

Hormonelle Therapie der Seborrhoe und Akne

Die antiandrogene Wirkung bestimmter Gestagene nutzen

ADOLF E. SCHINDLER

Frauen, die unter Androgenisierungserscheinungen wie etwa Seborrhoe und Akne leiden, wünschen sich effektive Hilfe. Antiandrogen wirksame Gestagene bieten hier eine zuverlässige Therapieoption. Zur Wahl stehen vier verschiedene Gestagene, die zwar alle antiandrogen, aber nicht völlig identisch wirken.

Antiandrogen wirksame Gestagene werden bevorzugt in Kombination mit Östrogenen (z.B. Ethinylestradiol [EE] oder Östradiol) verwendet, um Androgenisierungserscheinungen, wie Seborrhoe, Akne, Hirsutismus und Alopezie, bei Frauen zu behandeln. Solche Androgenisierungserscheinungen beruhen zum größten Teil auf erhöhten Androgenwerten bzw. auf einer erhöhten Androgenwirkung, z.B. aufgrund einer verminderten Konzentration Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG). Steht weniger SHBG zur Verfügung, steigt die Konzentration an frei zirkulierenden Androgenen, was die Androgenisierungserscheinungen forciert, obwohl das gemessene Gesamttestosteron noch im Normbereich liegen kann.

Hinzu kommt, dass erhöhte Androgene oder erhöhte Androgenwirkungen einen Wirkungsmechanismus bedingen, der zum sogenannten polyzystischen Ovarsyndrom (PCOS) führt. Klinisch manifestiert sich dies in Form von Zyklusstörungen bis hin zur Amenorrhoe, Tendenz zu Übergewicht und metabolischen Abweichungen. Zudem ist das

Endometrium- und Mammakarzinomrisiko erhöht. Zu den metabolischen Abweichungen gehören:

- erhöhte Insulinresistenz und damit erhöhtes Diabetes mellitus-Risiko
- ungünstiges Lipidprofil
- erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Androgene werden in den verschiedensten Organen synthetisiert und unterliegen unterschiedlichen androgenen Wirkungsmechanismen wie:

- direkte Biosynthese und Sekretion der Ovarien
- direkte Biosynthese und Sekretion der Nebennierenrinde
- extraglanduläre sogenannte periphere Umwandlung von Steroidvorstufen in Androgene
- Androgene-seziernde Tumore der Nebennierenrinde oder eine Nebennierenrindenhypertrophie
- Androgene-produzierende Ovarialtumore.

Während der Phase der Reproduktion stammt das zirkulierende Testosteron zu 25 % von den Ovarien, zu 25 % von der Nebennierenrinde und zu 50 % aus der extraglandulären Umwandlung von An-

drogenvorstufen in Testosteron. Aber nicht nur die synthetisierte Androgenmenge ist letztlich ausschlaggebend für das Ausmaß der Androgenisierungserscheinungen, es gibt noch weitere Faktoren, die darauf Einfluss nehmen:

- Androgenbindung an das SHGB
- Androgenrezeptorkonzentration und Androgenrezeptorempfindlichkeit
- Aktivität des Enzyms 5- α -Reduktase im Gewebe (zelluläre Umwandlung von Testosteron in das biologisch am stärksten wirksame Androgen Dihydrotestosteron; Grafik 1)

Gestagene im therapeutischen Einsatz

Im Laufe der Zeit ist es gelungen, mehrere antiandrogen wirksame Gestagene zu entwickeln, die alleine oder in Kombination eingesetzt werden können:

- Cyproteronazetat (CPA)
- Dienogest (DNG)
- Drospirenon (DRSP)
- Chlormadinonazetat (CMA).

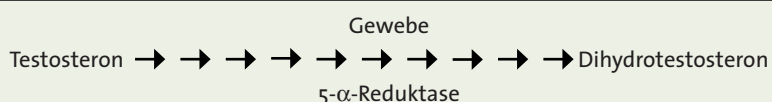
Dosisähnliche Präparate haben ähnliche klinische Wirkung, wobei CPA am stärksten antiandrogen wirkt. Für Seborrhoe und Akne sind sehr gute Behandlungserfolge zu erwarten, die bei längerer Einnahme eine nahezu 100 %ige klinische Besserung gewährleisten. Gleichzeitig garantiert die Kombination der antiandrogenen Gestagene mit EE eine sichere Kontrazeption und eignet sich zur Therapie bzw. Prävention morphologischer Veränderungen im Sinne eines PCOS; Zyklusstörungen und metabolische Abweichungen werden reguliert [2].

