Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ergebnisse einer Investigator-initiierten verblindeten, zweiarmigen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von 5%igem Minoxidilschaum 1x tgl. versus 2%iger Minoxidillösung 2x tgl. auf das Haarvolumen bei Frauen mit leichter bis mäßiger androgenetischer Alopezie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kathrin Hillmann
aus Kassel

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 7

2. Grundlagen 9
   2.1. Aufbau, Wachstum und Zyklus des Haars . . . 9
   2.2. Androgenetische Alopezie . . . 11
      2.2.1. Einteilung und klinisches Bild . . . 11
      2.2.2. Epidemiologie . . . 13
      2.2.3. Pathomechanismus . . . 14
      2.2.4. Diagnostik . . . 16
      2.2.5. Therapie . . . 18
   2.3. Minoxidil . . . 20
      2.3.1. Wirkmechanismus . . . 20
      2.3.2. Penetration in den Haarfollikel . . . 21
      2.3.3. Eintritt der Wirksamkeit . . . 21
      2.3.4. Klinische Studien zu Minoxdilschaum . . . 22
      2.3.5. Klinische Studien zu Minoxidillösung . . . 23
      2.3.6. Unerwünschte Wirkungen von Minoxidil . . . 24

3. Fragestellung 27

4. Material und Methoden 28
   4.1. Studiendesign . . . 28
   4.2. Probanden . . . 28
      4.2.1. Probandenkollektiv, Rekrutierung . . . 28
      4.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien . . . 29
      4.2.3. Abbruchkriterien und Anweisungen für die Probandinnen . . . 31
   4.3. Interventionen . . . 32
      4.3.1. Studienablauf . . . 32
      4.3.2. Datenverarbeitung . . . 33
      4.3.3. Canfield Übersichtsphotographie . . . 33
      4.3.4. Lokalisation Messareal für Macrophotographie und TrichoScan . . . 36

4.3.5. Rasur und Färbung des Messareals . . . 37
4.3.6. Durchführung des TrichoScan . . . 38
4.3.7. Punkttätowierung des Messareals . . . 38
4.3.8. Canfield Macrophotographie . . . 39
4.3.9. Canfield Hair Metrix^{SM} - Analyseverfahren . . . 40
4.3.10. Fragebogen zur kosmetische Akzeptanz und Lebensqualität . . . 41
4.3.11. Fragebogen zur Wirksamkeit des Studienprodukts . . . 42
4.3.12. Globale Expertenbeurteilung . . . 42
4.3.13. Bestimmung der Minoxidilkonzentration im Blut . . . 42
4.3.14. Sicherheitsuntersuchungen . . . 43
4.4. Studienprodukte . . . 45
4.4.1. 5 %iger Minoxidilschaum . . . 45
4.4.2. 2 %ige Minoxidillösung . . . 45
4.4.3. Erwerb, Import, Beschriftung der Studienprodukte . . . 46
4.4.4. Vorgang zur Ausgabe und Rücknahme der Studienprodukte . . . 46
4.4.5. Dosierung und Anweisung zum Auftragen der Studienprodukte . . . 47
4.4.6. Probandentagebuch . . . 47
4.5. Studienziele . . . 48
4.5.1. Verblindung . . . 48
4.6. Angaben zur Statistik . . . 49
4.6.1. Rechtfertigung des Stichprobenumfangs . . . 49
4.6.2. Statistische Auswertungsverfahren . . . 49

5. Ergebnisse **50**
5.1. Probandenkollektiv . . . 50
5.2. Einfluss der Studienprodukte auf die Nichtvellushaardichte . . . 54
5.3. Einfluss der Studienprodukte auf die kumulative Nichtvellushaardicke . . . 57
5.4. Globale Expertenbewertung . . . 61
5.5. Probandenbewertung der Wirksamkeit und kosmetischen Akzeptanz . . . 63
5.5.1. Wirksamkeitsfragebogen . . . 63
5.5.2. Fragebogen zum kosmetischen Eindruck und Lebensqualität . . . 63
5.6. Minoxidilkonzentration im Blut . . . 66
5.7. Unerwünschte Ereignisse . . . 68
5.8. Lokale Intoleranzen . . . 71
5.9. Vorzeitiger Studienabbruch . . . 73

6. Diskussion 75
6.1. Diskussion der Ergebnisse 76
6.1.1. Effektivität des 5%MTF 76
6.1.2. Fragebogen zum kosmetischen Eindrucks und zur Lebensqualität 82
6.1.3. Sicherheit der Studienprodukte 82
6.2. Schlussfolgerung 85

7. Zusammenfassung 86

Anhang 95

A. Gebrauchsanweisung Minoxidilschaum 96

B. Gebrauchsanweisung Minoxidillösung 97

C. Fragebogen zur kosmetischen Akzeptanz und Lebensqualität 99

D. Fragebogen zur Wirksamkeit des Studienprodukts 100

8. Veröffentlichungen 101

9. Lebenslauf 102

10. Danksagung 103

11. Eidesstattliche Versicherung 104

Abkürzungen

1%MTL	1%ige Minoxidillösung = 1 % Minoxidil topische Lösung
2%MTL	2%ige Minoxidillösung = 2 % Minoxidil topische Lösung
5%MTF	5%iger Minoxidilschaum = 5 % Minoxidil topischer „foam“
5%MTL	5%ige Minoxidillösung = 5 % Minoxidil topische Lösung
AGA	Androgenetische Alopezie
AR	Androgenrezeptor
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CPA	Cyproteronacetat
CRC	Clinical Research Center for Hair and Skin Science
DHT	Dihydrotestosteron
EMEA	European Medicines Agency
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	Food and Drug Administration
GEB	Globale Expertenbeurteilung
LAGeSo	Landesamt für Gesundheit und Soziales
MP	Canfield®Makrophotographie
MTF	Minoxidilschaum = Minoxidil topischer „foam“
MTL	Minoxidillösung = Minoxidil topische Lösung
OTC	„Over-the-counter“
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SD	Standardabweichung = standard deviation
SP	Studienprodukt
TAHC	Nichtvellushaardichte = total area nonvellus hair count
TAHC-24	Nichtvellushaardichte: Differenz Woche 24 – Woche 0
TAHW	kumulative Nichtvellushaardicke = total area nonvellus cumulative hair width
TAHW-24	kumulative Nichtvellushaardicke: Differenz Woche 24 – Woche 0
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
ÜP	Übersichtsphotographie
VAS	Visuelle Analogskala

1. Einleitung

Die androgenetische Alopezie (AGA) ist die häufigste Ursache für Haarverlust und Haardichteminderung bei der Frau und hat einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität Betroffener [72, 15]. Bei der AGA kommt es bei genetischer Prädisposition zu einer fortschreitenden, nicht vernarbenden Miniaturisierung der Haarfollikel in bestimmten Bereichen des Kopfes. Bei Männern findet dieser Vorgang vornehmlich in den Geheimratsecken und dem Tonsurbereich statt, es kommt zur Ausbildung des sogenannten männlichen Musters. Bei Frauen zeigt sich die AGA meist in einer diffusen Verminderung der Haardichte im fronto- und zentroparietalen, aber auch manchmal im parietalen oder okzipitalen Kopfbereich. Die meisten Frauen mit AGA zeigen dieses sogenannte weibliche Muster. Frauen können aber ebenso ein männliches Muster und Männer ein weibliches Muster der AGA entwickeln [6].

In der dermatologischen Praxis sind Therapiemöglichkeiten zur Verbesserung der Haarfülle und zum Stopp des Haarausfalls ein häufiger Wunsch Betroffener [27]. Die freiverkäufliche Produktpalette Haarwachstum versprechender oder suggerierender Präparate ist enorm. Sowohl zur topischen als auch innerlichen Anwendung existieren viele Produkte, in der Regel ohne nachgewiesene Wirksamkeit. Nur ein geringer Teil davon wurde auf ihre Effektivität in kontrollierten klinischen Studien getestet.

Der Wirkstoff Minoxidil hat in der Therapie der AGA seit über 30 Jahren seinen festen Platz und konnte in vielen doppelblinden, placebokontrollierten sowie auch offenen Studien in Form einer 2- oder 5-prozentigen Minoxidillösung seine Wirksamkeit auf das Haarwachstum unter Beweis stellen [43, 17, 37, 9]. Laut aktueller S3-Leitlinie zur Behandlung der AGA bei Frauen und Männern liegt für die zweimal tägliche Anwendung der 2 %ige Minoxidillösung (2%MTL) bei Frauen mit AGA ein Evidenzgrad 1 vor [11].

Dieses aktuell verfügbare als einziges zugelassene pharmazeutische Präparat zur Behandlung der AGA der Frau zeigt in der täglichen Anwendung folgende Probleme auf:

- ölig, fettige Lösung mit Propylenglykol führt bei einigen Frauen zu schwieriger Frisierbarkeit der Haare
- Notwendigkeit das Produkt 2 x tgl. in seiner Zulassung als 2%MTL aufzutragen
- durch den Penetrationsvermittler Propylenglykol kommt es nicht selten zu Juckreiz, Erythemen und Schuppung der Kopfhaut aufgrund einer irritativen oder allergischen Kontaktderma-

titis auf diesen Vehikelstoff [21].

Es entstand daher ein Bedarf an neuen, einmal täglich zu applizierenden Produktformen des Wirkstoffs Minoxidil mit einer besseren Kosmezität. Obschon die Wirkung von Minoxidil nicht genau bekannt ist, das Wachstum der Haare aber über die dermalen Papille gesteuert wird, muss der Wirkstoff diese erreichen. Dafür werden penetrationverbessernde Träger benötigt, welche am effektivsten den Haarfollikel als Eintrittspforte verwenden können. Eine experimentelle Untersuchungsreihe zum Penetrationsverhalten einer neu zugelassenen 5%igen Schaumformulierung (5%MTF) konnte eine solch gute Follikelpenetration nachweisen [8].

Dieser, in 2006 zur Behandlung der androgenetischen Alopezie des Mannes in den USA zugelassene 5%MTF zeigte sich nach den Ergebnissen von präklinischen Penetrationsuntersuchungen, pharmakokinetischen Testungen und einer großen klinischen Studie an Männern mit AGA im Vergleich zu Placebo bezüglich Wirksamkeit und kosmetischer Akzeptanz signifikant besser. Der thermolabile Schaum war aufgrund der Abwesenheit von Propylenglykol bei vergleichbarer Wirkstoffmenge, einmal täglich appliziert, ein mehr als interessanter Kandidat für die Behandlung der AGA der Frau. Bei ähnlicher Wirkstoffmenge pro Tag bei einmal täglicher Applikation des 5%MTF (50 mg), im Vergleich zur zweimal täglichen der 2%MTL (40 mg) war von einer ähnlichen Wirksamkeit und Sicherheit bei besserer Verträglichkeit auszugehen.

Ob und wie gut die Effektivität und der kosmetische Eindruck dieses 5%MTF in der einmal täglichen Anwendung bei Frauen mit AGA ist, wurde mittels einer Studie direkt gegen die 2%MTL in zweimal täglicher Applikation untersucht und dient dieser Dissertation als Grundlage.

2. Grundlagen

2.1. Aufbau, Wachstum und Zyklus des Haars

Kopfhaar ist ein wichtiger Bestandteil sozialer Kommunikation. Es signalisiert, wenn voll und glänzend ausgeprägt, Gesundheit und Wohlergehen. Bei brüchigem, spärlichem Haar entsteht der Eindruck von Krankheit oder Entkräftung [61]. Bei Frauen gelten die Haare als Symbol von Weiblichkeit, Schönheit und Sexualität. Ist Haarausfall für die Betroffene und das Umfeld ersichtlich und bilden sich möglicherweise schon lichte Stellen auf dem Oberkopf, so kann dies zu einer Minderung der Lebensqualität und sekundärer Morbidität führen [15]. Haarausfall bzw. Haarverlust kann bei einigen Betroffenen ein so großes psychisches Leiden verursachen, dass er vergleichbar einer lebensbedrohlichen Erkrankung empfunden wird [15, 27].

Das einzelne Haar wird durch verschiedene Lagen von Keratinen, wasserunlöslichen Faserproteinen durch kontinuierliche Zelldifferenzierung verschiedener epithelialer Zellpopulationen des Haarfollikels gebildet. An der Basis des Haarfollikels, dem sogenannten Bulbus, sitzt die dermale Papille mit den Keratinozyten der Haarmatrix an Spitze und Seiten sowie einem sie umgebenden Kapillargeflecht zur Versorgung mit Nährstoffen. Außerdem befinden sich dort sogenannte mesenchymale Stammzellen, welche eine wichtige Rolle im Haarwachstum spielen. Die Wände des schlauchartigen Haarfollikelkanals werden durch eine innere und äußere Wurzelscheide gebildet, in Letztere mündet der Talgdrüsenausführungsgang. Distal der Talgdrüse befindet sich die Wulstregion „Bulge“, in der sich die Stammzellen befinden, davon distal die Insertion des Haarbalgmuskels.

Das Haarwachstum resultiert aus der Interaktion zwischen follikulären Stammzellen der Wulstregion und Regelung der mesenchymalen dermalen Papillenzellen sowie der Aktivität der Haarmatrixzellen, mit einer subsequenten Differenzierung dieser Zellen zur inneren Wurzelscheide und deren Aufbau [46].

Während dieser Differenzierung werden Keratinfäden als Keratin-Proteine gebildet, die durch terminale Differenzierung aushärten und zur Formierung des Haarschaftes führen [66]. Die dermale Papille steuert in Interaktion mit der Wulstregion die Dauer der Wachstumsphase (Anagenphase) sowie die Haarwachstumsrate, wobei die Größe der dermalen Papille proportional zur Dicke des gebildeten Haares ist [74].

Im Gegensatz zum Tier ist beim Mensch das Haarwachstum asynchron, das heißt jeder einzelne Haarfollikel unterliegt seinem individuellen Haarzyklus. Bei Haaren am Kopf sowie auch am Körper

kommt es zu einem ständigen Wechsel sich wiederholender Zyklen. Es erfolgt eine Unterscheidung in die Wachstumsphase = Anagen, die Umbruchphase = Katagen sowie die Ausfallphase = Telogen. Im Hinblick auf die Struktur und Veränderung der Kopfhaare können den 3 Phasen folgende Merkmale zugeordnet werden:

Anagenphase: In dieser 2–6 Jahre andauernden Phase wächst das Kopfhaar durchschnittlich 0,3 mm/Tag, ausgelöst durch eine ständige Proliferation von Keratinozyten der Haarmatrix der dermalen Papille.

Katagenphase: Diese Phase des Umbruchs dauert 2–3 Wochen. Der Haarfollikel tritt durch apoptotische Vorgänge in eine Phase der Rückbildung ein. Dies betrifft sowohl die Keratinozyten, als auch das extrazelluläre Gewebe. Es kommt hierbei zu einer Verdichtung eines Teils der dermalen Papille.

Telogenphase: In dieser 2–3 Monate andauernden Phase kondensiert die dermale Papille, der Haarschaft mit Haarwurzelscheide kontrahiert sich zum sog. Kolbenhaar. Der permanente Teil des Haarfollikels schnürt sich ab und verbleibt im oberen Drittel der Dermis. Das Haar sitzt nur noch sehr locker in der umgebenen Wurzelscheide, gewöhnlich fällt es beim Waschen oder Kämmen oder auch ohne äußere Einwirkungen aus. Noch während sich das Telogenhaar im permanenten Teil befindet, kommt es durch Signalwege zwischen der kondensierten Struktur der dermalen Papille des Haarfollikels und der Wulstregion am distalen Anteil des permanenten Teils zur Kommunikation und zum aufeinander Zuwandern mit Bildung ein neues Anagenhaars [68, 69].

Haare werden des Weiteren anhand ihres Durchmessers in verschiedene Typen unterteilt. Die meisten Kopfhaare sind Terminalhaare, welche je nach ethnischer Abstammung einen Durchmesser von >60 µm haben. Diese stellen den Großteil der Haare des Kapillitium, der Augenbrauen, der Wimpern, des Bartes, der Achsel- und Schambehaarung dar. Auch die Unterschenkel und Unterarme sind zum Großteil mit Terminalhaaren bewachsen [74].

Feine, nicht pigmentierte Haare, die sogenannten Vellushaare stellen die Mehrheit der Behaarung an Rumpf, Hals, Gesicht (mit Ausnahme des Bartes), Oberarmen und Oberschenkeln dar. Sie haben einen Durchmesser von < 30 µm und eine Länge von weniger als 2 cm [5]. Zu diesen Vellushaaren regredieren im Verlauf der AGA viele Terminalhaare des Kapillitium, dies nennt man auch Miniaturisierung. Zwischen Vellus- und Terminalhaaren sind die Intermediärhaare zu finden, die einen Durchmesser von mehr als 30 µm und weniger als 60 µm sowie eine Länge von mehr als 2 cm aufweisen [5]. Des Weiteren wird der Ausdruck Nichtvellushaare für alle Haare mit einem Durchmesser von mehr als 30 µm, also Intermediär und Terminalhaare, verwendet.

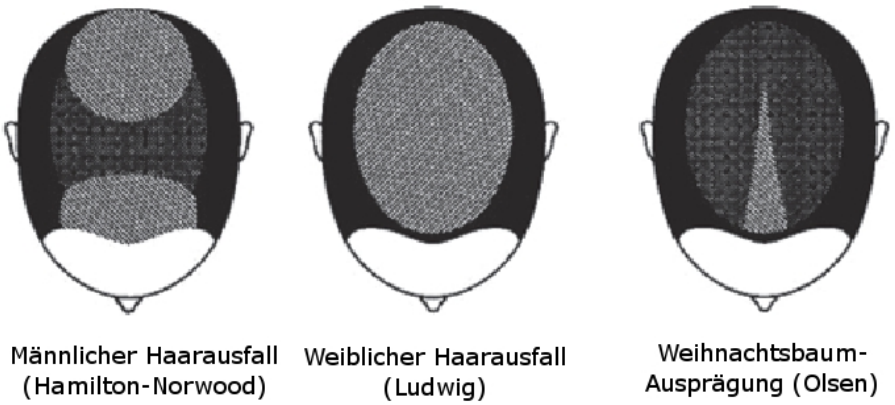

Abbildung 2.1.: Ausprägungen der AGA bei der Frau aus (Bildquelle: [51])

2.2. Androgenetische Alopezie

Der Begriff „androgenetische Alopezie“ (AGA) birgt in sich die Termini „androgen“ sowie „genetisch“, wobei „andro“ den Einfluss von Androgenen auf die Haarwurzel verdeutlicht, ohne Vorliegen einer Hyperandrogenämie. „Genetisch“ stellt den Faktor der Vererbung als ätiologisches Korrelat dar.

Abzugrenzen ist die AGA von der androgenetischen Alopezie mit hormoneller Dysfunktion, früher auch androgene Alopezie genannt, welche primär Störungen oder Ungleichgewichte im Androgenstoffwechsel, häufig im Sinne einer Hyperandrogenämie zur Ursache hat und sehr viel seltener vorkommt.

2.2.1. Einteilung und klinisches Bild

Zur Einteilung des Ausprägungsmusters sowie des Schweregrads der AGA gibt es eine Vielzahl verschiedener Klassifikationsschemata [12]. In der S1-Leitlinie zur Diagnostik der AGA bei Männern und Frauen sind die Klassifikationen aufgeführt, welche im Konsens angewendet werden sollen (Abbildung 2.1) [6].

Frauen:

1. Diffuse Haardichteminderung im Bereich des Oberkopfes mit Erhalt der vorderen Haarlinie. Für diesen sogenannten Ludwig-Typ, auch weibliches Haarausfallmuster genannt, gibt es zwei Einteilungsskalen:
   a) Die Ludwig-Skala mit einer 3-gradigen Einteilung der Haardichteminderung (Abbildung 2.2 auf der nächsten Seite) [44].
   b) Die Sinclair-Skala mit einer 5-gradigen Einteilung der Haardichteminderung (Abbildung 2.3 auf der nächsten Seite) [10].

Abbildung 2.2.: Ludwig-Klassifikation: 3 Stadien des weiblichen Haarausfallmusters der androgenetischen Alopezie (Bildquelle: [44])

Abbildung 2.3.: Sinclair-Klassifikation: 5 Stadien des weiblichen Haarausfallmusters der androgenetischen Alopezie (Bildquelle: [10])

2. Ausdünnung der Haare in der Scheitelregion sowie Verbreiterung des Scheitels mit Unterbrechung der frontalen Haarlinie. Diese Form nennt man Weihnachtsbaum-Ausprägung [51] (Abbildung 2.1 auf der vorherigen Seite).

3. Ausdünnung der Haare im Bereich der Geheimratsecken mit Zurückweichen der vorderen Haarlinie, eingeteilt mit der Hamilton-Norwood-Klassifikation (Abbildung 2.4 auf der nächsten Seite) [29, 48]. Bei Männern kann es häufig auch schon in jüngeren Jahren zu Ausbildung eines Stadium VII nach Hamilton Norwood kommen, bei Frauen geht die Ausbildung eines „männlichen Haarausfallmusters“ selten über Stadium IV hinaus [51].

Neben diesen 3 Ausprägungen konnte bislang auch diffuse Haardichteminderungen im Bereich des parietalen und okzipitalen Kopfbereichs gesehen werden. [6].

Männer: Das männliche Haarausfallmuster, welches die meisten Männer mit AGA ausprägen, geht in der Regel mit der Entwicklung sogenannter „Geheimratsecken“, später oft mit Lichtung der Haare im Vertexbereich bis hin zur Entstehung einer Halbglatze einher. Dieses Zurückweichen der vorderen Haarlinie ist pathognomonisch für das männliche Haarausfallmuster. Zur Einteilung des Schweregrads der AGA vom männlichen Typ wird ebenfalls die Klassifikation nach Hamilton-Norwood verwendet [29, 48] (Abbildung 2.4 auf der nächsten Seite). Eine geringere Anzahl

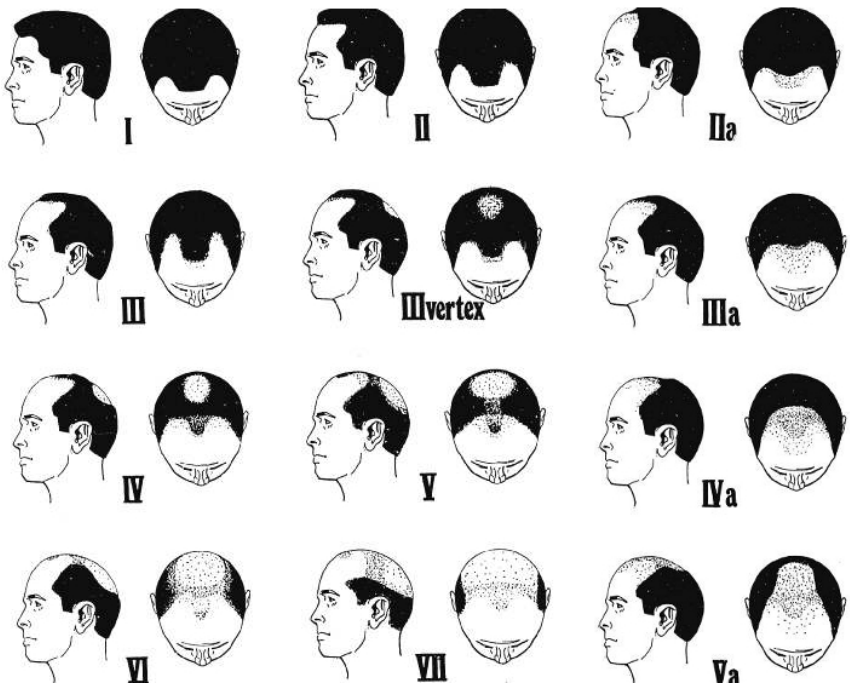

Abbildung 2.4.: Hamilton-Norwood-Skala (Bildquelle: [48])

von Männern entwickelt das weibliche Haarausfallmuster, den Ludwig-Typ mit einer diffusen Haardichteminderung im Oberkopfbereich bei Erhalt der vorderen Haarlinie [6].

Neben den zu verwendenden Skalen für die diffuse Haardichteminderung im Oberkopfbereich (Ludwig- und Sinclair-Skala) existieren noch weitere Klassifikationen, wie die Savin-Skala [51]. Diese unterteilt die AGA mit Hilfe von 8 schematisch gezeichneten Frauenköpfen, mit dem Schweregrad zunehmender Haardichteminderung (Abbildung 2.5 auf der nächsten Seite). Die Savin-Skala ermöglicht eine bessere graduelle Unterteilung der Ausprägung der Haardichteminderung. Darüber hinaus können Stadienwechsel (Verbesserung/Verdichtung) klarer unterschieden werden, daher wird sie international in klinischen Studien der sehr groben Ludwig-Skala vorgezogen [43].

2.2.2. Epidemiologie

Die androgenetische Alopezie ist die häufigste Form der Alopezie bei Mann und Frau. Als androgenabhängiger Vorgang am Haarfollikel beginnt der Prozess der AGA frühestens in der Pubertät. Über die Prävalenz des Haarausfalls im Sinne einer AGA mit oder ohne hormonelle Dysfunktion gibt es stark unterschiedliche Angaben in der Literatur. Dies liegt vor allen Dingen in unterschiedlichen Einteilungen in Altersgruppen bzw. Menopausenstatus, der Art der Erhebungsmethode sowie der Auswahl des Kollektivs begründet.

Häufigkeit und Ausprägungsgrad der AGA steigt mit zunehmendem Alter bei Männern und Frauen an. So zeigten zwei Studien an hellhäutigen Frauen im Vereinigten Königreich und in den USA eine Prävalenz von 3–6 % bei Frauen unter 30 Jahren. Bei den Frauen über 70 waren schon

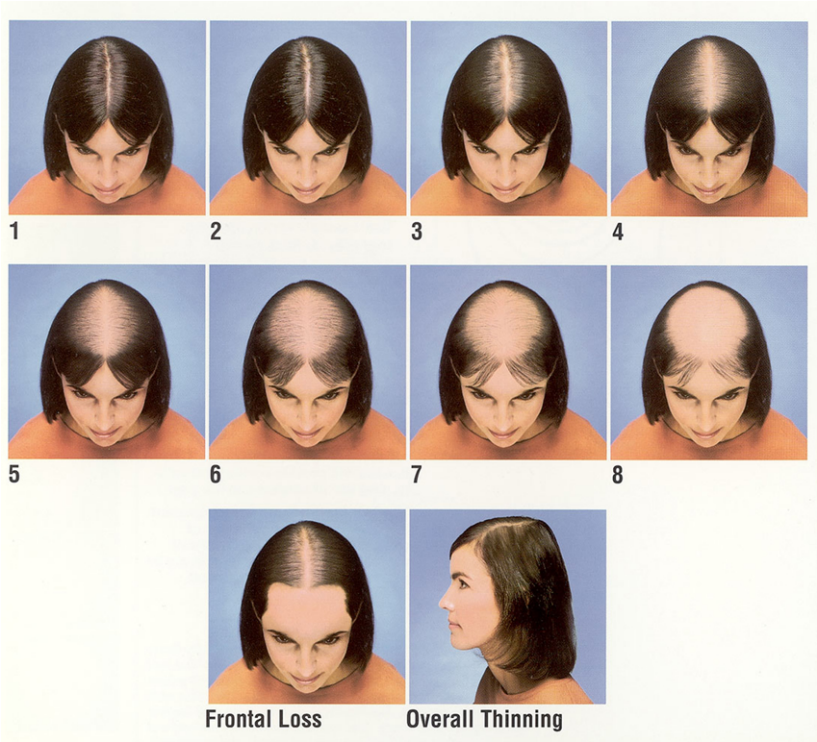

Abbildung 2.5.: Savin-Skala mit 8 Ausprägungsstufen (Bildquelle: [51])

29–42 % von AGA betroffen [4, 47, 6]. Die Untersuchung der Bevölkerung einer repräsentativen australischen Kleinstadt bezüglich der Prävalenz von AGA zeigte, dass 20 % der Frauen unter 50 Jahren, 42 % der über 50-jährigen sowie insgesamt 34 % aller Frauen von AGA betroffen sind [22]. Die Prävalenz der AGA bei Frauen orientalischer Abstammung scheint, im Vergleich zu Frauen europäischer Herkunft, geringer zu sein [59].

2.2.3. Pathomechanismus

Der Haarwachstumszyklus, wie in 2.1 auf Seite 9 beschrieben, läuft in ähnlicher Form auch an den von AGA betroffenen Haarfollikeln ab. Allerdings kommt es in genetisch determinierten Arealen (bei Frauen häufig zentroparietal) zu einer sukzessiven Verkürzung der Anagenphase mit gleichzeitigem Nachwachsen immer dünner werdender Haare bis hin zu Vellushaaren. Dieser androgen-abhängige Prozess wird Miniaturisierung genannt und läuft bei Männern und Frauen gleichermaßen ab [6, 78]. Auf zellulärer Ebene scheint dieser Miniaturisierung eine Verringerung des Volumens der dermalen Papille zugrunde zu liegen, was zu einer Reduktion der Zellanzahl pro Papille führt [80]. Makroskopisch sind in der lichter gewordenen Scheitelregion betroffener Frauen eingesprengt feine, teils depigmentierte Haare zu finden.

Obschon in den letzten Jahrzehnten viele neue Erkenntnisse zu den Ursachen der AGA gemacht wurden, bleibt der umfassende Pathomechanismus weiterhin unklar. Übereinstimmend ist allerdings die Annahme, dass sowohl genetische, hormonelle als auch vaskuläre Faktoren eine entscheidende

Rolle spielen [69]. Ebenso scheint es bei Männern und Frauen der gleiche Prozess zu sein, allerdings in unterschiedlichen Regionen der Kopfhaut.

Hormonelle und vaskuläre Vorgänge

Es wird davon ausgegangen, dass Androgen-gesteuerte Vorgänge an genetisch prädisponierten Haarfollikeln zur Miniaturisierung führen. Diese Haarfollikel zeigen eines oder mehrere der folgenden Attribute:

- Gesteigerte Androgenrezeptordichte
- Gesteigerte Aktivität von 5α-Reduktase Typ 2

Letztere katalysiert die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron (DHT). Es zeigen sich bei den meisten betroffenen Männern und Frauen normale Spiegel männlicher Sexualhormone im Blut, darunter Testosteron und DHT. Durch die gesteigerte Aktivität von 5α-Reduktase Typ 2 resultieren erhöhte Konzentrationen von DHT lokal am Haarfollikel. Durch eine ebenfalls erhöhte Empfindlichkeit auf DHT durch verstärkte Ausstattung mit Androgenrezeptor (AR) und dessen hoher Affinität zu Androgenen kommt es zur vermehrten Bindung von DHT am intrazellulären AR [13]. Dies führt zu einer veränderten Expression spezifischer androgen-abhängiger Proteine und zum Übergang des Haarfollikels in die Apoptose. Ein vermindert exprimiertes Protein stellt der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dar, im Normalfall in hoher Konzentration an der dermalen Papille vorhanden. Durch VEGF Minderexpression erfolgt eine verminderte Kapillarisierung des Haarfollikels, was zu einem Übergang dessen in die Katagenphase führt und damit den Ausfallprozess in Gang setzt [39, 41, 69].

Bei den meisten betroffenen Frauen mit AGA liegen allein lokal am Haarfollikel erhöhte Konzentrationen männlicher Hormone vor, während die Spiegel im Blut normwertig sind. Liegen bei einer von AGA betroffenen Frau allerdings erhöhte Konzentrationen männlicher Hormone im Blut vor, kann dies die Vorgänge am Haarfollikel noch weiter unterstützen. Man spricht dann von einer AGA mit hormoneller Dysfunktion [6].

Die genetische Komponente

Durch die Untersuchung von Patienten in Familienstammbäumen, z. B. betroffenen Vätern und Söhnen, wurde festgestellt, dass die AGA pathophysiologisch eine genetische Ursache haben muss. Polymorphismen im Gen für den Androgenrezeptor (AR) konnten insbesondere bei männlicher AGA nachgewiesen werden [18]. Da der AR X-chromosomal vererbt wird, kann damit allerdings nicht der Zusammenhang von kahlköpfigen Vätern und Söhnen erklärt werden. Lediglich bei den Töchtern mit einem AGA-Befund könnte hier eine Ursache liegen [65]. Kennzeichnend dafür ist ein reduziertes Vorkommen von CAG-Basentriplets sowie Veränderungen im Exon1 was Veränderung

am AR hervorruft [62]. Darüber hinaus wurde in einer genomweiten Kopplungsanalyse ein Gen-Lokus auf Chromosom 3q26 identifiziert, welcher die größte Evidenz auf Kopplung zur AGA hat. In diesem Gen-Lokus wird aktuell untersucht, welches der dortigen Gene zur Entstehung der AGA beiträgt [33].

2.2.4. Diagnostik

Die Diagnose „androgenetische Alopezie“ kann häufig problemlos klinisch, anhand Einteilung in die verschiedenen Klassifikationsschemata (Ludwig, Hamilton-Norwood) gestellt werden. Es sollte jedoch nicht alleine bei der klinischen Einteilung bleiben, sondern darüber hinaus eine ausführliche Anamnese erhoben werden, mit anschließender Untersuchungen von Haaren, Kopfhaut und übriger Haut [6].

Die Anamnese sollte einerseits den Haarausfall beinhalten (erstmaligem Bemerken/Intensität des Haarausfalls und der Haardichteminderung, Juckreiz, Schuppung, AGA-Familienanamnese), andererseits sollten aber auch die früheren Erkrankungen/Operationen, Medikamentenanamnese, Essgewohnheiten notiert und die gynäkologische Anamnese mit Abfrage von Zyklusunregelmäßigkeiten, Menopausenstatus, hormonellen Medikamenten sowie Bemerkung von Vermännlichungszeichen abgefragt werden.

