

Verbesserung der Hautphysiologie bei Frauen durch ein Ethinylestradiol- und Chlormadinonacetat-haltiges Kontrazeptivum

Improvement of Skin Physiology in Women Using an Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol/Chlormadinonacetat

Autoren

T. Reuther, J. Bayrhammer, M. Kerscher

Institut

Universität Hamburg, Studiengang Kosmetikwissenschaft

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215039>
 Online-Publikation: 24. 8. 2009
 Akt Dermatol 2010; 36: 83–87 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.
Martina Kerscher**
 Universität Hamburg
 Studiengang Kosmetikwissenschaft
 Martin-Luther-King-Platz 6
 20146 Hamburg
 Martina.Kerscher@uni-hamburg.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Ziel unserer klinischen Studie war die Evaluation der Effekte des antiandrogen wirksamen Kontrazeptivums (CMA/EE) Belara® auf die Hautphysiologie bei Frauen mit unreiner, zu Akne neigender Haut und Wunsch nach hormonaler Kontrazeption.

Material und Methoden: An der 24-wöchigen, prospektiven, monozentrischen klinischen Studie nahmen insgesamt 44 Patientinnen zwischen 18 und 37 Jahren teil. Vor Beginn sowie nach 3 und 6 Behandlungszyklen wurde der Hautzustand mittels klinischem Score und biophysikalischen Messmethoden evaluiert. Darüber hinaus fand zu Beginn und zum Abschluss der Studie eine Patientenselbsteinschätzung statt.

Ergebnisse: Bereits nach 3 Behandlungszyklen (12 Wochen) waren deutliche Verbesserungen des Hautzustandes zu verzeichnen, die auch nach 6 Behandlungszyklen (24 Wochen) bestätigt werden konnten: Im klinischen Score zeigte sich eine signifikante Abnahme und auch die biophysikalischen Messungen ergaben einen signifikant positiven Einfluss des Kontrazeptivums (CMA/EE) auf die Hautphysiologie. Die Daten der Patientenselbsteinschätzung bestätigten diese Ergebnisse.

Fazit: Die Einnahme des antiandrogen wirksamen Kontrazeptivums mit CMA/EE bei Frauen mit unreiner Haut und dem Wunsch nach hormonaler Kontrazeption stellt eine geeignete Maßnahme zur Verbesserung zu Akne neigender Haut dar.

Hintergrund

Eine reine, makellose Haut steht in jedem Alter für Jugendlichkeit und Attraktivität. Epidemiologische Daten zeigen, dass die Akne vulgaris in ihren unterschiedlichen Ausprägungsstadien eine sehr häufige Erkrankung darstellt und gerade im jugendlichen Alter eine Prävalenz von bis zu 80% aufweist [1]. Neben einer Seborrhoe und einer großporigen Haut schränkt auch das Auftreten von Akneeffloreszenzen wie Komedonen, Papeln und Papulopusteln im Gesicht die Lebensqualität der Betroffenen deutlich ein [2–4]. Insbesondere für Frauen stellt dieser Hautzustand eine nicht zu unterschätzende psychosoziale Belastung dar [5]. Neben verschiedenen dermatokosmetischen Therapiemöglichkeiten (☛ **Tab. 1**) sowie wirksamen Aknetherapeutika stehen bei Frauen mit vorhandenem Wunsch nach hormonaler Kontrazeption auch antiandrogen wirksame Kontrazeptiva zur Verfügung, die in der Lage sind, den Hautzustand deutlich zu verbessern [6–10].

Ziel unserer Studie war es, die Effekte eines 2 mg Chlormadinonacetat (CMA) und 0,03 mg Ethinylestradiol (EE) enthaltenden Kontrazeptivums (Belara®, Grüenthal GmbH, Aachen) auf die Hautphysiologie bei Frauen mit unreiner, zu Akne neigender Haut und dem Wunsch nach hormonaler Kontrazeption zu evaluieren.

