

Häufige Formen der Akne und ihre Therapie

Acne vulgaris ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Talgdrüsenfollikels. Vermehrte, Androgen-induzierte Sebumproduktion, folliculäre Verhornungsstörung und Inflammation sowie bakterielle Kolonisation durch *Propionibacterium acnes* können an den Talgdrüsen von Gesicht, Hals, Brust und Rücken zur Ausbildung von Komedonen (Mitesser) und unterschiedlichen entzündlichen Hautveränderungen (Papeln, Pusteln, Knoten) führen. Die Prävalenz dieser Erkrankung ist nicht nur auf die Adoleszenz beschränkt, gerade bei Frauen kann sie weit jenseits des 25. Lebensjahres persistieren. Milde und moderate Akneformen lassen sich gut durch konsequente, kombinierte Lokaltherapie mit Benzoylperoxid, Retinoiden, Antibiotika und Azelainsäure beherrschen. Für schwere Formen stehen systemische Antibiotika, orale kombinierte Kontrazeptiva und systemisches Isotretinoin zur Verfügung. Nach erfolgreicher Therapie sollte eine Erhaltungstherapie folgen, um ein Rezidiv zu vermeiden.

Von Dr. Gregor Holzer



I Akne ist eine der häufigsten Hauterkrankungen mit einer Prävalenz zwischen 50 bis 95 Prozent während der Adoleszenz, je nachdem wie Akneläsionen gezählt werden; davon sind 20 bis 35 Prozent mittelschwere bis schwere Akneformen (Nast et al., 2012). Obwohl Akne als klassische Erkrankung der Adoleszenz wahrgenommen wird und auch zum Großteil mit dem Erreichen des Erwachsenenalters ausheilt, kann gerade bei Frauen die Akne bis ins spätere Alter jenseits des 40. Lebensjahres fortbestehen (Holzmann & Shakery, 2014), aber auch in einem Fünftel aller Fälle jenseits des 25. Lebensjahres neu entstehen (Goulden et al., 1997).

Pathogenese

Vier pathogenetische Prozesse spielen in der Entstehung der Akne eine entscheidende Rolle (Williams et al., 2012)

- Inflammation an der Talgdrüse und der umgebenden Haut
- Verhornungsstörung am Follikel (Hyperkornifikation), eine terminale Differenzierungsstörung am Talgdrüsenausführungsgang mit Bildung von Komedonen (Mitesser)
- Verstärkte pathologische Sebumproduktion unter dem Einfluss von Androgenen
- Kolonisation des Talgdrüsenfollikels mit *Propionibacterium (P.) acnes*

Die exakte Sequenz der einzelnen Prozesse ist ungeklärt. Möglicherweise kommt es zuerst durch immunmedierte, inflammatorische Prozesse durch Makrophagen und CD4+-Lymphozyten zur Stimulation der Gefäße an der Talgdrüse und dadurch sekundär erst zu folliculärer Hyperkeratinisierung (Jeremy et al., 2003).

Die Primärläsion der Akne ist der Mikrokomedo (Thiboutot et al., 2009), er ist mit dem freien Auge nicht sichtbar. Er entsteht mit Beginn der Pubertät durch Verlegung des Talgdrüsenausführungsganges durch vermehrte, Androgen-induzierte Sebumproduktion und folliculäre Hyperkornifi-

kation (Gollnick, 2015). Aus dem Mikrokomedo kann durch Größenzunahme der klinisch sichtbare Komedo (Mitesser) oder durch Inflammation eine klinisch sichtbare entzündete Akneläsion (Papeln, Pusteln, Knoten) entstehen.

Androgene können eine Zunahme des Talgdrüsenvolumens und der Sebumproduktion verursachen (Nast et al., 2010). Neben Androgenen wirken sich noch eine Reihe anderer Faktoren auf die Aktivität des Sebozyten und damit auf die Akneentstehung aus. Der Nachweis von Peroxisom-Proliferation-aktivierenden Rezeptoren (PPAR), Substanz-P-Rezeptoren, aber auch von Alpha-Melanozyt-stimulierendem Hormon (MSH), Insulin-like growth factor, Corticotropin-releasing hormone, Vitamin D und Ectopectidasen am Talgdrüsenfollikel deuten darauf hin, wie sehr sich verschiedene systemische Faktoren wie Hormone, Ernährung, aber auch Stress auf die Aktivität der Talgdrüse und damit auf die Entstehung der Akne auswirken können (Gollnick, 2015).