Bei der klinischen Untersuchung sollte die Haardichte, das Haarausfallmuster, Veränderungen der Kopfhaut (Rötung, Schuppung, Seborrhoe, Vernarbungen, Follikelverlust), der Augenbrauen und Wimpern betrachtet werden. Des Weiteren sollten die Finger- und Fußnägel auf Nagelveränderungen sowie die übrige Haut auf verminderte oder vermehrte Behaarung hin untersucht werden. Speziell in männlichen Behaarungsregionen (Oberlippe, Kinn, Oberarme, Rücken, periumbilikal, Oberschenkel) sollte auf übermäßige Behaarung, welche ein Zeichen für Hirsutismus ist, geachtet werden sowie auch auf Akneefloreszenzen oder Seborrhoe untersucht werden.

Zum Ausschluss weiterer Ursachen von Haarausfall sollte eine Labordiagnostik im Blut stattfinden mit Untersuchung von Ferritin, Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) und Hämoglobin. Bei Verdacht auf Syphilis, welche Ursache eines diffusen Haarausfalls sein kann, sollte eine Lues-Serologie veranlasst werden. Bei Frauen mit Hirsutismus, Akne, weiteren Androgenisierungszeichen oder bei früh einsetzender AGA sollte ein kleines Hormonlabor mit Abnahme von Testosteron, Sexualhormon-bindendem Globulin, Dehydroepiandrosteronsulfat und Prolaktin durchgeführt werden, um eine hormonelle Dysfunktion abzuklären.

Zur Ermittlung der Aktivität der AGA bietet sich ein einfach durchzuführender Haarzupftest an, bei welchem an einem Büschel aus 50–60 Haaren von proximal nach distal entlang der Haare gezogen wird. Lassen sich mehr als 10 % der Haare epilieren, ist der Haarzupftest für das untersuchte Areal positiv. Die Untersuchung sollte bei Verdacht auf AGA rechts und links parietal, frontal sowie okzipital durchgeführt werden. Bei AGA mit Aktivität würden frontal sowie ggf. parietal Haare epilierbar sein, tief okzipital dagegen nicht. Bei einer aktuell nicht aktiven AGA ist der

Haarzupftest in allen Regionen häufig negativ. Des Weiteren ist die Auflichtmikroskopie ein gutes Untersuchungsinstrument zur Evaluation der Haarfollikel, ob und wie viele von diesen offen mit einem Terminal- oder Vellushaar besetzt sind oder ob Haarfollikel teilweise vernarbt sind. Geschlossene, vernarbte Haarfollikel kommen in frühen Stadien nicht vor, in ausgeprägten Fällen (lange bestehende AGA Stadium Ludwig III) kann es zum Follikelverlust kommen [49].

Die Übersichtsphotographie (ÜP) mit Hilfe von standardisierten Photographieanlagen, wie z. B. der Canfield Übersichtsphotographie können in der täglichen Routine ein hilfreiches Instrument zur Verlaufskontrolle von Wachstum, Volumen und Dichte der Haare sein [32]. Hierbei werden regelmäßig Photos des Oberkopfes standardisiert angefertigt und können vom Patienten, oder dem behandelnden Arzt evaluiert werden.

In speziellen Fällen z.B. bei differenzialdiagnostischem Verdacht auf anagen-dysplastischen Haarausfall sollte in einem spezialisierten Zentrum ein Trichogramm (Haarwurzelanalyse) durchgeführt werden [6]. Kopfhautbiopsien haben einen hohen Stellenwert in der Diagnostik von vernarbenden Alopezien. Zur Diagnose der AGA werden sie jedoch nicht benötigt [6]. Des Weiteren kann zur Verlaufsbeobachtung und Kontrolle des therapeutischen Ansprechens ein Phototrichogramm, z. B. in Form des TrichoScan® (TrichoScan) angewendet werden. Hierbei werden zwei definierte Stellen am behaarten Kopf rasiert, eingefärbt und Bilder mittels auflichtmikroskopischer Aufnahmen erstellt.

Diese Untersuchungsverfahren werden nicht nur in der Sprechstunde zur Beurteilung des Ansprechens verwendet sondern sind schon seit Jahren wichtige Methoden zur Überprüfung der Effektivität eines Wirkstoffes in Studien. Die aufgenommenen Bilder werden entweder, einem vollautomatischem Analyseprogramm wie dem TrichoScan oder einem semiautomatischem Programm wie der Canfield Hair Metrix^{SM} Methode zugeführt [32, 7]. Im TrichoScan können Gesamthaardichte, Haardichte aller Haare >40 µm sowie Anagen/Telogenrate ermittelt werden. Mit der Canfield Hair Metrix^{SM} Methode kann man die Gesamthaardichte, die Nichtvellushaardichte (Haaranzahl aller Haare mit einem Durchmesser von $\geq$ 30 µm = total area nonvellus hait count = TAHC) sowie die kumulative Nichtvellushaardicke (zusammenaddierte Haardicken aller Haare mit einem Durchmesser von $\geq$ 30 µm = total area nonvellus hair width = TAHW) bestimmen. Die TAHC wurde in größeren Studien zur Behandlung der AGA bei Männern und Frauen, in den letzten Jahren hauptsächlich als Zielparameter eingesetzt. Hierunter auch die erste veröffentlichte Studie zum 5%igen Minoxidilschaum in der Anwendung beim Mann, genauso wie weitere Studien mit Anwendung von Minoxidil oder anderen haarwachstumsfördernden Produkten [53, 43, 73, 9, 52]. Die Begriffe “TAHC“ und “TAHW“ wurden in dieser Arbeit nur für Analyseverfahren der Canfield Hair Metrix^{SM} Methode sowie allen anderen phototrichographischen Methoden, welche Nichtvellushaar-Parameter mit Haaren $\geq$ 30 µm definert haben, verwendet.

2.2.5. Therapie

Minoxidil

Minoxidil ist in Form einer propylenglykolhaltigen Lösung in 2%iger Form seit 1986, in 5%iger Lösung seit 1996 in den USA zur Behandlung der AGA bei Männern und Frauen zugelassen [63, 45]. In Deutschland ist seit November 2003 zur Behandlung der AGA der Frau die 2%ige Minoxidillösung in Apotheken erhältlich, seit Juli 2005 rezeptfrei als sogenanntes over-the-counter (OTC) Produkt. Minoxidil konnte in vielen Studien sowohl bei Frauen, als auch bei Männern seine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo, aber auch anderen Produkten unter Beweis stellen. Nach der S3-Leitlinie zur Behandlung der AGA bei Frauen und Männern ist die 2%ige Minoxidillösung (2 % MTL) in zweimal täglicher Anwendung das derzeit effektivste Produkt für die Therapie der AGA der Frau mit Evidenzgrad 1 [11, 49]. Ausführlich wird über den Wirkstoff Minoxidil und die bislang durchgeführten Studien unter 2.3.4 auf Seite 22 und 2.3.5 auf Seite 23 berichtet.

Topische Östrogene

Seit den 80er Jahren existieren Studien zur Behandlung der AGA mittels Lösungen, welche synthetisches Östrogen, sog. 17α-Estradiol enthielten. Dieser, auch Alfatradiol genannte Wirkstoff ist ein Stereoisomer des natürlich vorkommenden 17β-Estradiol. Es wird vermutet, dass Alfatradiol an der Haarwurzel als Hemmer beider Typen der 5α-Reduktase fungiert und nicht über den Östrogenrezeptor wirkt, an dem es eine gewünschte, sehr geringe Affinität hat, um intrinsische Wirkungen bei topischer Applikation zu vermeiden [79].

Nach der S3-Leitlinie zur Behandlung der AGA bei Frauen kann eine Anwendung von Alfatradiol, bei einem Evidenzgrad B erwogen werden, obschon gut konzipierte Studien zum Wirksamkeitsnachweis fehlen [11]. Sowohl in Placebo-kontrollierten, als auch in offenen Studien von 0,025 % Alfatradiol in einmal täglicher Anwendung bzw. Applikation alle 2 Tage konnte eine Zunahme des Anteils von Haaren in der Wachstumsphase (Anagenhaare) und eine Abnahme der Haare in der Ausfallphase (Telogenhaare) mittels Trichogramm nachgewiesen werden [56, 24, 79]. Eine Zunahme der Haardichte wurde in diesen Studien entweder nicht untersucht oder konnte nicht gezeigt werden.

Diese Ergebnisse wurden von der einzigen bisher veröffentlichten Studie im Vergleich 0,025 % Alfatradiol zu 2%MTL bestätigt. In dieser offenen, randomisierten, multizentrischen komparativen Phase-4 Studie wendete die erste Gruppe 2%MTL zweimal täglich über 12 Monate an, die zweite Gruppe trug 0,025 % Alfatradiol über 6 Monate einmal täglich auf. Nach 6 Monaten wechselte auch die Alfatradiolgruppe auf 2%MTL zweimal täglich bis zum Ende des 12. Monats. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der kumulativen Haardicke und Gesamthaardichte nach 6 und 12 Monaten zugunsten der Minoxidilgruppe. Unter 2%MTL nahm die Gesamthaardichte nach 6 Monaten um 15,3 Haare/cm^2 zu, im gleichen Zeitraum nahm die Gesamthaardichte unter 0,025 %

Alfatradiol um -7,8 Haare/cm^2 ab. Beim Wechsel der initial Alfatradiolgruppe auf 2%MTL nahm auch die Haardichte dieser Anwenderinnen deutlich zu, den Unterschied zur Gesamthaardichte der ersten 2%MTL -Gruppe ließ sich aber nach 12 Monaten nicht mehr aufholen [9].

Antiandrogene

Antiandrogene haben ihren festen Platz in der Behandlung der Hyperandrogenämie, speziell auch der Akne und des Hirsutismus. Die S3-Leitlinie zur Behandlung der AGA bei Frauen empfiehlt, dass eine Anwendung von Antiandrogenen speziell Cyproteronacetat bei Frauen mit AGA und nachgewiesener Hyperandrogenämie erwogen werden kann, obschon hier gut konzipierte Studien zum Wirksamkeitsnachweis fehlen [11].

Vexiau führte eine randomisierte Studie mit 66 AGA-Frauen mit und ohne hormonelle Dysfunktion über 12 Monate durch. Ohne Beachtung der hormonellen Lage wurden die Frauen in 2 Studienarme randomisiert. Studienarm-1 erhielt 2%MTL zweimal täglich sowie ein orales Kontrazeptivum ohne antiandrogene Eigenschaften. Studienarm-2 erhielt 50 mg Cyproteronacetat (CPA) an 20 von 28 Tagen eines Monats sowie ein orales Kontrazeptivum, welches 2 mg CPA enthielt. Die Gesamthaardichte nahm bei Studienarm-1 um 7,9 Haare/0,36 cm^2 und bei Studienarm-2 um 0,5 Haare/0,36 cm^2 zu. Interessanterweise sprachen die Probandinnen je nachdem ob sie eine hormonelle Dysfunktion hatten oder nicht unterschiedlich auf die Behandlung in den 2 Studienarmen an. Bei Frauen in Studienarm 1 mit hormoneller Dysfunktion nahm die Gesamthaardichte um 2,4 Haare/0,36 cm^2 zu, bei Frauen ohne hormonelle Dysfunktion um 10,2 Haare/0,36 cm^2. Wiederum in Studienarm 2 nahm die Gesamthaardichte bei Frauen mit hormoneller Dysfunktion um 2,4 Haare/0,36 cm^2 zu, bei Frauen ohne hormonelle Dysfunktion um -1,7 Haare/0,36 cm^2 ab. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen mit hormoneller Dysfunktion, irregulären Menstruationszyklen und erhöhtem Body-Mass-Index von einer Therapie mit Antiandrogenen durch eine Zunahme der Haardichte profitieren. Bei Frauen ohne hormonelle Dysfunktion haben Antiandrogene keine Verbesserung der Haardichte zeigen können [73].

5α-Reduktase-Inhibitoren: Finasterid, Dutasterid

Finasterid 1 mg 1 x tgl. ist zur Behandlung der AGA bei Männern neben der topischen Anwendung von 5%MTL 2 x tgl., die AGA-Therapie der Wahl. In den letzten Jahren zeigte sich in klinischen Studien Dutasterid, ein andere 5α-Reduktase-Inhibitor ebenfalls gute Effiktivität auf das Haarwachstum bei Männern mit AGA [19, 55, 60, 76].

Die S3-Leitlinie zur Behandlung der AGA bei Frauen kommentiert, dass Finasterid bei Frauen aufgrund fehlender qualitativ hochwertiger klinischer Studien mit unterschiedlichen Dosierungen des Wirkstoffs nicht empfohlen werden kann [11]. 5α-Reduktase-Inhibitoren sind nicht für den Einsatz bei Frauen zugelassen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten mit diesen nicht in Kontakt

kommen, da bei Schwangerschaft der Frau ein männlicher Fötus durch die Hemmung der 5α-Reduktase Schädigungen in Form einer Feminisierung des männlichen Genitals davon tragen könnte. Im Rahmen weniger klinischer Studien an postmenopausalen sowie prämenopausalen Probandinnen unter sicherem Konzeptionsschutz wurden Finasterid und Dutasterid auf ihre Wirksamkeit in der Behandlung der AGA bei Frauen hin getestet. In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie an 137 postmenopausalen weiblichen Probandinnen konnte keine Wirksamkeit einer Behandlung mit Finasterid 1 mg/Tag über 1 Jahr auf die Zunahme der Haardichte nachgewiesen werden [58].

2.3. Minoxidil

2.3.1. Wirkmechanismus

Der Wirkstoff Minoxidil (2,6-Diamino-4-piperidino pyrimidin-1-oxid) ist in Tablettenform als ein Reservemedikament zur Behandlung des arteriellen Hypertonus seit den 70er Jahren im Einsatz, mit der Wirkung eines direkten Vasodilatators [36]. Der aktive Metabolit von Minoxidil „Minoxidilsulfat“, fungiert als Öffner von ATP-abhängigen Kaliumkanälen in der glatten Gefäßmuskulatur, führt zur Relaxation dieser und damit zur Senkung des Blutdrucks [67]. Bei vielen Anwendern von Minoxidil als Antihypertensivum konnte vermehrter Haarwuchs am gesamten Körper (Hypertrichose) inklusive des behaarten Kopfes bei Männern und Frauen mit AGA nachgewiesen werden [81]. Diese klinische Beobachtung unerwünschter Wirkung von Minoxidil führte zum Entwicklungsprogramm von Minoxidil in der topischen Anwendung.

Über welchen Mechanismus und an welcher Struktur des Haarfollikels Minoxidil seine Wirkung entfaltet, ist letztlich bis heute nicht geklärt. Aufgrund der blutdrucksenkenden Eigenschaften liegt die Vermutung nah, dass Haarwachstum durch Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle im Haarfollikel, im Bereich der dermalen Papille, induziert wird. In Zellkultur konnte gezeigt werden, dass bei Zugabe von Minoxidil ein höherer Prozentsatz von Haarfollikeln in der Anagenphase bleiben, im Vergleich zur alleinigen Zugabe eines Kaliumkanalblockers oder bei kombinierter Gabe von diesem mit Minoxidil [67].

Ebenfalls nachgewiesen werden konnte eine Stimulation von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Prostaglandinen durch Minoxidil, welche eine durchblutungsfördernde Wirkung nahe legen [45]. Des Weiteren konnte im Mausmodell durch Applikation von Minoxidil eine Hemmung der neurogenen Entzündung gezeigt werden, einem Schlüsselprozess in der Auslösung der Katagenphase und damit dem Ausfall von Haaren [57].

2.3.2. Penetration in den Haarfollikel

Da Minoxidil schwer wasserlöslich ist und durch eine Lösung in Ethanol oder Isopropanol eine effektive Penetration durch die Haut nicht zu erzielen ist, wird ein Penetrationshelfer benötigt um den Wirkstoff zum vermuteten Wirkungsort am Haarfollikel, den Kalium-abhängigen ATP-Kanal der dermalen Papille, zu bringen [26]. MTL enthält Propylenglykol, einen häufig verwendeten Penetrationsverbesserer bzw. Mediator anderer penetrationsfördernden Substanzen, zur Unterstützung der Aufnahme pharmakologischer Substanzen in die Haut [77]. Häufigster Penetrationsweg dabei sind die Hautanhangsgebilde wie Haarfollikel sowie Talg- und Schweißdrüsenausführungsgänge [40]. Studien zu verschiedenen Mischungsverhältnissen von Minoxidil mit Propylenglykol, Wasser und Ethanol konnten eine signifikant bessere Penetration für Propylenglykol-reiche Vehikel, im Vergleich zu ethanolhaltigen nachweisen [26]. In einer Studie zur Evaluierung des Penetrationsweges des 5%MTF konnte die direkte Penetration auf transfollikulärem Weg bereits nachgewiesen werden [10].

Der 5%MTF verwendet in der Schaumgrundlage enthaltenes Glycerin als Penetrationsverbesserer. Glycerin findet vor allen Dingen Anwendung in Cremegrundlagen zur Verbesserung der Hydratation, was im ersten Moment aufgrund der hydrophoben Eigenschaften von Minoxidil sich als ungeeignete Penetrationssubstanz darstellt. Frühere Studien zeigen eine gute Penetration von Glycerin ins Stratum corneum [25]. Hierbei scheint die Interaktion von Glycerin mit intrazellulären Lipiden eine entscheidende Rolle in der penetrationsfördernden Wirkung zu spielen. Glycerin hemmt die Umwandlung von flüssige in feste Lipide, dadurch kristallisiert der Schaum nicht so schnell aus und führt zu einer Verlängerung der Penetrationspahse [3].

In einer vergleichenden Penetrationsstudie von 5%MTF mit Glycerin als Penetrationsförderer und 5%MTL mit Propylenglykol am Hamsterohr-Modell konnte eine 2 bis 3-fach höhere Aufnahme von Minoxidil in die Talgdrüse bei Anwendung der Schaumgrundlage nachgewiesen werden [64]. Eine penetrationsfördernde Wirkung von Glycerin direkt in Talgdrüsen war bislang nicht bekannt, allerdings besteht der Nachweis, dass die Talgdrüse selber Glycerin produziert [20]. Die gemessene Konzentration von Minoxidil in der Talgdrüse bei Applikation von 5%MTF über eine Stunde lag bei 5,9 %, für 5%MTL bei 2,0 % der applizierten Ausgangsdosis [64]. Nicht nachgewiesen wurde in diesem Fall wie viel Wirkstoff davon die Kalium-abhängigen ATP-Kanäle überhaupt erreicht. Es ist allerdings zu vermuten, dass durch den Nachweis der besseren Penetration von 5%MTF in Hautanhangsgebilden eine bessere Wirksamkeit des 5%MTF im Vergleich zur 2%MTL besteht.

2.3.3. Eintritt der Wirksamkeit

Die Wirkung von Minoxidil auf das Haarwachstum erfolgt sehr schnell, wenn auch für den Anwender in den ersten Monaten klinisch nicht ersichtlich. Nach 6 – 8 Wochen kommt es zum stärksten Anstieg der Haaranzahl pro Quadratzentimeter, initial noch als Vellushaare, die in der darauffolgen-

den Wachstumsphase dicker werden und pigmentieren. Nach 12 – 16 Wochen ist beim Mann das Maximum der Haardichte zu verzeichnen, welche dann über 32 bis 48 Wochen Anwendung leicht abfällt [45]. Der Haardurchmesser und das Gesamtgewicht der Haare nehmen im Verlauf dieses Prozesses zu.

Zu Beginn der Anwendung, meist nach 2 – 8 Wochen, parallel zum starken Anstieg der Haardichte, kommt es primär zu einem vermehrten Haarverlust, dem so genannten „Shedding“. Dieser selbstlimitierende Prozess erfolgt aufgrund des erneuten Eintritts vieler Haarfollikel in die Anagenphase mit „Shedding“ Verlust des Platzhalters den Telogenhaaren. Das „neue“ Anagenhaar weist häufig einen breiteren Durchmesser als das Vorherige auf. Da diese kurzen, neu gewachsenen Haare Zeit benötigen, um zu wachsen dauert es in der Regel 6 Monate bis eine für den Anwender bemerkbare Zunahme der Haarfülle klinisch zu beobachten ist und sich in den folgenden Monaten verdeutlicht.

2.3.4. Klinische Studien zu Minoxdilschaum

In einer Phase-2 Studie wurde bei Frauen 5%MTF einmal täglich sowie 2%MTL zweimal täglich über 6 Tage mit einer Auswaschphase von 7 Tagen appliziert. Hier waren in der 5%MTF-Population nicht-signifikant ($p = 0,3466$) leicht höhere Konzentrationen von Minoxidil im Blut nachweisbar (1,25 ng/ml), im Vergleich zur 2%MTL-Gruppe (0,94 ng/ml) [64]. Diese Spiegel liegen deutlich unterhalb der kardiologisch wirksamen Schwelle von 21,7 ng/ml. In einer ebenfalls durchgeführten zweiten Sicherheitsuntersuchung mit Applikation von bis zu 6 g 5%MTF täglich über 7 Tage, was einem 6-fachen der Tagesdosis in unserer Studie entspricht, kam es zu durchschnittlichen Maximalspiegeln von 3,03 ng/ml. Die höchsten Konzentrationen bei einzelnen Probanden lagen bei maximal 16,8 ng/ml und damit immer noch unterhalb der kardialen Schwelle [64]. In einer weiteren Phase 2 Studie an 35 Studienteilnehmern mit lokaler Überdosierung von bis zu 3 g (dem dreifachen der Einzeldosis) des 5%MTF wurde im geometrischen Mittel eine Konzentration von 2,59 ng/ml nachgewiesen. Die höchsten Einzelkonzentrationen lagen bei 11,5 und 16,8 ng/ml, beides unterhalb einer Dosis von 21,7 ng/ml ab welcher kardiovaskuläre systemische Effekte zu erwarten wären [64, 52, 8].

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie an 352 Männern mit AGA wurden 5%MTF und Vehikelschaum über 16 Wochen zweimal täglich im Vertexbereich appliziert [52]. An diese doppelblinde Phase schloss sich eine weitere 36 Wochen andauernde, offene Anwendung von 5%MTF bis Woche 52 zum Ermitteln von Sicherheitsdaten an. Bezüglich Effektivität kam es zu einer signifikant stärkeren Zunahme der Nichtvellushaardichte (TAHC) über 16 Wochen in der 5%MTF-Gruppe mit 20,9 Haare/cm^2 (13,4 %) im Vergleich zu Placebo mit 4,7 Haare/cm^2 (3,4 %) ($p < 0,0001$). Unerwünschte Ereignisse kamen in beiden Gruppen selten vor. Die Zeichen lokaler Intoleranzen wie Juckreiz, Rötung und/oder Follikulitis lag nach 16 Wochen ähnlich bei 7,2 % in der 5%MTF-Gruppe und bei 8,1 % in der Placebogruppe. Die Symptome der Kopfhaut

wie Juckreiz, Brennen oder Stechen lagen in der 5%MTF-Gruppe leicht höher bei 5,6 % als in der Placebogruppe 2,3 %. Aufgrund dieser Studie erhielt der 5%MTF für die 2 x tgl. Anwendung bei Männer mit AGA im Vertexbereich in den USA im Jahre 2006 und in Großbritannien im Jahre 2009 die Marktzulassung. Weitere klinische Studien zu 5%MTF in der Behandlung der AGA existieren bislang nicht.

2.3.5. Klinische Studien zu Minoxidillösung

Die Methoden früherer Studien sind stark unterschiedlich in Bezug auf Studiendesign, Randomisierung, Verblindung, Placebogruppe und primärer Endpunkt. Im Folgenden sollen nur gut konzipierte, kontrollierte Studien aufgeführt werden, mit oder ohne Randomisierung oder Verblindung, welche als primären Endpunkt eine phototrichographische Methode aufwiesen. Hauptzielparameter bei allen Studien war die Nichtvellushaardichte (TAHC).

Effektivität und Sicherheit von MTL bei Frauen mit AGA

Jacobs verglich in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien die 2%-MTL an 346 Probandinnen, jeweils in zweimal täglicher Anwendung, über 24 Wochen [37]. Es kam zu einer signifikant höheren Zunahme der TAHC unter 2%MTL mit 33,1 Haare/cm^2 (24,2 %) im Vergleich zu Placebo mit 19,1 Haare/cm^2 (13,7 %) ($p = 0,0148$). Bezüglich unerwünschter Ereignisse (UE) wurden sowohl Verum, als auch Placebo ähnlich gut vertragen. Zwei Probandinnen entwickelten unter 2%MTL lokale Intoleranzen (LI) am Kapillitium welche wahrscheinlich auf die Anwendung von 2%MTL zurückzuführen waren.

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien untersuchte DeVillez die 2%MTL gegenüber Vehikel an 308 Probandinnen in zweimal täglicher Anwendung, über 24 Wochen [17]. Es konnte eine signifikante Zunahme der TAHC um 21,8 Haare/cm^2 (15,5 %) unter 2%MTL und 9,9 Haare/cm^2 (7,1 %) unter Vehikel nachgewiesen werden ($p = 0,02$). Verum und Placebo wurden gleich gut vertragen. Eine Probandin unter 2%MTL entwickelte eine Follikulitis am Kapillitium, welche möglicherweise auf Minoxidil zurückzuführen war.

Olsen zeigte in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie an 30 Frauen mit AGA, eine hochsignifikante Effektivität der 2%MTL in zweimal tägliche Anwendung im Vergleich zu Vehikel [50]. Während die TAHC unter Placebo um 20,6 Haare/cm^2 (13,4 %) anstieg, kam es unter 2%MTL zu einer Zunahme von 50,1 Haare/cm^2 (31,3 %) ($p = 0,006$).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie von Tsuboi wendeten insgesamt 280 Frauen 1%ige Minoxidillösung (1%MTL) oder Placebo 2 x tgl. an [70]. Die TAHC nahm um 8,2 Haare/cm^2 (6,1 %) in der 1%MTLGruppe zu, im Vergleich zu 2,0 Haare/cm^2 (1,5 %) in der Placebogruppe. Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen auf. Hauptsächlich wurde über lokale Intoleranzen bei 7.9 % in der

2%MTL-Gruppe und 6.4 % in der Placebogruppe geklagt.

In einer großen randomisierten, placebo-kontrollierte Studie mit 381 Frauen wurde die Wirksamkeit von 5%iger Minoxidillösung (5%MTL) und 2%MTL gegenüber Vehikel von 5%MTL jeweils zweimal täglich ermittelt [43]. Dabei kam es sowohl bei den 5%MTL- als auch bei den 2%MTL-Anwenderinnen zu einer signifikant stärkeren Zunahme die TAHC an allen Messvisiten (Woche 8, 16, 32, 48) im Vergleich zu Placebo. Nach 48 Wochen konnte eine Zunahme die TAHC um 24,5 Haare/cm^2 (17,3 %) in der 5%MTL-Gruppe, 20,7 Haare/cm^2 (13,8 %) in der 2%MTL-Gruppe und 9,4 Haare/cm^2 (6,8 %) unter Placebo nachgewiesen werden. Sowohl 5%MTL, als auch 2%MTL zeigten sich signifikant effektiver gegenüber Placebo ($p < 0,001$). Nach Bereinigung der Untersuchungsergebnisse um sogenannte „Ausreißerprobanden“ kam es darüber hinaus zu einem signifikant höheren Anstieg der Haardichte in der 5%MTL-Gruppe im Vergleich zur 2%MTL-Population nach Anwendung über 48 Wochen ($p = 0,129$). Die Anzahl unerwünschter Wirkungen in der 5%MTL-Gruppe war allerdings ebenfalls erhöht. So kam es bei insgesamt 4 Probandinnen in der 5%MTL-Gruppe zu einem Wachstum von Terminalhaaren im Gesichtsbereich (Hypertrichose von Terminalhaaren). Des Weiteren bemerkten 46 % der Anwenderinnen dieses Produkts eine Vermehrung kleiner Vellushaare im Gesicht. Sowohl bei den 2%MTL-Frauen, als auch in der Placebogruppe kam es zu keinem Wachstum von Terminalhaar im Gesicht. 22 % der 2%MTL-respektive 16 % der Placebo-Anwenderinnen bemerkten eine Zunahme kleiner Vellushaare im Gesichtsbereich. Auch lokale Intoleranzen traten bei den Anwenderinnen von 5%MTL häufiger auf (14 %), als in der 2%MTL- (6 %) oder Placebogruppe (4 %).

Bezüglich der Effektivität von Minoxidil bei Frauen mit AGA konnte allein Whiting keine bessere Effektivität von 2%MTL gegenüber Placebo feststellen [75]. In einer kleineren, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit 33 Probandinnen nahm die TAHC in der 2%MTL um 21 Haare/cm^2 (12,4 %) zu, die in der Placebogruppe um 17 Haare/cm^2 (10,6 %).

2.3.6. Unerwünschte Wirkungen von Minoxidil

Gesichtshypertrichose

Hypertrichose bezeichnet das Vorliegen einer, für die jeweilige Körperpartie untypisch vermehrten Behaarung. Die Haare in der jeweiligen Region können sowohl Vellus-, als auch Terminalhaare sein. Auf die Kopfhaut angewendete, topische MTL kann bei einem Teil der Anwender zu einer charakteristischen Hypertrichose von Vellushaaren im Gesicht mit Zunahme von Länge und Dicke der Haare, vor allem im Bereich der Stirn sowie der seitlichen Wangenpartien führen. Die Prävalenz steigt mit zunehmender applizierter Minoxidilkonzentration.

Eine Hypertrichose von Terminalhaaren wurde bislang nur in der klinischen Studie von Lucky bei 3 % der Probandinnen unter 5%MTL zweimal täglich nachgewiesen. Klinische Studien zur topischen Anwendung von Minoxidil bei Frauen müssen daher, im Rahmen der Untersuchung

unerwünschter Ereignisse, unbedingt das Auftreten einer Gesichtshypertrichose beobachten.

Lokale Intoleranzen

Durch den hohen Alkoholgehalt und den Zusatz von Propylenglykol in der MTL kommt es nicht selten zu irritativen Ekzemen, teilweise schon zu Beginn der Behandlung, welche mit Juckreiz, Hauttrockenheit und Schuppung einhergehen können. Diese werden von den Anwendern häufig als Allergie gewertet [28]. Selten kommt es zu echten Kontaktallergien, im Großteil der Fälle dann auf den Inhaltsstoff Propylenglykol. In den wenigsten Fällen ist eine Sensibilisierung auf den Wirkstoff Minoxidil selbst nachzuweisen [28, 21].

In der bislang einzigen klinischen Studie von 5%MTF über 16 Wochen mit einer Fallzahl von 352 Männern zeigten einige Probanden irritative Zeichen auf der Kopfhaut [52]. Bei 8,1 % der Placebonutzer und 7,2 % der 5%MTF-Anwender waren irritative Zeichen der Kopfhaut nach 16 Wochen Anwendung zu sehen.

Kosmetisch störende Eigenschaften

Nach über 20 Jahren der Anwendung von Minoxidil in Form einer propylenglykolhaltigen Lösung sind mittlerweile einige kosmetisch negative Eigenschaften nach Applikation auf die Kopfhaut zunehmend in die Kritik der Anwenderinnen geraten, wie das Fettig-aussehen der Haare und Problemen mit der Frisierbarkeit. Die Ursache für diese Eigenschaften beruht auf der Mischung von Ethanol und Propylenglykol, durch welche die gute Löslichkeit und Penetration von Minoxidil erreicht wird [26, 10]. Es wird angenommen, dass die Verdunstung des alkoholischen Anteils nach Auftragen zum Ausfall von Minoxidilsalzen führt, die zusammen mit Propylenglykol ein Gemisch bilden. Es ist sehr wahrscheinlich, dass dies ursächlich für die kosmetisch störenden Eigenschaften ist [2]. Als weitere unangenehme und teilweise kosmetisch störende Eigenschaft kann auch das Herunterfließen der Lösung über Stirn, Nacken oder Seiten aufgeführt werden.

In der bislang einzigen größeren klinischen Studie zum 5%MTF von Olsen wurde die kosmetische Akzeptanz von Probanden als gut bewertet. Der thermolabile Schaum verblieb lokal am Ort des Auftrags und hatte weniger die Tendenz über den Kopf herunterzufließen. Allerdings erschien die Applikation des Schaums bei hoher Haardichte erschwert [52].

Systemische Nebenwirkungen

Aufgrund der geringen Resorption und dem deutlich unterhalb der systemischen Wirkung liegenden Serumspiegels nach topischer Applikation wird nicht von einer systemischen Wirkung ausgegangen. In bisher veröffentlichten klinischen Prüfungen wurde aber in seltenen Fällen, über folgende systemische Wirkungen berichtet: Salz- und Wasserretention, Tachykardie, Schwindel, Verstärkung einer vorbestehenden Angina pectoris, Auslösung von Angina-pectoris-Symptomen bei Patientinnen mit

bisher nicht diagnostizierter koronarer Herzkrankheit, Erniedrigung des Blutdrucks. Diese seltenen Nebenwirkungen sind auch in der Fachinformation der 2%MTL und des 5%MTF aufgeführt.

3. Fragestellung

Die 2%MTL in zweimal täglicher Anwendung ist nach aktueller Literaturlage aktuell das, wirksamste medikamentöse Präparat in der Behandlung der androgenetischen Alopezie der Frau [9, 49, 11]. Der 5%MTF beim Mann mit AGA war in der Studie von Olsen in zweimal täglicher Anwendung gut verträglich und der Placeboanwendung in Bezug auf Effektivität signifikant überlegen [52].

Die Ziele dieser Arbeit:

1. Untersuchung der Nichtunterlegenheit des 5%MTF bei einmal täglicher Anwendung über 24 Wochen, im Vergleich zur zweimal täglichen Anwendung der 2%MTL auf das Haarvolumen an Frauen mit AGA.

