

G. Wozel¹
S. Narayanan²
A. Jäckel²
G. A. Lutz³

Alfatradiol (0,025 %) – Eine wirksame und sichere Therapieoption zur Behandlung der androgenetischen Alopezie bei Frauen und Männern

Alfatradiol (0.025%) – an Effective and Safe Therapy for the Treatment of Androgenetic Alopecia in Women and Men

Zusammenfassung

Der anlagebedingte Haarausfall, auch androgenetische Alopezie (AGA) oder Alopecia androgenetica genannt, stellt im Erwachsenenalter bei beiden Geschlechtern die häufigste Ursache von Haarverlust dar. Eine Option in der Behandlung der AGA bei Männern und Frauen ist Alfatradiol, ein topisch wirksames Estrasterid ohne Hormonwirkung, das über die Hemmung der 5 α -Reduktase direkt kausal in den Pathomechanismus des Haarverlustes eingreift. In einer multizentrischen offenen Studie mit 233 Patienten (192 Frauen, Alter 14–76 Jahre; 41 Männer, Alter 17–56 Jahre) konnten nach 7,5 Monaten topischer Behandlung mit Alfatradiol (0,025%) Trichogramme von 112 Patienten (92 Frauen, 20 Männer) ausgewertet werden. Unter der Therapie mit Alfatradiol nahm frontal die Anagenhaarrate im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikant zu, bei den Frauen von 69% auf 77% (Mittelwerte) und bei den Männern von 56% auf 65%. Der Anteil der telogenen Haare verringerte sich entsprechend. Bei 12% der Frauen und 21% der Männer nahm die Anagenhaarrate unter der Behandlung weiter ab. Lediglich drei Patienten (1,3%) berichteten von leichten lokalen Unverträglichkeitsreaktionen. Damit erwies sich die topische Behandlung der AGA mit Alfatradiol bei Männern und Frauen als wirksames und sicheres Prinzip.

Abstract

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

Institutsangaben

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

² Medizinische Wissenschaft & Zulassung, Galderma Laboratorium GmbH, Düsseldorf

³ Hair & Nail, Bonn

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med G. Wozel · Klinik und Poliklinik für Dermatologie · Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden · Fetscherstraße 74 · 01307 Dresden · E-mail: Verena.Huebner@uniklinikum-dresden.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2005; 31: 553–560 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-870188 · ISSN 0340-2541

Einleitung

Der anlagebedingte Haarausfall, auch androgenetische Alopezie (AGA) oder Alopecia androgenetica genannt, stellt im Erwachsenenalter bei beiden Geschlechtern die häufigste Ursache von Haarverlust dar. In Deutschland sind schätzungsweise zwei Drittel aller Männer und ein Drittel aller Frauen betroffen [1–6]. Die Inzidenz der AGA bei asiatischen und afrikanischen Männern scheint geringer zu sein als bei Männern mit europäischer Abstammung [7–9]. Die AGA beginnt im Allgemeinen im frühen Erwachsenenalter, kann jedoch auch bereits in der Pubertät auftreten. Dem Manifestationsalter entsprechend wenden sich meist jüngere Männer um die 20–30 Jahre und Frauen um die 40–50 Jahre ratsuchend an einen Arzt, wobei Frauen mindestens genauso häufig vorstellig werden wie Männer [3].

Die AGA wurde von der World Health Organisation (WHO) als eigenständige Erkrankung klassifiziert. Ein prägender Grund hierfür sind die psychosozialen Folgen der AGA für die betroffenen Männer und Frauen. Die soziokulturelle, religiöse und psychologische Bedeutung von Kopfhaaren ist literarisch und wissenschaftlich vielfach beschrieben. Reduzierte Lebenszufriedenheit, ein geringes Selbstwertgefühl, ein negatives Körperbild, soziale Angst und Scham sind mehr bei Frauen, aber auch bei Männern festzustellen, wobei die Intensität der Folgen bei Frauen größer ist als bei Männern [10–16].

Das klinische Bild der AGA ist bei Frauen und Männern unterschiedlich. Nach Geschlecht gruppiert werden ein Hamilton-Norwood- oder maskuliner Typ (male pattern) und ein Ludwig- oder femininer Typ (female pattern) der AGA unterschieden. Kombinationsbilder (mixed pattern) kommen nicht selten vor. In den meisten Fällen (>80%) beginnt das Zurückweichen bei der männlichen Kopfhautbehaarung mit der Bildung von Geheimratsecken im frontalen Kopfbereich und setzt sich später mit der Bildung einer Tonsur im okzipitalen Kopfbereich fort. In späteren Stadien vereinigen sich diese beiden Areale und es kommt zur Glatzenbildung. Bei Frauen betrifft die AGA nur die Scheitelregion, in zunehmendem Maß wird der Haarbestand vermindert und es kommt zur Ausbildung kahler Stellen [17–18].

Die Pathogenese der AGA ist bislang noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Entwicklung der AGA wird durch das Zusammenspiel genetischer Dispositions- und hormoneller Manifestationsfaktoren bestimmt. Somit kann die AGA als genetisch geprägter, Dihydrotestosteron (DHT)-abhängiger Prozess mit kontinuierlicher Miniaturisierung der empfindlichen Haarfollikel beschrieben werden [3]. Die meisten Untersuchungen haben sich auf die Auswirkung der Androgene bzw. ihrer peripheren Metaboliten auf den Haarfollikel fokussiert.