Chemische Struktur und Partialwirkungen der Gestagene

Cyproteronazetat und Chlormadinonazetat sind sogenannte 17- α -Hydroxy-

Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron

Grafik 1



progesteronderivate. Dienogest ist von 19-Nortestosteron abgeleitet, unterscheidet sich aber von den anderen Gestagenen als 19-Nortestosteronderivat, in dem sich anstelle der Ethinylgruppe eine Cyanomethylgruppe an der 17- α -Position befindet. Dies führt dazu, dass Dienogest keine androgene, sondern vielmehr eine relevante antiandrogene Partialwirkung besitzt. Drospirenon ist von 17- α -Spirolacton abgeleitet [1]. Bei der Verschreibung sind die unterschiedlichen Partialwirkungen der Gestagene zu berücksichtigen (Tab. 1) wie auch die Stärke ihrer antiandrogenen Wirkung (Grafik 2). Die höchste antiandrogene Wirkung besitzt Cyproteronazetat gefolgt von Dienogest, Drospirenon und Chlormadinon.

Wichtige Wirkmechanismen

Die Kombination von Östrogenen und antiandrogen wirksamen Gestagenen entfaltet folgende Wirkungsmechanismen:

- kompetitive Verdrängung der Androgene Testosteron und 5- α -Dihydrotestosteron vom Androgenrezeptor

Partialwirkung der antiandrogen wirksamen Gestagene verglichen mit Progesteron [1]

Tabelle 1

Gestagen	Partialwirkung					
	gestagen	anti-gonadotrop	anti-androgen	androgen	glukokortikoid	antimineralokortikoid
Progesteron	+	+	+	-	+	+
Cyproteronazetat	+	+	++	-	(+)	-
Chlormadinon	+	+	+	-	(+)	-
Dienogest	+	+	+	-	-	-
Drospirenon	+	+	+	-	-	+

- erhöhte metabolische Clearance-Rate für Androgene in der Leber und verminderte periphere Aktivität der 5- α -Reduktase im Gewebe (z.B. Talgdrüsen, Haarfollikel)
- Verminderung der Gonadotropinsekretion (vor allem LH) und damit Reduzierung der ovariellen Androgensekretion
- Anstieg von SHBG durch die verwendeten Östrogene ohne Gegenwirkung durch die antiandrogen wirksamen

Gestagene. Dadurch sinkt der Anteil an frei zirkulierendem, biologisch aktivem Testosteron [2].

Behandlungsergebnisse bei Seborrhoe

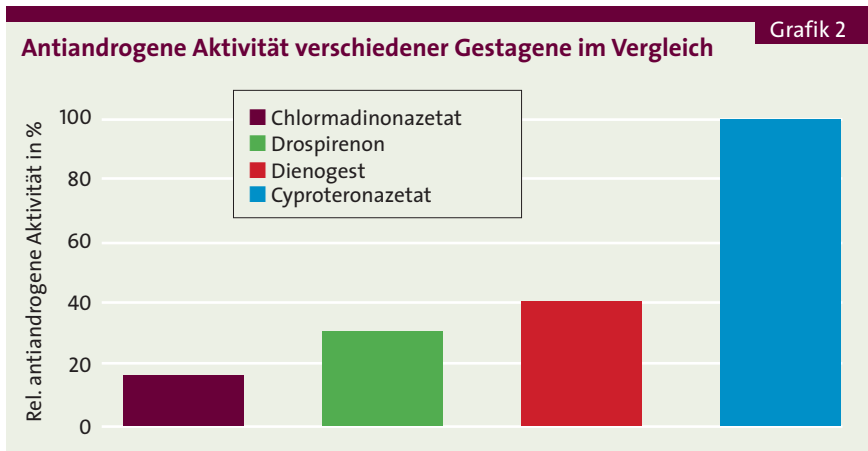
Diese Art von Androgenisierungserscheinung spricht am besten auf die in Tabelle 2 genannten Kombinationen an. Sie sind gleichzeitig effektive Kontrazeptiva. Beste Ergebnisse sind mit 2 mg Cyproteronazetat/0,035 mg Ethinylestradiol

Hormonkombinationen zur Behandlung von Androgenisierungserscheinungen Tabelle 2

Art des antiandrogen wirksamen Gestagens	Dosis des antiandrogen wirksamen Gestagens	Dosis des Östrogens
Cyproteronazetat (CPA)	2 mg	0,035 mg EE
Dienogest (DNG)	2 mg	0,030 mg EE
Drospirenon (DRSP)	3 mg	0,030 mg EE
Chlormadinon (CMA)	2 mg	0,030 mg EE

Behandlungseffekte bezogen auf Akne und Seborrhoe mit 2 mg Cyproteronazetat und 0,035 mg Ethinylestradiol [modifiziert nach 3] Tabelle 3

Behandlungszyklen	Klinische Wirkung in %			
	3	6	12	36
Symptome				
Gesichtsakne	37,8	72,3	90,6	100
Thoraxakne	34,5	72,8	88,1	100
Seborrhoe	42,8	73,4	87,4	100



erzielt worden (Tab. 3). Die therapeutische Effizienz steigt mit der Dauer der Behandlung und hat z.B. in einer Studie nach 36 Monaten 100 % erreicht [4]. Ähnliche Ergebnisse sind auch mit anderen in Tabelle 2 aufgeführten Kombinationen erzielbar [2].