2. Erstellung eines Sicherheitsprofils bei geänderter Anwendungsfrequenz (50 mg Minoxidil einmal täglich bei 5%MTF, gegenüber 2 x 20 mg (40 mg) bei 2%MTL).

3. Klärung der Frage ob der veränderte Applikationsmodus und die unterschiedliche Galenik eine Optimierung der kosmetischen Akzeptanz erzielen

Diese Fragen und Ziele sollten mittels folgender Parameter beantwortet werden:

- der makrophotographischen Bestimmung der Nichtvellushaardichte (TAHC) als primärer Endpunkt
- der makrophotographischen Bestimmung kumulativen Nichtvellushaardicke (TAHW)
- der standardisierten globale ÜP zur Bewertung der Wirksamkeit durch ein Expertengremium und die Probandinnen
- der Beurteilung der Zufriedenheit der Probandinnen und der kosmetischen Akzeptanz mittels Fragebogen
- dem Ermitteln von lokaler Intoleranzen und unerwünschten Ereignissen
- der Untersuchung möglicher verstärkter Vellusbehaarung und Hypertrichose

4. Material und Methoden

4.1. Studiendesign

Die, dieser Promotionsarbeit zugrunde liegende Studie war zweiarmig, randomisiert, Studienarzt-initiiert und -verblindet. Die Studiendurchführung erfolgte konform der Deklaration von Helsinki, in der Version von 1996 sowie in Übereinstimmung mit dem Protokoll der Internationale Konferenz zur Harmonisierung der Good Clinical Practice (GCP)-Richtlinien und den geltenden lokalen Vorschriften und Gesetzen. Die Studie wurde der European Medicines Agency (EMEA) gemeldet und erhielt die European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT) Nummer: 2008-001770-33. Die Studie wurde beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Bonn, Deutschland) und der Ethikkommission des Landes Berlin im Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGeSo) (Berlin, Deutschland) im April/Mai 2008 eingereicht, das positive Votum beider Einrichtungen wurde im Juni 2008 schriftlich erteilt.

Auf eine Placebogruppe wurde in dieser Studie aus Gründen der Ethik und Compliance verzichtet. Ethische Gründe deshalb, da bei einer Placebogruppe ein Teil der Frauen keine wirksame Therapie der AGA erhalten hätte, obwohl eine wirksame Therapie verfügbar ist. Daher wurde als Vergleichsgruppe die aktuelle Therapie der Wahl, die 2%MTL zweimal täglich, gewählt. Zur 2%MTL existieren eine Reihe von früheren placebo-kontrollierten Studien mit guter Datenlage [17, 37, 43].

4.2. Probanden

4.2.1. Probandenkollektiv, Rekrutierung

Das Probandenkollektiv bestand ausschließlich aus Frauen. Die Rekrutierung der Probandinnen fand im Zeitraum von Juni bis August 2008 statt. Rekrutierungsinstrumente waren Zeitungsannoncen, Bekanntmachungen am elektronischen Schwarzen Brett der Charité und auf der Homepage des Clinical Research Center for Hair and Skin Science (CRC) (www.crcberlin.com), Aushängen auf dem Gelände der Charité sowie Ansprechen von Patientinnen in der Haarsprechstunde der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Es wurden unverbindliche Informationsveranstaltungen durchgeführt, bei denen Studieninteressierte über den Ablauf der Studie unterrichtet wurden

und eine Einschätzung bekamen, ob sie sich ggf. für die Studie eignen würden.

Nach biometrischer Fallzahlbestimmung (siehe 4.5.1 auf Seite 48) inklusive Rechtfertigung des Stichprobenumfangs wäre ein Probandenkollektiv von insgesamt 102 Probandinnen ausreichend gewesen, um bei Abbruch von 10 % der Probandinnen mindestens 92 auswertbare Fälle zu haben. Zur Sicherheit wurde ein Stichprobenumfang von 114 Probandinnen angestrebt.

4.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden gesunde Frauen, die 18 Jahre oder älter waren und einen Befund der AGA basierend auf einer erkennbaren Abnahme der Haardichte auf dem Oberkopf (zentroparietale Region), relativ zu den Seiten und zum Hinterkopf (Salvin Grad 3–6) (2.5) hatten. Studieninteressierte Frauen wurden mündlich und schriftlich aufgeklärt und gaben ihre schriftlich informierte Zustimmung zur Studie. Weiterhin mussten gebärfähige Frauen eine effiziente Kontrazeption und einen negativen Schwangerschaftstest bei der Selektionsvisite vorweisen. Die Frauen mussten sich bereit erklären sowohl den gleichen Haarstil, gleiche Haarlänge und Farbe während der gesamten Studie beizubehalten als auch den Visitenterminen, dem Untersuchungsplan, der Minitätowierung und anderen Studienprozeduren zuzustimmen. Weiteres Einschlusskriterium war eine Haardichte kleiner gleich 220 Haare/cm^2 gemessen mit dem TrichoScan.

Einschlusskriterien:

1. Gesunde Frau, mindestens 18 Jahre alt
2. Androgenetische Alopezie Savin Grad 3 - 6
3. Einwilligung der Teilnehmerin nach Aufklärung sowie unterschriebene Patienteneinwilligung und von der Probandin abgezeichnete Probandeninformation
4. Nicht-gebärfähige Frauen, d. h. postmenopausal (letzte Blutung länger als 2 Jahre zurückliegend), hysterektomiert oder sterilisiert (Ovarektomie, Eileiterdurchtrennung). Gebärfähige Frauen, welche eine effektive Kontrazeption seit mindestens 5 aufeinander folgenden Wochen vor Studienbeginn durchführen und während der Studie durchführen werden. Das können sein:
    - Zwei kontrazeptive Methoden aus den folgenden Verhütungsmethoden (hormonelle Kontrazeption mindestens 6 Monate vor Studienbeginn bestehend; Spermizid; Kondom; Diaphragma)
    - Sexuelle Abstinenz
    - Partner mit Vasektomie (länger als 6 Monate zurückliegend)

5. Negativer Schwangerschaftstest bei der Selektionsvisite bei gebärfähigen Frauen

6. Bereitschaft den gleichen Haarstil, gleiche Haarlänge und Farbe während der gesamten Studie beizubehalten

7. Haardichteminderung gemessen mit TrichoScan $\leq$ 220 Haare/cm^2

8. Bereitschaft die Visitentermine, den Untersuchungsplan sowie den Labortest, die Minitätowierung und andere Studienprozeduren einzuhalten

Nicht eingeschlossen wurden Frauen mit Allergie oder Überempfindlichkeit auf Studienproduktkomponenten. Bestimmte Kopfhautexterna waren innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn und während der Studie nicht erlaubt. Des Weiteren durften einige Medikamente während der Studie und bis zu 3 Monate davor über nicht mehr als 2 Wochen eingenommen worden sein. Probandinnen nach antineoplastischer Therapie mit einer dermatologischen Kopfhauterkrankung wurden ebenso wenig eingeschlossen wie Frauen mit starkem aktivem Haarausfall, unzureichender Kontrazeption, Tragen einer luftundurchlässigen oder per großflächigem Verkleben (Bonding) aufgebrachter Perücke. Das Vorhandensein anderer akuter oder chronisch-medizinischer Zustände, welche zu Haarverlust führen könnten, führte genauso zum Nicht-Einschluss, wie auch die Unterbringung im Gefängnis oder einer psychiatrischen Anstalt sowie Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn.

Ausschlusskriterien:

1. Allergie oder Überempfindlichkeit auf Minoxidil, Haarfärbemittel (P-Phenylendiamin), Tätowierfarbe, Propylenglykol, Duftstoffe oder andere Studienproduktkomponenten

2. Bis zu 4 Wochen zurückliegende topische Behandlung (Medikament oder Kosmetikum) in der Zielregion, welche das Studienprodukt oder die Untersuchungsmethode stören könnte (Topische Steroide, Aminexil, Minoxidil, medizinische Shampoos, topisches Östrogen, Ketoconazol)

3. Bis zu 3 Monate zurückliegende systemische Behandlung (Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel) welche mehr als 2 aufeinander folgende Wochen genommen wurden und das Studienprodukt oder die Untersuchungsmethode stören könnten (Betablocker, Cimetidin, Diazoxid, Isotretionin, Steroide, Vitamin A Aufnahme über 10000 IU pro Tag)

4. Antineoplastische Therapie bzw. Bestrahlung oder chirurgische Therapie (auch Laser) des Kopfes in den 6 Monaten vor Studienbeginn

5. Teilnahme an einer anderen Studie in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn

6. Schwangere, Stillende oder für die Zeit der Studie eine Schwangerschaft planende Frau
7. Gebärfähige Frauen mit unzureichender Kontrazeption
8. Stattgefundene Haartransplantation, das Tragen eingewebter Haarteile, luftundurchlässiger oder großflächig verklebter (Bonding) Perücke
9. Dermatologische Erkrankung der Kopfhaut in der Zielregion, welche möglicherweise mit dem Studienprodukt interferieren oder sich negativ auf die Untersuchungsmethode (Pilz, Bakterieninfektion, seborrhoische Dermatitis, Psoriasis, Ekzem, Follikulitis, Narben, Kopfhautatrophie)
10. Aktiver Haarausfall bzw. bis zu 3 Monate zurückliegend, wie diffuses telogenes Effluvium, Alopecia areata, vernarbende Alopezien oder Hyperandrogenämie-bedingter Haarausfall (AGA mit hormoneller Dysfunktion)
11. Vorhandensein anderer akuter oder chronischer medizinischer Zustände, welche zu Haarverlust führen oder die Studienergebnisse stören könnten
12. Personen, die aufgrund von behördlicher oder gerichtlicher Anordnung in einer Anstalt untergebracht wurden

4.2.3. Abbruchkriterien und Anweisungen für die Probandinnen

Probandinnen war es möglich ihre Zustimmung, zu jedem Zeitpunkt der Studie und ohne Angabe von Gründen, zurückzuziehen und die Studie anzubrechen. Diese Entscheidung hatte keinen Einfluss auf ihre zukünftige Behandlung oder auf das Verhältnis zum Studienarzt. Abbruchkriterien von studienärztlicher Seite:

- Gefährdung der Probandin, z. B. im Falle einer allergischen Reaktion auf Studienprodukt, Haarfärbemittel, Tätowierfarbe oder beim Eintreten einer Schwangerschaft
- Nichtbefolgung von Studienprozeduren durch die Probandin
- Vorkommnisse, die die Effektivität der Studienkriterien beeinflussen könnten, z. B. Einleitung einer UV-Bestrahlung oder Radiatio des Kopfes oder Beginn einer antineoplatischen Therapie

Die Probandinnen erhielten, in Form eines Tagebuches Anweisungen wie das Studienprodukt angewendet werden soll. Darüber hinaus sollten sie folgende Studienprozeduren während der Studie einhalten:

- Keine topischen Medikamente oder Kosmetikprodukte (außer ihren gewöhnlichen Shampoos oder Haarsprays) im Bereich der Prüfareale auftragen

- Frisur/Haarfarbe nicht grundlegend während der Studie ändern (Ermöglichung einer Vergleichbarkeit der Übersichtsphotos an verschiedenen Visiten)
- Eventuell im Gesicht wachsende Haare durften innerhalb der 4 Wochen vor den Visiten nicht entfernt werden (Ermöglichung zur Evaluierung der Gesichtshypertrichose)
- Neue Medikamente nur nach vorherige Absprache mit dem Studienarzt einnehmen (außer im Notfall)
- Gebärfähige Frauen mussten ihre Verhütungsmethode beibehalten oder bei geplanter Veränderung diese mit dem Studienarzt besprechen
- Innerhalb 4 Stunden nach Produktapplikation weder Haare waschen, noch Schwimmen gehen oder intensiv Sport treiben
- Haare sollten zwischen letzter Applikation und Studienvisite gewaschen werden (Aufrechterhaltung der Verblindung des Studienarztes)

4.3. Interventionen

4.3.1. Studienablauf

Es wurde ein Studienordner angelegt, welcher alle studienrelevanten Unterlagen enthielt, darunter Studienprotokoll, Probandeninformation, unterschriebene Einwilligungen der Probandinnen, Votum des BfArMs, Votum der Ethikkommission, Monitoringberichte des Koordinierungszentrums für Klinische Studien der Charité (KKS Charité, Berlin, Deutschland). Die gesamte Studie wurde am Clinical Research Center for Hair and Skin Science (CRC) an der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Selektionsvisite und Ausgansvisite (Woche 0) wurde auf den gleichen Tag gelegt, um die Anzahl der Besuche pro Probandin möglichst niedrig zu halten. Diese Visite 1 fand für alle Probandinnen zwischen dem 23.06.2008 und 08.08.2008 statt.

Jeder Studieninteressierten wurde zu Beginn der Visite mündlich und schriftlich die Studie erläutert. Sie erhielt die Probandeninformation und Einwilligungserklärung zum Lesen ausgehändigt und konnte daraufhin Rückfragen an den Studienarzt stellen. Daraufhin unterschrieb sie gemeinsam mit dem Studienarzt die Einwilligungserklärung.

Im Folgenden erhielt sie eine „Screeningnummer“, die der Reihenfolge des Eintreffens im Studienzentrum entsprach. So erhielt die erste Probandin die Screeningnummer ‚001‘, die Vierzehnte ‚014‘, usw. Es folgte die Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Erhebung von Daten wie Alter, Gewicht, Größe, der Anamnese, eine körperliche Untersuchung sowie die Einschätzung ob eine klinische Hyperandrogenämie vorliegt. Letzteres wurde durch Erhebung des Ferriman-Gallwey

Score abgeklärt, einer klinischen Methode zur Einschätzung, ob Hirsutismus vorliegt [16]. Hierbei wurde die Intensität des Haarwachstums mit einem Zahlenwert von 0 (keine Behaarung) bis 4 (äußerst starke Behaarung) an neun Körperregionen bei den Probandinnen evaluiert, an denen bei Frauen mit normaler Hormonlage keine Haare wachsen sollten (Oberlippe, Kinn, Oberarme, Brustwarzen, obere und untere Linea alba, oberer Rücken, unterer Rücken, Oberschenkel). Der Zahlenwerte für jede Region wurden zusammenaddiert. Bei einem Score über 6 lag der Verdacht auf eine AGA mit hormoneller Dysfunktion vor, was das Ausschlusskriterium Nr. 10 erfüllte.

Des Weiteren wurde die aktuelle Begleitmedikation abgeklärt und bei gebärfähigen Probandinnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt sowie zur Bestimmung der Haardichte ein TrichoScan angefertigt.

Mittels Savin-Skala (Abbildung 2.5 auf Seite 14) wurde der Ausprägungsgrad des weiblichen Haarausfalls der AGA bei der Probandin erfasst. Nur Frauen mit dem Ausprägungsgrad 3, 4, 5 oder 6 wurden in die Studie eingeschlossen.

Bei Zutreffen aller Ein- und Nichtzutreffen aller Ausschlusskriterien wurde die Studieninteressierte randomisiert und die Woche 0-Visite durchgeführt. Alle weiteren Untersuchungen pro Visite, siehe Tabelle 4.1 auf der nächsten Seite.

4.3.2. Datenverarbeitung

Die erhobenen Daten wurden in Form einer Patientenakte gesammelt und in ein sogenanntes Case Report Form (CRF) übertragen. Das CRF wurde nach Studienende in eine Access-Datenbank (Microsoft® Office Access 2003 SP3, Microsoft Corporation, Redmond, USA) eingegeben und eine SPSS-Datei (PASW-Statistics 18, SPSS Inc., IBM Company Headquarters, Chicago, USA) zur Datenauswertung daraus generiert.

4.3.3. Canfield Übersichtsphotographie

Die Canfield Übersichtsphotographie (ÜP) zählt mittlerweile zu den Referenzstandard-Methoden zur Beurteilung von Haarwachstum. Sie ist auch als Methode der ersten Wahl von der Food and Drug Administration (FDA) anerkannt und von der S3-Guideline Expertengruppe als solche benannt worden [11]. Für diese Art von Aufnahmen gibt es verschiedene Hersteller, das am häufigsten und auch in dieser Studie verwendete, standardisierte photographische Kamerasystem stammt von der Firma Canfield Scientific Inc. (Canfield Scientific Inc, Fairfield, USA) [14, 53, 43].

Die Apparatur für die Canfield ÜP wurde von der Firma Canfield Scientific zum Zwecke der Studie zur Verfügung gestellt. Diese umfasste:

1. Einen rollbaren schwarzen Tisch mit an der Tischplatte befestigter Stirn- und Kinnhalterung sowie seitlich befestigtem, schwenkbarem Arm mit Blitzvorrichtung (Canfield IntelliFlash) (siehe Abbildung 4.1 auf Seite 35)

Tabelle 4.1.: Übersicht des Studienverlaufs.
Legende: *nur bei gebärfähigen Frauen; **Blutdruck, Puls; ***Wenn eine Probandin vorzeitig abbricht, sollte versucht werden alle Prozeduren von Woche 24 durchzuführen

	Selektion	Woche 0 (Visite 1)	Woche 1 (Visite 2)	Woche 12 (Visite 3)	Woche 24 (Visite 4)
Einwilligung	✓				
Einschluss-/ Ausschlusskriterien	✓				
Anamnese	✓				
Klassifikation (AGA)	✓				
TrichoScan	✓				
Frühere und Begleitmedikation	✓		✓	✓	✓
Schwangerschaftstest*	✓			Bei Bedarf	✓
Randomisierung		✓			
Hypertrichose-Score		✓	✓	✓	✓
Vitalwerte**		✓	✓	✓	✓
Übersichtsphotographie		✓		✓	✓
Probandenfragebögen					✓
Globale Expertenkommission					✓
Rasur der Haarstelle, Makrophotographie		✓		✓	✓
Punkttätowierung		✓			
Aufnahme unerwünschter Wirkungen oder lokaler Unverträglichkeit		✓	✓	✓	✓
Ausgabe der Studienprodukte		✓		✓	
Rücknahme der Studienprodukte				✓	✓
Studienende***					✓

2. Nicht höhenverstellbarer grauen Rollhocker

3. Blaues Tuch mit Halsausschnitt

4. Halter für die Probandenidentifikationskarten

5. Kamera Nikon D-SLR mit Nikkor 60MM F2.8 Linse (Nikon Inc, Melville, USA) montiert mit schwarzem Metallrahmen welcher am schwenkbaren Arm der ÜP-Apparatur fixiert wurde

6. Kameraspeicherkarte (1 Gigabyte Secure Digital Flash Card, ATP Electronics, Taipei, Taiwan)

Abbildung 4.1.: Canfield Apparatur zur Übersichtsphotographie

Vorbereitung der Nikon D-SLR

Die Nikon D-SLR Kamera wurde am schwenkbaren Arm fixiert, an welchem sich ebenfalls 2 weiße Blitzvorrichtungen befinden. Damit die Blitze auslösen, musste ein Kabel von der Kamera seitlich in ein, mit einer grünen LED ausgestattetes schwarzes Kästchen am Arm der Apparatur verbunden (Abbildung 4.1, rechtes Photo) und der daran befindliche graue Knopf 1-2 Sekunden gedrückt werden. Anzeige, dass der Blitz geladen wurde, war die grün-leuchtende LED. Die Speicherkarte wurde in den Speicherkartenschlitz der Kamera eingeführt und die Klappe geschlossen.

Nach Einschalten der Kamera am Drehschalter auf ON leuchtet kurz auf dem Display „6o__F16“ auf. Bis auf den An-/Ausschalter waren alle andere Schalter und Einstellräder mittels Heißklebepunkt oder schwarzem Klebeband in den Einstellungen fixiert. Die Kamera war daher für Vergrößerung, f-stop und Belichtung gesichert und voreingestellt.

Folgende Schritte wurden zur Sicherung der Identifikation der Probandin und Qualität befolgt:

- Photo der Probandenkarte: Eine von Canfield bereitgestellte Probandenkarte wurde mit Aufnahmedatum, Visitennummer, Randomisierungsnummer, Geburtsjahr der Probandin, Initialen des Photographen beschriftet. Diese wurde auf den, in den Arm der Apparatur zu steckenden Halter auflegt und zwei Photos von dieser angefertigt. Der Halter wurde nach Anfertigung der beiden Photos von der Probandenkarte aus dem Arm der Apparatur entfernt.

- Vorbereitung der Probandin: Die Probandin wurde auf den nicht höhenverstellbaren grauen Rollhocker vor den Tisch gesetzt. Das blaue Tuch wurde über ihre Schulter gelegt und ihre Haare für die Aufnahme mit einem Kamm streng in der Mitte gescheitelt. Daraufhin legte die Probandin ihr Kinn exakt in die Kinnmulde der Apparatur und lehnte die Stirn an die Stirnhalterung an.

- Aufnahme der Canfield ÜP: Im Sucher der Kamera wurde überprüft, ob der Scheitel senkrecht und die Nase der Probandin zentriert zu sehen waren. Jeweils 2 Photos pro Probandin/Visite wurden angefertigt. Es musste darauf geachtet werden, dass der Blitz bei jedem Photo auslöste. Nach der Aufnahme wurde die Speicherkarte entnommen und bis zum Anfertigen des Makrophotos in einer, mit der Randomisierungsnummer und dem Visitentag beschrifteten Kartenbox aufbewahrt.

Nach Hochladen der Bilder wurde ein ÜP von Woche 0 von jeder Patientin von Canfield Scientific im Format 10 x 15 cm ausgedruckt, linksbündig auf eine Seite im US-amerikanischen „Letter“ Papierformat (215,9 x 279,4 mm) geklebt und ins Studienzentrum versendet. Rechtsbündig befand sich ein 10 x 15 cm großer Platzhalter zum Einkleben des Photos von Woche 24, welches am jeweiligen Visitentag mit Hilfe eines Photodruckers EPSON PictureMate (SEIKO Epson CORPORATION, Nagano, Japan) auf passendem Photopapier ausgedruckt wurde. Diese Seite wurde zur Beantwortung des Wirksamkeitsfragebogens an Woche 24 benötigt. Die Canfield ÜP wurde immer vor der Rasur des Areals für das MP durchgeführt. Jede Probandin erhielt für den gesamten Visitentag (Woche 0, Woche 12, Woche 24) eine eigene Speicherkarte, welche sowohl für ÜP, als auch für Canfield Macrophotographie (MP) verwendet wurde.

4.3.4. Lokalisation Messareal für Macrophotographie und TrichoScan

Zur Ermittlung eines der Einschlusskriterien, Haardichte ≤ 220 Haare/cm^2, wurde bei der Selektionsvisite ein repräsentatives Untersuchungsareal identifiziert, rasiert und mit schwarzer Haarfarbe eingefärbt. Dieses wurde mittels TrichoScan auf die Anzahl der Haare/cm^2 (Haardichte) hin untersucht. Dasselbe Untersuchungsareal wurde später für die Canfield Makrophotographie (MP) verwendet. Für beide Photographiemethoden war dies die gleiche Prozedur.

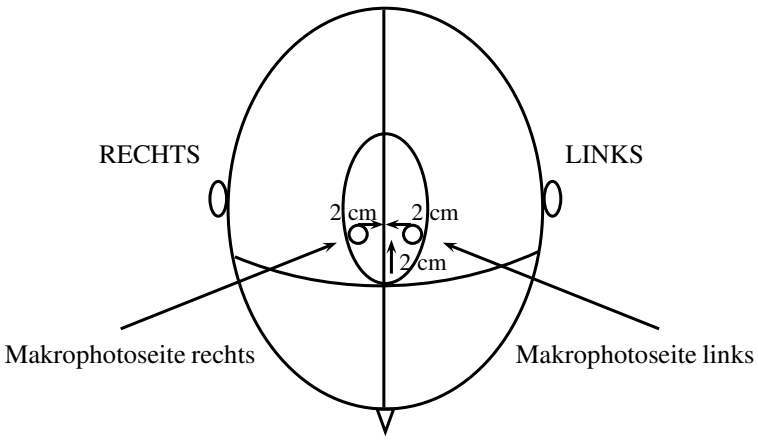

Abbildung 4.2.: Festlegung des Untersuchungsareals

Die exakte Stelle des Messareals für TrichoScan und MP wurde so festgelegt, dass diese nach Ziehen eines Mittelscheitels von der Stirn-Haargrenze aus entlang dem Scheitel ca. 2 cm medianwärts nach dorsal und im rechten Winkel 2 cm nach rechts oder nach links zu finden war (siehe Abbildung 4.2). Es wurde möglichst darauf geachtet, dass die Probandin das Untersuchungsareal gut mit eigenem Deckhaar kaschieren konnte. Zum Wiederfinden der Stelle für spätere Visiten wurde dieses mit einer zentralen Punkttätowierung versehen.

4.3.5. Rasur und Färbung des Messareals

Die Canfield-Lochschablone mit einem Kreisdurchmesser von 1,9 cm wurde über dem ausgewählten Areal platziert, die im Durchmesser wachsenden Haare mit Hilfe einer konventionellen Häkelnadel durch das Loch gezogen und die Haarsträhne mit dem elektrischen Rasierer (Moser TrichoScan Edition, Wahl GmbH, Unterkirnach, Deutschland), unter Schutz der restlichen Haare durch die Schablone, auf ca. 1 mm Länge rasiert.

Auf einem Uhrglasschälchen wurde ein Streifen von ca. 1 cm Haarfarbe (Goldwell topchic schwarz, Kao Professional Salon Service GmbH, Darmstadt, Deutschland) mit in etwa der gleichen Menge Wasserstoffperoxid (Rondo Coiffeur creme oxyd 6 %, Rondo Vermarktungsgesellschaft für Markenrechte mbH, Köln, Deutschland) mit Hilfe eines Plastikrührspatels gemischt bis eine cremige, leicht gräuliche Masse, entstand. Diese wurde mittels des Rührspatels auf die durch Haarklemmen freigehaltene Rasurstelle aufgebracht, sodass das gesamte Untersuchungsareal mit Haarfarbe bedeckt war.

Nach einer Einwirkzeit von 15 Minuten wurde die jetzt schwarze Farbe mit in Seifenspiritus (Seifenspiritus DAC 2005, Apotheke des UK Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland) getränkten Kompressen (BeeSana Gauze Swabs 7,5 x 7,5 cm, Karl Beese GmbH & Co, Barsbüttel, Deutschland) entfernt bis die Kopfhaut bestmöglich entfärbt war. Das Untersuchungsareal wurde mittels einer Handlupe (Lumi-LoupeTM, Carson Sport & Leisure Optics, Huntington Station, USA)

auf etwaige Störhaare, Fusseln oder auch Verunreinigungen hin untersucht und diese ggf. mit Hilfe von Druckluftspray oder Tesafilm (tesa SE, Hamburg, Deutschland) entfernt. Lange Haare im Randbereich, wurden unter Zuhilfenahme von konventionellen Haarklammern fixiert.

Bei der Selektionsvisite schloss sich der Haarfärbung der TrichoScan an und bei Eignung der Probandin für die Studie und Randomisation schloss sich nach Durchführung der zentralen Punkttätowierung die MP an.

An Woche 12 und 24 schloss sich, nach Aufsuchen der Tätowierstelle, Rasur und Haarfärbung direkt die MP an.

4.3.6. Durchführung des TrichoScan

Die Analyse des TrichoScan wurde an einem Kamera-PC mit „FotoFinder dermoscope Bildsystem“ Software Version 3.5.1 (TeachScreen Software GmbH, Bad Birnbach, Deutschland) mit der Videooptik „FotoFinder MediCam“ und der TrichoScan-Software (Version 3.0, TRICHOLOG GmbH, Freiburg) durchgeführt. Die Probandinnen wurden mit Screeningnummer in die Eingabemaske eingetragen und ein Übersichtsbild mittels des Videokopfes ohne Aufsatz sowie eine Detailaufnahme mit der Vorsatzoptik (Mikro-Objektiv) angefertigt. Dabei wurde der Kontaktzylinder mit Leitungswasser leicht angefeuchtet und auf die rasierte Stelle aufgesetzt. Unter direkter Videokontrolle wurde sichergestellt, dass sich keine Luftblasen oder Streuhaare im Bild befinden und eine Aufnahme durch drücken des Auslösers am Handteil der Videooptik getätigt. Das Bild wurde mit der TrichoScan-Software analysiert. Ergebnisse waren Haardichte und Gesamtanzahl der Haare im Bereich.

4.3.7. Punkttätowierung des Messareals

Für die Punkttätowierung des Untersuchungsareals wurde eine Revolution Tätowiermaschine (Huck Spaulding Enterprises, Inc. Voorheesville, USA) vorbereitet. Mit dem Netzgerät (Power Unit II) wurden die Kabelenden des Fußpedals im „foot switch“ und dem Handgerät der Tätowiermaschine im „switched output“ verbunden.

Nadel und Nadelhülse vorbereiten

Vor dem Einsetzen von Nadel und Nadelhülse (Huck Spaulding Enterprises), wurden diese der Probandin in steriler Verpackung gezeigt. Das stumpfe Nadelende wurde in das kleine Loch am Handstück eingeführt und durch Zuschrauben der kleinen Schlitzschraube im Handstück fixiert. Daraufhin wurde die Nadelhülse, ohne Berührung der Nadel- oder Hülsenspitze über die Nadel in das Loch der Flügelschraube geschoben. Zur Adjustierung der Nadel wurde diese mittels Drehknopf am Ende des Handstücks maximal eingefahren und die Nadelhülse soweit über die Nadel geschoben bis nur noch weniger als 1 mm Nadelspitze zu sehen waren. Daraufhin wurde die Flügelschraube

zur Fixierung der Hülse angezogen und das seitlich am Handstück angebrachte Kontrollrad für die Geschwindigkeit der Nadel auf maximale Geschwindigkeit gestellt.

Tätowieren

Einige Tropfen schwarzer Tätowierfarbe (Huck Spaulding Enterprises) wurden in einen kleinen, der Tätowierfarbe beigefügten, roten Plastiknapf gegeben. Die sterile Nadelspitze wurde daraufhin in das Näpfchen gehalten und das Fußpedal ca. 3 Sekunden betätigt, wodurch sich Tinte im Hohlschliff der Nadelhülse hochzog. Überschüssige Farbe an der Außenseite der Hülse wurde mit einem sterilen Tupfer abgewischt.

Nach zweimaliger Desinfektion des Untersuchungsareals mittels Softasept (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) wurde die Tätowiernadel senkrecht im Zentrum des Untersuchungsareals aufgesetzt und das Fußpedal für weniger als eine Sekunde betätigt. Daraufhin wurde sofort mit einem sterilen Tupfer Kompression auf die Tattoostelle gegeben, um die Blutung zu stoppen. Nach Sistieren der Blutung wurde zur Sicherheit die Lokalisation des Tätowierpunktes mittels dreier Messpunkte ausgemessen. R: Distanz Tattoo zu rechts präaurikulär; L: Distanz Tattoo zur links präaurikulär; N: Distanz Tattoo zur Nasenspitze.

4.3.8. Canfield Macrophotographie

Ebenso wie bei der ÜP wurde auch bei der MP eine Nikon D-SLR Kamera mit Nikkor 60MM F2.8 Linse (Nikon Inc) verwendet, allerdings mit einem Makrokontaktaufsatz und einer Blitzvorrichtung (Canfield EpiFlash) der Firma Canfield Scientific Inc. Auch auf dieser Kamera sind, bis auf den An-/Ausschalter, alle andere Schalter und Einstellräder mittels Heißklebepunkt oder schwarzem Klebeband in den Einstellungen fixiert. Daher war die Kamera und der Canfield-EpiFlash Aufbau für Vergrößerung, f-stop und Belichtung gesichert und voreingestellt. In die Kamera wurde dieselbe Speicherkarte eingelegt, welche schon für die ÜP verwendet wurde.

Nach Aufsetzen und Einrasten des Blitzaufsatzes in die Führung am Kopf der Kamera wurde der Blitz mittels kurzen Drucks auf die Taste mit dem Einschaltsymbol am Rücken des Aufsatzes eingeschaltet. Nach Aufstecken und Arretieren des Makrokontaktaufsatzes auf das Kameraobjektiv wurde die Glaskontaktplatte des Aufsatzes vor Gebrauch mit Softasept desinfiziert. Die Kamera wurde am Drehschalter eingeschaltet, dabei leuchtete kurz im Display „6o__F16“ auf. Ebenso wie bei der ÜP wurde auch hier eine, für die Makrophotographie vorgesehene Probandenkarte mit Datum der Aufnahme, Visite, Randomisierungsnummer und Geburtsjahr der Probandin beschriftet und mittels flachem, direktem Aufsetzen der Glaskontaktplatte auf die Kartenbeschriftung abphotographiert.

Nach Aufbringen eines Maiskorn-großen Tropfens Haargel „citre shine“ (Schwarzkopf & Henkel, Henkel Consumer Goods Inc., Irvine, USA) seitlich auf die Hautkontaktscheibe wurde diese

seitlich am Geltropfen auf die Hautfläche aufgesetzt und durch langsames Kippen und Andrücken des Aufsatzes das Gel luftblasenfrei verteilt. Durch den Sucher wurde der Tätowierpunkt streng mittig aufgesucht, die Scheibe parallel zur Kopfhautoberfläche ausgerichtet und zwei Photos des Areals angefertigt, welche im kleinen Bildschirm der Kamera auf Luftblasenfreiheit und Qualität hin überprüft wurden. Die Speicherkarte wurde aus der Kamera genommen und wieder in die Kartenbox gelegt.

Die Speicherkarte der Probandin mit darauf befindlichen Übersichts- und Makrophotos wurde in den Secure-Digital-Kartenslot eines PCs mit Cardreader gesteckt, welcher Zugang zu einem gesicherten Studienordner auf dem internen Server der Charité-Hautklinik hat. Die Bilder wurden mit Name der Studie, Randomisierungsnummer, Visitennummer beschriftet gespeichert. Sowohl die Übersichtsphotos, als auch die Makrophotos wurden über eine gesicherte Webseite `https://clinicalservices.canfieldsci.com/login.php` zu Canfield Scientific hochgeladen.