Die Androgensynthese, bestehend aus einer Reihe von biochemischen katalytischen Reaktionen, beginnt mit der Umwandlung von Cholesterin in „17-Ketosteroide“, eine Gruppe von relativ schwachen Androgenen. Zu dieser Gruppe gehört zum Beispiel das Dehydroepiandrosteron (DHEA), welches eine geringe Affinität zum Androgenrezeptor aufweist [19–23]. Diese schwachen Androgene werden wiederum durch weitere Enzymsysteme, wie zum Beispiel 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (3 β HSD), in stärker wirksame Androgene wie das Testosteron umge-

wandelt [19–23]. Das Testosteron wird schließlich durch das Enzym 5 α -Reduktase zu dem potenteren Androgen DHT metabolisiert [24–27]. DHT weist, verglichen mit Testosteron, eine annähernd 5-mal höhere Affinität zum Androgenrezeptor auf [28]. Testosteron und DHT werden entweder durch eine enzymatische Umwandlung in schwache Androgene umgewandelt oder durch die Aromatase zu 17 β -Estradiol metabolisiert [19–23,25,26]. Die Androgene entfalten ihre zelluläre Wirkung erst durch Bindung an einen intrazellulären Androgenrezeptor. Untersuchungen zeigten, dass der Androgenrezeptorspiegel, welcher entscheidend für die zellulären Effekte der Androgene ist, im frontalen Kopfbereich des Mannes um das 1,5fache höher ist als im okzipitalen Bereich [29,30]. Auch wurden erhöhte 5 α -Reduktase Aktivitäten und somit erhöhte DHT-Konzentrationen im frontalen Kopfbereich der betroffenen Männer beobachtet im Vergleich zum okzipitalen Bereich [31].

Im Vergleich zu Männern findet man bei betroffenen Frauen niedrigere Androgenrezeptorspiegel, niedrigere Spiegel der 5 α -Reduktase und höhere Spiegel der Aromatase in der Kopfhaut [31,32]. Die Einnahme von Aromatasehemmern bei Frauen führt zur Progression einer androgenetischen Alopezie [31,32].

Von dem für die AGA entscheidend wichtigen Enzym 5 α -Reduktase sind zwei Isoformen bekannt [33,34], die sowohl bei Männern als auch Frauen in unterschiedlichen Mengen im Haarfollikel nachgewiesen werden konnten [19,28–31].

Der pharmakologische Wirkstoff Alfatradiol ist ein synthetisches Stereoisomer zum physiologischen weiblichen Sexualhormon 17 β -Estradiol. Nach INN (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances) Nomenklatur wird der chemische Name des Moleküls „Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol“ (17 α -Estradiol) als Alfatradiol bezeichnet. Im Gegensatz zu 17 β -Estradiol geht Alfatradiol keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit dem Estrogenrezeptor ein [35,36], das heißt, das Pharmakon besitzt in therapeutischen Dosen keine Hormonwirkung. Zur besseren Abgrenzung gegen das hormonell wirksame 17 β -Estradiol sollte durchgehend der Name Alfatradiol verwendet werden. Das Ziel der topischen Therapie mit Alfatradiol ist es, gezielt in das biochemische Geschehen an der Haarwurzel einzugreifen. Es wird vermutet, dass Alfatradiol beide Isoformen der 5 α -Reduktase hemmt [37] und so durch eine Verminderung der Synthese kausal in den Pathomechanismus der AGA eingreift. Verschiedenste Untersuchungen zeigten eine Beteiligung des Typs 2 der 5 α -Reduktase in der Pathogenese der AGA auf. Dazu kamen dann die Erkenntnisse, dass 5 α -Reduktase Typ 2 in den Haarfollikeln der Kopfhaut, Bartregion und der Prostata prädominiert [38].

In experimentellen Untersuchungen konnte die Hemmwirkung von Alfatradiol auf die 5 α -Reduktase nachgewiesen werden [37]. Darüber hinaus haben plazebokontrollierte klinische Studien erwiesen, dass topisches Alfatradiol bei Männern und Frauen mit AGA den Kopfhaarstatus deutlich verbessert und keine systemischen unerwünschten Effekte hervorruft [39,40].

In der vorliegenden offenen multizentrischen Studie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit dieses Wirkstoffes *unter klinischen Alltagsbedingungen* überprüft. Wesentliche Kriterien wa-

ren hierbei die Ergebnisse aus Trichogramm-Untersuchungen und das subjektive Urteil der Patienten. Ergänzend wurde der Leidensdruck und das Ausmaß der wahrgenommenen Alopezie über den Zeitraum der Behandlungsperiode vermerkt.

Patienten und Methode

Die vorliegende Studie wurde an sieben ausgewählten dermatologischen Zentren in Deutschland ausgeführt. Insgesamt nahmen 233 Patienten mit der gesicherten Diagnose AGA teil. Im GCP-konformen Prüfplan war eine Beobachtungsdauer von 7,5 Monaten (30 Wochen \pm 1 Woche) vorgesehen, mit einer Zwischenuntersuchung (Visite 2) nach 4 Monaten (16 Wochen \pm 1 Woche). Diese Vorgaben konnten in der Praxis nicht immer eingehalten werden. Visite 2 erfolgte im Mittel nach 3,6 Monaten und Visite 3 nach 7,5 Monaten. Allgemeine Angaben zur Behandlungsdauer beziehen sich auf diese Durchschnittswerte.