Behandlungsergebnisse bei Akne

Die Kombinationstherapie Cyproteronazetat (CPA) und Ethinylestradiol (EE) ist in zahlreichen Studien über eine längere Zeit auf ihren Therapieerfolg hin untersucht worden [2], wie auch die anderen Kombinationen (s. Tab. 2). Bei der Kombination CPA und EE wurden unterschiedliche Dosierungen und Schemata getestet [5]. Die Ergebnisse der hormonellen Akne- und Seborrhoebehandlung

sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Wie gut eine Akneerkrankung auf die Therapie anspricht, hängt u.a. auch vom Ausprägungsgrad ab. Günstige klinische Effekte lassen sich z.B. durch eine Steigerung der CPA-Dosis bis auf 100 mg täglich mit einem umgekehrten Sequenzschema erreichen. Über eine längere Behandlungszeit aber ist die therapeutische Wirksamkeit der niedriger und höher dosierten Kombinationen gleich gut [6].

In einer Studie, in der 6.004 Aknepatientinnen mit der Kombination 2 mg DNG und 0,03 mg EE behandelt wurden, waren nach sechs Monaten bei 29 % der Teilnehmerinnen die Akneläsionen vollständig abgeheilt und bei 61 % zumindest gebessert [7]. Eine Vergleichsuntersuchung mit 2 mg CPA/0,035 mg EE und 3 mg

DRSP/0,03 mg EE ergab nahezu gleiche Wirkungen auf die Akne [8].

Unter Kombinationstherapie mit 2 mg CMA und 0,03 mg EE waren nach sechs Monaten bei 50,3 % der Probandinnen die Akneeffloreszenzen abgeheilt [9]. In einer umfangreichen Postmarketingstudie mit 19.650 Frauen verbesserten sich die Akneläsionen bei 86,5 %, wovon bei 28,5 % eine völlige Abheilung der Hautveränderungen zu verzeichnen war [10]. Ein Zwei-Phasen-Präparat mit 1 mg CMA/0,05 mg EE für elf Tage und 2 mg CMA/0,05 mg EE für weitere elf Tage ergab bei 1.716 Frauen nach zwölf Monaten einen Gesamteffekt von 87,4 % [9].

Literatur

1. Schindler AE et al: Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46: Suppl. 1, S7–S16
2. Schindler AE: Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 136–41
3. Schindler AE: Systematic treatment of hirsutism. In: Spona J, Aydinlik S (Hrsg.): *Hirsutism and endocrine dermatological problems*. Parthenon, 1989: 61–6
4. Aydinlik S, Kaufmann J, Lachnit-Fixson U, Lehnert J: Long-term therapy of signs for androgenisation with low-dose antiandrogen-estrogen combination. *Clin Trial J* 1990; 27: 392–402
5. Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg T, Moltz I, Zielske F: Use of cyproterone in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1975; 6: 827–36
6. Hammerstein J: Möglichkeiten und Grenzen der endokrinen Therapie. In: Hammerstein J, Lachnit-Fixson U, Neumann F, Plewig G (Hrsg.): *Androgenisierungserscheinungen der Frau*. Excerpta Medica, 1979: 224–38
7. Zimmermann T, Wissner KH, Dietsche H: Effect of dienogest-containing oral contraceptive, „Valette“ on skin and hair. Result of a marketing surveillance study. *Drugs of Today* 1999; 35: Suppl C 97–104
8. Van Vloten WA et al: The effect of two combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhoea. *Cutis* 2002; 69: 2–14
9. Loch EG, Schramm G: Chlormadinonazetat bei Androgenisierungserscheinungen. Schattauer, 1995
10. Schramm G, Steffens D: Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2 mg/ ethinylestradiol 0,03 mg (Belara). Results of a marketing surveillance study. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 221–31

Prof. Dr. Adolf E. Schindler

Institut für Medizinische Forschung und Fortbildung, Universitätsklinikum Hufelandstrasse 55, 45147 Essen
E-Mail: adolf.schindler@uni-due.de