Material und Methoden

Patienten und Studiendesign

An der 24 Wochen dauernden prospektiven, offenen, monozentrischen, einarmigen klinischen Studie (Phase IV) nahmen insgesamt 44 Patientinnen im Alter von 18 bis 37 Jahren teil. Neben den allgemein gültigen Ein- und Ausschlusskriterien galten als studienspezifische Einschlusskriterien:

- ▶ Vorliegen eines seborrhoischen, zu Akne neigenden Hautzustandes
- ▶ Wunsch nach hormonaler Kontrazeption

Indizierte Maßnahmen	Kontraindizierte Maßnahmen
<ul style="list-style-type: none"> - 2 × /tägl. Hautreinigung mit alkalifreien Syndets, Gelen - nicht komedogene Tenside, z. B. Betaine, Sodium-Laureth-Sulfat oder Alkylglucoside - 1 × /Woche Peeling - Pflegegele, fettfreie Emulsionen - komedolytische, antiseborrhoische, entzündungshemmende und antimikrobielle Zusätze wie z. B. Salizylsäure, Kamille, Aloe-Vera, Hamamelis, Allantoin, Harnsäure, Triclosan - pH-hautneutrale Reinigungs- und Pflegeprodukte 	<ul style="list-style-type: none"> - Seifen, alkalische Reinigungsformulierungen - Produkte mit vielen Inhaltsstoffen, Duft- und Konservierungsstoffen - komedogene Inhaltsstoffe wie z. B. Kokosnussöl, Erdnussöl, Kakaobutter, Maiskeimöl, Olivenöl, Sesamöl, Lanolin, Butylstearat, Cetylalkohol, Hexylenglycol, Isopropylmyristate, Natriumlaurylsulfat, Polyethylenglycol (PEG) 300, Squalen, Octanol, Stearinsäure, Ölsäure

Tab. 1 Dermatokosmetische Pflegemaßnahmen bei unreiner Haut.

Subscores	Papeln und/oder Papulopusteln (Anzahl pro Gesichtshälfte)	Komedonen (Anzahl pro Gesichtshälfte)	Talgdrüsenaktivität (pro Gesichtshälfte)
0	keine	keine	normale Talgdrüsenaktivität oder Sebestase
1	1–3	1–3	geringe Seborrhoe
2	4–6	4–6	mittelstarke Seborrhoe
3	7–10	7–10	starke Seborrhoe

Tab. 2 Zusammensetzung des klinischen Summscores.

- ▶ Vorliegen einer gynäkologischen Unbedenklichkeitsbescheinigung zur Einnahme des Kontrazeptivums
- Zu den Ausschlusskriterien zählten:
- ▶ Einnahme antiandrogen wirksamer Kontrazeptiva bis sechs Monate vor Studienbeginn
 - ▶ bestehende oder geplante Schwangerschaft
 - ▶ Einsatz topischer oder systemischer Aknetherapeutika

Vor Einnahme des Kontrazeptivums (M1) sowie nach 3 Behandlungszyklen (12 Wochen) (M2) und nach 6 Behandlungszyklen (24 Wochen) (M3) wurden eine dermatologische Untersuchung mit Auszählen der Akneeffloreszenzen und Erhebung eines 4-gliedrigen klinischen Summscores (● **Tab. 2**) sowie biophysikalische Messungen durchgeführt. Darüber hinaus fand zu Beginn und zum Ende der Studie eine Patientenselbsteinschätzung statt.

Biophysikalische Messmethoden

In Ergänzung zu den klinischen Parametern wurden die folgenden biophysikalischen *In-vivo*-Messungen unter standardisierten Bedingungen im Bereich der Stirn sowie der linken und rechten Wange durchgeführt.

▶ Sebumetrie

Die quantitative Analyse der Hautoberflächenlipide wurde mittels Sebumeter[®] SM 810 (Courage & Khazaka, Köln) vorgenommen. Das Messprinzip des Sebumeters beruht auf dem von Schäfer und Kuhn-Bussius vorgestellten Mattglasverfahren [11], das die lipidabhängige Transluzidität bestimmter Oberflächen nutzbar macht. Dazu wird eine Messsonde, die ein mattiertes, feuchtigkeitsunempfindliches Kunststoffband freigibt, auf das Messareal appliziert und die veränderte Transparenz nach Ablauf der Messdauer fotometrisch ermittelt. Das Messergebnis zeigt den Sebumgehalt der Hautoberfläche in Mikrogramm pro Quadratzentimeter Haut ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) an.

▶ Evaporimetrie

Der transepidermale Wasserverlust (TEWL), ein wesentlicher Parameter für die Bestimmung der Barrierefunktion, wurde mittels Tewameter[®] TM 210 (Courage & Khazaka, Köln) erfasst. Bei

diesem Verfahren, das auch als Evaporimetrie bezeichnet wird, wird mit Hilfe eines offenen Messzylinders, in dem sich zwei Hygrosensoren befinden, auf Basis des Fick'schen Diffusionsgesetzes der Dichtegradient des von der Haut abdampfenden Wassers bestimmt und der transepidermale Wasserverlust in Gramm pro Quadratmeter Haut pro Stunde ($\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$) angezeigt.