Eine immer bedeutendere Rolle in der Pathogenese wird neuen Erkenntnissen zufolge der Inflammation und der Interaktion zwischen Talgdrüse und angeborenem Immunsystem eingeräumt (Dreno et al., 2015). Inflammation kann bereits in subklinischer Form am Mikrokomedo nachgewiesen werden (Jeremy et al., 2003). Erst im weiteren Verlauf gewinnt *P. acnes* in der Pathogenese an Bedeutung. Es bewirkt durch Sekretion von Lipase eine Abspaltung freier Fettsäuren aus dem Sebum, die per se entzündlich im Umgebungsgewebe wirken (Beylot et al., 2014). *P. acnes* aktiviert auch Toll-like-Rezeptor 2 und 4 auf Keratinozyten und führt so zur Ausschüttung zahlreicher proinflammatorischer Zytokine im Bereich der Talgdrüse (Jugeau et al., 2005; Dreno et al., 2015).

Klinisches Bild

Je nachdem, welche Akneläsionen (Komedo, Papeln, Pusteln oder Knoten) das Hautbild klinisch dominieren, werden die Unterformen Acne comedonica, Acne papulopustulo-

sa, Acne papulopustulosa nodosa und Acne conglobata unterschieden (siehe Abbildungen). Zusätzlich wird in der Therapieentscheidung der Schweregrad der Erkrankung mit leicht, mittelschwer und schwer beurteilt.

Als wichtige Sonderform ist die Akne bei erwachsenen Frauen jenseits der Adoleszenz (Acne tarda) zu sehen (siehe Abbildung). Sie zeichnet sich durch einen langjährigen, chronischen Verlauf und deutliche Therapieresistenz aus (Goulden et al., 1997; Holzmann & Shakery, 2014). Die Prävalenz dieser Erkrankung wird bei erwachsenen Frauen je nach Studie und untersuchtem Alterskollektiv (meist 18 bis 45 Jahre) mit 14 bis 54 Prozent beziffert (Dréno, 2015). Genetische und hormonelle Faktoren spielen bei dieser Form eine wichtige Rolle. So sind erstgradig Verwandte von Patientinnen mit dieser Akneform signifikant häufiger betroffen (Goulden et al., 1997). Die Vergesellschaftung mit deutlicher Seborrhoe und die klassisch prämenstruell auftretenden Flares weisen auf eine hormonelle Dysregulation als Ursache hin (Stoll et al., 2001). Eine nachweisbare Hyperandrogenämie im Blut findet sich jedoch selten bei diesen Patientinnen, sodass als Ursache eine erhöhte Empfindlichkeit der Talgdrüse gegenüber peripheren Androgenen und/oder ein lokal erhöhter Metabolismus derselben in Betracht gezogen werden muss (Dréno et al., 2011). Klinisch präsentiert sich die postadoleszente Akne bei Frauen meist in leichter bis mittelschwerer Ausprägung mit überwiegend inflammatorischen Läsionen im unteren Gesichtsdrittel („chin acne“) (Holzmann & Shakery, 2014).

Akne ist an sich eine klinische Diagnose. Bestehen bei Patientinnen zusätzlich Virilisationserscheinungen wie deutliche Seborrhoe, Hirsutismus, androgenes Effluvium, und/oder Zyklusunregelmäßigkeiten, empfiehlt es sich, mittels Blutabnahme (Gesamttestosteron, freies Testosteron, SHBG, Prolaktin, DHEAS, LH/FSH) eine zugrunde liegende Endokrinopathie auszuschließen. Eine Sonographie hilft zusätzlich, ein polyzystisches Ovar-Syndrom, welches häufig mit Akne assoziiert ist, zu erkennen (Nast et al., 2010).