In die Beobachtung aufgenommen wurden Patientinnen und Patienten mit AGA, bei denen der behandelnde Arzt zur topischen Behandlung der Alopezie den Wirkstoff Alfatradiol (Eli-Cranell® alpha) einsetzte. Anwendung und Dosierung des handelsüblichen Fertigpräparates erfolgten nach den Angaben der Gebrauchs- und Fachinformation, das heißt, der Patient wurde angewiesen, 1 mal täglich ca. 3 ml mit Hilfe eines Kopfhautapplikators auf die Kopfhaut oder die erkrankten Stellen aufzutragen. Nach Besserung des Haarausfalls beziehungsweise der Krankheitserscheinungen konnte das Präparat jeden 2. bis 3. Tag angewendet werden.

Insgesamt nahmen 233 Patienten (192 Frauen, 41 Männer) an der Studie teil. Das Durchschnittsalter (\pm Standardabweichung) betrug $40,9 \pm 14,2$ Jahre. Das Alter der weiblichen Patienten lag zwischen 14 und 76 Jahren (Mittelwert $43,1 \pm 14,0$), das der Männer zwischen 17 und 56 Jahren ($30,5 \pm 10,0$ Jahre). Das Verhältnis Frauen zu Männer betrug zu Behandlungsbeginn 4,7: 1, zur zweiten Visite 4,2: 1 und zur dritten und letzten Visite 5,1: 1 (Tab. 1).

Durch Trichogramm-Untersuchungen wurde vor Behandlungsbeginn und nach 3,6 und 7,5 Monaten Behandlungsdauer der prozentuale Anteil der Anagen- und Telogenhaare objektiviert. Um vergleichbare Trichogramm-Ergebnisse zu erhalten, waren bei der Vorbereitung und Epilation standardisierte Bedingungen einzuhalten. Die methodische Vorgehensweise wurde bereits mehrfach beschrieben [z. B. 10, 41 42]. Die Patienten durften fünf Tage vor der Haarentnahme keine Haarwäsche durchführen und mussten stärkere mechanische (Zug-)Belastungen unterlassen. Die Haare wurden zur Diagnosestellung frontal und okzipital entnommen. In die Auswertung wurden jedoch nur die frontal epilierten Haare einbezogen. Bei weiblichem Muster der AGA wurde bei Männern und Frauen frontal 2 cm hinter der Stirnhaargrenze und 1–2 cm neben der Mittellinie epiliert. Bei männlichem Muster hingegen wurde an der Stirnhaargrenze in der Spitze der Trianguli epiliert. Die Epilation der 2 bis 2,5 cm langen, schmalen Kolonne von ca. 60–80 Haaren erfolgte ruckartig mit einer gummierten Klemme senkrecht zur Wachstumsrichtung. Die epilierten Haare wurden durch einen Klebefilmstreifen fixiert und auf einen Objektträger verbracht. Nach Abdecken mit einem Deckglas und dem Aufbringen einiger Tropfen Wasser er-

Tab. 1 Demographische Daten und Befunde vor Therapiebeginn

	Alle	Frauen	Männer
Anzahl Patienten (N)	233	192	41
Alter			
Durchschnittsalter (Jahre) ^a	$40,9 \pm 14,2$	$43,1 \pm 14,0$	$30,5 \pm 9,8$
Altersspanne (Jahre)	14–76	14–76	17–56
Dauer der Erkrankung			
Median (Monate)	30	36	24
Spanne (Monate)	1–240	1–240	2–180
Anzahl Patienten (%)			
mit Leidensdruck ^b „schwer“	37,9 (89)	41,4 (79)	22,0 (9)
mit Ausmaß der Alopezie ^b „schwer“	35,6 (83)	39,1 (75)	19,5 (8)

^a Arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung

^b Selbsteinschätzung des Patienten

folgte die Auszählung der Haarwurzelformen. Für die Bestimmung der Anagenhaarrate wurden alle anagenen Haarwurzeltypen zusammengefasst.

Vor Behandlungsbeginn bewertete der/die Patient(in) seinen/ihren Leidensdruck auf einer 3-Punkte-Skala (0 = nicht vorhanden, 1 = mittel oder 2 = schwer) und den Eindruck von der Schwere der Alopezie anhand einer 4-Punkte-Skala (1 = kaum wahrnehmbar, 2 = leicht, 3 = mittel, 4 = schwer). Nach 3,6 Monaten (Visite 2) und am Therapieende nach 7,5 Monaten (Visite 3) erfolgte wiederum die Erfolgsbewertung der Therapie nach den Kriterien: „kein Erfolg“, „Erfolg ist bemerkbar“, „Erfolg ist gut“, „Erfolg ist sehr gut“.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden zu jeder Visite dokumentiert. Bei Therapie- beziehungsweise Beobachtungsende wurde der Patient zudem zur Verträglichkeit der Behandlung befragt (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = mittel, 4 = schlecht).

Statistik

Die erhobenen Daten wurden deskriptiv und analytisch ausgewertet. Unterschiede in der anamnestischen Erhebung zwischen Frauen und Männern wurden exploratorisch mit Hilfe des t-Tests oder, bei nicht normal verteilten Daten, mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Für die exploratorische Analyse der Trichogramm-Ergebnisse (vorher vs. nachher) wurde der Wilcoxon Rangsummentest eingesetzt. Da Anagen- und Telogenhaarraten funktional verknüpft sind, wurde nur die Anagenhaarrate getestet. Statistische Signifikanz wurde mit $p \geq 0,05$ (zweiseitige Fragestellung) angenommen. Veränderungen im Haarwurzelstatus werden als Differenzen ($\Delta\%$, nachher – vorher) angegeben.