▶ Stratum-corneum-Hydratation

Die Stratum-corneum-Hydratation, die als wichtiger Barriereparameter anzusehen ist, wurde mit dem Corneometer[®] CM 825 (Courage & Khazaka, Köln) gemessen. Diese kapazitive Hydrationsmessung basiert auf dem Phänomen der Dielektrizität von Stoffen. Während die meisten Stoffe eine Dielektrizitätskonstante < 7 aufweisen, liegt die reinen Wassers bei 81. Je mehr Wasser in einem Stoff enthalten ist, desto höher ist folglich die Dielektrizitätskonstante. Das Corneometer[®] erzeugt ein elektromagnetisches Streufeld mit einer Tiefe von 15–40 μm , das durch die Ausrichtung der Wassermoleküle im Stratum corneum messbar geschwächt wird. Das Messergebnis wird in arbiträren Einheiten (AE) angezeigt.

▶ pH-Metrie

Der Hautoberflächen-pH-Wert wurde mittels Skin-pH-Meter[®] PH 900 (Courage & Khazaka, Köln) evaluiert. Bei diesem Verfahren wird eine aus einer Referenz- und einer Messelektrode bestehende Einstabmesskette auf die Hautoberfläche gebracht. Zwischen der Messelektrode, die eine Lösung bekannten pHs enthält, und dem zu messenden Areal stellen sich differierende Wasserstoffionenpotenziale ein, die mittels Nernst'scher Gleichung in den Hautoberflächen-pH-Wert umgerechnet werden.

▶ Hautdicke und -dichte

Die Hautdicke sowie die Hautdichte wurden sonografisch mit einem 20-MHz-Ultraschallgerät (DUB 20, Taberna pro medicum, Lüneburg) ermittelt. Das Verfahren basiert auf der Tatsache, dass oberhalb des menschlichen Hörvermögens liegende Schallwellen von verschiedenen Geweben unterschiedlich stark reflektiert werden, und wurde erstmals 1979 von Alexander und Miller als Möglichkeit der *In-vivo*-Untersuchung evaluiert [12]. Die 20-

MHz-Sonografie der Haut ermöglicht mittels Generation und Auswertung eines digitalen Bildes des untersuchten Gewebes die Bestimmung der Hautdicke in μm und lässt ebenso die Evaluation der Hautdicke durch Analyse der Bildpixel zu [13].

Ergebnisse

Patienten

39 von 44 Patientinnen (mittlere Altersverteilung 29 Jahre) beendeten die Studie. Fünf Patientinnen wurden aufgrund schwerwiegender Protokollverletzungen (unregelmäßige Einnahme des Kontrazeptivums) im Verlauf der Studie ausgeschlossen.

Klinischer Summenscore und Porengröße

Bereits nach 3 Behandlungszyklen zeigte sich im klinischen Summenscore eine hoch signifikante Verbesserung ($p < 0,0001$) des Hautzustandes der unreinen Haut um 22,86% von 14,0 (9–18) auf 10,8 (4–18); nach 6 Behandlungszyklen war der Summenscore um 35,71% auf 9,0 (0–17) gesunken ($p < 0,0001$) (Abb. 1 a, b).

Auch der Anteil der Frauen mit großporiger Haut nahm im Studienverlauf hoch signifikant von 43,2% auf 20,5% ($p < 0,0001$) nach 3 und 9,1% ($p < 0,0001$) nach 6 Behandlungszyklen ab.

Sebumetrie

Der Hautoberflächen-Lipidgehalt an der Stirn verringerte sich nach 3 Behandlungszyklen statistisch signifikant von 226,9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ auf 196,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($p = 0,0028$). Nach 6 Behandlungszyklen war die Sebumenge in Bezug auf den Ausgangswert ebenfalls signifikant reduziert ($p < 0,0242$) (Abb. 2, Abb. 3 a, b). Auch an der linken und rechten Wange lag der Sebumgehalt zum Studienende signifikant unter den Ausgangswerten ($p < 0,001$).

Evaporimetrie

Der transepidermale Wasserverlust (TEWL) an der Stirn verringerte sich nach 3 Behandlungszyklen signifikant von 19,2 $\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ auf 16,5 $\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ ($p = 0,0002$), nach 6 Behandlungszyklen hoch signifikant auf 15,5 $\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ ($p < 0,0001$).