4.3.9. Canfield Hair Metrix^{SM} - Analyseverfahren

Die Makrophotos wurden im Anschluss an die Studie mit Hilfe der Canfield Hair Metrix^{SM} Methode (Canfield Scientific, Inc., Fairfield, USA) auf den Hauptzielparameter TAHC sowie die TAHW analysiert. Diese Analyse wurde im „Canfield core imaging lab“ durchgeführt. Ein Areal mit 1 cm^2 Durchmesser auf den an Woche 0, Woche 12 und Woche 24 aufgenommen Makrophotos wurde mit Hilfe des Tätowierpunktes als Referenz kartographiert. Vor der eigentlichen Analyse erhielt jedes kartographierte Areal eine einzigartige Nachverfolgungsnummer. Die Hair Metrix^{SM} Software analysierte die durchschnittliche Dicke entlang des einzelnen Haars und ein spezialisierter Bildgebungstechniker überprüfte und akzeptierte jede einzelne Messzahl [30]. Ausgegeben wurde die Analyse in Form einer Excel-Tabelle wobei jede Zeile ein einzelnes Haar bedeutete. Die Informationen pro Zeile enthielten Probandennummer, Visite, Nachverfolgungsnummer und Haardicke (mm/cm^2).

Für die TAHC (n/cm^2) wurden für jede Probandin, für jede Visite, die Haare mit einem Durchmesser von $\geq$ 30 µm zusammenaddiert. Für die TAHW (mm/cm^2) wurden für jede Probandin, für jede Visite die einzelnen Haardicken von $\geq$ 30 µm auf einem Quadratzentimeter zusammenaddiert.

Der Vorteil der MP gegenüber des TrichoScan war, dass bei Auswertung der MP mittels „Canfield Hair Metrix-Methode“ die Haare auf dem Photo nicht allein durch eine Software auf Anzahl und Dicke untersucht, sondern darüber hinaus durch einen Techniker validiert wurden. Durch Markierung des Messareals mittels Punkttätowierung und wiederholter Messung desselben Untersuchungsareals konnten hierdurch aussagekräftige, reproduzierbare Bilder der Analyse zugefügt werden. Aufgrund der doppelten Überprüfung wurden etwaige als potentielle Haare gezählte Farbreste oder Luftblasen, nicht in die Zählung mit einbezogen und erhöhten die Genauigkeit des Verfahrens.

Die Analyse der MP fand en bloc nach Beendigung der Studie statt, was eine einheitliche Beurteilung aller Messvisiten gewährleistete. Durch die Evaluation am Studienende war eine

Tabelle 4.2.: Im Fragebogen verwendete Aussagen

Nummer	Aussage
1	Meine Haare sehen dichter und fülliger aus
2	Ich würde mit der Anwendung fortfahren
3	Ich habe den Eindruck mehr Kontrolle über meine dünner werdenden Haare zu haben
4	Andere haben eine Verbesserung meiner Haare bemerkt
5	Die Anwendung behindert meine Haarpflege/Haarstyling nicht
6	Meine Haare sind unangenehm fettig geworden
7	Die Anwendung ist einfach durchzuführen
8	Ich fühle mich persönlich besser

Tabelle 4.3.: Im Fragebogen verwendete Likert-Skala

Punkte	Label
7	Stimme voll und ganz zu
6	Stimme überwiegend zu
5	Stimme eher zu
4	Weder noch
3	Stimme eher nicht zu
2	Stimme überwiegend nicht zu
1	Stimme überhaupt nicht zu

Bestimmung der Haardichte als Einschlusskriterium zur Selektionsvisite mit dieser Methode nicht durchführbar. Hier fand der TrichoScan, als schnelles und validiertes Instrument zur Bestimmung der Haardichte seine Anwendung [23, 35].

4.3.10. Fragebogen zur kosmetische Akzeptanz und Lebensqualität

Nach Anfertigen des letzten Übersichtsphotos an Woche 24 füllten die Probandinnen den Fragebogen (s. Anhang) zum kosmetischen Eindruck der Haare und zur Lebensqualität aus (vgl. Tabelle 4.2). In diesem sollen sie angeben wie sehr sie den Aussagen anhand einer 7-Punkteskala zustimmen (vgl. Tabelle 4.3).

Dieser Fragebogen musste von der Probandin ausgefüllt werden, bevor sie ihr Übersichtsphoto verglich (siehe 4.3.11 auf der nächsten Seite), um eine Beeinflussung durch die Photos zu vermeiden. Die Probandin sollte unvoreingenommen, ohne Hilfe von Bildern oder Ergebnissen den Fragenbogen beantworten, was die Aussagenkraft erhöhen sollte.

Tabelle 4.4.: Zur Bewertung des ÜP verwendete Likert-Skala

Punkte	Label
+3	außerordentlich mehr
+2	mittelgradig mehr
+1	etwas mehr
0	keine Veränderung
-1	etwas weniger
-2	mittelgradig weniger
-3	außerordentlich weniger

4.3.11. Fragebogen zur Wirksamkeit des Studienprodukts

Im Fragebogen zur Wirksamkeit des Studienprodukts bekamen die Probandinnen die Bilder der Canfield ÜP von Woche 0 und Woche 24 unverblindet vorgelegt. An Woche 24 wurde das ÜP mit dem EPSON Picture Mate ausgedruckt und neben das von Canfield auf einem Papier zugesendete Photo von Woche 0 aufgeklebt. Die Probandinnen wurden aufgefordert die Photos Beantwortung der Frage „Im Vergleich zum Beginn der Studie, vor Auftragen des Studienproduktes, um wie viel hat sich die Fülle Ihrer Kopfhaare/Dichte der Haare verändert?“ mittels der in Tabelle 4.4 gezeigten Skala zu bewerten. Die gleiche Skala, welche einer gängigen Likert-Skala entspricht, wurde in der 5%MTF-Studie von Olsen in 2007 verwendet [52, 42]

4.3.12. Globale Expertenbeurteilung

Die ÜP von Woche 0, Woche 12 und Woche 24 wurden paarweise durch ein Gremium von Haarexperten (n = 3) evaluiert, im Sinne einer globalen Expertenbeurteilung (GEB). Dabei übernahm Canfield die Verblindung der ÜP. Es wurden von der jeweiligen Probandin die ÜP von Woche 0–Woche 24, Woche 0–Woche 12 und Woche 12–Woche 24 paarweise für die Bildschirmdarstellung angeordnet. Dabei waren die Experten verblindet zur Anwendergruppe und Visitenpaarung, die zeitlich frühere Visite wurde immer im linken Bild angezeigt.

Die Experten meldeten sich auf einer gesicherten Webseite von Canfield Scientific mit eigenem Benutzernamen und Kennwort an. Zu jeder einzelnen Visitenpaarung musste anhand der in Tabelle 4.5 gezeigten Skala die Veränderung des rechten Photos gegenüber dem Linken evaluiert werden.

4.3.13. Bestimmung der Minoxidilkonzentration im Blut

Zu Baseline sowie an Visite 4 wurde allen Probandinnen ca. 7,5 ml venöses Blut in ein Lithium-Heparin-Blutröhrchen (Li-Heparin LH/7,5ml, Sarstedt AG, Nümbrecht, Deutschland) abgenommen.

Tabelle 4.5.: Zur globalen Expertenbeurteilung des ÜP verwendete Likert-Skala

Punkte	Label
3	Sehr starke Verbesserung
2	Mittlere Verbesserung
1	Leichte Verbesserung
0	Unverändert
-1	Leichte Verschlechterung
-2	Mittlere Verschlechterung
-3	Sehr starke Verschlechterung

Die Heparinröhrchen wurden mit 7000 U/min für 10 Minuten zentrifugiert und das Plasma in 3,6 ml fassende Nunc®cryotubes (Thermo Fisher Scientific, Roskilde, Dänemark) überführt und diese bei -20 °C weggefroren. Die cryotubes wurden am Ende der Studie zur Bestimmung der Minoxidilkonzentration in ein Labor (McNeil Bioanalytical Laboratory, Helsingborg, Schweden) zur Analyse versandt. Bei Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, welches im Zusammenhang mit einer erhöhten Minoxidilkonzentration im Blut hätte stehen können, wäre der Probandin zum Zeitpunkt des Ereignisses ebenfalls ein weiteres Röhrchen Blut abgenommen worden.

4.3.14. Sicherheitsuntersuchungen

Zu jeder Visite fanden Sicherheitsuntersuchungen statt. Dabei wurden Blutdruck und Puls gemessen, unerwünschte Ereignisse (UE) abgefragt und auf ihren Schweregrad hin überprüft sowie die Kopfhaut nach möglicher lokaler Unverträglichkeit hin sowohl untersucht als auch die Probandin nach Ereignissen, Beschwerden und Beobachtungen befragt. Als weiteres Instrument der Sicherheitsbeurteilung wurde der Grad der Vellusbehaarung der Probandinnen im Gesichtsbereich mit Hilfe des Hypertrichose-Scores zu jeder Visite festgestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind alle im Rahmen der Patientenversorgung auftretenden Schädigungen, die nicht auf die zugrunde liegende Krankheit zurückgeführt werden können [34]. Die Probandinnen sollten zu jeder Visite angeben, ob es in der Zwischenzeit oder aktuell zu einem unerwünschten Ereignis gekommen war. Es wurde Diagnose bzw. Hauptsymptom des UEs, Beginn und Ende, Ausgang (behoben; behoben mit Spätfolgen; nicht abschätzbar; weiterhin) genauso wie dessen Intensität (leicht; mittel; schwer) abgefragt. Des Weiteren sollten die Probandinnen angeben, ob sie aufgrund dieses Ereignisses das Auftragen des Studienproduktes unterbrochen oder die Dosis reduziert hatten, wenn ja wie oft sie nicht auftrugen oder ob sie gänzlich die Applikation gestoppt

hatten. Darüber hinaus sollten sie angeben, ob sie bedingt durch das UE, eine spezifische Therapie angewendet hatten.

Vom Studienarzt wurde der Zusammenhang zwischen UE und Studienprodukt beurteilt (ausgeschlossen; unwahrscheinlich; möglich; wahrscheinlich; sicher) und auch, ob es sich um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) handelte sowie ob das UE vorzeitig zum Studienabbruch führte.

Unerwünschte Ereignisse gelten als schwerwiegend, wenn sie: Lebensbedrohlich sind; zum Tode führen; zu einem Krankenhausaufenthalt oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts führen; zu einer signifikanten Behinderung führen; eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen.

Lokale Intoleranzen

Ebenso wie zu UE wurden die Probandinnen auch zum Auftreten von lokalen Intoleranzen zu jeder Visite befragt. Zusammen mit dem Studienarzt sollten sie das Symptom der lokalen Intoleranz mit den Kategorien Rötung (Erythem), Juckreiz, Brennen/Stechen, Kopfhauttrockenheit, Schuppung oder Sonstiges beschreiben. Darüber hinaus die Lokalisation, ob es die gesamte Kopfhaut, die Haarlichtung oder nur die Rasurstelle betraf. Es wurden Datum und Zeit der letzten Applikation vor Beginn des Ereignisses, dessen Beginn und Ende mit Datum und Uhrzeit sowie die Intensität (leicht, mittel, schwer) abgefragt. Des Weiteren sollten die Probandinnen angeben, ob sie aufgrund dieses Ereignisses das Auftragen des Studienproduktes unterbrochen oder die Dosis reduziert hatten, wenn ja wie oft sie nicht auftrugen oder ob sie sogar gänzlich die Applikation gestoppt hatten. Darüber hinaus sollten sie berichten, ob sie bedingt durch die lokale Intoleranz eine spezifische Therapie angewendet hatten. Vom Studienarzt wurde daraufhin der Zusammenhang zum Studienprodukt (ausgeschlossen; unwahrscheinlich; möglich; wahrscheinlich; sicher) eingeschätzt.

Hypertrichose-Score

Die Beurteilung der Zunahme sichtbarer Haare im Bereich der Stirn sowie in der Präaurikularregion war ein wichtiger Sicherheitsparameter dieser Studie. Der Begriff Hypertrichose ist genauer zu unterteilen, in Zunahme von Vellus- oder Terminalhaaren. Mit Hilfe des Hypertrichose-Score wurde nur die Zunahme der Vellushaare im Gesichtsbereich gemessen. Eine Zunahme von Terminalhaaren außerhalb des Kapillitiums wäre als gesondertes unerwünschtes Ereignis aufgeführt worden.

Die Bewertung wurde anhand der Auffälligkeit (nicht auffällig; kaum auffällig; mittelgradig auffällig; stark auffällig) in der Schläfen- und seitlichen Wangenregion an allen Visitentagen durchgeführt. Aufgrund der physiologischen Vellusbehaarung in den Untersuchungsregionen war eine Ausgangsbestimmung an Woche 0 notwendig.

Tabelle 4.6.: Inhaltsstoffe

	Rogaine® foam (5%MTF)	Regaine® Frauen (2%MTL)
Darreichung	Bei Raumtemperatur: Weißer bis weißgrauer Schaum von cremiger Konsistenz; Bei Körpertemperatur: Klare, farblos bis hellgelbe Lösung. Wirkstoff: Minoxidil 5 %. Weitere Bestandteile: Ethanol SD40B, butylierte Hydroxytoluene NF, gereinigtes Wasser USP, Milchsäure (90 %) USP/NF, Glycerin USP/NF, Zitronensäure USP/NF, Duftstoff, Cetylalkohol NF, Stearylalkohol NF, Polysorbat 60 NF, Treibmittel P75.	Klare, farblos bis hellgelbe Lösung. Wirkstoff: Minoxidil 2 % Weitere Bestandteile: Ethanol 96 % (V/V), Propylenglykol, gereinigtes Wasser.

4.4. Studienprodukte

4.4.1. 5 %iger Minoxidilschaum

Das auf seine Wirksamkeit zu untersuchende Studienprodukt ist seit 2006 in den USA als „Rogaine® foam" (Pfizer Inc., Morris Plains, USA) für die Behandlung der AGA in der Vertexregion beim Mann für die 2 x tgl. Anwendung zugelassen.

Darreichungsform: Aluminiumdose mit Ventil, Schaumapplikatoraufsatz und Verschlusskappe mit 60 g Inhalt (siehe Tabelle 4.6).

4.4.2. 2 %ige Minoxidillösung

Regaine® Frauen (McNeil Consumer Healthcare GmbH, Neuss, Deutschland) ist eine Lösung mit 2 % Minoxidil und in Deutschland seit 2004 für die Behandlung der AGA der Frau zugelassen.

Darreichungsform: 60 ml-Polyethylenflasche mit Polypropylenkappe. Das Arzneimittel Regaine® Frauen enthält drei Applikatoren, die als Medizinprodukte zertifiziert sind: Pumpspray-Applikator mit verlängerter Spitze, Pumpspray-Applikator, und Dosier-Tropfpipette. Inhalt siehe Tabelle 4.6.

5% Minoxidilschaum Dose Nr.: .....

Randomenummer: |_|_|_|_|

Ausgabedatum: Rücknahmedatum:

zur einmal täglichen Anwendung auf der Kopfhaut im Scheitelbereich, nach Anweisung Ihrer Studienärztin und ausgehändigter Gebrauchsanweisung.
Studienmedikation
Eudra-Ct. Nummer: 2008-001770-33; Studiennummer: CRC-AGA01
Zur klinischen Prüfung bestimmt!
Ch-B:
Inhalt: 60g Nicht über 25°C lagern
Verwendbar bis:

Beachten Sie bitte: Nach dem Auftragen mind. 4 Stunden die Kopfhaut nicht waschen oder befeuchten! Ausnahme: Haarspray, Haargel, Schaumfestiger. Bitte waschen Sie sich nach dem Auftragen gründlich die Hände mit Seife.
Rückgabe der Studienmedikation (auch leere Flaschen, Dosen) bitte an Ihre Studienärztin!
Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Clinical Research Center for Hair and Skin Science
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10177 Berlin
Tel.: 030 450 -518 216 / -618 176

Abbildung 4.3.: Beschriftungen von Rogaine® foam

Flasche Nr.: ..... Randomnummer: |_|_|_|_|

Ausgabedatum: Rücknahmedatum:

Abbildung 4.4.: Beschriftungen von Regaine® Frauen

4.4.3. Erwerb, Import, Beschriftung der Studienprodukte

Da Rogaine® foam (5%MTF) zum Zeitpunkt der Studie nur in den USA, nicht aber in Europa zugelassen war wurde dieser über Komtur Pharmaceuticals (Freiburg, Deutschland) mit Einfuhrerlaubnis nach Deutschland importiert und an die Apotheke der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Berlin, Deutschland) zur Beschriftung und Verpackung weitergeleitet. Die Beschriftungen des Studienprodukts Rogaine® foam zeigt Abbildung 4.3.

Regaine® Frauen wurde über die Apotheke der Charité-Universitätsmedizin Berlin eingekauft und dort mit dem, in Abbildung 4.4 gezeigten, Etikett zur Kennzeichnung beschriftet und verpackt.

4.4.4. Vorgang zur Ausgabe und Rücknahme der Studienprodukte

Durch die Verblindung des Studienarztes wurde das Studienprodukt, nach Vergeben der Randomisierungsnummer durch diesen, durch eine Studienassistentin ausgegeben. Probandinnen welche

für 5%MTF randomisiert wurden erhielten zweimal während der Studie jeweils 2 Dosen des Studienproduktes; Probandinnen in der 2%MTL-Gruppe erhielten zweimal jeweils 4 Flaschen ihres Studienproduktes.

Vor Ausgabe der Studienprodukte an Woche 0 und Woche 12 sowie nach Rücknahme an Woche 12 und Woche 24 wurden diese mittels Feinwaage Kern EWB (Kern&Sohn GmbH, Balingen, Deutschland) abgewogen. Die Informationen zu Art des Studienproduktes (5%MTF oder 2%-MTL), Gewicht bei Ausgabe und Rücknahme wurden im Studienprodukte-Protokoll festgehalten, in welches der Studienarzt keine Einsicht hat. Die Probandinnen wurden dazu aufgefordert an jeder Visite die Studienprodukte ins Studienzentrum mitzubringen und konnten gebeten werden, unter Aufsicht der Studienassistentin das Produkt aufzutragen.

4.4.5. Dosierung und Anweisung zum Auftragen der Studienprodukte

Der Studienarzt erklärte den Probandinnen allgemein die zwei Arten des Auftragens für beide Studienprodukte. An Woche 0 nach Ausgabe des Studienproduktes durch die Studienassistentin applizierten die Probandinnen erstmals das Produkt unter Anleitung und Aufsicht dieser.

Die Probandinnen, welche Regaine® Frauen (2%MTL) als Studienprodukt erhielten wendeten dieses 2 x tgl. an. Dabei zogen sie entweder 1 ml der 2%MTL in der Dosier-Tropfpipette auf oder verteilten 6 Sprühstöße mit dem Pumpspray-Applikator mit verlängerter Spitze auf der Kopfhaut. Die Anwenderinnen von Rogaine® foam (5%MTF) wendeten diesen, nicht wie beim Mann in den USA und Großbritannien zugelassen 2 x tgl., sondern nur einmal täglich an. Dabei füllten sie sich die mitgeliefert Verschlusskappe zur Hälfte mit Schaum, was ca. einem Gramm 5%MTF entspricht und trugen diesen mit Hilfe der Finger auf. Alle Probandinnen erhielten des Weiteren ein Tagebuch mit einer detaillierten Gebrauchsanweisung zur Anwendung des für sie randomisierten Studienproduktes (siehe Appendix A auf Seite 96 und B auf Seite 98).

4.4.6. Probandentagebuch

An Woche 0 wurde den Probandinnen zusammen mit ihrem jeweiligen Studienprodukt und Gebrauchsanweisung ein Tagebuch ausgegeben. Dieses sollte sie zu jeder Visite wieder mitbringen. Aus den Angaben im Tagebuch wurde die Anzahl der Anwendungen berechnet.

Das Tagebuch enthielt auf den ersten beiden Seiten Informationen zum Verhalten der Probandinnen während der Studie (siehe 4.2.3 auf Seite 31) sowie Hinweise, wie sie das Tagebuch auszufüllen haben. Vor dem eigentlichen, tabellarisch aufgebauten Tagebuch (siehe Tabelle 4.7 auf der nächsten Seite) hatte sie auf einer leeren Seite die Möglichkeit Bemerkungen einzutragen. Frauen die 5%MTF verwendeten trugen nur in die hellen Felder ihre Auftragungen ein, Probandinnen unter 2%MTL auch in die grau unterlegten.

Tabelle 4.7.: Beispiel zum Tagebuch: Jede Zeile des Tagebuchs entspricht einem Auftragetag

Datum	Angewendet	Uhrzeit	Hautreaktion	Angewendet	Uhrzeit	Hautreaktion
Mo: _/ _/ 08	☐ JA* ☐ NEIN	_:_	☐ JA** ☐ NEIN	☐ JA* ☐ NEIN	_:_	☐ JA** ☐ NEIN
Di: _/ _/ 08	☐ JA* ☐ NEIN	_:_	☐ JA** ☐ NEIN	☐ JA* ☐ NEIN	_:_	☐ JA** ☐ NEIN
Mi: _/ _/ 08	☐ JA* ☐ NEIN	_:_	☐ JA** ☐ NEIN	☐ JA* ☐ NEIN	_:_	☐ JA** ☐ NEIN
Do: _/ _/ 08	☐ JA* ☐ NEIN	_:_	☐ JA** ☐ NEIN	☐ JA* ☐ NEIN	_:_	☐ JA** ☐ NEIN

4.5. Studienziele

Das Ziel der Studie bestand im Nachweis der Nichtunterlegenheit eines 5%igen Minoxidilschaums (5%MTF) gegenüber einer 2%igen Minoxidillösung (2%MTL) in Bezug auf das Haarvolumen bei Frauen mit leichter bis mäßiger androgenetischer Alopezie. Sekundär wurde die kosmetische Akzeptanz und Sicherheit beider Produktformen evaluiert.

Der **primäre Zielparameter** stellte die Veränderung der TAHC (n/cm^2) in der Zielregion nach 24 Wochen dar = TAHC-24.

Dafür wurde die Differenz der TAHC-Werte von Woche 0 zu Woche 24 ermittelt.

Die **sekundären Zielparameter** waren folgende Variablen:

1. Der Veränderung der TAHW (mm/cm^2) in der Zielregion nach 24 Wochen = TAHW-24. Dafür wurde die Differenz der TAHW-Werte von Woche 0 zu Woche 24 ermittelt.

2. Bewertung der Übersichtphotographien durch ein Expertengremium.

3. Bewertung der Übersichtsaufnahmen im Vergleich Woche 0 – Woche 24 durch die Probandin mit Hilfe des Wirksamkeitsfragebogens

4. Bewertung der Produktsicherheit durch klinische Untersuchungen der lokalen Intoleranz, Gesichtsbehaarung, unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) im Verlauf der Studie.

5. Bewertung von Handhabung und Zufriedenheit mit dem Studienprodukt mit Hilfe des Fragebogens zum kosmetischen Eindruck.

4.5.1. Verblindung

Eine Randomisierungsliste zur 1:1 Randomisierung wurde durch den Statistiker erstellt und an die Studienassistentin ausgegeben, welche die Studienprodukte gemäß Liste ausgab. Der Studienarzt war zum Studienprodukt verblindet und hatte weder Einsicht in die Liste, noch in das Studienmedikations-Log. Die Verblindung des Studienarztes wurde gewährleistet durch Lagerung und Transport des Studienprodukts im sichtgeschützten Beutel, Haarwäsche der Probandin zwischen

Visitentermin und letzter Applikation sowie Belehrung der Probandin durch die Studienassistentin bei jeder Visite, dass sie im Beisein des Studienarztes nur vom „Studienprodukt“ sprechen und nicht die Art (Schaum/Lösung), die Anzahl der Auftragungen oder etwas anderes erwähnen darf, durch das Rückschlüsse auf das Prüfprodukt gezogen werden konnte.

Eine Verblindung des Studienteilnehmers zum Studienprodukt konnte aufgrund der sichtbar unterschiedlichen Produktformen (Schaum versus Flüssigkeit) nicht durchgeführt werden. Dies wurde als möglicher Einflussfaktor der Studie in Kauf genommen.

4.6. Angaben zur Statistik

4.6.1. Rechtfertigung des Stichprobenumfangs

Publizierte klinische Studien zur Wirksamkeit von Minoxidil hatten gezeigt, dass der Unterschied zwischen Placebo und 2%iger Minoxidillösung (d.h. der Kontrolleffekt) 15 Haare/cm^2 beträgt. Als Nichtunterlegenheitsgrenze wurde deswegen die Hälfte des Kontrolleffekts, d.h. 7.5 Haare/cm^2 festgelegt.

Die gemeinsame Standardabweichung lag in den bisherigen Studien bei ca. 20 Haare/cm^2. Wir gingen davon aus, dass durch das Einschlusskriterium Haardichte $\leq$ 220 Haare/cm^2 eine homogenere Studienpopulation zustande kommt. Daher wählten wir die Standardabweichung 15 Haare/cm^2. Um in dieser Studie eine Nichtunterlegenheit des 5%MTF zu beweisen wurde bei einer Power von 80 % für das 5%-Signifikanzniveau eine Stichprobe von 92 berechnet. Bei einer angenommenen Ausfallrate von 10 % der Studienteilnehmer war das Mindestrekrutierungsziel 102 Probandinnen. Zur Sicherheit wurde ein Stichprobenumfang von 114 Probandinnen angestrebt.

4.6.2. Statistische Auswertungsverfahren

Die Befunde der primären und sekundären Zielparameter wurden zuerst exploratorisch untersucht und deskriptiv ausgewertet für Alter, Gewicht, Größe, Savin-Score, unerwünschte Ereignisse und lokale Intoleranz. Unterschiede zwischen TAHC und TAHW wurden mittels Mann-Whitney-U Test analysiert. Die Nichtunterlegenheit wurde mittels t-Test auf Nichtunterlegenheit von Mittelwertsdifferenzen inklusive der 95% Konfidenzintervalle ermittelt. Die Analyse der Fragebögen und des Global Expert Panel wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat Tests durchgeführt. Für alle Vergleiche wurde ein alpha-Level von < 0,05 herangezogen.

5. Ergebnisse

5.1. Probandenkollektiv

Im Prescreening wurden ca. 320 Studieninteressierte telefonisch bzw. aus Patientinnen der Haarsprechstunde persönlich kontaktiert und grob Ausschlusskriterien abgefragt. Bei Nichtzutreffen wurden die Frauen ins Studienzentrum zu Informationsveranstaltungen mit ggf. darauffolgendem Screening eingeladen. Bei diesen ca. 250 Interessierten wurden Haare und Kopfhaut angesehen sowie die Studienprozeduren erläutert. 114 dieser 250 Frauen eigneten sich für die Studie.

Die 114 geeigneten Frauen unterschrieben die Einverständniserklärung und durchliefen die verschiedenen Schritte der Selektionsvisite, inklusive Abfragen der Ein-/ Ausschlusskriterien, wie in Tabelle 4.1 auf Seite 34 beschrieben. Eine Probandin zeigte sich bei positivem Schwangerschaftstest nicht geeignet, sodass nur 113 Frauen randomisiert wurden. Nach Randomisierung von 113 Probandinnen erhielten 56 Frauen den 5%igen Minoxidilschaum (5%MTF) zur einmal täglichen Anwendung, die anderen 57 die 2%ige Minoxidillösung (2%MTL) zum zweimal täglichen Auftragen (Abbildung 5.1 auf der nächsten Seite, Tabelle 5.1 auf Seite 52).

Die Zusammensetzung beider Gruppen bezüglich Alter, ethnischer Herkunft, Größe, Gewicht war vergleichbar. Das Alter lag bei der Gruppe 5%MTF im Mittel bei 49,2 und bei der Gruppe 2%MTL bei 50,6 Jahre.

Die meisten Probandinnen, 92,3 % in der 5%MTF-Gruppe und 98,2 % in der 2%MTL-Gruppe waren mitteleuropäischer Abstammung. Die Probandinnen anderer Herkunft waren in der 5%MTF-Gruppe 2 orientalisch-stämmige Frauen, eine Asiatin sowie eine Südamerikanerin. In der 2%MTL-Gruppe waren bis auf eine Orientalin nur Mitteleuropäerinnen vertreten.

In der 5%MTF-Gruppe hatte ein höherer Anteil an Probandinnen (n = 19) eine ausgeprägtere Haarausdünnung (Savin 5 + 6), im Vergleich zur 2%MTL-Gruppe (n = 9). Daraus resultiert auch eine geringerer Ausgangshaardichte und kumulative Haardicke in der Schaumgruppe). Mittels Chi-Quadrat-Test zur Homogenitätsbestimmung konnte allerdings keine signifikante Inhomogenität festgestellt werden ($p = 0,161$). Daher waren beide Gruppen in Bezug auf die Ausgangshaardichte statistisch vergleichbar. Gewicht, Größe und Body-Mass-Index waren bei beiden Gruppen ähnlich.

Die Ausgangs Nichtvellushaardichte (TAHC) der 5%MTF-Gruppe war mit 164 Haare/cm^2 vergleichbar der TAHC der 2%MTL Gruppe mit 176,2 Haare/cm^2 im Mittelwert (Abbildung 5.2 auf Seite 53).

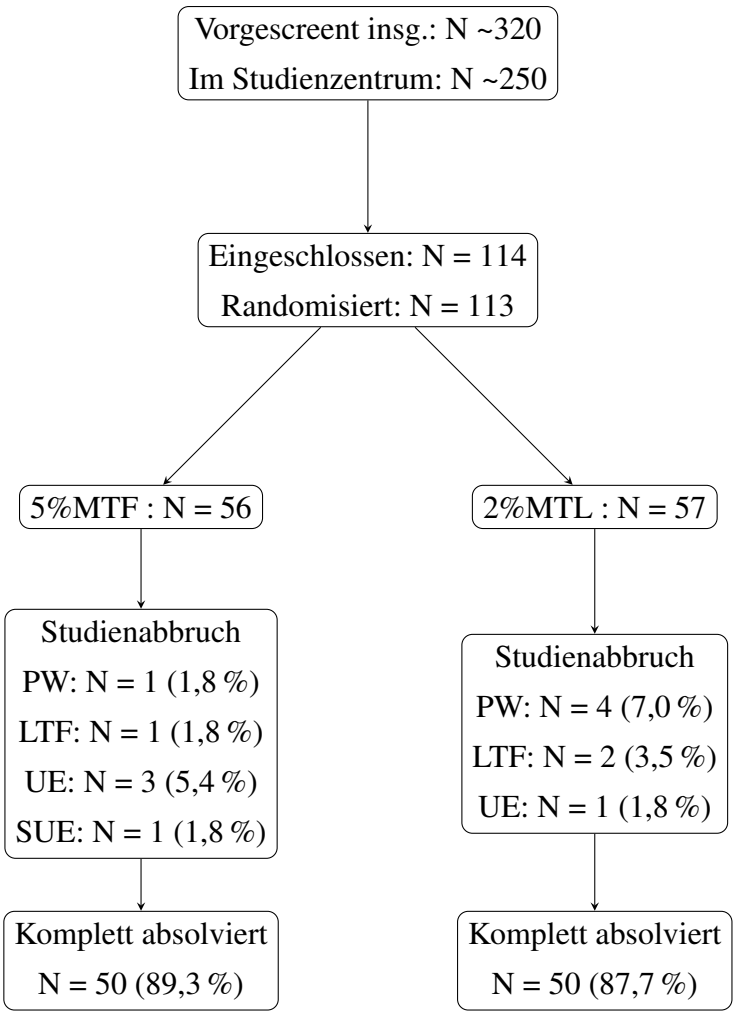

Abbildung 5.1.: Flussdiagramm des Probandeneinschluss. PW = Patientenwunsch; LTF = Lost to follow-up; UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = Schwerwiegend unerwünschtes Ereignis

Tabelle 5.1.: Übersicht Zusammensetzung der Gruppen an Woche 0 (SD = Standardabweichung).