Ergebnisse

Von den 233 aufgenommenen Patienten konnten zur Visite 2 nach durchschnittlich 3,6 Monaten Behandlungsdauer die Daten von 186 Patienten (150 Frauen, 36 Männer) ausgewertet werden, bei der abschließenden dritten Visite (nach durchschnittlich 7,5

Tab. 2 Klinische Befunde vor Therapiebeginn

	Alle	Frauen	Männer
Anzahl Patienten (N)	233	192	41
Anagenhaaranteil (%) ^a	67,3 ± 14,0	68,8 ± 13,4	60,3 ± 14,6
Telogenhaaranteil (%) ^a	25,2 ± 11,5	23,8 ± 10,7	31,7 ± 13,1
Anzahl Patienten (%)			
mit Anagenhaaranteil			
≥ 81 %	13,3 (31)	15,6 (30)	2,4 (1)
61 % – 80 %	62,2 (145)	64,6 (124)	51,2 (21)
41 % – 60 %	18,5 (43)	14,6 (28)	36,6 (15)
≤ 40 %	6,0 (14)	5,2 (10)	9,8 (4)

^a Arithmetisches Mittel ± Standardabweichung

Monaten) waren es noch Daten von 129 Patienten (108 Frauen, 21 Männer). Die Untersuchungstermine wurden im Mittel in etwa eingehalten, bei den Frauen vergingen $7,4 \pm 1,8$ Monate (Mittelwert ± Standardabweichung) von der ersten bis zur dritten Visite und bei den Männern $8,2 \pm 1,9$ Monate. Die Zwischenvisite erfolgte bei beiden Geschlechtern nach $3,6 \pm 1,1$ Monaten.

In der Anamnese wurden hinsichtlich Alter, Leidensdruck und subjektiv empfundener Schwere der Alopezie signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern festgestellt (Tab. 1). Vor Behandlungsbeginn bewerteten die Frauen die Schwere ihrer Alopezie überwiegend mit „mittel“ oder „schwer“ (Scoremittel 3,3 auf der Skala von 1 bis 4), während die Männer das Ausmaß ihrer Haarlichtung überwiegend als „mittel“ einstufen (Scoremittel 3,0). Dementsprechend gaben die Frauen im Vergleich zu den Männern einen höheren Leidensdruck an (Scoremittel 1,4 versus 1,2 auf der Skala von 0–2). Die mediane Erkrankungsdauer der Frauen war mit 36 Monaten um 12 Monate länger als die der Männer (24 Monate).

In der Anamnese wurden auch signifikante Unterschiede im Haarstatus zwischen Frauen und Männern beobachtet (Tab. 2). Die Trichogramm-Untersuchung ergab für die Frauen beziehungsweise Männer einen durchschnittlichen Anagenhaaranteil von 69% beziehungsweise 60%. Entsprechend erhöht war der Anteil an telogenen Haaren bei Frauen 24% und Männern 32% (Tab. 2)

Knapp die Hälfte der Männer, aber gerade ein Fünftel der Frauen litten unter einer ausgeprägten AGA und hatte frontal einen Anagenhaaranteil von unter 60% (Tab. 2).

Unter der durchschnittlich 7,5-monatigen topischen Behandlung mit Alfatriadiol kam es bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten zu einer Verbesserung des Haarstatus, das heißt, im Mittel nahm der Anteil der anagenen Haare zu, während der Anteil der telogenen Haare entsprechend abnahm (Abb. 1). Bezogen auf den Ausgangswert stieg bei den Frauen (n = 92) der Anteil der Anagenhaare im Mittel um 8 Prozentpunkte, von 69% auf 77%, wobei sich der Anteil der Telogenhaare im Durchschnitt um 7 Prozentpunkte von 25% auf 18% verringerte. Bei den Männern (n = 20) stieg der Anteil der anagenen Haare um 9 Prozentpunkte von 56% auf 65%, begleitet von einer Abnahme des Telogenhaaranteils um durchschnittlich 7 Prozentpunkte von 32% auf

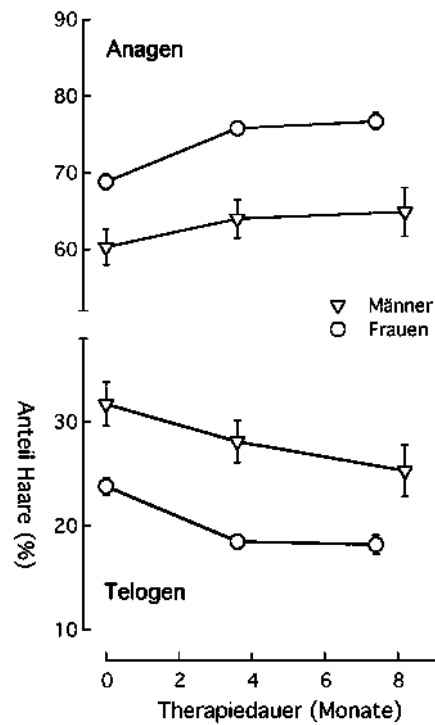


Abb. 1 Anagen- und Telogenhaarraten bei Männern (n = 41, 33, 20) und Frauen (n = 192, 122, 92) unter der Therapie mit Alfatriadiol (0,025%). Therapiedauer ist das arithmetische Mittel der Zeit von Visite 1 (Therapiedauer = 0) bis zu Visite 2 beziehungsweise Visite 3. Datenpunkte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