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch müssen bei der Diagnose der Akne vor allem Follikulitiden unterschiedlichster Genese in Betracht gezogen werden. Eine infektiöse Follikulitis ist eine Entzündung des Talgdrüsenfollikels durch Bakterien (vor allem *Staphylococcus aureus*) oder durch Pilze (*Malassezia furfur*, *Candida sp.*), seltener durch *Herpes-simplex-* oder *Varicella-zoster-Virus*. Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal der Akne gegenüber einer Follikulitis ist das gleichzeitige Vorkommen unterschiedlicher Akneläsionen (Komedonen, Papeln, Pusteln und Knoten) nebeneinander, während eine Follikulitis sich klinisch eher monomorph präsentiert. Eine sterile Follikulitis kann auch durch physikalische Stimuli (starkes Schwitzen, Reibung) oder exogene chemische Irritationen, hier sind vor allem Teer- und Mineralöl-hältige Externa (Teerakne, Ölakne, Kosmetikaakne) zu nennen, verursacht werden. Auch Medikamente, wie topische und systemische Steroide (Steroidakne), aber auch Isoniazid, Antikonvulsiva, Androgene und Lithium können als unerwünschte Nebenwirkung zu Follikulitis-artigen Hautveränderungen führen. In diesem Zusammenhang sind auch sogenannte akneiforme Exantheme zu nennen, welche als Nebenwirkung moderner onkologischer Therapien mit Epidermal Growth Fac-



a: Acne tarda („chin acne“). b: Acne comedonica. c: Acne conglobata. d: Acne papulopustulosa

tor Rezeptor Inhibitoren (z.B. Erlotinib and Cetuximab) unter anderem in der Therapie des Kolon- und Bronchialkarzinoms bei 45 bis 100 Prozent aller Patienten auftreten können (Mitchell et al., 2007).

Weitere wichtige Differenzialdiagnosen zur Akne sind die Rosazea und bei Frauen mit Akne im Kinnbereich eine periorale Dermatitis. Beide zeigen keine Komedonen, Rosazea unterscheidet sich gegenüber der Akne zusätzlich durch das Vorhandensein von Teleangiektasien und Erythemen.

Akne und psychische Komorbiditäten

Die Krankheitslast von Akne ist keineswegs zu unterschätzen. Gerade in der Adoleszenz, die essenziell für Formung von Selbstbewusstsein und Selbstwert ist, lässt sich jedoch die subjektive Krankheitslast nicht immer am Schweregrad der Akne ablesen (Law et al., 2010). Psychiatrische Komorbiditäten wie Depression, Suizidalität, und Angststörungen stellen bei dieser Hauterkrankung keine Seltenheit dar (Gieler et al., 2015). So zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie 26,2 bzw. 29,5 Prozent der untersuchten Aknepatienten Hinweise auf eine Angststörung bzw. Depression im Vergleich zur Kontrollgruppe (7,9 bzw. 0 Prozent) (Yazici et al., 2004). In einer anderen an 4.744 Jugendlichen durchgeführten Studie gaben mehr als doppelt so viele der Befragten (24,1 Prozent) mit schwerer Akne im Vergleich zu jenen mit leichter Akne (9,5 Prozent) an, suizidale Gedanken zu hegen. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei mentalen Gesundheitsproblemen (25 vs. 10 Prozent), (Halvorsen et al., 2011). Hierauf ist in der Betreuung von Aknepatienten zu achten. Bei Verdacht empfiehlt sich die Überweisung an einen entsprechenden Spezialisten.

Ein kontroversielles Thema bleibt ein möglicher Zusammenhang zwischen Isotretinoineinnahme und Suizidalität. Auch wenn in mehreren dermatologischen Arbeiten gezeigt werden konnte, dass möglicherweise der Aknepatient an sich zu Depression und Suizidalität neigt und eine effektive Therapie mit Isotretinoin diese Symptome sogar bessern kann, kann ein diesbezüglicher Zusammenhang derzeit nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden (Ludot et al., 2015; Strahan & Raimer, 2006). Daher wird in der aktuellen deutschen Akne-Guideline empfohlen, Patient und Angehörige im Rahmen der Therapieauf- ...



... klärung auf diesen Sachverhalt zu sensibilisieren und bei den Therapiekontrollen den Patient gezielt bezüglich Gemütschwankungen zu befragen (Nast et al., 2010).

Therapie der Akne

Die moderne Aknetherapie gliedert sich in die Therapie der akuten Hautveränderungen und in die Erhaltungstherapie. Hiermit wird dem Umstand Rechnung getragen, dass diese Hauterkrankung oft über mehrere Jahre persistieren kann und nach einer erfolgreichen Therapie ein Rezidiv nicht selten ist (Gollnick et al., 2008).