		5%MTF N = 56	2%MTL N = 57	Gesamt N = 113
Alter, a	Mittelwert (SD)	49,2 (11,4)	50,6 (11,8)	49,9 (11,6)
	Min-Max	23 – 68	25 – 75	23 – 75
Gewicht, kg	Mittelwert (SD)	69,9 (11,54)	71,3 (13,16)	70,6 (12,35)
Größe, cm	Mittelwert (SD)	163,9 (6,2)	166,6 (6,51)	165,3 (6,48)
Body-Mass-Index	Mittelwert (SD)	26,18 (4,54)	25,66 (4,36)	25,88 (4,44)
Ethnische Herkunft, n (%)	Mitteleuropäer	52 (92,3)	56 (98,2)	108 (95,6)
	Orientalen	2 (3,6)	1 (1,8)	3 (2,7)
	Asiaten	1 (1,8)	0	1 (0,9)
	Andere	1 (1,8)	0	1 (0,9)
Savin Score, n (%)	Savin 3	15 (26,8)	20 (35,1)	35 (31,0)
	Savin 4	22 (39,3)	28 (49,1)	50 (44,2)
	Savin 5	16 (28,6)	7 (12,3)	23 (20,4)
	Savin 6	3 (5,4)	2 (3,5)	5 (4,4)
	Mittelwert (SD)	4,13 (0,86)	3,84 (0,77)	3,98 (0,83)
TAHC, n/cm^2	Mittelwert (SD)	164 (43,05)	176,2 (44,91)	170,1 (44,23)
	Median	161	175	165
TAHW, mm/cm^2	Mittelwert (SD)	9,74 (2,88)	10,41 (3,05)	10,08 (2,973)
	Median	9,2	10,2	9,67
Minoxidilkonzentration im Blut, ng/ml	Mittelwert (SD)	0,016 (0,120)	0,105 (0,375)	0,061 (0,281)
	Min-Max	0 – 0,9	0 – 2,5	0 – 2,5

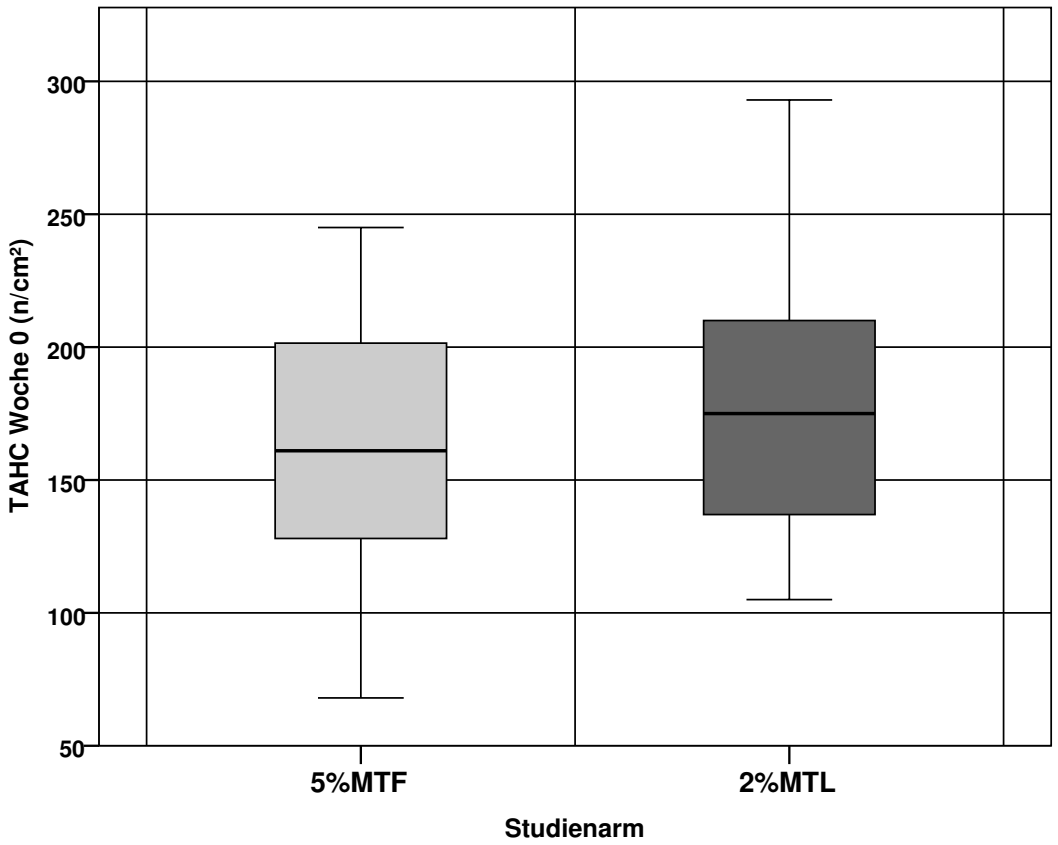

Abbildung 5.2.: Die Nichtvellushaardichte (TAHC) an Woche 0 lag in der 5%MTF-Gruppe bei 164 Haare/cm^2 (n = 56), in der 2%MTL-Gruppe bei 176,2 Haare/cm^2 (n = 57)

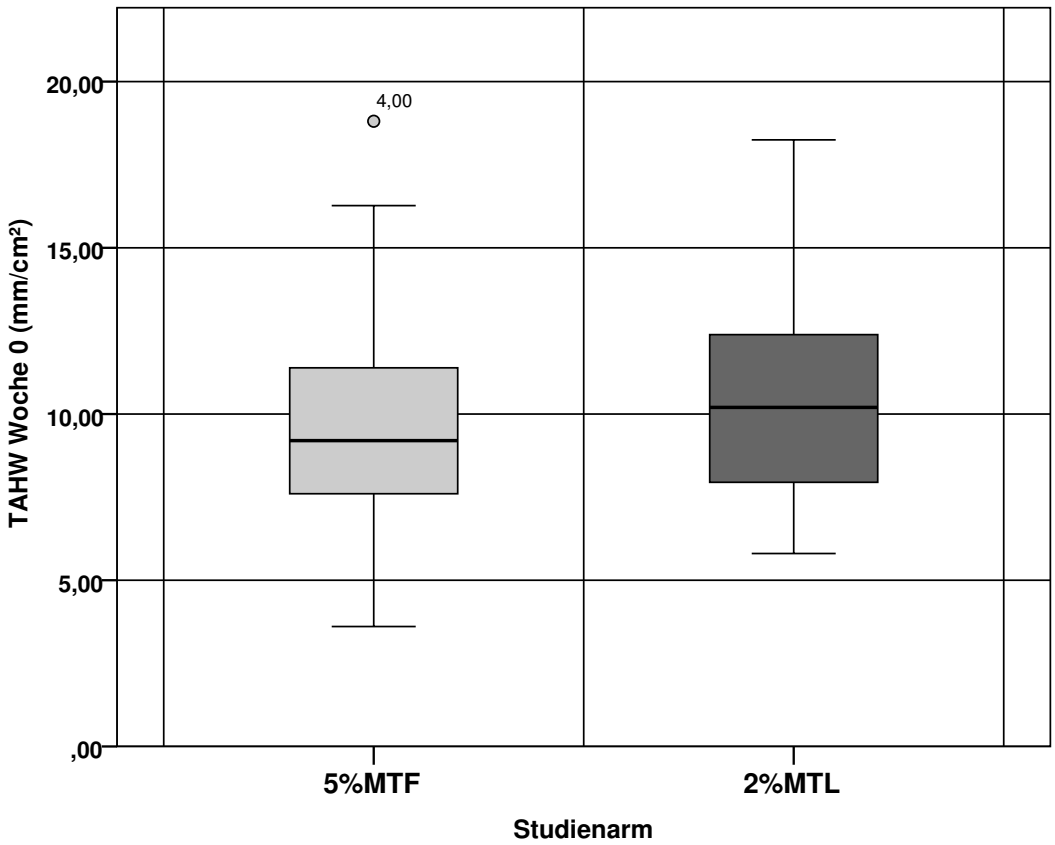

Abbildung 5.3.: Die kumulative Nichtvellushaardicke (TAHW) an Woche 0 lag in der 5%MTF-Gruppe bei 9,74 mm/cm^2 (n = 56), in der 2%MTL-Gruppe bei 10,41 mm/cm^2 (n = 57).

Ähnlich verhält es sich mit der Ausgangssituation der kumulativen Nichtvellushaardicke (TAHW); diese betrug bei der 5%MTF-Gruppe 9,74 mm/cm^2 um 0,67 mm/cm^2 weniger im Vergleich zur 2%MTL-Gruppe mit 10,41 mm/cm^2 (Abbildung 5.3). Alle Baselinekriterien erwiesen sich als vergleichbar.

5.2. Einfluss der Studienprodukte auf die Nichtvellushaardichte

In beiden Gruppen kam es zu einem annährend parallelen Anstieg der TAHC im Verlauf der 24-wöchigen Studie (Abbildung 5.4 auf der nächsten Seite). In der 5%MTF-Gruppe betrug die mittlere TAHC an Woche 0 164,0 Haare/cm^2, an Woche 12 183,4 Haare/cm^2 und an Woche 24 192,6 Haare/cm^2. Bei den 2%MTL-Anwenderinnen betrug die TAHC an Woche 0 176,2 Haare/cm^2, an Woche 12 194,1 Haare/cm^2 und an Woche 24 203,5 Haare/cm^2. Für beide Gruppen war der Anstieg in der TAHC hoch signifikant ($p < 0,001$).

Der mittlere Zuwachs der Haare von Woche 0 zu Woche 24 (TAHC-24) waren 31,9 Haare/cm^2

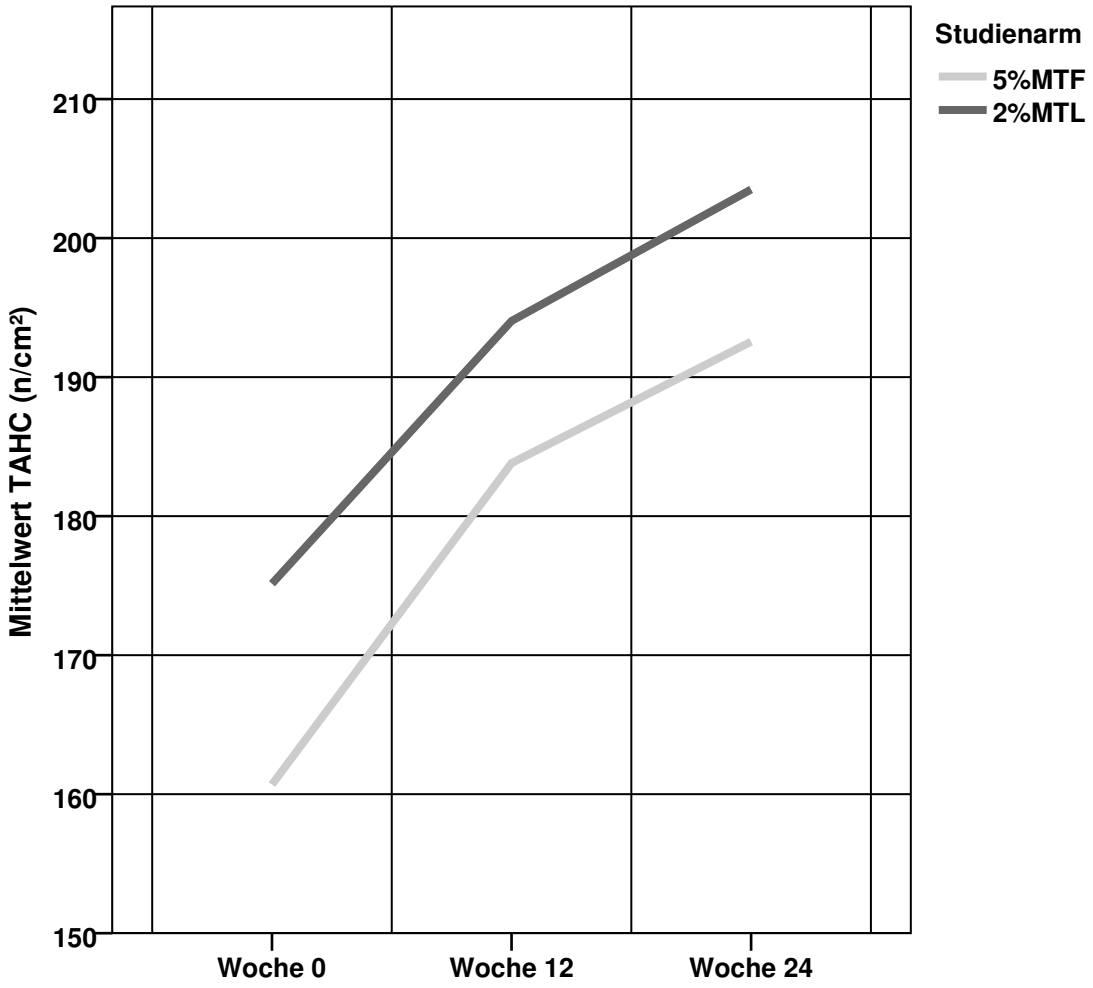

Abbildung 5.4.: Paralleler Anstieg der Nichtvellushaardichte (TAHC) von Woche 0 zu Woche 24 in beiden Anwendergruppen: 5%MTF (n = 50), 2%MTL (n = 50). Hochsignifikanter Anstieg der TAHC von Woche 0 zu Woche 24 in beiden Gruppen ($p < 0,001$).

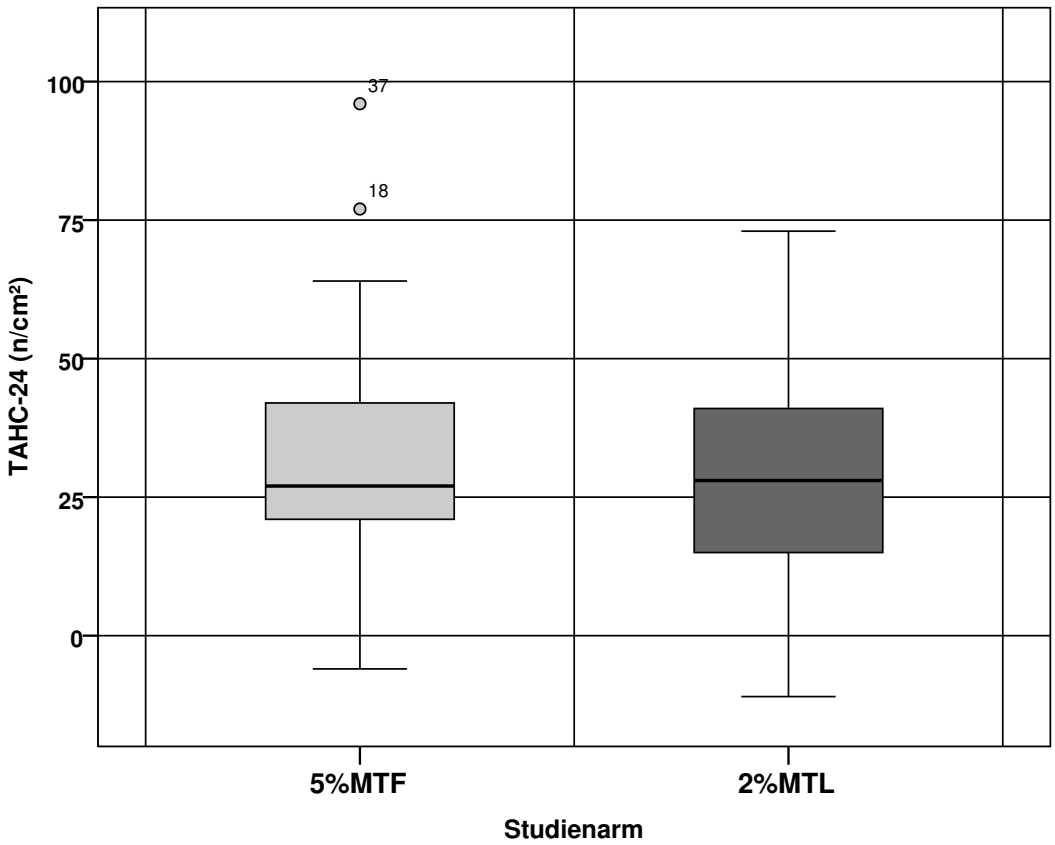

Abbildung 5.5.: Die Zunahme der Nichtvellushaardichte nach 24 Wochen (TAHC-24) betrug 31,9 Haare/cm^2 bei 5%MTF sowie 28,4 Haare/cm^2 bei der 2%MTL-Gruppe ($p = 0,441$).

in der 5%MTF-Gruppe und 28,4 Haare/cm^2 in der 2%MTL-Gruppe bei einer Standardabweichung von 19,4 respektive 18,9 (Abbildung 5.5). Im Gruppenvergleich mittels Mann-Whitney-U Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,441$).

Prozentual zeigte sich für 5%MTF eine Zunahme der TAHC von Woche 0 zu Woche 24 im Mittel von 20,32 %; für 2%MTL von 17,46 %. Ein Beispiel für einen geringen Haardichtezugewinn ist in Abbildung 5.6 auf der nächsten Seite zu sehen. Anhand des Makrophotos konnte eine Zunahme der Nichtvellushaaranzahl nach 24 Wochen (TAHC-24) um 12 Haare/cm^2 sowie eine Zunahme der kumulativen Nichtvellushaardicke nach 24 Wochen (TAHW-24) um 0,95 mm/cm^2 festgestellt werden.

Signifikante Nichtunterlegenheit in der 5%MTF-Gruppe im Anstieg der Nichtvellushaardichte

Mit einer Toleranz von 7,5 Haare/cm^2 konnte die Nichtunterlegenheit des 5%MTF mittels t-Test auf Nichtunterlegenheit von Mittelwertsdifferenzen nachgewiesen werden. Die mittere Differenz betrug 3,50 bei einem 95 % Konfidenzintervall von -4,14 als untere und 11,13 als obere Grenze.

(a) Woche 0: 125 Haare/cm^2; 7,24 mm/cm^2 (b) Woche 24: 137 Haare/cm^2; 8,19 mm/cm^2

Abbildung 5.6.: Makrophotos einer Probandin aus der 5%MTF-Gruppe.

Einfluss des Savin-Grades auf den Zuwachs der Nichtvellushaardichte

Beim Vergleich der TAHC-24 mit bei dem an Woche 0 erhobenen Savin-Grad zeigte sich eine geringere Zunahme der TAHC-24 bei den Probandinnen mit höhergradiger Haarausdünnung (Savin 5 und 6).

Da die 5%MTF-Gruppe zu Studienbeginn (Woche 0) eine größere Anzahl an Probandinnen mit Savin Grad 5 + 6 aufwies, im Vergleich zur 2%MTL-Gruppe, wurde eine Analyse der TAHC-24 im Gruppenvergleich in Relation zum Savin-Score durchgeführt. Für alle Savin-Grade zeigte sich für 5%MTF im Mittel eine stärkere Zunahme, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,409$). Besonders deutlich war dies für Savin Grad 4 zu zeigen, dort kam es zum Zuwachs der TAHC-24 um 35,7 Haare/cm^2 für 5%MTF, im Vergleich zu 27,8 Haare/cm^2 für 2%MTL bei einer Fallzahl von 20, respektive 24 Probandinnen. Ebenso fiel bei den Probandinnen mit Savin 6 der Zuwachs der TAHC-24 stärker aus. Da es jedoch nur 3 Probandinnen mit Savin 6 in der 5%MTF-Gruppe und 2 in der 2%MTL-Gruppe gab, ist dieses Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahlen gesondert zu betrachten (Tabelle 5.2 auf der nächsten Seite).

5.3. Einfluss der Studienprodukte auf die kumulative Nichtvellushaardicke

Ähnlich zur TAHC kam es annäherungsweise zu einem parallelen Anstieg der kumulativen Haardicken beider Untersuchungsgruppen im Studienverlauf (Abbildung 5.7 auf Seite 59). In der 5%MTF-Gruppe betrug die mittlere TAHW an Woche 0 9,74 mm/cm^2, an Woche 12 11,13 mm/cm^2 und an Woche 24 12,09 mm/cm^2. Bei den 2%MTL-Anwenderinnen betrug die TAHW an an Woche 0 10,41 mm/cm^2, an Woche 12 11,71 mm/cm^2 und an Woche 24 12,71 mm/cm^2. Für beide Gruppen

Tabelle 5.2.: Savin-Grad in Relation zur Zunahme der Haardichte nach 24 Wochen

	5%MTF			2%MTL		
	n	TAHC-24 n/cm^2	SD	n	TAHC-24 n/cm^2	SD
Savin 3	13	32,2	26,4	19	31,3	21,3
Savin 4	20	35,7	14,2	24	27,8	17,8
Savin 5	13	27,9	17,6	5	27,8	13,5
Savin 6	3	22,3	27,0	2	9,5	17,7
Gesamt	49	31,9	19,4	50	28,4	18,9

war der Anstieg in der TAHW hoch signifikant ($p < 0,001$).

Der mittlere Zuwachs der TAHW von Woche 0 bis Woche 24 (TAHW-24) lag für 5%MTF bei 2,49 mm/cm^2 (SD = 1,47), für die 2%MTL-Gruppe bei 2,33 mm/cm^2 (SD = 1,72). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,497$) (Abbildung 5.8).

Prozentual zeigte sich eine mittlere Zunahme der TAHW von 25,71 % in der 5%MTF-Gruppe und 23,53 % in der 2%MTL-Gruppe.

Signifikante Nichtunterlegenheit in der Gruppe 5%MTF der kumulativen Nichtvellushaardicke

Mit einer Toleranz von 0,4 mm/cm^2 konnte die Nichtunterlegenheit von 5%MTF mittels t-Test auf Nichtunterlegenheit von Mittelwertsdifferenzen nachgewiesen werden. Die mittlere Differenz betrug 0,156 bei einem 95 % Konfidenzintervall von -0,483 als untere und 0,795 als obere Grenze.

Einfluss des Savin-Grades auf den Zuwachs der kumulativen Nichtvellushaardicke

Ebenso wie bei der TAHC-24 zeigt sich auch bei der TAHW-24 eine stärkere Zunahme der Haardichte bei Probandinnen mit weniger ausgeprägter Haardichteminderung als bei Frauen mit höherem Savin-Score: Savin 3: 2,86 mm/cm^2; Savin 4: 2,49 mm/cm^2; Savin 5: 1,68 mm/cm^2; Savin 6: 1,44 mm/cm^2. Auch für die TAHW-24 wurde eine Analyse des Savin-Grades im Vergleich der beiden Anwendergruppen durchgeführt, wobei es zum Nachweis einer signifikanten Abnahme der TAHW-24 bei Zunahme des Savin-Grades in beiden Gruppen kam ($p = 0,038$) (Tabelle 5.3 auf der nächsten Seite).

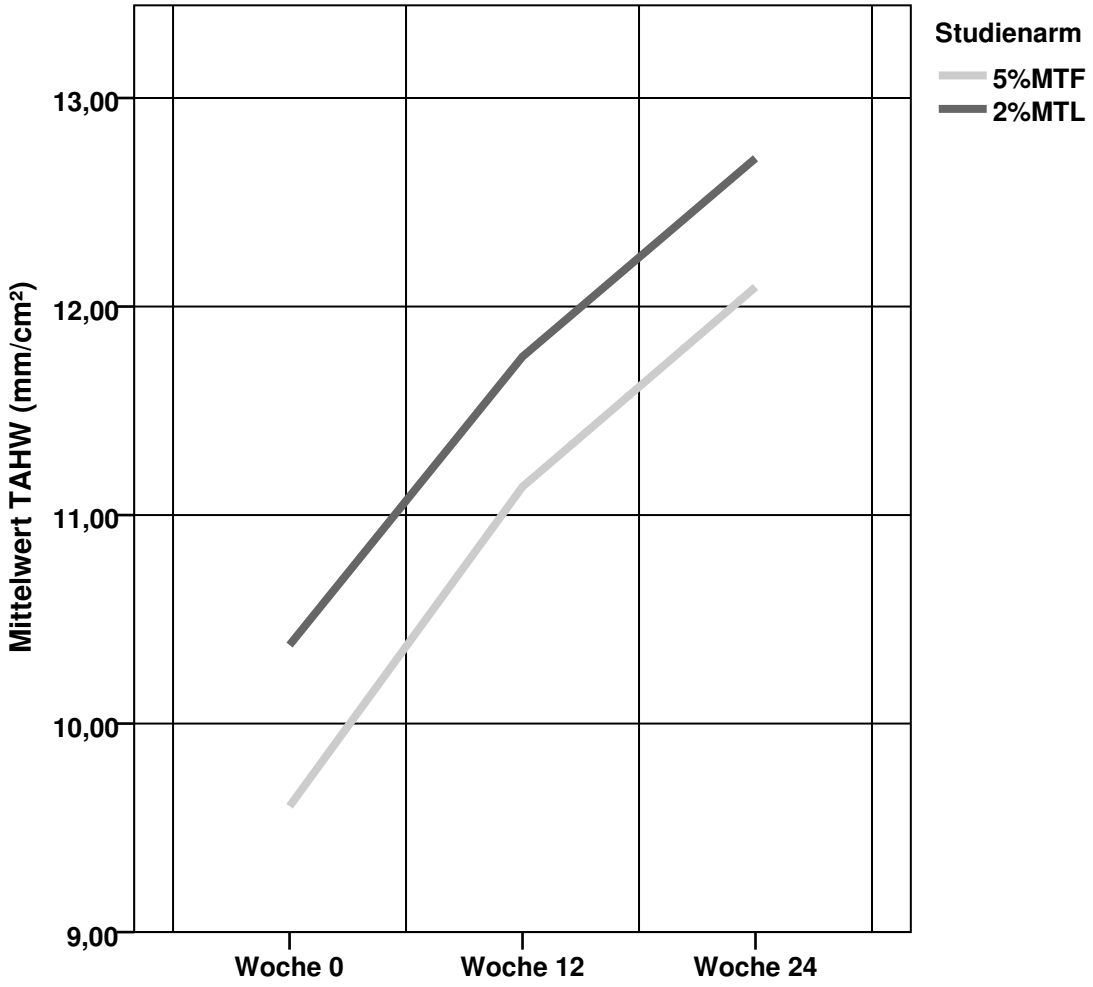

Abbildung 5.7.: Paralleler Anstieg der kumulativen Nichtvellushaardicke von Woche 0 zu Woche 24 in beiden Anwendergruppen: 5%MTF (n = 50), 2%MTL (n = 50). Hochsignifikanter Anstieg der TAHC von Woche 0 zu Woche 24 in beiden Gruppen ($p < 0,001$).

Tabelle 5.3.: Savin-Grad in Relation zur Zunahme der kumulativen Haardicke nach 24 Wochen (TAHW-24). Hier zeigt sich eine signifikante Abnahme der TAHW-24 bei Zunahme des Savin-Grades ($p = 0,038$).

	5%MTF			2%MTL		
	n	TAHW-24 mm/cm^2	SD	n	TAHW-24 mm/cm^2	SD
Savin 3	13	3,34	1,65	19	2,53	1,79
Savin 4	20	2,62	1,41	24	2,39	1,82
Savin 5	13	1,61	0,89	5	1,88	0,97
Savin 6	3	1,76	1,14	2	0,95	1,01
Gesamt	49	2,49	1,47	50	2,33	1,72

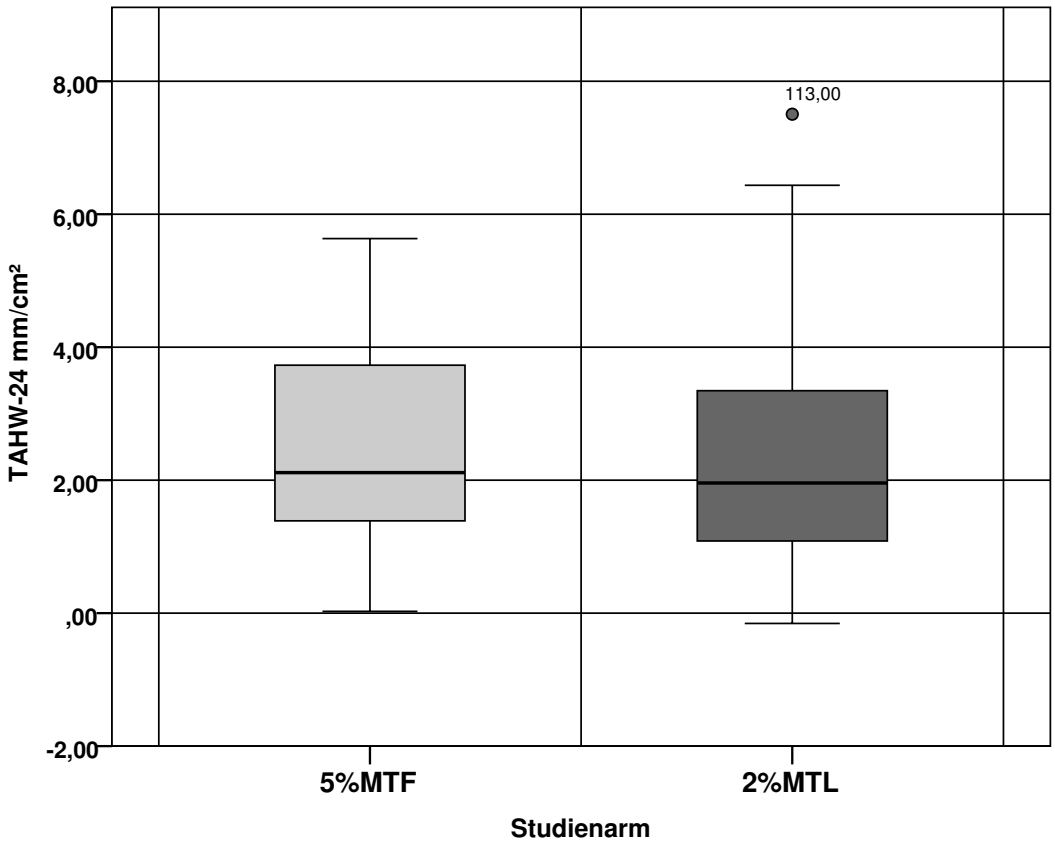

Abbildung 5.8.: Zunahme der kumulativen Nichtvellushaardicke nach 24 Wochen (TAHW-24). Bei 5%MTF 2,49 mm/cm^2, bei 2%MTL 2,33 mm/cm^2 ($p = 0,497$).

Tabelle 5.4.: Mediane Expertenbewertung im Vergleich Woche 0 – Woche 24

Mediane Bewertung	5%MTF		2%MTL	
Woche 0 – Woche 24	n	%	n	%
-3	0	0	0	0
-2	0	0	0	0
-1	3	5,4	6	10,5
0	9	16,1	12	21,1
+1	24	42,9	20	35,1
+2	13	23,2	12	21,1
+3	1	1,8	0	0
Gesamt	50	89,3	50	87,7
Fehlend	6	10,7	7	12,3

5.4. Globale Expertenbewertung

Mediane Globale Expertenbewertung Woche 0 – Woche 24

Nach Wertung jedes einzelnen Experten wurde, bei ordinalem Skalenniveau, der Median aller 3 Bewertungen ermittelt.

Die Bewertung fiel für beide Gruppen zum Großteil positiv aus, 3 Probandinnen der 5%MTF sowie 6 Probandinnen der 2%MTL erhielten eine negative Wertung von -1 (Tabelle 5.4). Fehlende Werte kamen durch Probandinnen zustande, bei denen keine Übersichtsphotos an Woche 24 erstellt werden konnten.

Insgesamt zeigte die GEB bei 67,7 % in der 5%MTF-Gruppe eine Zunahme des Haarvolumens Woche 0 zu Woche 24 im Vergleich zu 56,1 % in der 2%MTL-Gruppe. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,196$) zwischen den 2 Behandlungsgruppen im Vergleich der Übersichtsphotos Woche 0 – Woche 24 (Abbildung 5.9 auf der nächsten Seite).

In den Bewertungen aller 3 Experten einzeln (Tabelle 5.5 auf der nächsten Seite) zeigte sich eine vermehrte Anzahl positiver Bewertungen in der 5%MTF-Gruppe.

Mediane Expertenbewertung für Woche 0 – Woche 12 und Woche 12 – Woche 24

Die mediane Bewertung der GEB von Woche 0 zu Woche 12 zeigte in beiden Gruppen ähnliche Bewertungen mit geringer bis moderater Zunahme der Haarfülle. In der 5%MTF-Gruppe waren dies 51,7 % im Vergleich zu 47,3 % in der 2%MTL-Gruppe ($p = 0,905$). Für die zweite Hälfte der Studie, im Vergleich GEB von Woche 12 zu Woche 24 gab es einen Trend dahingehend, dass die 5%MTF-Gruppe häufiger eine geringe oder moderate Zunahme der Haarfülle verzeichnete, im

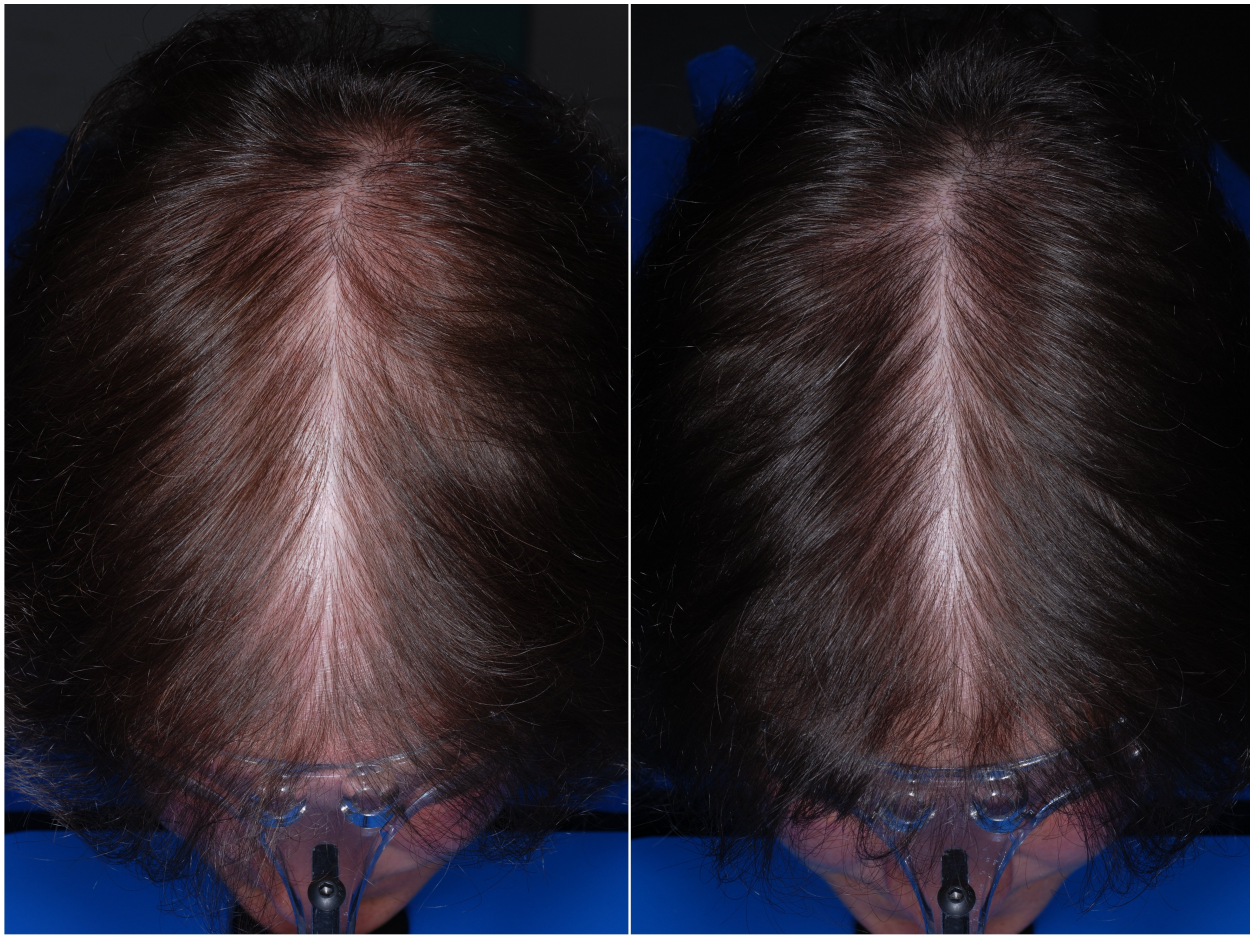

Abbildung 5.9.: Beispielphoto der GEB bei einer Probandin der 5%MTF-Gruppe. Links: Woche 0; Rechts Woche 24. Mittlere Zunahme in der Expertenbewertung.