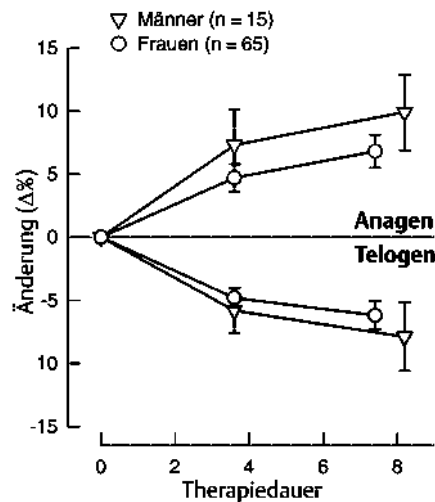


Abb. 2 Änderung der Haarraten unter der Behandlung mit Alfatriadiol (0,025%) relativ zum Ausgangswert bei Patienten mit vollständigen Verlaufstrichogrammen. Datenpunkte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

25%. Die Änderungen der anagenen und telogenen Haarraten bei den Patienten, von denen zu allen Untersuchungsterminen ein Trichogramm vorlag, zeigt Abb. 2.

Zur Zwischenuntersuchung nach durchschnittlich 3,6 Monaten waren bei beiden Geschlechtern die Anagenhaarraten von den Ausgangswerten statistisch signifikant verschieden ($P < 0,01$; Wilcoxon-Rangsummentest). Bei deutlich über 75% aller Verlaufstrichogramme lag die Rate der anagenen Haare höher als zu Beginn der Therapie (Tab. 3).

Der Anteil der Patienten, deren Anagenhaarrate nach rund 7,5 Monaten Therapie unverändert geblieben war oder zugenommen hatte, lag bei beiden Geschlechtern über 80% (Frauen $82/92 = 89\%$; Männer $17/20 = 85\%$). Unter Berücksichtigung aller auswertbaren Trichogramme zum jeweiligen Therapieende, also zu Visite 2 oder 3, war eine Stabilisierung oder Verbesserung

Tab. 3 Mittlere Änderungen der Anagen- und Telogenhaarraten unter topischer Behandlung mit Alfatradiol (0,025%) nach durchschnittlich 3,6 Monaten Therapie (Visite 2)

	Frauen Patientinnen mit nach- folgender Visite 3 n = 65	Patientinnen ohne nach- folgende Visite 3 n = 57	Männer Patienten mit nach- folgender Visite 3 n = 15	Patienten ohne nach- folgende Visite 3 n = 18
Anagen (Δ%)	4,7	7,0	7,3	1,4
Telogen (Δ%)	-4,8	-7,0	-5,8	-3,1

der Anagenhaarrate bei 88% (131/149) der Frauen und bei 79% (30/38) der Männer festzustellen, insgesamt also bei 86% (161/187) aller Patienten. Entsprechend groß war der Anteil der Patienten, bei denen die Telogenhaarrate zu Therapieende (Visite 2 oder 3) abgenommen hatte oder zumindest unverändert geblieben war (91% Frauen, 82% Männer) (Abb. 3).

Diese im Trichogramm sowohl bei Frauen als auch Männern determinierten Behandlungsergebnisse wurden von Frauen anders bewertet als von Männern. Weibliche Patienten sahen in 80% (129/161) der Fälle einen Therapieerfolg (Erfolg bemerkbar oder besser), wohingegen männliche Patienten in 56% (22/39) der Fälle die Therapie als erfolgreich empfanden. Insbesondere bei den Kategorien „gut“ (Frauen 29,2%, Männer 5,1%) und „schlecht“ (Frauen 19,9%, Männer 43,6%) zeigten sich die unterschiedlichen Bewertungen der weiblichen und männlichen Patienten (Abb. 4).

Die Behandlung wurde von Frauen und Männern gleichermaßen gut vertragen. Auf der 4-Punkte-Skala von 1 = „sehr gut“ bis 4 = „schlecht“ bewerteten die Patienten (n = 195) die Verträglichkeit des Präparates im Mittel mit 2,0 Punkten (Scoremittel Frauen 1,9, Männer 2,2). Zwei Patientinnen berichteten von einem leichten Brennen und eine Patientin von einem Gefühl des Austrocknens der Kopfhaut. Andere lokale oder systemische Effekte wurden nicht beobachtet.

Diskussion

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

Zur zweiten Visite nach durchschnittlich 3,6 Monaten waren insgesamt 186 Patienten auswertbar, nach rund 7,5 Monaten waren

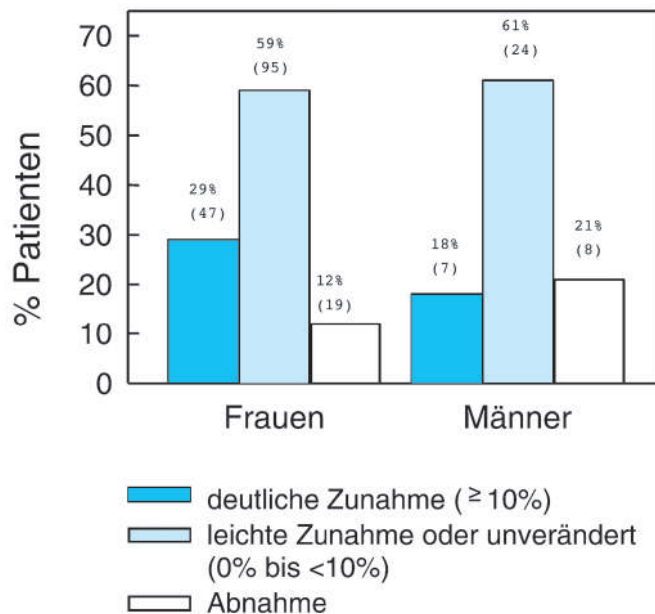


Abb. 3 Änderung der Anagenhaarrate unter topischer Behandlung mit Alfatradiol (0,025%) bei Frauen und Männern. Trichogramm der letzten Untersuchung (nach 3,6 oder 7,5 Monaten) im Vergleich zum Ausgangsbefund.