Neben der medizinischen Aknetherapie zählen auch zahlreiche dermatokosmetische Eingriffe wie die kosmetische Aknetoilette, chemische Peelings (Cave: Isotretinoin; nicht für alle Akneformen und nicht in jedem Stadium) und diverse Lichttherapien zum dermatologischen Akne-Armenarium. Sie können als adjuvante Therapien zusätzlich zu den medizinischen Therapien die Abheilung der Akneläsionen beschleunigen, aber auch deren Folgeerscheinungen wie Narben und Hyperpigmentierungen mindern. Verschiedenste Selbsttherapien haben in der Akne keine unbeträchtliche Rolle, da nur wenige Aknepatienten tatsächlich medizinische Hilfe beanspruchen. In einer rezenten Befragung an 1.214 Schülern gaben 57 Prozent aller Befragten an, ihre Akne selbst zu therapieren, während nur 17 Prozent angaben, medizinische Hilfe hierfür zu beanspruchen (Corey et al., 2013). Laut einer Studie von Tan et al. (2001) wartet ein Großteil der Aknepatienten (74 Prozent) länger als ein Jahr, ehe sie einen Arzt aufsuchen. Dementsprechend riesig ist das Angebot an Kosmetika, die gegen unreine Haut und Akne wirken sollen.

Im Irrglauben, dass Akne durch Schmutz verursacht wird und intensive Reinigung das Problem beheben kann, greifen Aknepatienten oft zu aggressiven Reinigungsmethoden, die das Hautbild noch zusätzlich verschlechtern können.

In der Aknetherapie können Retinoide und Benzoylperoxid die Hautbarriere kompromittieren und zu kutanen Irritationen führen, umgekehrt können reichhaltige Kosmetika die Komedonenbildung fördern. Daher ist eine therapiebegleitende Pflegeberatung des Aknepatienten ein integraler Bestandteil eines erfolgreichen therapeutischen Akne-Managements (Nast et al., 2010). Durch milde Reinigung mit einem ph-neutralen, abwaschbaren Syndet und Pflege mit hydrophilen, wasserhaltigen Systemen (O/W Emulsionen, Hydrogele) kann die Haut bei gleichzeitiger Verordnung einer medizinischen Aknetherapie vor Austrocknung und Irritation geschützt werden, wodurch Therapieadhärenz und -erfolg steigen (Subramanyan, 2004; Laquieze et al., 2006; de Lucas et al., 2015).

Fixkombinationen in der Lokalthherapie. Gemäß den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (Nast et al., 2010; Nast et al., 2012) empfiehlt es sich, bei inflammatorischen Akneformen verschiedene Topika untereinander oder mit systemischen Therapeutika (ausgenommen Isotretinoin) zu kombinieren, um möglichst allen oben genannten, verschiedenen pathogenetischen Faktoren entgegenzuwirken.

In der Lokalthherapie nehmen Retinoide eine zentrale Rolle ein. Sie wirken der Verhornungsstörung am Follikel entgegen, besitzen zudem auch antiinflammatorische Wirkung. Dadurch verhindern sie vor allem die Neubildung von Mikrokomedonen und wirken dadurch dem Entste-

hen neuer Akneläsionen entgegen. Dementsprechend ist ein klinischer Therapieerfolg erst nach einigen Wochen Therapie sichtbar. Aus dieser Substanzklasse stehen in Österreich fertige Arzneispezialitäten mit Adapalen, Tretinoin und Isotretinoin zur Verfügung.

Häufig kommt in der Aknetherapie auch Benzoylperoxid und Azelainsäure zum Einsatz. Beide wirken antibakteriell und antientzündlich, beide haben aber auch unterschiedlich starke komedolytische Wirkung.

In der topischen Antibiotikatherapie, die als Monotherapie keine Anwendung mehr finden sollte (siehe unten), kommen Clindamycin, Nadifloxacin und Erythromycin zum Einsatz. Neben antibakteriellen Eigenschaften werden ihnen auch lokal antiinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben.

In den letzten Jahren konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass duale Fixkombinationen von topischen Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen besser als die jeweiligen Einzelsubstanzen wirken (Gollnick et al., 2009; Thiboutot et al., 2008). Die einmal tägliche Anwendung und der schnellere Wirkungseintritt können die generelle Therapieadhärenz fördern (Yentzer et al., 2010). In Österreich erhältlich sind Kombinationen aus Adapalen/Benzoylperoxid, Isotretinoin/Erythromycin, Clindamycin/Zink und Clindamycin/Benzoylperoxid. Die Kombination Tretinoin/Clindamycin wird in Kürze in Österreich erhältlich sein.