Tabelle 5.5.: Expertenbewertung (GEB) im Einzelnen: ÜP Woche 0 gegen Woche 24

Einzelbewertungen	5%MTF		2%MTL	
Woche 0 – Woche 24	n	%	n	%
-3	0	0	0	0
-2	1	0,6	2	1,2
-1	13	7,7	21	12,3
0	32	19,0	35	20,5
+1	56	33,3	54	31,6
+2	42	25	35	20,5
+3	6	3,6	3	1,8
Gesamt	150	89,3	150	87,7
Fehlend	18	10,7	21	12,3

Tabelle 5.6.: Mediane Globale Expertenbewertung für Woche 0 – Woche 12 und Woche 12 – Woche 24

	Woche 0 – Woche 12				Woche 12 – Woche 24			
	5%MTF		2%MTL		5%MTF		2%MTL	
Mediane Bewertung	n	%	n	%	n	%	n	%
-3	0	0	0	0	0	0	0	0
-2	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	5	8,9	6	10,5	4	7,1	10	17,5
0	18	32,1	19	33,3	19	33,9	20	35,1
+1	25	44,6	21	36,8	23	41,1	15	26,3
+2	4	7,1	6	10,5	4	7,1	5	8,8
+3	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	52	92,7	52	91,1	50	89,2	50	87,7
Fehlend	4	7,3	5	8,9	6	10,8	7	12,3

Vergleich zu 2%MTL (Tabelle 5.6).

In der 5%MTF-Gruppe waren dies 47,2 % im Vergleich zu 35,1 % in der 2%MTL-Gruppe, allerdings nicht signifikant ($p = 0,156$).

5.5. Probandenbewertung der Wirksamkeit und kosmetischen Akzeptanz

5.5.1. Wirksamkeitsfragebogen

Ähnlich der Expertenbewertung gab es auch in der Bewertung der Probandinnen zu den Veränderungen in Haardichte/Fülle keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Insgesamt gaben aber mehr Probandinnen in der 2%MTL-Gruppe 80,7 % eine Zunahme der Fülle Ihrer Kopfhaare/Dichte der Haare an, im Vergleich zur 5%MTF-Gruppe 73,2 % ($p = 0,829$). Insgesamt bewerteten die Probandinnen die Effektivität ihres jeweiligen Studienprodukts höher als die Experten (Tabelle 5.7 auf der nächsten Seite).

5.5.2. Fragebogen zum kosmetischen Eindruck und Lebensqualität

Im Fragebogen zum kosmetischen Eindruck und zur Lebensqualität bekamen die Probandinnen 9 Fragen/Aussagen bei der Studienendvisite vorgelegt, welchen sie auf einer 7-stelligen Likert-Skala

Tabelle 5.7.: Ergebnisse des Wirksamkeitsfragebogens ($p = 0,829$)

	5%MTF		2%MTL	
Bewertung	n	%	n	%
-3	0	0	0	0
-2	0	0	0	0
-1	1	1,8	0	0
0	8	14,3	4	7,0
+1	19	33,9	21	36,8
+2	19	33,9	17	29,8
+3	3	5,4	8	14,0
Gesamt	50	89,3	50	87,7
Fehlend	6	10,7	7	12,3

mehr oder weniger zustimmen konnten. Dabei ist in Tabelle 5.8 auf der nächsten Seite für jede Aussage aufgeführt wie stark die Probandinnen dieser Aussage zustimmten oder nicht zustimmten.

In Tabelle 5.9 auf Seite 67 sind für alle Aussagen, außer Aussage 7 alle zustimmenden Bewertungen zusammengefasst aufgeführt, sowie alle nicht zustimmenden zusammen mit der Antwortmöglichkeit „weder noch“. Für Aussage 7: „Meine Haare sind unangenehm fettig geworden“ wurden alle nicht zustimmenden Aussagen zusammengefasst sowie alle zustimmenden zusammen mit „weder noch“.

Tabelle 5.8.: Fragebogen kosmetischer Eindruck und Lebensqualität - n (%)

	5%MTF							2%MTL							
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	*p*-Wert
1	3 (5,4)	2 (3,6)	6 (10,7)	6 (10,7)	9 (16,1)	13 (23,2)	11 (19,6)	0	0	2 (3,5)	8 (14)	13 (22,8)	17 (29,8)	10 (17,5)	0,447
2	2 (3,6)	0	2 (3,6)	2 (3,6)	5 (8,9)	12 (21,4)	27 (48,2)	0	0	2 (3,5)	2 (3,5)	7 (12,3)	9 (15,8)	30 (52,6)	0,395
3	2 (3,6)	2 (3,6	5 (8,9)	9 (16,1)	9 (16,1)	11 (19,6)	12 (19,4)	1 (1,8)	0	4 (7)	3 (5,3)	15 (26,3)	15 (26,3)	12 (21,2)	0,764
4	3 (5,4)	0	7 (12,5)	7 (12,5)	11 (19,6)	13 (23,2)	9 (16,1)	0	2 (3,5)	2 (3,5)	7 (12,3)	11 (19,3)	19 (33,3)	9 (15,8)	0,377
5	8 (14,3)	4 (7,1)	2 (3,6)	9 (16,1)	13 (23,2)	8 (14,3)	6 (10,7)	1 (1,8)	5 (8,8)	4 (7)	12 (21,1)	10 (17,5)	10 (17,5)	8 (14)	0,471
6	1 (1,8)	1 (1,8)	3 (5,4)	3 (5,4)	4 (7,1)	12 (21,4)	26 (46,4)	3 (5,3)	3 (5,3)	10 (17,5)	5 (8,8)	6 (10,5)	12 (21,1)	11 (19,3)	**0,002**
7	20 (35,7)	7 (12,5)	7 (12,5)	7 (12,5)	5 (8,9)	1 (1,8)	3 (5,4)	20 (35,1)	6 (10,5)	8 (14)	6 (10,5)	6 (10,5)	3 (5,3)	0	0,69
8	1 (1,8)	0	2 (3,6)	3 (5,4)	10 (17,9)	15 (26,8)	19 (33,9)	0	3 (5,3)	3 (5,3)	3 (5,3)	6 (10,5)	11 (19,3)	24 (42,1)	0,793
9	2 (3,6)	2 (3,6)	1 (1,8)	11 (19,6)	6 (10,7)	15 (26,8)	13 (23,2)	0	1 (1,8)	1 (1,8)	9 (15,8)	9 (15,8)	14 (24,6)	16 (28,1)	0,53

Legende:

Fragen (von oben nach unten)

1 Meine Haare sehen dichter und fülliger aus
2 Ich würde mit der Anwendung fortfahren
3 Ich bin mit dem Aussehen meiner Haare zufriedener
4 Ich habe den Eindruck mehr Kontrolle über meine dünner werdenden Haare zu haben
5 Andere haben eine Verbesserung meiner Haare bemerkt
6 Die Anwendung behindert meine Haarpflege/Haarstyling nicht
7 Meine Haare sind unangenehm fettig geworden
8 Die Anwendung ist einfach durchzuführen
9 Ich fühle mich persönlich besser

Aussagen (von links nach rechts)

1 Stimme überhaupt nicht zu
2 Stimme überwiegend nicht zu
3 Stimme eher nicht zu
4 Weder noch
5 Stimme eher zu
6 Stimme überwiegend zu
7 Stimme voll und ganz zu

Kosmetische Akzeptanz

Im Fragebogen zum kosmetischen Eindruck und zur Lebensqualität konnte bei Aussage 6 „Die Anwendung behindert meine Haarpflege/Haarstyling nicht“ eine signifikant höhere Zustimmung ($p < 0,002$) bei Frauen der 5%MTF-Gruppe nachgewiesen werden. Dieser Aussage stimmten 75,0 % der Schaumanwenderinnen zu, während dies nur 50,9 % der Probandinnen der 2%MTL-Gruppe taten. Zirka 60 % der Anwenderinnen in beiden Gruppen negierten Aussage 7 „Meine Haare sind unangenehm fettig geworden“, während ca. 15 % der Fälle dieser Aussage zugestimmt wurde.

Bei Aussage 1 „Meine Haare sehen dichter und fülliger aus“ stimmten 70,2 % der Frauen der 2%MTL-Gruppe dieser Aussage zu, während es in der 5%MTF-Population nur 58,9 % waren. Die Beantwortung deckt sich mit der Beantwortung des Wirksamkeitsfragebogens, welchen ebenso nicht-signifikant häufiger die Benutzerinnen der 2%MTL positiv beantworteten, im Vergleich zur 5%MTF-Gruppe.

In beiden Gruppen gab es eine deutliche Zustimmung bei Aussage 2 „Ich würde mit der Anwendung fortfahren“. Dieser stimmten 78,6 % der 5%MTF-Anwenderinnen und 80,7 % der 2%MTL-Nutzerinnen zu. In beiden Gruppen stimmten über 73 % der Frauen der Aussage 8 „Die Anwendung ist einfach durchzuführen“ zu.

Lebensqualität

Der Aussage 3 „Ich bin mit dem Aussehen meiner Haare zufriedener“ stimmten 73,7 % der 2%MTL-Anwenderinnen zu, während dies in der 5%MTF-Gruppe nur 57,1 % taten. Dieser Unterschied scheint recht deutlich, war allerdings nicht signifikant. Der Aussage 4 „Ich habe den Eindruck mehr Kontrolle über meine dünner werdenden Haare zu haben“ stimmten in beiden Gruppen über 58 % der Frauen zu. Während nur etwa die Hälfte aller Anwenderinnen in beiden Gruppen ihre Zustimmung der Aussage 5 „Andere haben eine Verbesserung meiner Haare bemerkt“ gaben. Über 60 % der Frauen in beiden Gruppen stimmten der Aussage 9 „Ich fühle mich persönlich besser“ zu.

5.6. Minoxidilkonzentration im Blut

Bei der Bestimmung der Minoxidilkonzentration zu Baseline gab es bei einer Probandin der 5%-MTF - und bei insgesamt 7 Probanden der 2%MTL-Gruppe oberhalb des Detektionslevels gelegene Minoxidilkonzentrationen im Blut. Der Maximalwert betrug 2,5 ng/ml. Alle anderen Ausgangswerte lagen unterhalb 1,0 ng/ml.

An Visite 4 waren bei der Mehrzahl der Probanden beider Anwendungsgruppen Minoxidil im Blut nachweisbar. Im Mittel lagen die Werte für die 5%MTF-Gruppe mit 0,51 ng/ml (SD: 0,084) nicht-signifikant über dem Mittelwert von 0,47 ng/ml (SD: 0,076) der 2%MTL-Gruppe ($p = 0,753$). Der Maximalwert in der 5%MTF-Gruppe lag bei 3,0 ng/ml, der in der 2%MTL-Population bei

Tabelle 5.9.: Zustimmende bzw. ablehnende Bewertungen zu den Aussagen vom Fragebogen zum kosmetischen Eindruck und Lebensqualität - n (%)

	5%MTF		2%MTL		
Fragen	Keine Zustimmung Weder noch	Zustimmung	Keine Zustimmung Weder noch	Zustimmung	*p*-Wert
1: Meine Haare sehen dichter und fülliger aus	17 (30,4)	33 (58,9)	10 (17,5)	40 (70,2)	0,279
2: Ich würde mit der Anwendung fortfahren	6 (10,7)	44 (78,6)	4 (7)	46 (80,7)	0,774
3: Ich bin mit dem Aussehen meiner Haare zufriedener	18 (32,1)	32 (57,1)	8 (14)	42 (73,7)	0,072
4: Ich habe den Eindruck mehr Kontrolle über meine dünner werdenden Haare zu haben	17 (30,4)	33 (58,9)	11 (19,3)	39 (68,4)	0,396
5: Andere haben eine Verbesserung meiner Haare bemerkt	23 (41,1)	27 (48,2)	22 (38,6)	28 (49,1)	0,947
6: Die Anwendung behindert meine Haarpflege/Haarstyling nicht	8 (14,3)	42 (75)	21 (36,8)	29 (50,9)	0,002
8: Die Anwendung ist einfach durchzuführen	6 (10,7)	44 (78,6)	8 (14)	42 (73,7)	0,819
9: Ich fühle mich persönlich besser	16 (28,6)	34 (60,7)	11 (19,3)	39 (68,4)	0,513
Fragen	Keine Zustimmung	Zustimmung Weder noch	Keine Zustimmung	Zustimmung Weder noch	
7: Meine Haare sind unangenehm fettig geworden	34 (60,7)	16 (28,6)	34 (59,6)	15 (26,3)	0,857

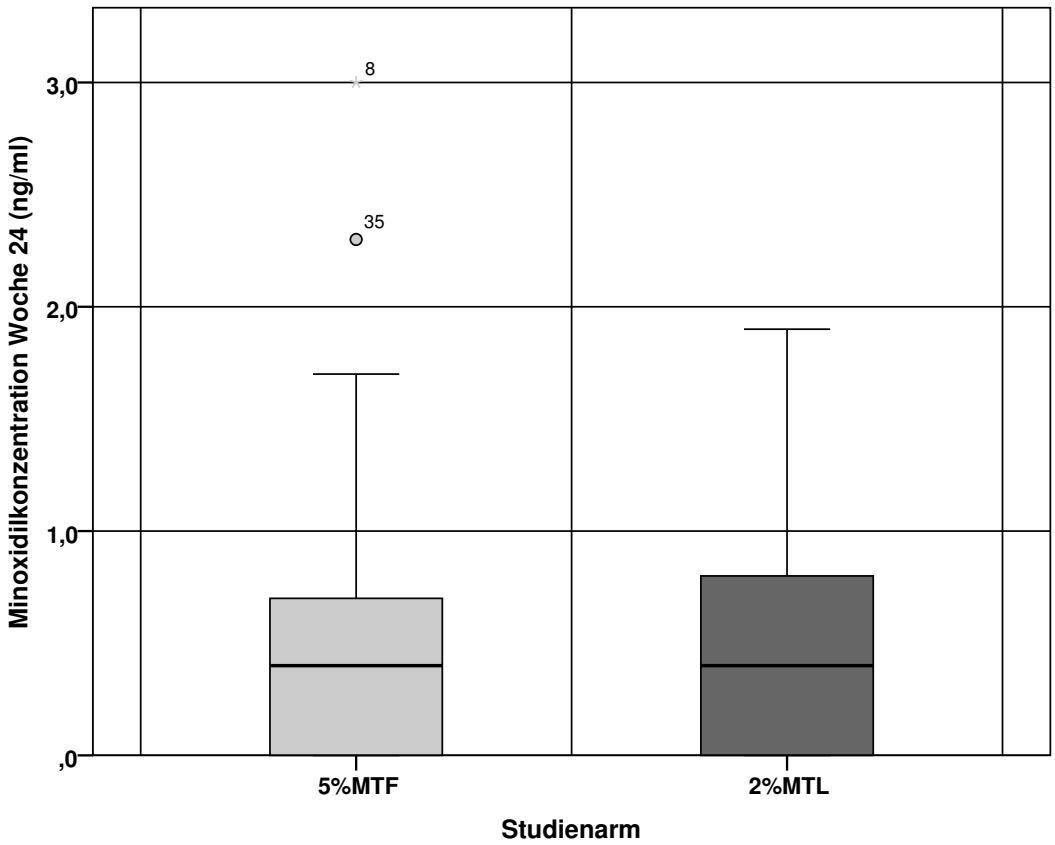

Abbildung 5.10.: Serum-Minoxidilspiegel an Woche 24 (n = 101)

1,9 ng/ml (Abbildung 5.10).

5.7. Unerwünschte Ereignisse

Es kam in der 5%MTF-Gruppe zu insgesamt 75 unerwünschten Ereignissen (UE) inklusive verstärkter Vellusbehaarung, in der 2%MTL-Gruppe waren es 100 UE. Diese Ereignisse wurden in ihrer Korrelation zum Studienprodukt unterschieden. Dabei wurde eine positive Korrelation bei allen Ereignissen gewertet, welche eine Wertung von „möglich“, „wahrscheinlich“ oder „sicher“ mit dem Studienprodukt erhielten. Eine positive Korrelation war in der 5%MTF-Gruppe bei 43 unerwünschten Ereignissen nachzuweisen, in der 2%MTL-Population waren es 52.

Das am häufigsten vorkommende unerwünschte Ereignis, welches die häufigste Nebenwirkung von lokal auf die Kopfhaut appliziertem Minoxidil ist, war die Zunahme der Vellusbehaarung im Gesichtsbereich, erhoben mit dem Hypertrichose-Score.

Da diese für die Regionen Stirn und präaurikulär einzeln evaluiert wurde, erfolgte ebenso die Auswertung einzeln für jede Region. In der Regel kam es zu einer Zunahme um eine Stufe von z. B. kaum auffällig zu mittelgradig auffällig.

In der Präaurikularregion zeigte sich für die 2%MTL eine signifikant höhere Rate von 15 Frauen

(26,3 %) mit verstärkter Vellusbehaarung, im Vergleich zu 6 Anwenderinnen (10,7 %) von 5%MTF ($p < 0,033$). Das relative Risiko für Anwenderinnen von 2%MTL eine verstärkte Vellusbehaarung in diesem Bereich zu bekommen lag 2,5-fach höher im Vergleich zum Schaum.

Für die Stirn zeigte sich kein großer Unterschied zwischen beiden Produktformen, bei den 5%MTF-Anwenderinnen waren 12 (21,4 %) davon betroffen, bei den Frauen welche die Lösung auftrugen waren es 14 (24,6 %). Für die Stirnregion kam es allerdings in der 5%MTF bei einer Probandin (1,8 %) zu einer Verstärkung der Vellusbehaarung über 2 Stufen (Kaum auffällig nach stark auffällig).

Verstärkte Vellusbehaarung in beiden Regionen wurde bei 3,6 % der 5%MTF-Anwenderinnen sowie bei 14 % der 2%MTL-Frauen gesehen. Zusammengenommen kam es bei 16 Frauen (28,6 %) der 5%MTF-Gruppe sowie 21 Anwenderinnen (36,8 %) von 2%MTL zu einer Zunahme der Vellusbehaarung in mindestens einer Gesichtsregion.

Als zweithäufigste Nebenwirkung ist der Haarausfall, das so genannte Shedding zu Beginn der Applikation minoxidilhaltiger Produkte, aufgetreten. Hier kam es in der Schaumgruppe bei 7 Frauen (12,5 %) zum Shedding, in der 2%MTL-Population waren es 10 Anwenderinnen (17,5 %). Eine 5%MTF-Probandin gab ebenfalls Haarausfall an, welcher für sie jahreszeitlich normal wäre und daher nicht im Zusammenhang mit dem Studienprodukt gewertet wurde.

Interessanterweise kam es ausschließlich in der Gruppe von 5%MTF zum Auftreten von Juckreiz an Körper, teils begleitet von Juckreiz im Bereich des Kapillitiums. Hier beklagten 5 der Frauen (8,9 %) Pruritus, bei welchem eine Korrelation mit Auftragen des Studienproduktes gesehen werden konnte. Zwei von diesen Frauen verließen die Studie vorzeitig (siehe 5.9 auf Seite 73). Von den Frauen, welche weiterhin in der Studie blieben, hatte eine Frau kurzzeitig Juckreiz auf der Kopfhaut und im Gesicht, welcher trotz weiterer Applikation des 5%MTF sistierte.

Eine weitere Frau unter 5%MTF gab Juckreiz am Körper an, welcher mit leichtem Unwohlsein einherging. Des Weiteren habe sie zu Hause einen Ausschlag in der Armbeuge bemerkt, welcher im Studienzentrum nicht mehr nachzuvollziehen war. Aufgrund des weiteren Therapiewunsches der Patientin und keinerlei Anzeichen einer Gefährdung derselben durch die weitere Applikation, wurde die Studie fortgesetzt, die Symptome traten bei weiterer Anwendung nicht wieder auf.

Die dritte Probandin gab Juckreiz im Dekolletéebereich an, wobei im Bereich der Exkoriationsstellen kleine Papeln zu sehen waren. Darüber hinaus gab sie zeitweilig Juckreiz und Brennen im Bereich des Kapillitiums an, ekzematöse Veränderungen waren nicht ersichtlich. Auch bei ihr sistierten die Symptome im Verlauf der Studie.

Eine Frau unter 5%MTF hatte ebenfalls Juckreiz am Körper, bei welchem kein Zusammenhang mit dem Produkt gesehen werden konnte.

Alle anderen unerwünschten Ereignisse mit oder ohne Relation zum Studienprodukt traten in etwa gleicher Verteilung in beiden Gruppen auf (Tabelle 5.10 auf der nächsten Seite, Tabelle 5.11 auf Seite 72). Darunter waren Kopfschmerzen insgesamt das ansonsten am Häufigsten angegebene

Tabelle 5.10.: Unerwünschte Ereignisse mit Relation zum Studienprodukt (SP)

	Relation zu SP			
	5%MTF		2%MTL	
Ereignis	n	%	n	%
Haarausfall	7	12,5	10	17,5
Zunahme Vellusbehaarung Stirn	12	21,4	14	24,6
Zunahme Vellusbehaarung präaurikulär	6	10,7	15	26,3
Allergisches Kontaktekzem mit hämatogener Streuung	1	1,8	0	0
Kontaktekzem des Kapillitiums	2	3,6	1	1,8
Augentränen	0	0	1	1,8
Kardial; Blutdruck; Schwindel	1	1,8	2	3,5
Kosmetisch (Haare, Nägel)	3	5,4	2	3,5
Schwellung (Gesicht)	0	0	1	1,8
Juckreiz am Körper	5	8,9	0	0
Papeln; Pusteln	2	3,6	1	1,8
Ekzem; Dermatitis	1	1,8	1	1,8
Kopfschmerzen	2	3,6	4	7
Übelkeit und Atemnot	1	1,8	0	0

Ereignis. Kopfschmerzen assoziiert zum Studienprodukt kamen bei 3,6 % der Anwenderinnen von 5%MTF und 7.0 % der 2%MTL-Gruppe vor ($p > 0,05$). Eine leichte Atemnot verbunden mit leichter Übelkeit kam bei einer Probandin der 5%MTF-Gruppe ausschließlich beim ersten Auftragen des Schaums vor, danach nicht wieder.

In punkto kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse war bei einer Probandin des 5%MTF ein Schwindelgefühl beim Auftragen eingetreten, welches möglicherweise mit dem Studienprodukt im Zusammenhang stehen könnte. Dieses trat einmalig und nach weiterer Applikation nicht wieder auf. In der 2%MTL-Gruppe kam es bei einer Probandin zweimalig zum Gefühl von Palpitation und Herzrasen.

Kosmetische Probleme wurden in beiden Gruppen berichtet. Dabei gaben zwei Probandinnen der 5%MTF-Gruppe und eine der 2%MTL-Anwenderinnen an, dass ihre Haare stumpf und trocken erscheinen. Einer 5%MTF-Probandin davon erschienen ihre Haare zudem noch struppig. Eine Probandin der 2%MTL-Gruppe gab an, dass ihre Haare Haarfarbe beim Strähnchen Färben nicht gut annahmen. Eine Anwenderin des 5%MTF bemerkte, dass ihr Nagellack seit Auftragen des Schaums, farbverändert sei.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es kam zu insgesamt 3 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen welche keine Relation zum Studienprodukt hatten. Eines davon, die Hospitalisierung aufgrund multipler Frakturen und anschließender Rehabilitation nach Sturz mit dem Fahrrad, führte zum Studienabbruch.

5.8. Lokale Intoleranzen

Das absolute Vorkommen lokaler Intoleranzen war in der 5%MTF-Gruppe mit 32 Intoleranzen niedriger, als in der 2%MTL-Gruppe mit 48. Außer einem Ereignis (Brennen/Stechen in der 5%MTF-Population) waren alle Intoleranzen abhängig vom Studienprodukt.

Auffällig war, dass es in der 2%MTL-Population eine signifikant höhere Rate von Juckreiz der Kopfhaut bei insgesamt 22 Frauen (38,6 %) berichtet wurde, im Vergleich zu 9 Fällen (16,1 %) in der 5%MTF-Gruppe ($p = 0,012$). Ebenfalls signifikant höher war das Auftreten von Kopfschuppen bei 10 Anwenderinnen von 2%MTL (17,5 %), im Vergleich zu 3 Frauen (5,4 %) welche den 5%igen Minoxidilschaum verwendeten ($p = 0,042$).

Alle anderen lokalen Intoleranzen mit oder ohne Relation zum Studienprodukt traten in etwa gleicher Verteilung in beiden Gruppen auf (Tabelle 5.12 auf Seite 73).

Tabelle 5.11.: Unerwünschte Ereignisse ohne Relation zum Studienprodukt

	5%MTF		2%MTL	
Ereignis	n	%	n	%
Haarausfall	1	1,8	0	0
Augentränen	0	0	1	1,8
Exanthem	0	0	2	3,5
Atemnot	0	0	1	1,8
Kardial; Blutdruck; Schwindel	1	1,8	2	3,5
Schwellung (Gesicht)	0	0	1	1,8
Juckreiz	1	1,8	0	0
Papeln; Pusteln	2	3,6	0	0
Übelkeit; Erbrechen	2	3,6	4	7
Entzündung	6	10,7	8	14
Erkältung	7	12,5	7	12,3
Menstruationsbeschwerden	2	3,6	2	3,5
Rückenschmerzen	0	0	2	3,5
Muskelschmerzen	1	1,8	4	7
Kopfschmerzen	6	10,7	7	12,3
ANDERE				
Blutgefäßruptur Auge	0	0	1	1,8
Depressive Verstimmung	0	0	1	1,8
Einschlafschwierigkeiten	1	1,8	0	0
Fahrradunfall	1	1,8	0	0
Fußpilz	1	1,8	0	0
Hepatitis A	0	0	1	1,8

Tabelle 5.12.: Lokale Intoleranzen

	5%MTF		2%MTL		
Intoleranz	n	%	n	%	*p*-Wert
Erythem	6	10,7	4	7	0,479
Juckreiz	9	16,1	22	38,6	0,007
Brennen; Stechen*	5 (6)	8,9 (10,7)	6	10,5	0,579
Trockenheit	2	3,6	1	1,8	0,361
Schuppung	3	5,4	10	17,5	0,042
Papeln; Pusteln	3	5,4	1	1,8	0,3
Spannungsgefühl	3	5,4	1	1,8	0,3
Schmerzen	0	0	1	1,8	0,319
Erhöhte Empfindlichkeit	0	0	2	3,5	0,175
Insgesamt	31 (32)		48		

*eine Probandin empfand ein Brennen und Stechen der Kopfhaut, welches keine Relation zum SP hatte

5.9. Vorzeitiger Studienabbruch

Insgesamt 6 Frauen (10,7 %) der 5%MTF- und 7 Frauen (12,3 %) der 2%MTL-Gruppe beendeten die Studie vorzeitig.

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Eine Anwenderin von 5%MTF erlitt ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, einen Fahrradsturz mit multiplen Frakturen.

Drei Frauen aus der 5%MTF-Gruppe sowie eine aus der 2%MTL-Gruppe beendeten die Studie vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Von den Anwenderinnen des Schaums bemerkte eine Probandin starken Juckreiz auf der Kopfhaut sowie zum Teil am Körper. Sie hatte ebenfalls eine mäßig gerötete Kopfhaut und gab ein deutliches Spannungsgefühl an. Zusammenfassend hatte die Probandin ein Kontaktekzem.

Eine andere Anwenderin des 5%MTF entwickelte ein juckendes allergisches Kontaktekzem mit hämatogener Streuung nach nur einer Woche Anwendung des Schaums. Angeblich habe sie das Produkt vorher nie angewendet. Aufgrund der Duftstoffe im 5%MTF liegt bei dieser Probandin am ehesten eine vorher nicht bekannte Duftstoffunverträglichkeit vor.

Bei der dritten 5%MTF-Probandin entwickelte sich zwischen Woche 12 und Woche 24 ein ausgeprägtes Kopfhautekzem, welches sie erst bei Studienende angab und aufgrund dessen die Canfield Macrophotographie nicht durchgeführt werden konnte. Aus diesem Grund wurde das Studienende nicht als regulär beendet gewertet, sondern als beendet aufgrund eines unerwünschten

Ereignisses.

Die Probandin aus der 2%MTL-Gruppe entwickelte starken Juckreiz der Kopfhaut mit Schuppung sowie eine Ohrschwellung, was ebenfalls als Kontaktekzem gewertet wurde.

Studienabbruch der Probandin durch Entzug des Einverständnisses

Eine Probandin der 5%MTF-Gruppe und vier aus der 2%MTL-Gruppe verließen aus eigenem Wunsch die Studie frühzeitig.

Die Anwenderin des Schaums war unzufrieden mit der Art der Applikation des Schaums. Von den 4 Probandinnen der 2%MTL-Gruppe widerrief eine Probandin, da ihr die zweimal tägliche Applikation zu zeitaufwändig sei, eine Zweite wollte nicht wiederholt die Makrophotograpie-Stelle rasiert bekommen, eine Probandin gab persönliche Probleme an und bei der Vierten Probandin platzte ein Gefäß im Augen, dem keine Korrelation zum Studienprodukt zugeordnet werden konnte. Diese Probandin sah für sich dennoch einen Zusammenhang, hatte ein ungutes Gefühl beim weiteren Auftragen des Produktes und verließ daher die Studie vorzeitig auf eigenen Wunsch.

Studienabbruch durch Kontaktverlust

Eine Probandin der 5%MTF-Gruppe und zwei Anwenderinnen der 2%MTL-Gruppe erschienen, trotz weiterer Bemühungen Kontakt herzustellen, nicht zur Nachkontrolle.

6. Diskussion

Die androgenetische Alopezie kann einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität betroffener Frauen haben. Behandlungen zur klinischen Verbesserung der Haardichte am Oberkopf und Reduzierung der zentroparietalen Haardichteminderung, welche zur Zunahme der Haarfülle führen sind daher wichtig.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es Patientinnen mit androgenetischer Alopezie eine neue kosmetisch akzeptable Behandlungsoption mit einer einmal täglicher Anwendung eines Wirkstoffes anbieten zu können und dessen Wirksamkeit und Sicherheit zu belegen.

2006 wurde eine 5%ige Minoxidil Schaumformulierung für Männer zugelassen, während für Frauen aktuell nur eine zweimal täglich anzuwendende 2%ige Minoxidillösung mit kosmetisch störenden Eigenschaften verfügbar ist.

Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob die Effektivität des 5%MTF einmal täglich angewendet eine vergleichbare Wirksamkeit und ein gleiches oder besseres Nebenwirkungsspektrum, wie die als OTC Produkt zugelassene 2%MTL hat. Um diese Frage fundiert zu beantworten wurde eine Nichtunterlegenheitsstudie mit diesen beiden Minoxidilpräparaten verschiedener Galenik an gesunden Frauen mit androgenetischer Alopezie durchgeführt.

Studiendesign

Als wissenschaftliche Untersuchungsparameter wurden einerseits objektive Methoden zur Haardichte und Haardicke, Übersichtsphotographie sowie subjektive bzw. Lebensqualität/kosmetische Akzeptanz betreffende Evaluierungen gewählt.

Das Konzept der Studie wurde vor dem Hintergrund der Untersuchung von Olsen an über 300 Männern mit AGA erstellt. In dieser Studie wurde ein signifikanter Nachweis der Wirksamkeit des 5%MTF gegenüber Placebo erbracht [52]. Bei Olsen konnte eine signifikante Zunahme der TAHC nach 16 Wochen Anwendung von 5%MTF zweimal täglich, gegenüber Placebo festgestellt werden. In dieser bislang einzigen Studie zur Effektivität des 5%MTF lag der Placeboeffekt bei 3,4 %.

Wird die Wirksamkeit des Placeboeffekts bei Männern und Frauen mit AGA in Studien mit MTL betrachtet, so fällt diese recht unterschiedlich aus. Ebenfalls in einer Studie von Olsen, welche die Effektivität zwischen 5%MTF und 2%MTL zweimal täglich gegen Placebo beim Mann verglichen hat, lag die Effektivität von Placebo bei ca. 8,8 % nach 16 Wochen gegenüber ca. 20,9 % unter 2%MTL 2 x täglich [53]. Da die Nichtunterlegenheit des 5%MTF in einmal täglicher Anwendung

nachgewiesen werden sollte, im Vergleich zur zweimal täglichen Anwendung der 2%MTL als aktuelle Therapie der Wahl in der Behandlung der AGA der Frau, wurde darauf verzichtet eine Messung gegen Placebo vorzunehmen. Dies ist auch die Empfehlung der S3-Konsensus Kommission [11].