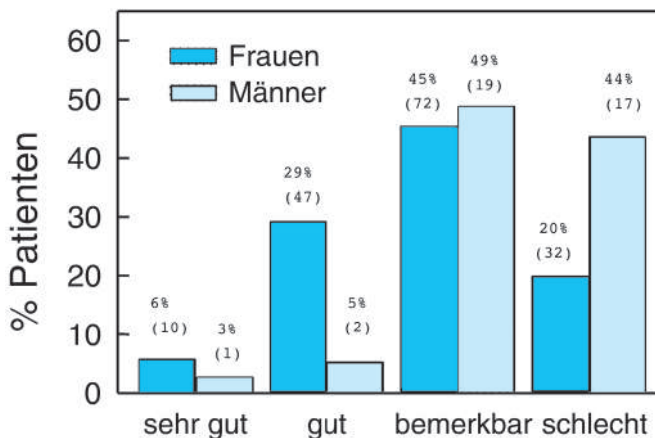


Abb. 4 Abschließende subjektive Beurteilung des Therapieerfolgs mit Alfatradiol (0,025%) nach 3,6 oder 7,5 Monaten Therapie durch den Patienten (Frauen: n = 161, Männer: n = 39).

es noch 129 Patienten. Diese Abnahme der Teilnehmerzahl bewegt sich im Rahmen dessen, was bei einer Langzeitbeobachtung zu erwarten ist. Nach der Eingangsvisite waren nur 14% der Patienten nicht mehr erschienen. Von den verbliebenen 200 Fällen konnten für 187 Patienten (80% des Gesamtkollektivs) Verlaufstrichogramme angefertigt werden, entweder zur Zwischenvisite (155 Fälle) oder zur Abschlussvisite (112 Fälle).

Die Vermutung, dass vor allem Patienten ohne ausreichenden Therapieerfolg die Beobachtung nach der zweiten Visite verlassen haben, lässt sich nicht bestätigen. Ein solcher Trend war lediglich für die männlichen Teilnehmer erkennbar. In der Gruppe der männlichen Patienten, für die auch zur dritten Visite ein Trichogramm erstellt worden war, befanden sich mehr „Therapieerfolge“ als in der übrigen Gruppe, für die die zweite Visite zu-

gleich die letzte war. Im größeren Patientenkollektiv der weiblichen Teilnehmer war ein solcher Trend jedoch nicht erkennbar, im Gegenteil, im Mittel war zur zweiten Visite der Haarstatus bei den Abbrechern besser als bei denen, die noch zur dritten Visite erschienen waren (Tab. 3).

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

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

Die Zunahme der Anagenrate verlief praktisch spiegelbildlich zur Abnahme der Telogenrate. Inwieweit mit einer Normalisierung der Haarraten im Trichogramm auch eine Normalisierung des Haarzyklus einhergeht, ist nicht sicher zu beantworten. Da die Zählung von anagenen und telogenen Haaren nicht unabhängig voneinander erfolgt, könnte eine Zunahme der Anagenhaare theoretisch auch aus einer verkürzten Telogenphase resultieren [31]. Hinweise auf einen insgesamt beschleunigten Haarzyklus als Resultat einer Absenkung des DHT-Spiegels an der Haarpapille wurden bislang aber nicht gefunden [35,46].

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

Unter der topischen Behandlung mit Alfatradiol waren bei den Nachfolgeuntersuchungen zur zweiten beziehungsweise dritten Visite in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (86%) unverän-

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

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

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

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten dieser Beobachtung waren Frauen, für die eine systemische Therapie der AGA mit Finasterid grundsätzlich kontraindiziert ist [34]. Die systemische Hemmung der 5 α -Reduktase zur Senkung des DHT-Spiegels an der Haarwurzel birgt das Risiko, bei männlichen Feten eine Intersexualität zu erzeugen, so wie es bei einem genetisch bedingten Defekt der 5 α -Reduktase (speziell des Isotyps 2) der Fall ist [48]. Das synthetische Estrogen derivat Alfatradiol besitzt klinisch keine Hormonwirkung und kann daher sowohl bei Männern als auch Frauen uneingeschränkt eingesetzt werden [36]. Der entscheidende Vorteil einer lokalen Therapie des androgenetischen Haarausfalls mit Alfatradiol liegt somit in der Anwendungssicherheit. Sowohl Frauen, für die wie gesagt Finasterid kontraindiziert ist, als auch Männer können nebenwirkungsarm und mit geringer systemischer Belastung wirksam therapiert werden. Klinisch relevante unerwünschte Effekte wurden weder in der vorliegenden offenen Studie noch in früheren klinischen Studien gesehen [39,40]. Gelegentlich kommt es zu leichten, lokalen Un-

verträglichkeitsreaktionen. Im Laufe einer 12 Monate dauernden Studie mit Alfatradiol 0,025 % (Eil-Cranell® alpha) war unter 81 Patienten in zwei Fällen von einer lokalen Reaktion berichtet worden (Kopfhautekzem nach 3- bzw. 4-monatiger Therapie), die nach Absetzen der alkoholischen Lösung vollständig reversibel war [39]. In der vorliegenden Beobachtung berichteten zwei Patienten ein leichtes Brennen und ein Patient ein Gefühl der Austrocknung der Kopfhaut. Die alkoholische Tinktur mit Alfatradiol wurde demzufolge gut vertragen.