Stratum-corneum-Hydratation

Die Hydratation des Stratum corneums stieg im Bereich beider Wangen bereits nach 3 Behandlungszyklen signifikant an:

- ▶ Rechte Wange: von 38,7 AE auf 45,1 AE ($p = 0,0078$)
- ▶ Linke Wange: von 38,3 AE auf 44,2 AE ($p = 0,00163$)

Im weiteren Studienverlauf stiegen die Werte auf 52,2 AE (rechte Wange) bzw. 51,4 AE (linke Wange) ($p < 0,0001$ beidseits) an, während die Stratum-corneum-Hydratation an der Stirn im Behandlungsverlauf mit Werten von 45,8 AE und 46,9 AE bei einem Ausgangswert von 47,0 AE nahezu konstant blieb.

pH-Metrie

Der Hautoberflächen-pH-Wert lag zu jedem Messzeitpunkt an allen Messarealen im hautphysiologischen Bereich.

Hautdicke und -dicke

Die Hautdicke an der Stirn reduzierte sich sowohl nach 3 ($p = 0,0437$) als auch 6 Behandlungszyklen in Bezug auf den Ausgangswert signifikant ($p = 0,0271$). Die Hautdicke blieb im Studienverlauf unverändert.



Abb. 1 a u. b Deutliche Verbesserung des klinischen Hautzustandes (a) vor Behandlung mit CMA/EE (M1); (b) nach 6 Behandlungszyklen (M3).

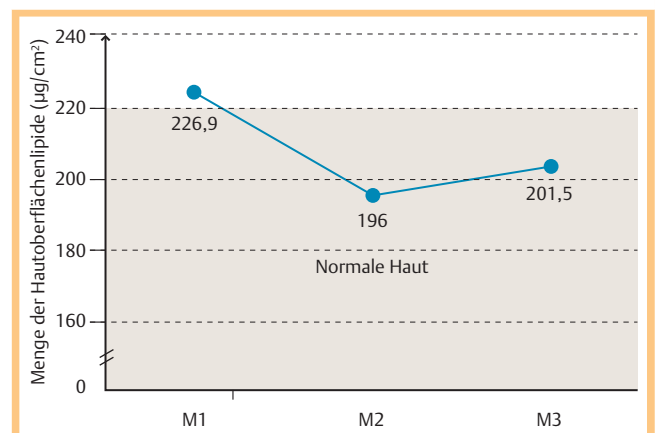


Abb. 2 Hautoberflächen-Lipidgehalt vor Behandlung (M1), nach 3 (M2) und 6 Behandlungszyklen (M3) mit Belara®.

Verträglichkeit

Das Prüfpräparat wurde über den gesamten Studienzeitraum von 6 Einnahmezyklen sehr gut vertragen. Begleiterscheinungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Hypertonie, die möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen könnten,



Abb. 3 a u. b Klinisch deutlich sichtbare Verminderung des Fettgehaltes im Bereich der Stirn (M1: vor Behandlung mit CMA/EE; M3 nach 6 Behandlungszyklen).

wurden nur bei einzelnen Patientinnen (insgesamt = 5) dokumentiert.

Patientenselbsteinschätzung

Mehr als 85 % der Patientinnen bestätigten zum Studienende eine sehr gute oder gute Besserung ihrer unreinen Haut.

Fazit

In unserer klinischen Studie wurden die Effekte eines antiandrogen wirksamen Kontrazeptivums (CMA/EE) auf die Hautphysiologie bei Frauen mit unreiner, zu Akne neigender Haut und dem Wunsch nach hormonaler Kontrazeption mittels klinischer Beurteilung, biophysikalischer Messmethoden und einer Patientenselbsteinschätzung evaluiert. Alle erfassten Parameter zeigten eine positive Beeinflussung des Hautzustandes der unreinen Haut bei sehr guter Verträglichkeit des Prüfpräparates: Der klinische Summenscore zur Beurteilung unreiner Haut dokumentierte eine signifikante Reduktion der Akneeffloreszenzen. Die objektiven biophysikalischen Messungen zeigten eine deutliche po-

sitive Beeinflussung der Hautphysiologie, insbesondere durch die Stabilisierung der Hautbarriere (► Tab. 3) sowie die Reduktion der Sebummenge mit einhergehender Abnahme des Fettglanzes (► Abb. 3 a, b).

Auch die signifikante Verringerung der Porengröße stellte aus dermatokosmetischer Sicht eine erhebliche Verbesserung des Hautzustandes dar. Diese durch klinische und biophysikalische Methoden gewonnene Einschätzung wurde durch die Patientenselbsteinschätzung bestätigt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, dass die Einnahme eines antiandrogen wirksamen CMA-haltigen Kontrazeptivums bei Frauen mit vorhandenem Wunsch nach hormonaler Kontrazeption eine zentrale Säule in der Behandlung unreiner Haut darstellen kann, die durch geeignete Dermatokosmetika zur Reinigung und Pflege (► Tab. 1) ergänzt werden sollte.