Bei den Studien an Frauen zur Effektivität der 2%MTL schwankte der Effekt von Placebo auf die TAHC zwischen 1,5 % – 13,4 % [50, 75, 37, 17, 43, 70].

Die Frage ob allein die innovative Galenik der Schaumformulierung einen gewissen Placeboeffekt hätte, wäre sicher noch eine weitere Fragestellung.

6.1. Diskussion der Ergebnisse

6.1.1. Effektivität des 5%MTF

Nichtunterlegenheit primärer Zielparameter: TAHC-24

Es wurde signifikant nachgewiesen, dass der primäre Zielparameter, die Veränderung der Nichtvellushaardichte in der Zielregion nach 24 Wochen (TAHC-24) bei einmal täglicher Anwendung des 5%MTF der zweimal täglichen Anwendung der 2%MTL nicht unterlegen war.

Die Zunahme in der TAHC-24 lag in der 5%MTF-Population bei 20,32 %, in der 2%MTL-Gruppe bei 17,46 % sogar leicht, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,441$) niedriger.

In der Studie von Lucky an 381 Frauen mit AGA, welche eine zweimal tägliche Anwendung von 5%MTL, 2%MTL oder Placebolösung erhielten, wurde die TAHC nach 8, 16, 32 und 48 Wochen evaluiert, nicht aber nach 24 Wochen, was eine Vergleichbarkeit mit unserer Studie erschwert [43]. Nimmt man die TAHC von Woche 16 so kam es in der 5%MTL-Gruppe zu einer Zunahme von 25,5 %, bei 2%MTL von 23,9 % und unter Placebolösung von 14,4 %. An Woche 32 betrug die TAHC bei 5%MTL-Anwenderinnen 19,1 %, bei 2%MTL 17,7 % und bei Placebolösung 11,0 %. Betrachtet man diese Ergebnisse und vergleicht sie mit unserer Studie so liegt die prozentuale Zunahme der TAHC-24 der 5%MTF mit 20,32 % genau zwischen den Werten der 2%MTL der Lucky-Studie von 23,9 % an Woche 16 und 17,7 % an Woche 32. Auch gegenüber der 5%MTL zweimal täglich liegt die prozentuale Zunahme zwischen den Werten von Woche 16 und Woche 32. Die prozentuale Angabe der Wirksamkeit für die 2%MTL unserer Studie an Woche 24 ist vergleichbar mit den Ergebnissen der 2%MTL der Lucky-Studie, allerdings an Woche 32 [43]. Gegenüber der Placebolösung sind die beiden Produkte unserer Studie deutlich wirksamer.

In einer Studie von Olsen an Frauen mit AGA kam es nach 32 Wochen zu einer Zunahme in der TAHC von 31,3 %, was wiederum deutlich über den Werten von Lucky und auch unseren Werten liegt [50, 43]. Es wurden allerdings auch insgesamt nur 30 Frauen untersucht bei Vorhandensein einer Placebogruppe. Dabei kann man davon ausgehen, dass nicht mehr als 15 Probandinnen pro Gruppe evaluiert wurden, eine relativ geringe Anzahl und statistische fragliche Größe gegenüber

unserer Studienpopulation von 113 Frauen.

Gegenüber weiteren Studien mit Auswertungen nach 24 Wochen, an Frauen mit AGA und Anwendung von 2%MTL zweimal täglich stellt sich die prozentuale Wirksamkeit von 5%MTF einmal täglich besser dar. Bei Whiting kam es in einer Studie an 33 Frauen zu einer Zunahme der TAHC von 12,4 % bei Anwendung von 2%MTL, respektive 10,6 % unter Placebo [75]. DeVillez untersuchte 308 Frauen mit AGA. Bei den Anwenderinnen von 2%MTL kam es zu einer Zunahme der TAHC um 15,5 %, unter Placebo vom 7,1 % [17]. Gegenüber den Studienergebnissen der 2%MTL bei Whiting und DeVillez ist das therapeutische Ansprechen unserer Probandinnen unter 5%MTF deutlich und das unter 2%MTL leicht besser zu werten.

In der Studie von Blume-Peytavi an 103 Frauen mit AGA unter Anwendung von 2%MTL 2 x tgl. oder 0,025 % Alfatradiol 1 x tgl. wurde die Analyse der Haardichten mittels TrichoScan durchgeführt [9]. Mit diesem wurde neben der totalen Haardichte (Vellus- und Nichtvellushaare), kumulativen Haardicke, auch die Terminalhaardichte (alle Haare mit einer Haardicke größer 40 µm) ermittelt. Für die totale Haardichte kam es nach 6 Monaten, was in etwa 24 Wochen gleichzusetzen ist, zu einer Zunahme bei 2%MTL um 8,7 % (15,3 Haare/cm^2) und für Alfatradiol zu einer Abnahme von -4,3 % (-7,8 Haare/cm^2). Für die Terminalhaardichte kam es nach 6 Monaten bei 2%MTL zu einer Zunahme von 14 Haare/cm^2 und bei Alfatradiol zu einer Abnahme um -6,0 Haare/cm^2. Die Effektivität des 2%MTL in dieser Studie scheint auf dem ersten Blick geringer, als in unserer Studie. Allerdings lassen sich die Werte der totalen Haardichte, wie auch die der Terminalhaardichte mit den Ergebnissen unserer Studie schwierig vergleichen. Einerseits weil unter die Terminalhaardichte alle Haare mit einem Haarduchmesser über 40 µm, anstatt wie in unserer Studie für die TAHC alle Haare über 30 µm, subsummiert wurden. Des Weiteren weil speziell für die Terminalhaardichte nur absolute, keine prozentualen Vergleichszahlen in der Publikation verfügbar sind.

Bezüglich der Berechnung der TAHC in den anderen Minoxidil-Studien ist aus den meisten Veröffentlichungen nicht ersichtlich, mit welchem Haardurchmesser die Nichtvellushaardichte berechnet wurde. Eine allgemeingültige Definition wie dick ein Vellushaar maximal sein darf existiert nicht. Seit Headington in seiner Publikation in 1984 über die horizontale Evaluation von Kopfhautbiopsien willkürlich definierte, dass ein Vellushaarschaft kleiner 0,03 mm ist, wurde dieser Wert für die meisten Studien zu Kopfhautbiopsien in den folgenden Jahren angenommen [31]. Es existieren aber ebenso Veröffentlichungen mit der Angabe, dass ein Vellushaar einen Haarduchmesser kleiner 40 µm aufweist [71]. Der TrichoScan als phototrichographische Methode benutzt diesen letzteren Haardurchmesser, während die in unserer Studie verwendete Methode von Canfield den Durchmesser von 30 µm verwendet [23, 38]. Dieser wurde gewählt, da in der placebokontrollierten 5%MTF-Studie von Olsen bei Männern mit AGA ebenfalls Canfield die Evaluation vorgenommen hatte und um so eine bessere Vergleichbarkeit mit unserer Studie herzustellen [52].

Nichtunterlegenheit sekundärer Zielparameter: TAHW-24

Genau wie bei der TAHC konnte auch für die TAHW mit einer Toleranzmarge von 0,4 mm/cm^2 die Nichtunterlegenheit nach 24 Wochen Anwendung nachgewiesen werden. Ebenso wie bei der TAHC-24 zeigt sich auch bei der TAHW-24 ein Trend zu einer größeren Effektivität in der Gruppe des 5%MTF, bei einer Zunahme in der TAHW-24 von 2,46 mm/cm^2 (25,71 %), gegenüber 2,33 mm/cm^2 (23,53 %) in der 2%MTL-Anwendergruppe.

Es existieren insgesamt wenige Studien zur Therapie der AGA der Frau, in welchen die kumulative Nichtvellushaardicke gemessen wurde.

In der schon erwähnten Studie von Blume-Peytavi, in welcher Frauen mit AGA 2%MTL bzw. Alfatradiol anwendeten, wurde eine kumulative totale Haardicke, also die Summe aller Haardurchmesser, inklusive der Vellushaare ermittelt [9]. Für die 2%MTL-Gruppe kam es dabei zu einer Zunahme von 1,8 mm/cm^2, was 8,22 % entspricht, gegenüber der Alfatradiolgruppe, welche eine Abnahme von -0,5 mm/cm^2 aufweist, prozentual entspricht dies -3,11 %. Der Vergleich dieser Werte zu den Ergebnissen der TAHW unserer Studie ist nicht möglich, da hier auch die Vellushaardicken mit eingerechnet sind.

Da unsere Untersuchung die erste Publikation zur Nichtvellushaardicke liefert, liegen bisher keine Vergleichsdaten für diesen neuen Parameter vor.

Unterschätzte Wirksamkeit von 5%MTF in der TAHC-24 und TAHW-24

Möglicherweise ist die Wirksamkeit des 5%MTF aufgrund des größeren Anteils an Frauen mit einer AGA stärkerer Ausprägung, ausgedrückt durch den höheren Savin-Score, der 2%MTL-Gruppe sogar noch unterschätzt.

In der Auswertung des Einflusses des Savin-Grades auf die TAHW-24 wurde signifikant nachgewiesen, dass je höher der Savin-Grad, desto niedriger die TAHW-24 ($p = 0,038$). Für die TAHC-24 konnte dieser Effekt zwar nicht signifikant nachgewiesen werden, in Stadien größerer Haardichteminderung (Savin 5 + 6) unserer Kohorte kam es allerdings zu einer geringeren Zunahme der TAHC.

Da es in der 5%MTF-Gruppe insgesamt 16 Frauen mit Savin-Grad 5 + 6 gab, in der 2%MTL-Population allerdings nur 7 und damit in der 2%MTL-Gruppe mehr Frauen mit einer bereits höherer Ausgangshaardichte zu Studienbeginn zu finden waren, kann vermutet werden, dass die absolute Wirksamkeit von 5%MTF möglicherweise bei größerer Kohorte statistisch signifikant werden könnte. Sinnvoll wäre hier eine Studie mit Randomisierung innerhalb eines engeren Bereichs des Ausprägungsgrads der AGA (z.B. ausschließlich Savin 3 und 4), um Unterschiede in der Verteilung zum Studienprodukt zu vermeiden.

Globale Expertenbewertung

Die zum Studienprodukt verblindete Expertenkommission bewerteten bei den 5%MTF-Anwenderinnen häufiger eine Zunahme der Haarfülle, verglichen mit den Frauen, welche 2%MTL aufgetragen haben. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Durch die Verblindung der Experten ist hier von einer objektiven Einschätzung des klinischen Befundes auszugehen.

Bislang existieren nur wenige Studien bei Frauen mit AGA, bei welchen eine GEB durchgeführt wurde [58]. In der ersten Studie von Olsen zum 5%MTF bei Männern mit AGA fand die Bewertung der GEB mit Hilfe der gleichen Skala wie in unserer Studie statt [52]. Die Experten bewerteten bei 38,4 % der Probanden eine minimale oder moderate Zunahme der Haarfülle nach 16 Wochen Anwendung, verglichen mit 5,3 % in der Placebogruppe.

Eine GEB von standardisiert aufgenommenen Photos des Oberkopfes durch verblindete Experten wurde in der S3-Guideline zur Therapie der AGA als effektivste Methode in der Beurteilung des Haarwachstums eingeordnet und wird im Rahmen von klinischen Studien zur AGA bei Männern und Frauen eingesetzt [54, 52, 1, 53, 58, 11].

Die Wahrnehmungen durch Probanden oder Studienarzt werden dadurch ausgeschlossen [54]. Des Weiteren kann es bei Bewertungen durch den Studienarzt beim wochenweisen Bewerten der Haarfülle zu Unterschieden in der Bewertung durch wechselnde Studienärzte kommen.

Es gibt bislang nur eine Studie bei Frauen mit AGA, bei der die GEB Anwendung fand [58]. In dieser Studie von Price, bei welcher 1 mg Finasterid einmal täglich gegenüber Placebo an postmenopausalen Frauen mit AGA auf seine Wirksamkeit getestet wurde, evaluierten 3 Experten die Wirksamkeit anhand der ÜP der Frauen nach einem Jahr Anwendung anhand der gleichen Skala wie in unserer Studie. Des Weiteren fand ebenfalls eine Evaluation durch den Studienarzt selbst statt. Hierbei fiel die Bewertung durch den Studienarzt für die Placebo-, als auch für die Verumgruppe deutlich besser aus, im Vergleich zur GEB.

Studienarztbewertung

Bei der Studie von DeVillez, bei welcher die Anwendung von 2%MTL bzw. Placebo 2 x tgl. an Frauen mit AGA evaluiert wurde fand eine Beurteilung durch den Studienarzt statt [17]. Obschon keine GEB durchgeführt wurde sind die Ergebnisse der Studienarzt-Evaluation der placebo-kontrollierten 32-wöchigen Studie von DeVillez, welche mit einer ähnlichen Bewertungsskala wie der unseren durchgeführt wurde, im Einklang mit den Ergebnissen der GEB unserer 24-wöchigen Studie. Es kam bei 63 % der Anwenderinnen von 2%MTL zu einer Zunahme der Haarfülle, im Vergleich zu 39 % in der Placebogruppe.

Gleiches gilt auch für die 32-wöchige Studie von Jacobs, bei welcher ebenfalls eine Evaluation durch den Studienarzt am Ende der Studie stattfand [37]. Hier fiel die Bewertung allerdings geringer

aus, mit 44 % Zunahme der Haarfülle unter 2%MTL gegenüber 29 % unter Placebo.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen unserer Studie ist aufgrund der unterschiedlichen Evalutionsart sowie dem Evaluationszeitpunkt nur eingeschränkt möglich.

In der Studie von Lucky gab es eine Bewertung der ‚hair growth/scalp coverage', Haarwachstum/Kopfhautabdeckung mittels einer Visuellen Analogskala (VAS) von 0-100 zu jeder Visite durch Betrachtung der gescheitelten Haare der Probandinnen durch den verblindeten Studienarzt [43]. Die Evaluation wurde allerdings nicht an Woche 24 durchgeführt, was den Vergleich zu unserer Studie erschwert. Auffällig ist jedoch, dass es bereits nach 16 (32) Wochen zu einer mittleren Zunahme der Abdeckung in der VAS von 4,0 (9,1) bei 5%MTL und 4,1 (7,7) bei 2%MTL gegenüber einer Abnahme von -5,4 (-0,4) in der Placebogruppe kam. Da der Studienarzt verblindet zum Studienprodukt war konnte in dieser Studie die sichtbare Effektivität der beiden MTL-Formulierungen am Kopf der Probandinnen nachgewiesen werden. Ein Vergleich mit den Daten unserer Studie, ist aufgrund der unterschiedlichen Evaluation allerdings nicht möglich.

In der gleichen Studie fand ebenfalls eine Beurteilung der zentroparietalen Scheitelbreite durch den Studienarzt statt, ebenfalls anhand einer VAS und nur durch Betrachtung des Scheitels der Probandin zu jeder Visite. Die VA-Skala rangierte von 0 = extrem breit, über 50 = mittel, bis zu 100 = extrem schmal. Nach 16 (32) Wochen kam es zu einer mittleren Zunahme des VAS-Scores in Richtung „schmal" von 5,8 (11,2) bei 5%MTL, 7,2 (7,6) bei 2%MTL und 0,2 (0,9) in der Placebogruppe. Hier ist ebenfalls ein deutlicher Nachweis der Wirksamkeit der beiden Verumprodukte gegenüber Placebo zu sehen. Vergleiche zu unserer Studie sind aufgrund der unterschiedlichen Skalen wiederum nicht möglich.

Probandenbewertung zur Wirksamkeit des Studienprodukts

Die Probandinnen der 2%MTL-Gruppe schätzten ihr Haarvolumen, durch Betrachtung der Übersichtsphotos häufiger, wenn auch nicht signifikant, besser ein als die 5%MTF-Anwenderinnen. Im Vergleich der beiden Übersichtsphotos von Woche 0 und Woche 24 gaben 80,6 % der Anwenderinnen von 2%MTL sowie 73,2 % von 5%MTF eine Zunahme der Haarfülle an. Dabei bewerteten 14,0 % der Frauen von 2%MTL, aber nur 5,4 % vom 5%MTF eine außerordentliche Verbesserung (+3). Da alle Frauen Verum erhalten haben, entweder 5%MTF oder 2%MTL, und die Anwenderinnen im Vornherein darüber aufgeklärt wurden, dass Minoxidil ein wirksames Mittel zur Anregung des Haarwachstum ist, ist eine solch hohe positive Bewertung in beiden Gruppen erklärbar.

Ähnlich gut haben auch die Männer mit AGA unter 5%MTF in der Studie von Olsen die Effektivität ihres Studienproduktes bewertet. 70,6 % der Männer unter 5%MTF und immerhin 42,4 % in der Placebogruppe gaben mindestens eine leichte Zunahme der Haarfülle im Vertexbereich an [52].

In der Studie von Lucky fand auch bei der Bewertung des Haarwachstums/Kopfhautabdeckung durch die Probandin die VAS ihre Anwendung wobei es allerdings nur eine Auswertung nach 48

Wochen Anwendung gab [43]. Hierbei war ein Score von 0 = sehr viel weniger Kopfhautabdeckung, 50 = gleiche Kopfhautabdeckung und 100 = sehr viel mehr Kopfhautabdeckung. Die Evaluation fand mit Polaroid-Photos statt. Die Anwenderinnen von 5%MTL zweimal täglich gaben im Mittel eine Bewertung auf der VAS von 68,1, die 2%MTL Frauen von 62,9 und die Frauen der Placebogruppe von 58,3 an. Ein Vergleich mit den Werten unserer Studie ist wieder durch die unterschiedliche Skala nicht möglich.

In den Studien von DeVillez und Jacobs konnten die Frauen nach 32 Wochen Anwendung bewerten ob sie kein, minimales, mittelgradiges oder dichtes Wachstum neuer Haare bemerkten [17, 37]. Eine Evaluation, ob das Haarwachstum abgenommen hat, wie in unserer Studie, war nicht möglich. Bei DeVillez gaben 60 % der Frauen der 2%MTL-Gruppe gegenüber 40 % aus der Placebogruppe minimales oder mittelgradiges Wachstum neuer Haare an [17]. In der Studie von Jacobs waren es 55 % der Frauen, welche 2%MTL anwendeten, gegenüber 41 % der Frauen aus der Placebogruppe [37].

Es zeichnet sich in diesen beiden Studien genauso wie in der Studie von Olsen ein Placeboeffekt von um die 40 % in den Bewertungen der Wirksamkeit des Studienproduktes ab [52].

Tsuboi ließ ebenfalls in seiner Studie an 280 Frauen mit AGA die Anwenderinnen auf einer 5-Punkte-Skala den Effekt des Studienprodukts auf Haarwachstum bewerten [70]. Dabei rangierte die Skala von 1 = dichtes Haarwachstum, 2 = moderates Haarwachstum, 3 = leichtes Haarwachstum, 4 = keine Veränderung, 5 = vermindertes Haarwachstum. Dabei kam es nach 24-wöchiger Anwendung von 1%MTL bei 75,2 % der Frauen zu Bewertung von 1–3, während nur 58,8 % Anwenderinnen von Placebo ihr Haarwachstum in solcher Art bewerteten.

Wirksamkeitsbewertung der Experten und der Probandin

Interessanterweise lässt sich eine Diskrepanz zwischen Experten und Probandenbewertungen der Wirksamkeit von Minoxidil oder auf Placebo auf die Haarfülle beobachten. Experten bewerteten eine Zunahme der Haarfülle bei 67,9 % der 5%MTF-Gruppe gegenüber 73,2 % der Anwenderinnen selber. Für die 2%MTL-Gruppe kam es laut Experten bei nur 56,2 % der Frauen zu einer visuellen Zunahme der Haardichte, während 80,6 % der Probandinnen ihre Haardichte besser einschätzten. Diese bessere Einschätzung der Haarfülle durch die Probandinnen, im Vergleich zur Expertenwertung ist auch in anderen Studien in ähnlicher Form berichtet worden [52, 43, 70, 37].

Zusammenfassend ist der GEB die allgemein anerkannte Methode zur Bewertung des Haarvolumens als Outcomeparameter zur Effektivität von Haarwachstum und somit haben die Ergebnisse unserer Studie eine klinische Relevanz [11, 54].

6.1.2. Fragebogen zum kosmetischen Eindrucks und zur Lebensqualität

Vom kosmetischen Eindruck her zeigte sich 5%MTF der 2%MTL in unserer Studie signifikant überlegen in der Frage „Die Anwendung behindert meine Haarpflege/Haarstyling nicht“. Bei allen anderen Fragen, welche mit Hilfe des Fragebogens zur Lebensqualität und zum kosmetischen Eindruck erhoben wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Der Großteil der Frauen in beiden Anwendergruppen würden mit der Anwendung ihres jeweiligen Studienprodukts fortfahren.

In der Lucky-Studie [43] kam ebenfalls ein Fragebogen zur Lebensqualität, dem allgemeinen Nutzen sowie dem „Stylen der Haare“ nach 48 Wochen zur Anwendung. Die Daten zeigten, dass sowohl 5%MTL als auch 2%MTL die psychologische Wahrnehmung der androgenetischen Alopezie bei Frauen positiv beeinflussen. In der Studie war der 5%MTL sowohl der 2%MTL als auch Placebo im Mittel aller Fragen zum allgemeinen Nutzen überlegen. Bezüglich Lebensqualität und „Haare stylen“ waren sowohl 5%MTL als auch 2%MTL in den meisten Fragen Placebo überlegen.

Des Weiteren zeigten alle Fragen zum allgemeinen Nutzen und zum „Haare stylen“ sowie 5 von 6 Fragen zur Lebensqualität einen Dosis-abhängigen Effekt. Das heißt, dass es in der Reihung von Placebo über 2%MTL zu 5%MTL zu einer positiveren Bewertung der Fragebögen kam.

6.1.3. Sicherheit der Studienprodukte

Vermehrte Vellusbehaarung im Gesicht; Hypertrichose

Die Evaluierung der Zunahme der Vellusbehaarung im Gesichtsbereich wurde in unserer Studie zu Beginn der Studie und bei jeder weiteren Studienvisite in 90 % der Beurteilungen vom gleichen Studienarzt durchgeführt. Die verwendete Skala wurde allein für diese Studie entwickelt, eine allgemein gültige Skala zu Behaarung im Gesichtsbereich bzw. Hypertrichose existiert nicht.

In der Studie von Lucky wurde kein Score angewendet, sondern die Probandinnen wurden nach der Zunahme von Behaarung außerhalb des behaarten Kopfes vom Studienarzt befragt [43]. Hier berichteten 46 % der Frauen unter 2 x tgl. Anwendung von 5%MTL, 22 % unter 2%MTL und immerhin 16 % unter Placebo über eine Behaarungszunahme, zumeist im Wangen-, Koteletten-, Stirn-, Kinn- und Oberlippenbereich innerhalb der 48-wöchigen Studiendauer. Bei den 5%-MTF-Frauen unserer Studie hingegen kam es bei 28,6 % zu einer Zunahme der Vellushaare im Gesichtsbereich, gegenüber 36,8 % in der 2%MTL-Gruppe. In keinem Fall kam es zur Entwicklung von Terminalhaaren im Gesichtsbereich, was in der Studie von Lucky bei 4 Frauen (3 %) der 5%MTL-Gruppe hingegen berichtet worden war. Diese hohe Rate der Hypertrichose war aber das Ergebnis einer 2 x tgl. Anwendung von 5%MTL, was einer Tagesdosis von 100 mg Minoxidil, im Vergleich zu 50 mg/Tag in unserer Studie bei 5%MTF-Anwenderinnen bzw. 40 mg/Tag bei 2%MTL-Frauen entspricht. Von den 4 erwähnten Frauen der Lucky-Studie beendeten insgesamt

3 die Studie aufgrund dieses medikations-bedingten UE frühzeitig. In unserer Studie hat der Studienarzt die Bewertung vorgenommen, im Fall der Lucky-Studie wurden die Probandinnen zu jeder Visite befragt, ob es zu vermehrtem Haarwachstum in anderen Regionen als dem behaarten Kopf gekommen ist.

In der Studie von Tsuboi unter Anwendung von 1%MTL wurde explizit kein Fall von Hypertrichose bzw. unerwünschter Gesichtsbehaarung berichtet, allerdings wurde auch in dieser Studie kein Score dazu aufgestellt [70].

Auch in Minoxidilstudien an Männern kam es jeweils bei 4,9 % der Anwender von 3%MTL sowie 2%MTL zum Wachstum von Haaren außerhalb der Applikationsareale. Diese waren vor allem im Bart-, Gesicht-, Ohren- und Unterarmbereich lokalisiert. Ob es sich um vermehrt Vellus- oder Terminalhaare handelte ist nicht bekannt.

In den weiteren bislang erwähnten Minoxidilstudien an Frauen fehlt ein Hypertrichose-Score bzw. eine Angabe ob Behaarung außerhalb des Kapilitiums evaluiert wurde [37, 17, 75, 9].

Für zukünftige Studien wäre es sinnvoll einerseits einen validen Score zu entwickeln ggf. mittels photographischer Methoden sowie andererseits, der Probandin die Möglichkeit zu geben, die Zunahme der Gesichtsbehaarung ggf. mittels einer VAS einzuschätzen. Evaluierung von Gesichtshypertrichose bzw. Zunahme der Vellusbehaarung muss spätestens seit der Studie von Lucky in 2004 als Sicherheitskriterium in jeglichen Minoxidilstudien Einzug finden. Wichtig bei der Bewertung dieser unerwünschten Nebenwirkung muss aber immer parallel dazu die effektive Tagesdosis von Minoxidil berücksichtigt werden.

Lokale Intoleranzen

5%MTF ist lokal auf der Kopfhaut besser verträglich, als 2%MTL. Es zeigte sich in unserer Studie, dass es unter Anwendung von 5%MTF zu insgesamt 31 Ereignissen gegenüber 48 Ereignissen in der 2%MTL-Gruppe kam. Dabei konnte eine Probandin mehrere Ereignisse parallel oder hintereinander gehabt haben. Sieht man sich die einzelnen Intoleranzen an, so kamen speziell Pruritus und Schuppenbildung am Kapillitium signifikant häufiger in der 2%MTL-Population vor. Insgesamt 16,1 % der 5%MTF-Anwenderinnen und 38,6 % der 2%MTL-Frauen berichteten über Pruritus unterschiedlichster Stärke.

Diese Werte sind gegenüber der Studie von Olsen an Männern mit AGA und Anwendung von 5%MTF relativ hoch [52]. Nur 4,4 % der 5%MTF-Männer berichteten in der Studie über Juckreiz. Ebenfalls bei Angaben zu Stechen oder Brennen auf der Kopfhaut lag der prozentuale Anteil betroffener Frauen in beiden Studiengruppen unserer Studie höher, als in der Männerstudie von Olsen. Sieht man sich das Vorkommen von Schuppung, Trockenheit sowie Papeln/Pusteln im Vergleich der Männerstudie und der 5%MTF-Gruppe unserer Studie an, so sind die Ergebnisse wiederum ähnlich. Was allerdings bei uns vorkam und nicht in der Männerstudie berichtet wurde, ist das Spannungsgefühl der Kopfhaut bei 5,4 % der Anwenderinnen des 5%MTF.

In der Studie von Tsuboi wurden dermatologische unerwünschte Ereignisse aufgeführt, allerdings wird nicht berichtet ob diese nun am Kapillitium oder am übrigen Integument auftraten [70]. So kam es insgesamt in der 1%MTLGruppe bei 7,9 % der Frauen zu dermatologischen UEs wie Hautirritation, Dermatitis, Schuppung oder Trockenheit der Haare.

Diese lokalen Intoleranzen haben in der 2%MTL-Gruppe bei einer Patienten, allerdings auch bei 2 Patientinnen der 5%MTF-Gruppe zum vorzeitigen Studienabbruch geführt, woraus sich schließen lässt, dass Juckreiz und Schuppung zwar wahrnehmbar, aber häufig nicht Grund genug sind, die Anwendung nicht weiter durchzuführen. Bei den betroffenen Probandinnen wurde nach Beendigung der Studie nicht getestet, welche Ursache die lokale Intoleranz hatte.

Unerwünschte Ereignisse: Pruritus am Integument

In der 5%MTF-Gruppe kam es bei 8,9 % zu Juckreiz am Integument, teilweise mit dem Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem einhergehend. Eine allergologische Abklärung wurde nicht durchgeführt.

Vergleichend kam es in der 5%MTF-Studie an Männern [52] nur bei 1,1 % der 5%MTF-Anwender zu Juckreiz, während in der Studie von Lucky in der Gruppe der 5%MTL-Anwender bei 5 % und in der 2%MTL-Population bei 0,6 % Juckreiz angegeben wurde [43]. Warum es in unserer Studie zu einem vermehrten Auftreten von Juckreiz außerhalb des Kapillitiums in der 5%MTF-Anwendergruppe kam lässt sich nicht erklären. Hier muss überlegt werden, ob subjektives Empfinden nicht auch durch Eindringlichkeit und Frequenz des Nachfragens des Untersuchers beeinflusst wird.

Andere unerwünschte Ereignisse

Bei der Anwendung beider Studienprodukte kam es zu keinen schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen. Allein bei den ersten Anwendungen der Studienprodukte kam es bei 1,8 % (1 Probandin) in der 5%MTF- und 3,5 % (2 Probandinnen) in der 2%MTL-Gruppe zum Gefühl von Palpitation oder Tachykardie, welches von selbst vollkommen reversibel war und bei weiterer Anwendung nicht mehr auftrat. Diese Ergebnisse sind ähnlich denen der Lucky-Studie mit 1 % Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in der 5%MTL- und 2%MTL-Gruppe [43]. Allerdings kam es bei einer Probandin der 5%MTL-Gruppe zur frühzeitigen Beendigung der Studie aufgrund des UE.

In der Männerstudie von Olsen wurden keine kardiovaskulären UEs angegeben, welche in Korrelation mit dem Studienprodukt standen [52]. Anscheinend kam es aber bei einem Probanden der 5%MTF-Gruppe in der doppelblinden Studienphase und bei 3 Probanden der open-label Phase zu kardiovaskulären Ereignissen. Die Minoxidilwerte aller Probanden lagen dabei unterhalb von 1,17 ng/ml.

Während in der Studie von Olsen eine Blutentnahme auf Minoxidil nur bei Probanden mit kardiovaskulären Ereignissen abgenommen wurde, erhielten alle Probandinnen unserer Studie eine Blutentnahme auf den Wirkstoff.

Dabei lagen die durchschnittlichen Blutkonzentrationen sowie auch die maximale Konzentration von 3,0 ng/ml einer Probandin der 5%MTF-Gruppe deutlich unterhalb der Konzentration von 21,0 ng/ml, welche kardiovaskulären Einfluss hat [52].

6.2. Schlussfolgerung

5%MTF ist bei einmal täglicher Anwendung vergleichbar der 2 x tgl. Anwendung von 2%MTL in der Behandlung der AGA der Frau. 5%MTF ist effektiv und sicher.

Der Schaum kann alternativ zur zweimal täglich anzuwendenden 2%MTL verwendet werden. Er sollte primär verwendet werden bei Patientinnen mit Unverträglichkeit gegenüber Propylenglykol sowie zur Compliancesteigerung bei Frauen, die zeitliche Probleme oder eine mangelnde Akzeptanz bei einer zweimal täglichen Applikation haben.

Die Anfangsannahme, dass durch das Weglassen von Propylenglykol in der 5%MTF die Effektivität erhalten bleibt bei geringerer lokaler Intoleranz, konnte mit dieser Studie bewiesen werden.

Der 5%MTF hat bezüglich Haarstyling wahrnehmbare Vorteile gegenüber der 2%MTL. Bezüglich der allgemeinen kosmetischen Akzeptanz und der Lebensqualität sind beide Produkte einander gleichwertig.

Die geringere Rate von lokalen Intoleranzen, vor allem Juckreiz und Schuppung am Kapillitium macht den Schaum zum Produkt der Wahl bei Frauen mit diesen Problemen unter 2%MTL, welche nachgewiesenermaßen keine Unverträglichkeit gegenüber Minoxidil als Wirkstoff selbst haben.

Einschränkend bei der Verwendung des 5%MTF ist die höhere Inzidenz von Juckreiz teilweise gepaart mit Kontaktekzemen mit und ohne hämatogener Streuung zu nennen. Hier werden weitere Studien benötigt sowie eine konsequente allergologische Aufarbeitung jedes einzelnen betroffenen Probanden mit Symptomen von Juckreiz am Körper und Kontaktekzemen am Kapillitium.

Aufgrund des, zwar nicht signifikant, unterschiedlich höheren Anteils von Frauen mit höhergradiger Ausprägungen der AGA in der 5%MTF-Gruppe sollte in zukünftigen Studien die Randomisierung auf ein Studienprodukt innerhalb eines Stadiums erfolgen. Durch den höheren Anteil von Frauen mit ausgeprägterer Form einer AGA kann es sein, dass die Wirksamkeit von 5%MTF noch unterschätzt ist, da in unserer Studie höhere Stadien mit geringerer Ausgangshaardichte schlechter auf Minoxidil ansprechen als Frauen mit weniger ausgeprägter AGA, ein Phänomen was in früheren Studien nicht untersucht bzw. berichtet wurde.

Ob das UE von Juckreiz am Körper nur zufällig in dieser Studie ausschließlich in der 5%MTF-Gruppe auftrat, oder ob es etwas Spezifisches für den 5%MTF ist müssen weitere Studien folgen. Hier sollte ein Studiendesign mit einer Placebogruppe gewählt werden.

