligomenorrhoe sind nachgewiesen). Da der Hirsutismus und die Zyklusunregelmässigkeiten die Hauptbeschwerden der Patientin darstellen, sollten

bei übergewichtiger Patientin zunächst Lifestyle-Massnahmen mit Ernährungsberatung und vermehrter körperlicher Aktivität vorgeschlagen werden, um nachhaltig eine Gewichtsreduktion zu erzielen. Zur Unterstützung dieser Massnahmen kann eine Therapie mit Metformin begonnen werden, was die Insulinresistenz reduziert und hierdurch auch zu einer Reduktion der Hyperandrogenämie führen kann. Bei fehlendem Kinderwunsch und bei Fehlen von Kontraindikationen kann zudem eine Therapie mit oralen Kontrazeptiva begonnen werden, wodurch das SHBG signifikant ansteigen wird und der Anteil des freien Testosterons sinkt. Zudem werden die Gonadotropine supprimiert, was zu einer reduzierten ovariellen Androgenproduktion führt. Ausserdem treten berechenbare Entzugsblutungen auf, was eine endometriale Hyperplasie verhindert. Sofern Kontraindikationen für orale Kontrazeptiva vorliegen, können mechanische Haarentfernungsmethoden versucht werden sowie eine antiandrogene Therapie, zum Beispiel Cyproteronacetat, wobei aufgrund der teratogenen Potenz eine suffiziente Kontrazeption (z.B. «Progestin-only»-Pille, Spirale) gewährleistet sein muss. Besteht ein Kinderwunsch, so kann die Patientin dahingehend beraten werden, dass die meisten Patientinnen mit PCOS eine spontane Schwangerschaft erzielen, allerdings kann eine unterstützende Fertilitätstherapie mit Clomiphen und Metformin notwendig werden.

Auflösung Fall 2:

Vor dem Hintergrund der Gewichtszunahme, der neu aufgetretenen arteriellen Hypertonie, des neu diagnostizierten Diabetes mellitus sowie schwerem Hirsutismus ist davon auszugehen, dass eine unkontrollierte Steroidhormonbiosynthese vorliegt mit Produktion von sowohl androgen wirkenden wie auch glukokortikoid (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Gewichtszunahme) und mineralokortikoid wirkenden Steroidhormonen (arterielle Hypertonie, Hypokaliämie). Dies konnte in einem Steroidprofil mittels LC-MS/MS bestätigt werden. Aufgrund der raschen Klinik und auch der deutlichen Erhöhung von Testosteron bestand der Verdacht auf eine maligne Neoplasie entweder der Ovarien oder der Nebennieren, so dass bildgebende Verfahren durchgeführt wurden. Eine endovaginale Sonographie konnte keine Veränderungen der Ovarien nachweisen. Allerdings zeigten eine MRT und auch eine FDG-PET-Computertomographie eine Raumforderung der linken Nebenniere mit ausgeprägtem Hypermetabolismus (Abb. 4). Es erfolgte eine offene Laparotomie mit kompletter Entfernung der

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Emanuel Christ
Endokrinologie, Diabetes
und Metabolismus
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
Emanuel.Christ[at]usb.ch



Abbildung 4: Ganzkörper-FDG-PET-Computertomographie (Fall 2): Im Bereich der linken Nebenniere zeigt sich eine grosse hypermetabole Raumforderung, die als dringend malignitätsverdächtig einzustufen ist. Es besteht der Verdacht auf ein Nebennierenkarzinom.

Raumforderung. In der histopathologischen Untersuchung konnte ein Nebennierenkarzinom bestätigt werden. Nach Exzision und adjuvanter Therapie kam es zu einer Normalisierung von Blutdruck, Blutzuckerwerten und langsamer, aber stetiger Verbesserung der Hirsutismussymptomatik.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: Toward a populational definition of hirsutism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(4):1345–50.
- 2 Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(1):145–52.
- 3 Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(4):1233–57.
- 4 Reingold SB, Rosenfield RL. The relationship of mild hirsutism or acne in women to androgens. *Archives of dermatology*. 1987;123(2):209–12.
- 5 Ambroziak U, Kępczyńska-Nyk A, Kuryłowicz A, Małunowicz EM, Wójcicka A, Miśkiewicz P, et al. The diagnosis of nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, based on serum basal or post-ACTH stimulation 17-hydroxyprogesterone, can lead to false-positive diagnosis. *Clinical endocrinology*. 2016;84(1):23–9.
- 6 Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Human reproduction update*. 2017;23(5):580–99.
- 7 Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, Wang Z, Erwin PJ, Asi N, et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(4):1258–64.

Das Wichtigste für die Praxis

- Der Hirsutismus ist nicht nur eine psychische Belastung für betroffene Frauen, sondern oft das Symptom einer zugrunde liegenden endokrinologischen Pathologie.
- Der Hirsutismus bedarf stets einer ausführlichen Abklärung, da er potentiell Symptom einer schwerwiegenden Erkrankung darstellen kann (adrenale oder ovarielle Tumoren).
- Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) und idiopathischer Hirsutismus sind verantwortlich für mehr als 90% aller Fälle von Hirsutismus.
- Bei fehlendem Kinderwunsch wird zumeist der Einsatz von oralen Kontrazeptiva als Initialtherapie empfohlen. Bei unzureichender Wirksamkeit kann eine Kombination mit einem antiandrogen wirkenden Medikament evaluiert werden.
- Bei antiandrogener Therapie ist aufgrund einer potentiellen Teratogenität eine suffiziente Kontrazeption unabdingbar.