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

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

Danksagung

Folgenden Prüferärztinnen, die die praktische Durchführung der Therapiestudie ermöglicht haben, gebührt Dank: Frau Dr. med. B. Gerlach, Dresden; Frau Dr. med. C. Peter, Hamburg; Frau Dr. med. A. Rausch, Hamburg; Frau Dr. med. K. Schubert, Dresden.

Literatur

- Norwood OT. Male-Pattern baldness. Classification and incidence. *South Med J* 1975; 68: 1359–1370
- Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg* 2001; 27: 53–54
- Orfanos CE. Androgenetic Alopecia: Clinical Aspects and Treatment. In: Orfanos CE, Happle R (eds). *Hair and Hair Diseases*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1990
- Price VH. Androgenetic alopecia in women. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 24–27
- Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English DR, McCredie MR, Boyle P, Giles GG. Androgenetic alopecia in men aged 40–69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1207–1213
- Venning VA, Dawber RP. Patterned androgenic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1073–1077
- Paik JH, Yoon JB, Sim WY, Kim BS, Kim NI. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol* 2001; 145: 95–99
- Pathomvanich D, Pongratananukul S, Thienthaworn P, Manoshai S. A random study of Asian male androgenetic alopecia in Bangkok, Thailand. *Dermatol Surg* 2002; 28: 804–807
- Tang PH, Chia HP, Cheong LL, Koh D. A community study of male androgenetic alopecia in Bishan, Singapore. *Singapore Med J* 2000; 41: 202–205
- Braun-Falco O, Heilgemeir GP. Aussagewert der Haarwurzelstatusmethode. *Hautarzt* 1977; 28: 136–139
- Cash T. The psychological effects of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 926–931
- Girman CJ, Hartmaier S, Roberts J, Bergfeld W, Waldstreicher J. Patient-perceived importance of negative effects of androgenetic alopecia in women. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8: 1091–1095
- Hadshiew IM, Foitzik K, Arck PC, Paus R. Burden of hair loss: stress and the underestimated psychosocial impact of telogen effluvium and androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 455–457
- Van der Donk J, Hunfeld AM, Passchier J, Knegt-Junk KJ, Nieboer C. Quality of life and maladjustment associated with hair loss in women with alopecia androgenetica. *Soc Sci Med* 1994; 38: 159–163
- Van der Donk J, Passchier J, Knegt-Junk C, van der Wegen-Keijser MH, Nieboer C, Stolz E, Verhage F. Psychological characteristics of women with androgenetic alopecia: a controlled study. *Br J Dermatol* 1991; 125: 248–252
- Williamson D, Gonzalez M, Finlay AY. The effect of hair loss on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 15: 137–139
- Hamilton J. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann NY Acad Sci* 1951; 53: 708–714
- Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97: 247–254
- Hoffmann R, Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part I: etiopathogenesis. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 319–327
- Hoffmann R. Enzymology of the hair follicle. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 296–300
- Hoffmann R. Androgenetische Alopezie beim Mann. *Z Hautkr* 2002; 77: 333–341
- Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198: 89–95
- Trueb RM. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Exp Gerontol* 2002; 37: 981–990
- Bläuer M, Vaalasti A, Pauli SL, Ylikomi T, Joensuu T, Tuohimaa P. Location of androgen receptor in human skin. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 264–268
- Fiuraskova M, Kucerova R, Kolar Z. Pathobiology of androgenetic alopecia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003; 147: 37–41
- Hanneken S, Ritzmann S, Nothen MM, Kruse R. Androgenetic alopecia. Current aspects of a common phenotype. *Hautarzt* 2003; 54: 703–712
- Harris G, Azzolina B, Baginsky W, Cimic G, Rasmuson GH, Tolman RL, Raetz CRH, Ellsworth K. Identification and selective inhibition of an isoenzyme of steroid α -reductase in human scalp. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10787–10791
- Hoffmann R, Niiyama S, Huth A, Kissling S, Happle R. 17 α -estradiol induces aromatase activity in intact human anagen hair follicles ex vivo. *Exp Dermatol* 2002; 11: 376–380
- Sawaya ME, Hordinsky MK. The antiandrogens. When and how they should be used. *Dermatol Clin* 1993; 11: 65–72
- Tosti A, Camacho-Martinez F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 5–14
- Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 296–300
- Goss PE, Clark RM, Ambus U, Weizel HA, Wadden NA, Crump M, Walde D, Tye LM, De Coster R, Bruynseels J. Phase II study of vorozole (R83842), a new aromatase inhibitor, in postmenopausal women with advanced breast cancer in progression on tamoxifen. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 287–294
- Chen W, Zouboulis CC, Orfanos CE. The 5 α -reductase system and its inhibitors. *Dermatology* 1996; 193: 177–184
- Hoffmann R, Happle R. Die pathogenetische Bedeutung der 5 α -Reduktase-Isoenzyme für die androgenetische Alopezie. *Hautarzt* 1999; 50: 165–173
- Hevert F. 17 α -Estradiol – ein moderner Inhibitor der 5 α -Reduktase. In: A. Plettenberg, Meigel WN, Moll I (eds). *Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2000
- Meyer WJ, Henneman DH, Keiser HR, Bartter FC. 17 alpha estradiol: separation of estrogen effect on collagen from other clinical and biochemical effects in man. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976; 13: 685–695
- Schriefers H, Wright MC, Rozman T, Hevert F. Hemmung des Testosteron-Stoffwechsels durch 17 α -Estradiol in Rattenleberschnitten. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1991; 41: 1186–1189
- Foley CL, Kirby RS. 5 alpha-reductase inhibitors: what's new? *Curr Opin Urol* 2003; 13: 31–37
- Kiesewetter F, Schell H. Wirksamkeit von 17 α -Estradiol in der Therapie der Alopecia androgenetica. (persönliche Mitteilung)