7. Zusammenfassung

2%ige Minoxidillösung 2 x tgl. wird evidenzbasiert heute in aktuellen Leitlinien als Mittel der 1. Wahl (Evidenzlevel 1) in der Behandlung der AGA der Frau empfohlen. Erfahrungen mit 2%MTL als topisches Therapeutikum bestehen seit über 20 Jahren. Dabei kam es auch zu unerwünschten Effekten bei der Verwendung des 2%MTL wie vermehrte Fettigkeit der Haare, schlechte Frisierbarkeit, Unverträglichkeiten auf den Penetrationsförderer Propylenglykol und eingeschränkte Compliance bei zweimal täglicher Applikation. Ein 5%iger Minoxidilschaum zeigte sich in vorklinischen und klinischen Studien effektiv und sicher in der 2 x täglichen Anwendung bei Männern. Des Weiteren wurde in einer großen Studie an Männern mit AGA die Effektivität einer zweimal täglichen Anwendung des 5%MTF gegen Placebo signifikant nachgewiesen.

In der vorliegenden Arbeit fand ein Wirksamkeitsvergleich zur Bestimmung der Nichtunterlegenheit des 5%MTF bei einmal täglicher Anwendung gegenüber der zweimal täglichen Applikation der 2%MTL statt.

Primäre und sekundäre Endpunkte zur Effektivität und zur Berechnung der Nichtunterlegenheit wurden anhand photographischer Detail- und Übersichtsaufnahmen festgelegt. Zur Ermittlung der kosmetischen Akzeptanz und der Lebensqualität wurde ein Fragebogen am Ende der Studie eingesetzt, des Weiteren wurden unerwünschte Ereignisse, inklusive des Vorkommens vermehrter Vellusbehaarung im Gesichtsbereich und lokalen Intoleranzen protokolliert und ausgewertet.

Als neue Technik wurden die MP mit Hilfe der semiautomatischen Canfield Hair Metrix Analyse ausgewertet, welche signifikant reproduzierbare Ergebnisse in der Ermittlung des TAHC und TAHW liefert. Die Nichtunterlegenheit des 5%MTF im TAHC-24 wurde als primärer, die Nichtunterlegenheit des TAHW-24 als ein sekundärer Endpunkt festgelegt.

Es konnte nachgewiesen werden, dass der 5%MTF 1 x tgl. in Wirksamkeit und Sicherheit der 2%MTL 2 x tgl. nicht unterlegen ist. Prozentual nahm der TAHC-24 unter 5%MTF um 20,32 %, für 2%MTL um 17,46 % zu. Der TAHW-24 stieg prozentual unter 5%MTF um 25,71 % und 23,53 % unter 2%MTL. Aufgrund des vermehrten Vorkommens von Probandinnen mit ausgeprägterer AGA in der 5%MTF-Gruppe und des tendenziell besseren Ansprechens auf Minoxidil bei weniger starker Ausprägung der AGA kann in unserer Studie die Wirksamkeit von 5%MTF noch unterschätzt sein. Die verblindete Bewertung der GEB von Woche 0 und Woche 24 zeigte tendenziell eine bessere Zunahme in der Haarfülle in der 5%MTF-Population. Dahingegen war die Beurteilung der Wirksamkeit durch die Probandin durch Vorlage der gleichen Bilder tendenziell größer in der

2%MTL-Gruppe.

Die kosmetische Akzeptanz beider Studienprodukte war gut, jedoch waren die Anwenderinnen des 5%MTF signifikant zufriedener bezüglich Haarpflege und Haarstyling als die Frauen der 2%-MTL-Gruppe. Auffällig war auch die signifikant geringere Rate von Zunahme der Vellusbehaarung im Wangenbereich unter 5%MTF gegenüber 2%MTL, bei in etwa gleicher Rate im Stirnbereich. Bei keiner Probandin kam es zur Entwicklung von Terminalhaaren im Gesichtsbereich, einer Nebenwirkung welche die 5%MTL bei zweimal täglicher Anwendung in einer früheren Studie zeigte.

Darüber hinaus konnte eine bessere Verträglichkeit des 5%MTF bei Auftreten von weniger lokalen Intoleranzen, hier speziell Juckreiz und Schuppung des Kapillitiums, gezeigt werden. Allerdings kam es auch unter 5%MTF häufiger zum Auftreten von Juckreiz am Körper, teilweise mit systemischen Reaktionen und/oder Kontaktekzemen einhergehend. Diese Auffälligkeit muss weiter verfolgt werden.

Zusammenfassend ist 5%MTF einmal täglich angewendet, ein effektives und sicheres Produkt zur Verbesserung des Haarwachstums bei Frauen mit androgenetischer Alopezie.

Literatur

[1] Ercan Arca u. a. „An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia.“ eng. In: *Dermatology* 209.2 (2004), S. 117–125.

[2] Prabagar Balakrishnan u. a. „Formulation and in vitro assessment of minoxidil niosomes for enhanced skin delivery.“ In: *Int J Pharm* 377.1-2 (Juli 2009), S. 1–8.

[3] J. Bettinger u. a. „Opposing effects of glycerol on the protective function of the horny layer against irritants and on the penetration of hexyl nicotinate.“ eng. In: *Dermatology* 197.1 (1998), S. 18–24.

[4] M. P. Birch, J. F. Messenger und A. G. Messenger. „Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss.“ In: *Br J Dermatol* 144.2 (Feb. 2001), S. 297–304.

[5] U. Blume u. a. „Physiology of the vellus hair follicle: hair growth and sebum excretion.“ eng. In: *Br J Dermatol* 124.1 (Jan. 1991), S. 21–28.

[6] U. Blume-Peytavi u. a. „S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents.“ eng. In: *Br J Dermatol* 164.1 (Jan. 2011), S. 5–15.

[7] Ulrike Blume-Peytavi, Kathrin Hillmann und Marcella Guarrera. „Hair Growth and Disorders“. In: Hrsg. von Ulrike Blume-Peytavi u. a. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. Kap. Hair growth assessment techniques, S. 125 –127.

[8] Ulrike Blume-Peytavi u. a. „A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women.“ eng. In: *J Am Acad Dermatol* 65.6 (Dez. 2011), 1126–1134.e2.

[9] Ulrike Blume-Peytavi u. a. „Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women.“ engger. In: *J Dtsch Dermatol Ges* 5.5 (Mai 2007), S. 391–395.

[10] Ulrike Blume-Peytavi u. a. „Follicular and percutaneous penetration pathways of topically applied minoxidil foam.“ eng. In: *Eur J Pharm Biopharm* 76.3 (Nov. 2010), S. 450–453.

[11] Anja Blumeyer u. a. „Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men.“ eng. In: *J Dtsch Dermatol Ges* 9 Suppl 6 (Okt. 2011), S1–57.

[12] P. Bouhanna. „Multifactorial classification of male and female androgenetic alopecia.“ eng. In: *Dermatol Surg* 26.6 (Juni 2000), S. 555–561.

[13] Francisco M. Camacho-Martínez. „Hair loss in women.“ In: *Semin Cutan Med Surg* 28.1 (März 2009), S. 19–32.

[14] D. Canfield. „Photographic documentation of hair growth in androgenetic alopecia.“ eng. In: *Dermatol Clin* 14.4 (Okt. 1996), S. 713–721.

[15] T. F. Cash. „The psychology of hair loss and its implications for patient care.“ eng. In: *Clin Dermatol* 19.2 (2001), S. 161–166.

[16] Catherine Marin DeUgarte u. a. „Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism.“ eng. In: *J Clin Endocrinol Metab* 91.4 (Apr. 2006), S. 1345–1350.

[17] R. L. DeVillez u. a. „Androgenetic alopecia in the female. Treatment with 2% topical minoxidil solution.“ eng. In: *Arch Dermatol* 130.3 (März 1994), S. 303–307.

[18] J. A. Ellis, M. Stebbing und S. B. Harrap. „Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness.“ In: *J Invest Dermatol* 116.3 (März 2001), S. 452–455.

[19] Hee Chul Eun u. a. „Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study.“ In: *J Am Acad Dermatol* 63.2 (Aug. 2010), S. 252–258.

[20] J. W. Fluhr, R. Darlenski und C. Surber. „Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions.“ In: *Br J Dermatol* 159.1 (Juli 2008), S. 23–34.

[21] Edward S. Friedman u. a. „Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment.“ In: *J Am Acad Dermatol* 46.2 (Feb. 2002), S. 309–312.

[22] Desmond C C. Gan und Rodney D. Sinclair. „Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough.“ In: *J Investig Dermatol Symp Proc* 10.3 (Dez. 2005), S. 184–189.

[23] Johannes Gassmueller u. a. „Validation of TrichoScan technology as a fully-automated tool for evaluation of hair growth parameters.“ In: *Eur J Dermatol* 19.3 (2009), S. 224–231.

[24] S. Georgala u. a. „Topical estrogen therapy for androgenetic alopecia in menopausal females.“ In: *Dermatology* 208.2 (2004), S. 178–179.

[25] M. Gloor, J. Bettinger und W. Gehring. „Beeinflussung der Hornschichtqualität durch glycerinhaltige Externagrundlagen“. In: *Hautarzt* 49.1 (1998), S. 6 –9.

[26] Jeffrey E. Grice u. a. „Relative uptake of minoxidil into appendages and stratum corneum and permeation through human skin in vitro.“ In: *J Pharm Sci* 99.2 (Feb. 2010), S. 712–718.

[27] Ina M. Hadshiew u. a. „Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia.“ In: *J Invest Dermatol* 123.3 (Sep. 2004), S. 455–457.

[28] Tobias Hagemann u. a. „Positive lymphocyte transformation test in a patient with allergic contact dermatitis of the scalp after short-term use of topical minoxidil solution.“ In: *Contact Dermatitis* 53.1 (Juli 2005), S. 53–55.

[29] J. B. Hamilton. „Patterned loss of hair in man; types and incidence.“ In: *Ann N Y Acad Sci* 53.3 (März 1951), S. 708–728.

[30] J. A. Harness, B. Kohut und J. Garner. „Evaluation of Hair Count and Thickness Measurements in Male and Female Pattern Hair Loss Using a Computer-Assisted Technique“. Poster: European Hair Research Society. Poster on European Hair Research Society, Zurich, Switzerland, July 7-9, 2005. Juli 2005.

[31] J. T. Headington. „Transverse microscopic anatomy of the human scalp. A basis for a morphometric approach to disorders of the hair follicle.“ In: *Arch Dermatol* 120.4 (Apr. 1984), S. 449–456.

[32] Kathrin Hillmann und Ulrike Blume-Peytavi. „Diagnosis of hair disorders.“ In: *Semin Cutan Med Surg* 28.1 (März 2009), S. 33–38.

[33] Axel M. Hillmer u. a. „Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26.“ In: *Am J Hum Genet* 82.3 (März 2008), S. 737–743.

[34] B. Hoffmann und J. Rohe. „Patientensicherheit und Fehlermanagement: Ursachen unerwünschter Ereignisse und Maßnahmen zu ihrer Vermeidun“. In: *Deutsches Ärzteblatt* 107 (2010), S. 92 –99.

[35] Rolf Hoffmann. „Trichoscan: what is new?“ In: *Dermatology* 211.1 (2005), S. 54–62.

[36] H. Hohage und U. Gerhardt. „Arzneimitteltherapie der essentiellen Hypertonie“. In: *Dermatology* 41 Suppl 1 (2000), S. 13–21.

[37] J. P. Jacobs, C. A. Szpunar und M. L. Warner. „Use of topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia in women.“ In: *Int J Dermatol* 32.10 (Okt. 1993), S. 758–762.

[38] B. Kohut, R. Wanser und R. Reardon. „A Methodology Study Comparing Traditional 35mm Hair Counts to Automated Image Analysis Measurements, and Assessing Visualization Sensitivity of Hair Dyeing when Quantifying Hair Loss in Men and Women with Androgenetic Alopecia“. Poster on European Hair Research Society, Zurich, Switzerland, July 7-9, 2005. Juli 2005.

[39] U. Kozlowska u. a. „Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in various compartments of the human hair follicle.“ In: *Arch Dermatol Res* 290.12 (Dez. 1998), S. 661–668.

[40] J. Lademann u. a. „Hair follicles–an efficient storage and penetration pathway for topically applied substances. Summary of recent results obtained at the Center of Experimental and Applied Cutaneous Physiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany.“ In: *Skin Pharmacol Physiol* 21.3 (2008), S. 150–155.

[41] Wei Li, Chunming Li und Zhongfa Lu. „Vascular endothelial growth factor and its receptor may be one molecular mechanism for androgenetic alopecia.“ In: *Med Hypotheses* 72.3 (März 2009), S. 366–367.

[42] R. Likert. „A Technique for the Measurement of Attitudes“. In: *Archives of Psychology* 140 (1932), S. 1–55.

[43] Anne W. Lucky u. a. „A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss.“ In: *J Am Acad Dermatol* 50.4 (Apr. 2004), S. 541–553.

[44] E. Ludwig. „Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex.“ In: *Br J Dermatol* 97.3 (Sep. 1977), S. 247–254.

[45] A. G. Messenger und J. Rundegren. „Minoxidil: mechanisms of action on hair growth.“ In: *Br J Dermatol* 150.2 (Feb. 2004), S. 186–194.

[46] Peggy Myung und Mayumi Ito. „Dissecting the bulge in hair regeneration.“ In: *J Clin Invest* 122.2 (Feb. 2012), S. 448–454.

[47] O. T. Norwood. „Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia).“ In: *Dermatol Surg* 27.1 (Jan. 2001), S. 53–54.

[48] O. T. Norwood. „Male pattern baldness: classification and incidence.“ In: *South Med J* 68.11 (Nov. 1975), S. 1359–1365.

[49] E. A. Olsen. „Hair Growth and Disorders“. In: Hrsg. von Ulrike Blume-Peytavi u. a. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. Kap. Female pattern hair loss, S. 171–183.

[50] E. A. Olsen. „Topical minoxidil in the treatment of androgenetic alopecia in women.“ In: *Cutis* 48.3 (Sep. 1991), S. 243–248.

[51] Elise A. Olsen. „Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss.“ In: *J Am Acad Dermatol* 48.2 (Feb. 2003), S. 253–262.

[52] Elise A. Olsen u. a. „A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men.“ In: *J Am Acad Dermatol* 57.5 (Nov. 2007), S. 767–774.

[53] Elise A. Olsen u. a. „A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men.“ In: *J Am Acad Dermatol* 47.3 (Sep. 2002), S. 377–385.

[54] Elise A. Olsen u. a. „Global photographic assessment of men aged 18 to 60 years with male pattern hair loss receiving finasteride 1 mg or placebo.“ In: *J Am Acad Dermatol* Feb 9 (Feb. 2012), [Epub ahead of print].

[55] Elise A. Olsen u. a. „The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride.“ In: *J Am Acad Dermatol* 55.6 (Dez. 2006), S. 1014–1023.

[56] C. E. Orfanos und L. Vogels. „[Local therapy of androgenetic alopecia with 17 alpha-estradiol. A controlled, randomized double-blind study (author's transl)].“ In: *Dermatologica* 161.2 (1980), S. 124–132.

[57] Eva M J. Peters u. a. „Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position.“ In: *Am J Pathol* 171.6 (Dez. 2007), S. 1872–1886.

[58] V. H. Price u. a. „Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia.“ In: *J Am Acad Dermatol* 43.5 Pt 1 (Nov. 2000), S. 768–776.

[59] Vera H. Price. „Androgenetic alopecia in women.“ In: *J Investig Dermatol Symp Proc* 8.1 (Juni 2003), S. 24–27.

[60] Vera H. Price u. a. „Changes in hair weight in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride (1 mg daily): three- and 4-year results.“ In: *J Am Acad Dermatol* 55.1 (Juli 2006), S. 71–74.

[61] Valerie Anne Randall. „Androgens and hair growth.“ In: *Dermatol Ther* 21.5 (2008), S. 314–328.

[62] Valerie Anne Randall. „Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox.“ In: *Semin Cell Dev Biol* 18.2 (Apr. 2007), S. 274–285.

[63] *Regaine™ Männer Monographie*. Pfizer Consumer Healthcare GmbH, Pfizerstraße 1, 76139 Karlsruhe, Jan. 2004.

[64] *Rogaine™ Investigator's Brochure Addendum For Minoxidil Foam Formulations*. Data on File, Pfizer, Inc. Jan. 2007.

[65] May H. el Samahy u. a. „Evaluation of androgen receptor gene as a candidate gene in female androgenetic alopecia.“ In: *Int J Dermatol* 48.6 (Juni 2009), S. 584–587.

[66] Yutaka Shimomura und Angela M. Christiano. „Biology and genetics of hair.“ In: *Annu Rev Genomics Hum Genet* 11 (Sep. 2010), S. 109–132.

[67] Katie Shorter u. a. „Human hair follicles contain two forms of ATP-sensitive potassium channels, only one of which is sensitive to minoxidil.“ In: *FASEB J* 22.6 (Juni 2008), S. 1725–1736.

[68] T. T. Sun, G. Cotsarelis und R. M. Lavker. „Hair follicular stem cells: the bulge-activation hypothesis.“ In: *J Invest Dermatol* 96.5 (Mai 1991), 77S–78S.

[69] Ralph M. Trüeb. „Molecular mechanisms of androgenetic alopecia.“ In: *Exp Gerontol* 37.8-9 (2002), S. 981–990.

[70] Ryoji Tsuboi u. a. „A ranomized, placebo-controlled trial of 1% topical minoxidil solution in the treaiment of androgenetic alopecia in Japanese women.“ In: *Eur J Dermatol* 17.1 (2007), S. 37–44.

[71] Rie Ueki u. a. „Phototrichogram analysis of Japanese female subjects with chronic diffuse hair loss.“ In: *J Investig Dermatol Symp Proc* 8.1 (Juni 2003), S. 116–120.

[72] J. van der Donk u. a. „Psychological characteristics of women with androgenetic alopecia: a controlled study.“ eng. In: *Br J Dermatol* 125.3 (Sep. 1991), S. 248–252.

[73] P. Vexiau u. a. „Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial.“ In: *Br J Dermatol* 146.6 (Juni 2002), S. 992–999.

[74] Annika Vogt, Kevin J. McElwee und Ulrike Blume-Peytavi. „Hair Growth and Disorders“. In: Hrsg. von Ulrike Blume-Peytavi u. a. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. Kap. Biology of the hair follicle, S. 1–20.

[75] D. A. Whiting und C. Jacobson. „Treatment of female androgenetic alopecia with minoxidil 2%.“ In: *Int J Dermatol* 31.11 (Nov. 1992), S. 800–804.

[76] David A. Whiting u. a. „Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss.“ In: *Eur J Dermatol* 13.2 (2003), S. 150–160.

[77] Adrian C. Williams und Brian W. Barry. „Penetration enhancers.“ In: *Adv Drug Deliv Rev* 56.5 (März 2004), S. 603–618.

[78] H. Wolff und C. Kunte. „Haarausfall und Alopezien bei Frauen“. In: *Gynäkologe* 36 (2003), S. 605–618.

[79] G. Wozel u. a. „Alfatradiol (0,025%) - Eine wirksame und sichere Therapieoption zur Behandlung der androgenetischen Alopezie bei Frauen und Männern“. In: *Akt Dermatol* 31 (2005), S. 553–560.

[80] Leona Yip, Nick Rufaut und Rod Sinclair. „Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know.“ In: *Australas J Dermatol* 52.2 (Mai 2011), S. 81–88.

[81] A. R. Zappacosta. „Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension.“ In: *N Engl J Med* 303.25 (Dez. 1980), S. 1480–1481.

Anhang

A. Gebrauchsanweisung Minoxidilschaum

Gebrauchsanweisung Minoxidilschaum:

Bitte wenden Sie den Minoxidilschaum **EINMAL täglich** genauso an wie in dieser Gebrauchsanweisung beschrieben.

Um den Behälter zu öffnen muss der Pfeil auf diesem, mit dem Strich auf der Verschlusskappe eine Linie bilden. Dann fest an der Sprühkappe ziehen.

Bitte scheiteln Sie Ihr trockenes Haar im Bereich der Haarlichtung.

Halten sie die Verschlusskappe der Dose zwischen Daumen und Zeigefinger der einen Hand und die Schaumdose in der anderen Hand. Drücken Sie die Sprühdüse des Behälters so lange bis die Verschlusskappe maximal zur Hälfte gefüllt ist (ca. 1g).

Waschen Sie sich vor dem Auftragen die Hände mit kaltem Wasser. Der Schaum schmilzt durch den Kontakt mit Wärme. Das ist auf der Kopfhaut erwünscht.
Tragen Sie nun den Schaum in der Verschlusskappe mit Hilfe des Zeigefingers auf. Nehmen Sie dafür eine ca. erbsgroße Menge an Schaum und gehen Sie mit dem Finger voll Schaum im Scheitel langsam von hinten nach vorne Richtung Stirn. Massieren Sie daraufhin den verflüssigten Schaum sanft mit Ihren Fingerspitzen überall im Bereich des Scheitels ein. Scheiteln Sie ihr Haar noch mindestens 4-mal in Richtung der Ohren und tragen Sie wie oben beschrieben eine erbsgroße Menge Schaum in jeden Scheitel auf. Für eine effektive Wirkung muss der verflüssigte Schaum nach jedem Auftragen durch die Haare auf der Kopfhaut einmassiert werden. Brauchen Sie die Menge des Schaums in der Verschlusskappe vollständig auf.

WICHTIG: Waschen Sie sich gründlich die Hände mit Seifen, nachdem Sie mit dem Schaum in Kontakt gekommen sind. Tragen Sie das Produkt nirgendwo anders auf, als auf der Haarlichtung auf dem Kopf. Falls Sie Minoxidilschaum in die Augen bekommen haben, waschen Sie diese bitte gründlich mit kaltem Wasser aus.
Wenn Sie einmal vergessen haben den Minoxidilschaum aufzutragen, holen Sie die Applikation nicht nach sondern machen mit der nächsten Applikation weiter.
Es kann in den ersten paar Wochen zu einem verstärkten Haarausfall kommen - das kann in der Regel als Zeichen ersten Ansprechens gedeutet werden und erklärt sich daraus, dass Ihre Haarfollikel Platz für neue Haare machen.

Merke: Geben Sie dem Schaum etwas Zeit zum Trocknen auf der Kopfhaut bevor Sie Ihre Haare stylen. Warten Sie mindestens 4 Stunden bis zu nächsten Haarwäsche. Verwenden Sie nicht mehr als ca. eine halbe Sprühkappe voll Schaum bei jeder Anwendung!
ACHTUNG:
Der Schaum ist kein Haar-Styling Produkt! Der Schaum ist leicht entzündlich, meiden Sie Feuer und rauchen Sie nicht, wenn Sie ihn auftragen! Von Kindern fernhalten! Die Dose steht unter Druck, versuchen sie nicht den Behälter zu öffnen oder zu beschädigen! Die Dose nicht starker Hitze oder Feuer aussetzen!

B. Gebrauchsanweisung Minoxidillösung

Gebrauchsanweisung Minoxidillösung:

Bitte wenden Sie die Minoxidillösung **ZWEIMAL täglich** an.

Jede Packung der Minoxidil enthält 3 verschiedene Applikatoren zum Auftragen: Spray-Applikator mit verlängerter Spitze; Pumpspray-Applikator; Kontakt Applikator. Wir empfehlen Ihnen die Benutzung des Spray-Applikators mit verlängerter Spitze, es steht Ihnen aber natürlich frei einen anderen Applikator zu verwenden.

Spray-Applikator mit verlängerter Spitze:

Schrauben Sie bei Erstgebrauch jeder Flasche die kleine Kappe von der Flasche ab und schrauben Sie den kleinen Spray-Applikator auf die Öffnung. Nehmen Sie jetzt von dem Spray-Applikator nur den kleinen Sprühkopf ab und ersetzen Sie ihn durch die verlängerte Spitze. Bevor Sie die Minoxidillösung auftragen, vergessen Sie bitte nicht die kleine Kappe am Spitzenende abzunehmen.

Pumpspray-Applikator:

Schrauben Sie bei Erstgebrauch jeder Flasche die kleine Kappe von der Flasche ab und schrauben Sie den kleinen Spray-Applikator auf die Öffnung.

Dosier Tropfpipette:

Schrauben Sie bei Erstgebrauch jeder Flasche die kleine Kappe von der Flasche ab und schrauben Sie den Tropfpipetten-Aufsatz auf die Öffnung. Ballon drücken und loslassen und die Pipette bis zur 1-ml-Markierung füllen. Wenn sich der Lösungsspiegel über der 1-ml-Markierung befindet, die überschüssige Menge zurück in die Flasche drücken.

Zweimal täglicher Gebrauch:

Stellen Sie zunächst sicher, dass Ihr Haar und Ihre Kopfhaut trocken sind.
Kämmen Sie sich nun Ihr Haar von vorne zum Hinterkopf, sodass kleine Scheitel entstehen.
Verteilen Sie insgesamt 6 (NICHT MEHR) Sprühstöße der Lösung (bei Benutzung der Spray-Applikatoren) oder 1 ml der Lösung (bei Verwendung der Dosier Tropfpipette) auf die Haarlichtung und verteilen Sie diese nach jedem Sprühvorgang sanft auf der Kopfhaut. Massieren Sie die Lösung NICHT ein.
Tragen Sie die Lösung zweimal täglich auf, einmal morgens und einmal abends, sodass zwischen den Anwendungen etwa 12 Stunden liegen. Am besten, Sie legen die zweite Applikation des Tages ungefähr eine halbe Stunde bevor Sie ins Bett gehen, damit die Lösung komplett in die Kopfhaut einziehen kann.

WICHTIG: Waschen Sie sich gründlich die Hände mit Seifen, nachdem Sie mit der Lösung in Kontakt gekommen sind. Tragen Sie das Produkt nirgendwo anders auf, als auf der Haarlichtung auf dem Kopf. Falls Sie Minoxidillösung in die Augen bekommen haben, waschen Sie diese bitte gründlich mit kaltem Wasser aus.
Wenn Sie einmal vergessen haben die Minoxidillösung aufzutragen, holen Sie die Applikation nicht nach sondern machen mit der nächsten Applikation weiter.
Es kann in den ersten paar Wochen zu einem verstärkten Haarausfall kommen - das kann in der Regel als Zeichen ersten Ansprechens gedeutet werden und erklärt sich daraus, dass Ihre Haarfollikel Platz für neue Haare machen.

Merke: Geben Sie der Lösung etwas Zeit zum Trocknen auf der Kopfhaut bevor Sie Ihre Haare stylen. Warten Sie mindestens 4 Stunden bis zur nächsten Haarwäsche. Verwenden Sie nicht mehr als ca. 6 Sprühstöße bei jeder Anwendung!

C. Fragebogen zur kosmetischen Akzeptanz und Lebensqualität

Fragebogen zur kosmetischen Akzeptanz und Lebensqualität

Weiter unten sind 9 Aussagen aufgeführt und eine Skala von 1-7, um diese zu beantworten. Bitte geben Sie an mit welchem Punkt der Skala Sie den folgenden Aussagen zustimmen oder nicht.

7 – Stimme voll und ganz zu
6 – Stimme überwiegend zu
5 – Stimme eher zu
4 – Weder noch
3 – Stimme eher nicht zu
2 – Stimme überwiegend nicht zu
1 – Stimme überhaupt nicht zu

Zum Beispiel:

Ich mag die Farbe blau: 6
Dies bedeutet, dass Sie der Aussage überwiegend zustimmen

Nun überlegen Sie bitte, verglichen mit bevor Sie anfingen das Testmaterial zu verwenden:

Aussage:

1. **Meine Haare sehen dichter und fülliger aus** _____
2. **Ich würde mit der Anwendung fortfahren** _____
3. **Ich bin mit dem Aussehen meiner Haare zufriedener** _____
4. **Ich habe den Eindrucke mehr Kontrolle über meine dünner werdenden Haare zu haben** _____
5. **Andere haben eine Verbesserung meiner Haare bemerkt** _____
6. **Die Anwendung behindert meine Haarpflege/Haarstyling nicht** _____
7. **Meine Haare sind unangenehm fettig geworden** _____
8. **Die Anwendung ist einfach durchzuführen** _____
9. **Ich fühle mich persönlich besser** _____

D. Fragebogen zur Wirksamkeit des Studienprodukts

Wirksamkeitsfragebogen

Bitte schauen Sie sich die Übersichtsaufnahme Ihres Kopfhaares vor Beginn des Auftragens des Studienproduktes an und vergleichen Sie sie mit dem Foto von heute (Woche 24).

Bitte beantworten Sie folgende Frage indem Sie auf der unten angegebene Skala ein Kreuz (X) bei der Aussage machen, welche am Besten die Änderung im Haarwuchs beschreibt.

Frage:

Im Vergleich zum Beginn der Studie, vor Auftragen des Studienproduktes, um wie viel hat sich die Fülle Ihrer Kopfhaare/Dichte der Haare verändert?

_____	**+ 3**	**= außerordentlich mehr**
_____	**+ 2**	**= mittelgradig mehr**
_____	**+ 1**	**= etwas mehr**
_____	**0**	**= keine Veränderung**
_____	**- 1**	**= etwas weniger**
_____	**- 2**	**= mittelgradig weniger**
_____	**- 3**	**= außerordentlich weniger**

8. Veröffentlichungen

Lindner J, Hillmann K, Blume-Peytavi U, Lademann J, Lux A, Stroux A, Schneider A, Garcia Bartels N. Hair shaft abnormalities after chemotherapy and tamoxifen therapy in patients with breast cancer evaluated by optical coherence tomography. Br J Dermatol. Br J Dermatol. 2012 Dec;167(6):1272-8

Blume-Peytavi U, Lönnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1 % on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol. 2011 Aug 27. [Epub ahead of print]

Blume-Peytavi U*, Hillmann K*, Dietz E, et al. A randomized, single-blind trial of 5 % minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. J Am Acad Dermatol . (* Beide Autoren haben gleichermaßen zur Studie und Erstellung des Manuskripts beigetragen)

Blume-Peytavi U, Hillmann K, Guarrera M. Hair growth assessment techniques. In: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb R, eds. Hair Growth and Disorders. Berlin-Heidelberg, Deutschland: Springer-Verlag, 2008:125–157.

Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of hair disorders. Semin Cutan Med Surg 2009;28:33-8.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Danksagung

Auch wenn ich allein für den Inhalt und die Ausarbeitung dieser Arbeit verantwortlich bin so gab es doch viele helfende Köpfe und Hände die auf unterschiedlichste Art und Weise dazu beigetragen haben, dass ich diese Promotion erfolgreich abschließen konnte.

Einen nicht unwesentlichen Anteil am Gelingen der dieser Promotion zugrundeliegenden Studie hat der Einsatz der ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeiter des Clinical Research Center for Hair and Skin Science (CRC). Diese haben einen unerlässlichen Beitrag bei der Planung und Durchführung der Studie geleistet. Ihnen und selbstverständlich auch den Teilnehmerinnen der Studie gilt mein herzlicher Dank.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Professor Dr. Ulrike Blume-Peytavi bedanken, welche mir als Leiterin des CRC die Möglichkeit gab die zugrundeliegende Studie zu planen, einzureichen und als Studienärztin durchzuführen. Ihr Vertrauen, ihre fachliche und persönliche Unterstützung machten es mir leicht eigenes Potential zu identifizieren und an der Herausforderung zu wachsen.

Ebenso gilt mein Dank Frau Priv.-Doz. Dr. Natalie Garcia Bartels für ihr Engagement, ihre wissenschaftlichen Denkanstöße sowie ihre fachliche und persönliche Begleitung die ganze Arbeit hindurch. Sehr verbunden bin ich auch Herrn Priv.-Doz. Dr. Jan Kottner, welcher mir zum Ende hin kritisch und mit frischem Blick wichtige Denkanstöße gab.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Ekkehard Dietz und Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux für ihr immer offenes Ohr und die helfende Hand bei statistischen Fragen.

Ebenfalls sehr verbunden bin ich Rita Wanser für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Studie und für die vielen wertvollen Diskussionen.

Meiner lieben Gisela danke ich für ihre wichtigen Ratschläge und ihren wissenschaftlichen Input aus der nicht-medizinischen Sicht.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern für ihre stete Unterstützung während meiner Ausbildung, meines Studiums und weiteren beruflichen Werdegangs sowie der Promotion. Sie sind und waren immer für mich da.

Meinem lieben Ehemann Stefan danke ich für seine Unermüdlichkeit und seine andauernde Hilfe in Bezug auf den Satz dieser Promotion sowie seinem wissenschaftlichen Beisteuern und nicht zuletzt für die stete Gewissheit des persönlichen Rückhaltes.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kathrin Hillmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ergebnisse einer Investigator-initiierten verblindeten, zweiarmigen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von 5%igem Minoxidilschaum 1x tgl. versus 2%iger Minoxidillösung 2x tgl. auf das Haarvolumen bei Frauen mit leichter bis mäßiger androgenetischer Alopezie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - `www.icmje.org`) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.
Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Kathrin Hillmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N, A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. J Am Acad Dermatol. 2011;65:1126-1134.
Beitrag im Einzelnen: Ausarbeitung des Studienprotokolls mit Erstellung aller nötigen Unterlagen

inklusive Eudra-CT-Antrag und Einreichung bei BfArM und Ethikkommission. Durchführung der Studie als erste Prüfärztin und Ausführung des Großteils aller Visiten. Schreiben des Großteils der Publikation.

Publikation 2: Blume-Peytavi U, Lönnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol. 2012;66:794-800.
Beitrag im Einzelnen: Beitrag an Grafiken und Text der Publikation

Publikation 3: Lindner J, Hillmann K, Blume-Peytavi U, Lademann J, Lux A, Stroux A, Schneider A, Garcia Bartels N. Hair shaft abnormalities after chemotherapy and tamoxifen therapy in patients with breast cancer evaluated by optical coherence tomography. Br J Dermatol. 2012;167:1272-8.
Beitrag im Einzelnen: Ausarbeitung des Studienprotokolls mit Erstellung aller nötigen Unterlagen und Einreichung bei der Ethikkommission. Durchführung einiger Studienvisiten. Korrekturlesen am Text der Publikation

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin