
Subject: neue studie zu alfatradiol
Posted by [maverick](#) on Sat, 14 Jan 2006 08:27:09 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Kopiert von www.hairlosshelp.com.

In the newest issue of Aktuelle Dermatologie (December 2005), not indexed by PubMed, you find the following open, multicenter study on Ell-Cranell Alpha. Narayanan and Jäckel are from Galderma.

Wozel, G.; Narayanan, S.; Jäckel, A.; Lutz, G. A.

Alfatradiol (0,025 %) - Eine wirksame und sichere Therapieoption zur Behandlung der androgenetischen Alopezie bei Frauen und Männern (Alfatradiol (0.025 %) - an Effective and Safe Therapy for the Treatment of Androgenetic Alopecia in Women and Men).
Akt Dermatol 2005; 31: 553-560 DOI: 10.1055/s-2005-870188

Abstract

Androgenetic alopecia (AGA), also referred to as male pattern baldness, is the most common cause of hair loss in both sexes in adulthood. An option for topical treatment that selectively targets the metabolic pathways involved in the balding process is alfatradiol, an estrasterid without hormonal activity. In a drug monitoring study, efficacy and safety of alfatradiol (0.025 %) was assessed in 233 patients with AGA (192 women, aged 14-76 years, and 41 men, aged 17-56 years). After 7.5 months of treatment, trichograms of 112 patients (92 women, 20 men) were evaluated. Under treatment with alfatradiol the proportion of frontal anagen hair increased statistically significantly, in women from 69% to 77% (means) and in men from 56% to 65%. The proportion of telogen hair decreased accordingly. In 12% of women and 21% of men a further decline in the number of anagen hair was observed. Merely three patients (1,3 %) reported mild local adverse reactions. In conclusion, Alfatradiol appears to be effective and safe in the topical treatment of AGA in both men and women.

From the full study here are a couple of paragraphs:

(...)

Die Androgensynthese, bestehend aus einer Reihe von biochemischen katalytischen Reaktionen, beginnt mit der Umwandlung von Cholesterin in "17-Ketosteroide", eine Gruppe von relativ schwachen Androgenen. Zu dieser Gruppe gehört zum Beispiel das Dehydroepiandrosteron (DHEA), welches eine geringe Affinität zum Androgenrezeptor aufweist [19-23]. Diese schwachen Androgene werden wiederum durch weitere Enzymsysteme, wie zum Beispiel 3b-Hydroxysteroiddehydrogenase (3beta-HSD), in stärker wirksame Androgene wie das Testosteron umgewandelt [19-23]. Das Testosteron wird schließlich durch das Enzym 5a-Reduktase zu dem potenteren Androgen DHT metabolisiert [24-27]. DHT weist, verglichen mit Testosteron, eine annähernd 5-mal höhere Affinität zum Androgenrezeptor auf [28]. Testosteron und DHT werden entweder durch eine enzymatische Umwandlung in schwache Androgene umgewandelt oder durch die Aromatase zu 17b-Estradiol metabolisiert [19-23, 25, 26]. Die Androgene entfalten ihre zelluläre Wirkung erst durch Bindung an einen intrazellulären Androgenrezeptor. Untersuchungen zeigten, dass der Androgenrezeptorspiegel, welcher

entscheidend für die zellulären Effekte der Androgene ist, im frontalen Kopfbereich des Mannes um das 1,5fache höher ist als im okzipitalen Bereich [29, 30]. Auch wurden erhöhte 5 α -Reduktase Aktivitäten und somit erhöhte DHT-Konzentrationen im frontalen Kopfbereich der betroffenen Männer beobachtet im Vergleich zum okzipitalen Bereich [31].