Derzeit ist in Österreich nur die Kombination Clindamycin/Zink erstattungsfähig, eine mögliche Lösung ist die Verschreibung der erstattungsfähigen Einzelpräparate und deren sequenzielle oder alternierende Anwendung, wie es auch in der aktuellen deutschen Akne-Leitlinie (Nast et al., 2010) vorgeschlagen wird.

Die aktuellen Therapieempfehlungen gemäß der europäischen S3-Leitlinie (Nast et al., 2012) sind in Tabelle 1 aufgelistet. Es handelt sich hierbei um Empfehlungen, die im Expertenkonsens getroffen wurden und in der Therapieentscheidung Effektivität, Sicherheit, Patientenpräferenz und den Evidenzlevel der jeweiligen Therapie berücksichtigen. Für die tägliche Praxis wird in der Leitlinie darauf hingewiesen, dass nationale Verschreibungs- und Erstattungsmodalitäten sowie unterschiedliche Zulassungen eventuell eine Therapie mit niedrigerem Empfehlungsgrad notwendig machen.

Systemische Antibiotika werden in der Aknetherapie vor allem in Form von Tetracyclinen eingesetzt, die neben einer Reduktion von *P. acnes* auch antientzündliche Effekte besitzen und dadurch primär entzündliche Akneläsionen reduzieren. Doxycyclin ist gegenüber Minocyclin aufgrund dessen günstigerem Sicherheitsprofil zu bevorzugen. Lymecyclin kommt in Österreich demnächst auf den Markt.

Systemische Antibiotika sind bei mittelschweren und schweren Akneformen mit großflächigem Befall von Gesicht, Rücken und Brust indiziert. Sie sind in ihrer Wirkung den topischen Therapien aber nicht überlegen (Ozolins et al., 2004). Zur Verbesserung der generellen Wirksamkeit sollten sie mit topischen Aknetherapeutika kombiniert werden (Nast et al., 2012).

Isotretinoin und Doxycyclin sollten nicht gleichzeitig verordnet werden, da hierbei das Risiko für eine Erhöhung des Schädelinnendruckes besteht.

Die weltweite Zunahme der Antibiotikaresistenzen stellt ein ernstzunehmendes medizinisches Problem dar. Sofern nicht überhaupt auf Antibiotika in der Aknetherapie

Aktuelle Therapieempfehlungen gemäß den europäischen S3-Leitlinien

		leicht	mittelgradig	schwer
	Acne comedonica	leichte bis mittelschwere Acne papulopustulosa	schwere Acne papulopustulosa, mittelschwere Acne papulopustulosa nodosa	schwere Acne papulopustulosa nodosa, Acne conglobata
Starker Empfehlungsgrad		Fixkombinationen: BPO/Adapalen oder BPO/Clindamycin	Isotretinoin	Isotretinoin
Mittlerer Empfehlungsgrad	topisches Retinoid	topisches Retinoid oder BPO oder Azelainsäure oder systemisch AB plus Adapalen	systemisch AB plus Adapalen oder Azelainsäure oder BPO/Adapalen-Fixkombination	systemisch Antibiotikum plus Azelainsäure
Niedriger Empfehlungsgrad	Azelainsäure oder BPO	blaues Licht oder oral Zink oder topisch Erythromycin/topisch Isotretinoin-Fixkombination oder topisch Erythromycin/Tretionin-Fixkombination oder systemisch AB plus BPO oder systemisch AB plus Azelainsäure oder systemisch AB plus Adapalen/BPO-Fixkombination	systemisch AB plus BPO	systemisch AB plus Adapalen oder BPO oder Adapalen/BPO-Fixkombination
Alternative für Frauen			hormonelle Antiandrogene plus topische Therapien oder systemisch AB	hormonelle Antiandrogene plus systemisch AB

BPO=Benzoylperoxid, AB=Antibiotikum

Quelle: adaptiert aus: European S3 guideline treatment of acne, JEADV 2012

verzichtet werden kann, werden mehrere Strategien zur Verringerung resistenter *P.-acnes*-Stämme empfohlen (Nast et al., 2010): Antibiotika sollten generell nicht als Monotherapie eingesetzt werden, systemische Antibiotika sollten nicht länger als sechs Monate verschrieben werden. Die gleichzeitige oder intermittierende Kombination mit Benzoylperoxid soll helfen, resistente *P.-acnes*-Stämme lokal zu reduzieren (Cunliffe et al., 2002).