- ⁴⁰ Orfanos CE, Vogels L. Lokalthherapie der Alopecia androgenetica mit 17α -Estradiol-Östradiol. *Dermatologica* 1980; 161: 124–132
- ⁴¹ Sperling LC. Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1–17
- ⁴² Witzel M, Braun-Falco O. Über den Haarwurzelstatus am menschlichen Capillitium unter physiologischen Bedingungen. *Arch klin exp Derm* 1963; 216: 221–230
- ⁴³ Korge B. New and established methods for diagnosing hair diseases. *Hautarzt* 2003; 54: 699–702
- ⁴⁴ Hoffmann R. TrichoScan. A new instrument for digital hair analysis. *Hautarzt* 2002; 53: 798–804

- ⁴⁵ Randall VA, Ebling FJG. Seasonal changes in human hair growth. *Br J Dermatol* 1991; 124: 146–151
- ⁴⁶ Wolff H, Kunte C. Die Behandlung der androgenetischen Alopezie des Mannes mittels systemischer 5α -Reduktase-Hemmung. *Hautarzt* 1998; 49: 813–817
- ⁴⁷ Cash T. Psychological effects of androgenetic alopecia on women: comparison with balding men and with female control subjects. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 568–575
- ⁴⁸ Imperato-McGinley J, Binienda Z, Arthur A, Minenberg D, Vaughan ED, Quimby F. The development of male pseudohermaphroditic rat using an inhibitor of the enzyme 5α -reductase. *Endocrinol* 1986; 113: 569–573

Buchbesprechung

Praktische Sklerotherapie. Anleitung zur Sklerosierungsbehandlung der Varikose und anderer Indikationen

K. Hübner (Hrsg.)

Essen: Viavital, 2005. 240 S., 438 Abb., Kart., 35,-€. ISBN 3-934371-35-3

Der Name Klaus Hübner ist wohl jedem phlebologisch Interessierten landauf landab bekannt – die jahrelange Tradition der Aachener Intensivseminare Phlebologie, Kompressionstherapie und Sklerosierungstherapie spricht eine klare Sprache. Die Erfahrungen aus Praxis und Lehrtätigkeit sind nun in dieses Buch eingeflossen, unterstützt von namhaften Phlebologen wie Breu, Rabe oder Wildenhues, um nur einige der Autoren zu nennen.

Das Inhaltsverzeichnis offenbart den weiten Bogen, den das Buch spannt: von der Geschichte der Sklerotherapie und Sklerotherapie über Anatomie, Physiologie und Pathologie, Diagnostik, Therapie und innovativen Techniken, bis hin zu angrenzenden Fachgebieten, Leitlinien und Praxistipps.

Die einzelnen Kapitel sind sehr detailliert geschrieben und reich bebildert, am Ende eines Kapitels finden sich jeweils Literaturangaben. Eingriffe, Untersuchungstechniken oder Vorbereitungen wie z.B. das Herstellen von Schaum zur Verödungstherapie sind Schritt für Schritt erklärt, kombiniert mit passenden Bildern, Tipps und Hinweisen auf Fallstricke. Der Schreibstil ist einfach und gut verständlich. Die Art und Weise der Darstellung lässt immer wieder erkennen, dass hier Praktiker aus ihrem Alltag schreiben und ihre Erfahrungen weitergeben möchten.

Die Darstellung der Sklerosierungstherapie von kleineren und größeren Gefäßen beginnt bei historischen Entwicklungen und

endet bei den gängigen aktuellen Varianten. Vor- und Nachteile der Techniken und der Verwendung von Flüssigkeiten oder Schäumen unterschiedlicher Herstellungsart werden beleuchtet. Die Nachbehandlung mit Tricks, klaren zeitlichen Angaben und Diskussion verschiedener Kompressionsmaterialien wird ausführlich beschrieben. Echosklerotherapie, duplexgestützte Sklerotherapie und endovenöse kathetergestützte Schaumsklerosierung als neuere Entwicklung sowie urologische und proktologische Anwendungen runden das Bild ab. Sehr lehrreich ist das Kapitel über Nebenwirkungen und Zwischenfälle, es bewahrt vor zu leichtfertigem Umgang mit dem Thema Sklerosierung.

Der gute Eindruck wird durch Kapitel über die Ergebnisse der letzten Konsensuskonferenz zur Schaumsklerotherapie, die deutschen Leitlinien sowie Empfehlungen zur Patienteninformation abgerundet.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass das Buch informativ und gut verständlich geschrieben ist. Die über 400 meist farbigen Abbildungen sind übersichtlich und anschaulich. Wichtige, im Text beschriebene Handgriffe oder Techniken werden klar illustriert.

Klaus Hübner nimmt den Leser mit auf eine Reise durch die Sklerotherapie, wobei Fakten beinahe en passant „beim Schmökern“ vermittelt werden. Die Praktische Sklerotherapie macht ihrem Namen alle Ehre, denn sie ist praxisorientiert und eine Fundgrube an Informationen und Tipps für Einsteiger und Fortgeschrittene. Wer wissenschaftliche Abhandlungen sucht, wird enttäuscht, wer handfestes Wissen für die Praxis braucht, liegt goldrichtig.

W. Koenen, Mannheim