Im Vergleich zu Männern findet man bei betroffenen Frauen niedrigere Androgenrezeptorspiegel, niedrigere Spiegel der 5 α -Reduktase und höhere Spiegel der Aromatase in der Kopfhaut [31, 32]. Die Einnahme von Aromatasehemmern bei Frauen führt zur Progression einer androgenetischen Alopezie [31, 32]. Von dem für die AGA entscheidend wichtigen Enzym 5 α -Reduktase sind zwei Isoformen bekannt [33, 34], die sowohl bei Männern als auch Frauen in unterschiedlichen Mengen im Haarfollikel nachgewiesen werden konnten [19, 28-31]. Der pharmakologische Wirkstoff Alfatradiol ist ein synthetisches Stereoisomer zum physiologischen weiblichen Sexualhormon 17 β -Estradiol. Nach INN (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances) Nomenklatur wird der chemische Name des Moleküls "Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol" (17 α -Estradiol) als Alfatradiol bezeichnet. Im Gegensatz zu 17 β -Estradiol geht Alfatradiol keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit dem Estrogenrezeptor ein [35, 36], das heißt, das Pharmakon besitzt in therapeutischen Dosen keine Hormonwirkung. Zur besseren Abgrenzung gegen das hormonell wirksame 17 β -Estradiol sollte durchgehend der Name Alfatradiol verwendet werden. Das Ziel der topischen Therapie mit Alfatradiol ist es, gezielt in das biochemische Geschehen an der Haarwurzel einzugreifen. Es wird vermutet, dass Alfatradiol beide Isoformen der 5 α -Reduktase hemmt [37] und so durch eine Verminderung der Synthese kausal in den Pathomechanismus der AGA eingreift. Verschiedenste Untersuchungen zeigten eine Beteiligung des Typs 2 der 5 α -Reduktase in der Pathogenese der AGA auf. Dazu kamen dann die Erkenntnisse, dass 5 α -Reduktase Typ 2 in den Haarfollikeln der Kopfhaut, Bartregion und der Prostata prädominiert [38]. In experimentellen Untersuchungen konnte die Hemmwirkung von Alfatradiol auf die 5 α -Reduktase nachgewiesen werden [37]. Darüber hinaus haben plazebokontrollierte klinische Studien erwiesen, dass topisches Alfatradiol bei Männern und Frauen mit AGA den Kopfhaarstatus deutlich verbessert und keine systemischen unerwünschten Effekte hervorruft [39, 40]. In der vorliegenden offenen multizentrischen Studie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Wirkstoffes unter klinischen Alltagsbedingungen überprüft. Wesentliche Kriterien waren hierbei die Ergebnisse aus Trichogramm-Untersuchungen und das subjektive Urteil der Patienten. Ergänzend wurde der Leidensdruck und das Ausmaß der wahrgenommenen Alopezie über den Zeitraum der Behandlungsperiode vermerkt.

(...)

Diskussion

Die hier berichtete offene multizentrische Studie mit topischem Alfatradiol erstreckte sich über rund 18 Monate und schloss insgesamt 233 Patienten mit AGA in unterschiedlich starker Ausprägung ein. Frauen waren etwa 4-5 mal häufiger vertreten als Männer, waren im Durchschnitt 13 Jahre älter und hatten unter dem Problem der Haarlichtung über einen längeren Zeitraum gelitten als die männlichen Teilnehmer. Im Trichogramm der frontal epilierten Haare wiesen die weiblichen Patienten im Mittel weniger Telogenhaare auf als die männlichen Patienten. Frauen empfanden im Vergleich zu den männlichen Patienten häufiger einen hohen Leidensdruck und bewerteten das Ausmaß ihrer Alopezie häufiger als schwer.

Zur zweiten Visite nach durchschnittlich 3,6 Monaten waren insgesamt 186 Patienten auswertbar, nach rund 7,5 Monaten waren es noch 129 Patienten. Diese Abnahme der Teilnehmerzahl bewegt sich im Rahmen dessen, was bei einer Langzeitbeobachtung zu erwarten ist. Nach der Eingangsvisite waren nur 14% der Patienten nicht mehr erschienen. Von den verbliebenen 200 Fällen konnten für 187 Patienten (80% des Gesamtkollektivs) Verlaufstrichogramme angefertigt werden, entweder zur Zwischenvisite (155 Fälle) oder zur Abschlussvisite (112 Fälle).

Die Vermutung, dass vor allem Patienten ohne ausreichenden Therapieerfolg die Beobachtung nach der zweiten Visite verlassen haben, lässt sich nicht bestätigen. Ein solcher Trend war lediglich für die männlichen Teilnehmer erkennbar. In der Gruppe der männlichen Patienten, für die auch zur dritten Visite ein Trichogramm erstellt worden war, befanden sich mehr "Therapieerfolge" als in der übrigen Gruppe, für die die zweite Visite zugleich die letzte war. Im größeren Patientenkollektiv der weiblichen Teilnehmer war ein solcher Trend jedoch nicht erkennbar, im Mittel war zur zweiten Visite der Haarstatus bei den Abbrechern besser als bei denen, die noch zur dritten Visite erschienen waren (Tab. 3).

Insgesamt gab es zwischen denjenigen Patienten, die Trichogramme zu allen drei Visiten aufwiesen, und dem Gesamtkollektiv im Hinblick auf die Trichogrammbefunde aus der Eingangsuntersuchung keine wesentlichen Unterschiede. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass das Beobachtungsergebnis hinsichtlich der trichologischen Parameter vom Ausscheiden von Patienten nach der ersten beziehungsweise zweiten Visite insgesamt nicht wesentlich beeinflusst worden ist, auch wenn es für die vergleichsweise kleine Gruppe der männlichen Patienten einen solchen Einfluss gab.

Bei der Haarwurzeluntersuchung (Trichogramm) handelt es sich um eine standardisierte und validierte Methode, mit der in einem Patientenkollektiv Behandlungsunterschiede oder der zeitliche Verlauf der Alopezie beurteilt werden können [10, 43, 44]. Da bei der AGA die Rate der Anagenhaare erniedrigt und die der Telogenhaare erhöht ist, sollte eine erfolgreiche Therapie mit einer Zunahme des Anagenhaaranteils einhergehen, bei gleichzeitiger Verminderung der telogenen Haare. Weiterhin ist auch die Erhaltung des Status quo in der Therapie der AGA als Therapieerfolg definiert. Kritisch ist bei diesem Untersuchungsverfahren die Einhaltung der Standardbedingungen, die auch die Mitarbeit des Patienten erfordert. Insbesondere dürfen im Zeitraum von 5 Tagen vor der Epilation die Haare nicht gewaschen oder gebürstet werden, weil sonst ein Haarausfall maskiert werden könnte. Ein wichtiges Kriterium bei der Auswahl der Zentren und Praxen war daher der Nachweis einer entsprechend großen Erfahrung mit Haarwurzeluntersuchungen. Des Weiteren können physiologische jahreszeitliche Schwankungen der Anagenrate die Bewertung erschweren [45]. Für die vorliegende Beobachtung, die sich insgesamt über 18 Monate erstreckte, dürften sie aber nicht von großer Bedeutung gewesen sein.

Die Zunahme der Anagenrate verlief praktisch spiegelbildlich zur Abnahme der Telogenrate. Inwieweit mit einer Normalisierung der Haarraten im Trichogramm auch eine Normalisierung des Haarzyklus einhergeht, ist nicht sicher zu beantworten. Da die Zählung von anagenen und telogenen Haaren nicht unabhängig voneinander erfolgt, könnte eine Zunahme der Anagenhaare theoretisch auch aus einer verkürzten Telogenphase resultieren [31]. Hinweise auf einen insgesamt beschleunigten Haarzyklus als Resultat einer Absenkung des DHT-Spiegels

an der Haarpapille wurden bislang aber nicht gefunden [35, 46].

Bei haargesunden Personen erhält man bei zeitlich aufeinanderfolgenden Trichogrammuntersuchungen in etwa gleichverteilt niedrigere oder höhere Anagenhaarraten [10]. Eine signifikante Verschiebung in die eine oder andere Richtung kann als Beleg für eine relevante Veränderung des Haarstatus im untersuchten Kollektiv gewertet werden.

Unter der topischen Behandlung mit Alfatradiol waren bei den Nachfolgeuntersuchungen zur zweiten beziehungsweise dritten Visite in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (86%) unveränderte (2,1%) oder höhere (84,0 %) Anagenhaarraten festgestellt worden als zu Beginn der Therapie. Ohne aktive Behandlung ist in einem Patientenkollektiv mit AGA im günstigsten Fall in rund 50% der Fälle eine Zunahme der Anagenhaarrate zu erwarten, wie in plazebokontrollierten Studien gezeigt werden konnte [39, 40]. Die zyklische Natur der AGA hat zur Folge, dass in einer zeitlich begrenzten Beobachtung stets ein bestimmter Anteil der Patienten auch ohne wirksame Behandlung eine Stabilisierung oder positive Veränderung des Haarstatus erfährt. Dieser Anteil ist in der Erfolgsbilanz von 86% (Anagenhaaranteil unverändert oder höher) der klinischen Untersuchung enthalten. Dennoch bleibt festzuhalten, dass für Betroffene die Chance, dass der Anteil der anagenen Haare unter der topischen Behandlung mit Alfatradiol zumindest nicht weiter abnimmt, bei wenigstens 80% liegt.

Diese Definition eines klinischen Therapieerfolgs bei der AGA (Erhalt des Status quo, also keine weitere Abnahme des Anagenhaaranteils beziehungsweise keine Zunahme des Telogenhaaranteils) wird von den Patienten offensichtlich nicht im gleichen Maße als therapeutischer Erfolg gesehen wie vom behandelnden Arzt. Für viele Patienten wird nur eine fühlbar und sichtbar erhöhte Haardichte als Therapieerfolg gewertet. Insbesondere die männlichen Patienten neigten dazu, den Therapieerfolg geringer zu bewerten, als es die trichologischen Parameter nahelegten. Gleichwohl war für jeden zweiten männlichen Patienten der Therapieerfolg zumindest erkennbar. Bei den weiblichen Patienten war die Übereinstimmung von subjektivem Urteil und objektivem trichologischen Befund größer, vier von fünf Frauen betrachteten die topische Therapie als erfolgreich, wobei für jede dritte der Erfolg "gut" oder "sehr gut" war.

Es liegt nahe, dass sich Männer und Frauen hinsichtlich der psychischen Auswirkungen der AGA unterscheiden [47]. Die Erfahrung zeigt, dass selbst leichtere Formen der AGA mit erheblichen psychosozialen Problemen verbunden sein können [11,47]. Patienten, die wegen dieser Form der Haarlichtung den Dermatologen aufsuchen, empfinden das Ausmaß ihres Haarausfalls häufig als schwer und verspüren einen entsprechend hohen Leidensdruck, auch wenn die Korrelation zum klinischen Schweregrad gelegentlich fehlt.

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten dieser Beobachtung waren Frauen, für die eine systemische Therapie der AGA mit Finasterid grundsätzlich kontraindiziert ist [34]. Die systemische Hemmung der 5a-Reduktase zur Senkung des DHT-Spiegels an der Haarwurzel birgt das Risiko, bei männlichen Feten eine Intersexualität zu erzeugen, so wie es bei einem genetisch bedingten Defekt der 5a-Reduktase (speziell des Isotyps 2) der Fall ist [48]. Das synthetische Estrogenderivat Alfatradiol besitzt klinisch keine Hormonwirkung und kann daher sowohl bei Männern als auch Frauen uneingeschränkt eingesetzt werden [36]. Der entscheidende Vorteil einer lokalen Therapie des androgenetischen Haarausfalls mit Alfatradiol liegt somit in der Anwendungssicherheit. Sowohl Frauen, für die wie gesagt Finasterid

kontraindiziert ist, als auch Männer können nebenwirkungsarm und mit geringer systemischer Belastung wirksam therapiert werden. Klinisch relevante unerwünschte Effekte wurden weder in der vorliegenden offenen Studie noch in früheren klinischen Studien gesehen [39, 40]. Gelegentlich kommt es zu leichten, lokalen Unverträglichkeitsreaktionen. Im Laufe einer 12 Monate dauernden Studie mit Alfatradiol 0,025% (Eli-Cranell alpha) war unter 81 Patienten in zwei Fällen von einer lokalen Reaktion berichtet worden (Kopfhautekzem nach 3- bzw. 4-monatiger Therapie), die nach Absetzen der alkoholischen Lösung vollständig reversibel war [39]. In der vorliegenden Beobachtung berichteten zwei Patienten ein leichtes Brennen und ein Patient ein Gefühl der Austrocknung der Kopfhaut. Die alkoholische Tinktur mit Alfatradiol wurde demzufolge gut vertragen.

Ob der objektive Therapieerfolg in dieser Studie allein auf eine 5 α -Reduktase Hemmung zurückzuführen ist, wie schon in vielen Untersuchungen als Wirkmechanismus des Alfatradiol beschrieben [37, 39, 40], oder auch auf eine Aromatase-Aktivierung [28], bleibt noch zu klären.

Insgesamt hat diese Studie in Übereinstimmung mit früheren plazebokontrollierten klinischen Studien gezeigt, dass betroffenen Patienten mit Alfatradiol ein topisch wirksames und sicheres Pharmakon für die längerfristig angelegte topische Therapie der AGA sowohl bei Frauen als auch bei Männern zur Verfügung steht.