Orale Kontrazeptiva. Orale kombinierte Kontrazeptiva unterdrücken durch Östrogen die Talgdrüsenaktivität und vermindern die Bildung ovarieller und adrenaler Androgene. Orale Kontrazeptiva wirken in der Aknetherapie eher langsam, sollten aber nach sechs Monaten Therapiedauer ähnliche therapeutische Wirksamkeit wie systemische Antibiotika erzielen (Koo et al., 2014). Sie können im Gegensatz zu diesen längerfristig eingesetzt werden, was bei einer chronischen Erkrankung wie Akne natürlich Vorteile birgt. In aktuellen Leitlinien (Nast et al., 2012; Nast et al., 2010) wird ihr therapeutischer Einsatz nur mehr in Kombination mit topischen Aknepräparaten oder systemischen Antibiotika empfohlen. Sie sind vor allem bei erwachsenen weiblichen Patienten, bei denen prämenstruelle Flares oder Virilisierungszeichen vorliegen, indiziert.

Zur Empfängnisverhütung bei zu Akne neigenden Frauen empfiehlt sich initial eine Therapie mit einem Kontrazeptivum, welches ein Gestagen der dritten Generation (z.B. Desogestrel) enthält. Diese haben gegenüber anderen Gestagenen keine intrinsisch androgene Aktivität, welche Akne zusätzlich verschlechtern kann.

Die einzige kontrazeptive, antiandrogen wirkende Östrogen-Gestagen-Kombination, die derzeit in Österreich zur Therapie der Akne zugelassen ist, ist die Kombination aus Ethinylestradiol und Cyproteronacetat (CPA/EE). Das grundsätzlich erhöhte Thromboserisiko als potenzielle Nebenwirkung aller oralen Kontrazeptiva ist auch bei die-

sem Präparat wohl bekannt, daher sollten Patienten mit einem diesbezüglich erhöhten Risiko von der Therapie ausgeschlossen werden.

Das Risiko für eine venöse Thrombose steigt durch die Einnahme einer oralen kombinierten Kontrazeption um das Vierfache (Relatives Risiko: 3,5), (Stegeman et al., 2013). Alle „Pillen“ weisen ein ähnliches Risiko auf, das jedoch in Abhängigkeit von Estradiolkonzentration und Progestagenderivat variieren kann (Stegeman et al., 2013). Nach einer Überprüfung durch das Pharmakovigilanz Komitee der European Medicines Agency 2013 (EMA/35464/2014) wird das thrombembolische Risiko aller kombinierten hormonellen Kontrazeptiva als generell niedrig eingestuft, der Nutzen überwiegt bei Weitem das Risiko (European Medicines Agency, 2014). Ebenso wurde 2013 CPA/EE in der Aknetherapie durch die EMA reevaluiert, wobei auch hier von der EMA ebenfalls ein deutliches Überwiegen des Nutzens im Vergleich zum thrombembolischen Risiko festgestellt wurde. Es wird jedoch empfohlen, zuerst topische Aknepräparate und systemische Antibiotika einzusetzen, ehe das Präparat verordnet wird (European Medicines Agency, 2013)

Isotretinoin: Goldstandard der Aknetherapie. Das tradierte Konzept der kumulativen Dosis in der Isotretinointherapie (kumulative Zieldosis 120–150mg/kg KG) zur Berechnung der Therapiedauer hat über die letzten 30 Jahre durch die an sich zweifelsfrei gute Wirksamkeit dieser Therapie allorts überzeugt. Möglicherweise ist aber eher die Dauer als die Dosis für die Therapie ausschlaggebend (Rademaker, 2013). Niedrigere Dosen (weniger als 0,5mg/kg KG/Tag) führen zu weniger Nebenwirkungen (Rademaker, 2010) und bergen eine geringere Gefahr eines initialen Flares nach Beginn der Therapie mit konsekutiver Vernarbung (Borghgi et al., 2009). Die Wirksamkeit einer Isotretinointherapie mit niedrigeren Dosen wurde in mehre- ...



Eckpunkte des Programms zur Schwangerschaftsprävention unter Isotretinoin

Dokumentierte Information und Aufklärung der Patientin über:

- teratogenes Potenzial von Isotretinoin
- Notwendigkeit und Bereitschaft der Einhaltung der monatlichen Kontrollen inkl. Schwangerschaftstests, vor, während und ein Monat nach Therapie
- Vermögen zur Einhaltung der Kontrazeption: ein Monat vor Therapie, während bis ein Monat nach Therapie, auch bei Amenorrhoe
- Art der Kontrazeption: mindestens eine, optimalerweise zwei ergänzende Formen der Kontrazeption einschließlich einer Barrieremethode
- Bewusstsein über Notwendigkeit zum sofortigen Aufsuchen des Arztes bei Eintreten einer Schwangerschaft

Maßnahmen seitens des Arztes:

- Überprüfung der Einhaltung der oben genannten Bedingungen in regelmäßigen Abständen
- Durchführung/Anordnung der Schwangerschaftstests (optimalerweise medizinisch überwacht): ein Monat vor Therapie mit Beginn der Kontrazeption, zu Therapiebeginn, dann alle 28 Tage bis fünf Wochen nach Therapieende
- Therapieverordnung im Monatsbedarf

Quelle: adaptiert nach der Fachinformation

... ren Studien bewiesen (Sardana & Garg, 2010). Umgekehrt ist die Evidenz, dass eine hohe kumulative Dosis ausschlaggebend für einen kurativen Ansatz ist, nicht eindeutig (Rademaker, 2013). In den aktuellen Leitlinien (Nast et al., 2012; Nast et al., 2010) wird die Erreichung einer hohen kumulativen Dosis auch nicht mehr empfohlen. Vielmehr von Bedeutung sind eine individuelle Anpassung der Tagesdosis an den Schweregrad der Akne (Akne papulopustulosa: 0,3–0,5mg/kg, Akne conglobata $\geq 0,5$ mg/kg) und eine entsprechende Therapiedauer (mindestens sechs Monate). Generell sind aber Rezidive bei bis zu einem Drittel innerhalb von zehn Jahren zu beobachten, der erfolgreichen Therapie mit Isotretinoin sollte daher eine topische Erhaltungstherapie mit Retinoiden mit oder ohne Benzoylperoxid nachgeschaltet werden (Nast et al., 2010). Hartnäckige Fälle bedürfen oft eines zweiten Therapiezyklus, ehe sich ein nachhaltiger Therapierfolg einstellt.

Bei schweren Fällen von Akne, gerade bei jungen, männlichen Patienten mit zahlreichen Knoten und Zysten, kann es unter einer Isotretinointherapie ca. drei bis sechs Wochen nach Beginn zu einer massiven Verschlechterung der Akne kommen („acne flare“). Hier kann es vorübergehend notwendig sein, durch Gabe von oralen Steroiden (z.B. Methylprednisolon 0,5–1mg/kg KG über vier Wochen mit anschließender langsamer Reduktion (Nast et al., 2010) diese massive Zunahme der Entzündungen zu vermindern und drohende Narbenbildung zu minimieren. Bei einer längerfristigen Glukokortikoidtherapie sind die entsprechenden Nebenwirkungen (Cushing-Syndrom, Gewichtszunahme, Petechien, Ekchymosen, Hautatrophie, Striae cutis distensae, Infektanfälligkeit, Depression) zu beachten. In der Isotretinointherapie ist die Aufklärung der weiblichen Patienten über das Teratogenitätspotenzial bei Schwangerschaft unter Isotretinointherapie obligat. Die Patientin muss zwei ergänzende Methoden der Empfängnisverhütung einschließlich einer Barrieremethode, beginnend ein Monat vor Behandlungsbeginn, für die Gesamtdauer der Behandlung und bis ein Monat nach Ende der Behandlung, anwenden. Die Aufklärung über diese Punkte muss man sich schriftlich bestätigen lassen (Tabelle 2).

Vor Behandlungsbeginn, nach einem Monat Therapie und danach alle drei Monate sollten regelmäßige Kontrollen von Blutfetten, Lebertransaminasen und beta-HCG durchgeführt werden. Begleitende Maßnahmen wie Lippenpflege, feuchtigkeitsspendende Augentropfen und rückfettende, feuchtigkeitsspendende Pflege mindern die Nebenwirkungen von Isotretinoin und erhöhen die Therapieadhärenz.