Wünschenswert wären vergleichende Untersuchungen verschiedener Kontrazeptiva mit nachgewiesenem positivem Einfluss auf unreine Haut, um den Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination mit dem besten therapeutischen Index zu ermitteln.

Abstract

Improvement of Skin Physiology in Women Using an Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol/Chlormadinonacetat

Background: The aim of this clinical study was to investigate the effects of the antiandrogen oral contraceptive (CMA/EE) Belara® on physiology of acne-prone facial skin in women with wish for hormonal contraception.

Material and Methods: Forty-four healthy women aged between 18–37 years took part in this clinical open, prospective, single-centre, phase IV study during 24 weeks. Changes of skin parameters were investigated clinically and by biophysical *in vivo* methods at baseline, after 12 and 24 weeks. In addition the patients gave their subjective judgement about the influence of CMA/EE on their own skin at the beginning and after 24 weeks.

Results: The facial skin conditions of acne-prone skin quantified by a clinical sum score improved significantly after 12 and 24 weeks. Biophysical evaluations confirmed the good effect of the antiandrogen oral contraceptive (CMA/EE) on diverse skin parameters. The patient's subjective judgements confirmed the clinical and biophysical results.

Conclusion: Intake of the antiandrogen hormonal oral contraceptive containing CMA/EE is an adequate method in women with acne-prone skin and wish for hormonal contraception.

Messverfahren	Messareal	Veränderung (Studienverlauf)	Interpretation
Sebumetrie	Stirn/Wangen	(hoch-)signifikante Reduktion	– Reduktion der Seborrhoe – verminderter Fettglanz der Haut
Evaporimetrie	Stirn	(hoch-)signifikante Reduktion	– Stabilisierung der Hautbarriere – Reduktion der entzündlichen Effloreszenzen
Corneometrie	Stirn/Wangen	konstantes Niveau/ (hoch-)signifikante Zunahme	– Verbesserte Hydratation des Stratum corneums – Stabilisierung der Hautbarriere
pH-Metrie	Stirn/Wangen	gleich bleibend im sauren Bereich	– keine negative Beeinflussung der Hautbarriere
Sonografie	Stirn	Abnahme der Hautdicke	– Verkleinerung der Talgdrüsen

Tab. 3 Übersicht über biophysikalische Messmethoden, Messareale und Veränderungen im Studienverlauf sowie Ergebnisinterpretation.

Literatur

- 1 Rzany B, Kahl C. Epidemiologie der Akne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 8–9
- 2 Jones-Caballero M, Chren MM, Soler B et al. Quality of life in mild to moderate acne: relationship to clinical severity and factors influencing change with treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 219–226
- 3 Niemeier V, Kupfer J, Demmelbauer-Ebner M et al. Coping with acne vulgaris. Evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne. *Dermatology* 1998; 196: 108–115
- 4 Rapp DA, Brenes GA, Feldman SR et al. Anger and acne: implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care. *Br J Dermatol* 2004; 151: 183–189
- 5 Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. Acne vulgaris – psychosomatic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 1027–1036
- 6 del Marmol V, Teichmann A, Gertsen K. The role of combined oral contraceptives in the management of acne and seborrhea. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9: 107–124
- 7 Gollnick H, Albring M, Brill K. The effectiveness of oral cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol in acne tarda of the facial type. *Ann Endocrinol* 1999; 60: 157–166
- 8 Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology* 2003; 206: 57–67
- 9 Van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ et al. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69: 2–15
- 10 Worret I, Arp W, Zahradnik HP et al. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara®) and EE/LNG (Microgynon®). *Dermatology* 2001; 203: 38–44
- 11 Schäfer H, Kuhn-Bussius H. Methodik zur quantitativen Bestimmung der menschlichen Talgsekretion. *Arch Klin Exp Derm* 1970; 238: 429–435
- 12 Alexander H, Miller D. Determining skin thickness with pulsed ultrasound. *J Invest Dermatol* 1979; 72: 17–19
- 13 Korting HC, Gottlöber P. 20-MHz-Sonographie. In: Korting HC, Sterry W (Hrsg). *Diagnostische Verfahren in der Dermatologie*. Berlin, Wien: Blackwell, 1997