Therapieadhärenz

Therapieadhärenz stellt in der Aknetherapie, hier vor allem in der Lokalthherapie, ein großes Problem dar (Zaghloul et al., 2005). So konnte in einer Studie (Anderson et al., 2015) gezeigt werden, dass nur ein Drittel aller Aknepatienten (27 Prozent) ihre Rezepte einlöst. Adhärenz nimmt im Laufe der Therapie deutlich ab. Mangelnde Therapieadhärenz korreliert deutlich mit schlechter dermatologischer Lebensqualität (Zaghloul et al., 2005). Information über Pathophysiologie der Akne, die Beseitigung von Missverständnissen, was die Ursache dieser Erkrankung betrifft, und der Hinweis, dass die meisten Aknetherapien oft mehrerer Wochen zur Entfaltung ihrer Wirkung bedürfen, können die Adhärenz erhöhen (Thiboutot et al., 2008). Daneben haben sich auch die gemeinsame Formulierung von Patient-related outcomes, die die subjektive Wahrnehmung des Patienten von Krankheitsbild, Therapiekonzept und Heilung berücksichtigen, bewährt (Nast et al., 2010).

Literatur: Anderson et al., *JAMA Dermatology* 2015, 151(6):623–626; Beylot et al., *JEADV* 2014, 28(3):271–8; Borghi et al., *Dermatology* 2009, 218(2):178–180; Corey et al., *Pediatric Dermatology* 2013, 30(1):36–41; Cunliffe et al., *Clinical Therapeutics* 2002, 24(7):1117–1133; de Lucas et al., *BMC Dermatology* 2015, 15(1):17; Dréno, *JEADV* 2015, 29:14–19; Dréno et al., *JEADV* 2011, 25(6):695–704; Dreno et al., *JEADV* 2015, 29:3–11; European Medicines Agency 2013, 44:0–2; European Medicines Agency 2014, 44:14–17; Gieler et al., *JEADV* 2015, 4:12–14; Gollnick, *JEADV* 2015, 29:1–7; Gollnick, *British J of Dermatology* 2009, 161(5):1180–1189; Gollnick et al., *J Am Acad Dermatol* 2008, 9(5):279–284; Goulden et al., *The British J of Dermatology* 1997, 136(1):66–70; Halvorsen et al., *The J of Investigative Dermatology* 2007, 131(2):363–370; Holzmann und Shaker, *Skin Pharmacology and Physiology* 2014, 27:3–8; Jeremy et al., *Jl of Investigative Dermatology* 2003, 121:20–27; Jugeau et al., *The British J of Dermatology* 2005, 153(6):1105–1113; Koo et al., *J Am Acad Dermatol* 2014, 71(3):450–9; Laquieze et al., *JDD* 2006, 5(10):985–990; Law et al., *Clinical and Experimental Dermatology* 2010, 35:16–21; Ludot et al., *World Journal of Psychiatry* 2015, 5(2):222–227; Mitchell et al., *Oncology* 2007, 21:4–9; Nast et al., *S2k-Leitlinie zur Therapie der Akne*, 2010: 1–59; Nast et al., *JEADV* 2012, 26:1–29; Ozolins et al., *Lancet* 2004, 364(9452):2188–2195; Rademaker, *The Australasian J of Dermatology* 2004, 51(4):248–253; Rademaker, *The Australasian J of Dermatology* 2013, 54(3):157–62; Sardana und Garg, *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2010, 76(1):7–13; Stegeman et al., *Bmj* 2013, 347:f5298–f5298; Stoll et al., *J Am Acad Dermatol* 2001, 45(6):957–60; Strahan und Raimer, *International Journal of Dermatology* 2006, 45(7):789–799; Subramanyan, *Dermatologic Therapy* 2004, 17:26–34; Tan et al., *J Am Acad Dermatol* 2001, 44(3):439–445; Thiboutot et al., *Cutis* 2008, 81(1):81–6; Thiboutot et al., *J Am Acad Dermatol* 2009, 60(5):1–50; Thiboutot, *J Am Acad Dermatol* 2008, 59(5):792–800; Williams, *Lancet* 2012, 379(9813):361–372; Yazici et al., *JEADV* 2004, 18(4):435–9; Yentzer et al., *Cutis* 2010, 86(2):103–8; Zaghloul et al., *British Journal of Dermatology* 2005, 152(5):1015–1021



Dr. Gregor Holzer
Abteilung für Dermatologie, SMZ Ost Wien; Medizinische Forschungsgesellschaft Wien Donaustadt

Offenlegung von Interessenkonflikten: Vortragstätigkeit für die Firma Galderma

Lecture Board:
Dr. Johanna Maria Eder, Dr. Karin Jahn-Bassler, Univ.-Prof. Dr. Daisy Kopera

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Österreichische Akademie für Dermatologische Fortbildung (OEADF)