

Behandlung der Akne

ICD-10 Ziffer: L70

Deutsche Dermatologische Gesellschaft

S2k - Leitlinie zur Therapie Akne

Alexander Nast¹, Christiane Bayerl², Claudia Borelli³, Klaus Degitz⁴, Thomas Dirschka⁵, Ricardo Erdmann¹, Joachim Fluhr⁶, Uwe Gieler⁷, Roland Hartwig⁸, Eva-Maria Meigel⁹, Siegfried Möller¹⁰, Falk Ochsendorf¹¹, Maurizio Podda¹², Thomas Rabe¹³, Berthold Rzany¹, Susanne Schink¹⁴, Christos Zouboulis¹⁵, Harald Gollnick¹⁶

- ¹ Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ² Klinik für Dermatologie und Allergologie, Wilhelm Fresenius Klinik, Wiesbaden
- ³ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians Universität München, München
- ⁴ Niedergelassener Dermatologe, München
- ⁵ Niedergelassener Dermatologe, Wuppertal
- ⁶ bioskin GmbH, Berlin
- ⁷ Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie, Justus-Liebig-Universität Giessen, Giessen
- ⁸ Niedergelassener Dermatologe, Cuxhaven
- ⁹ Niedergelassene Dermatologin, Hamburg
- ¹⁰ Niedergelassener Dermatologe, Wiesbaden
- ¹¹ Zentrum der Dermatologie und Venerologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt / Main
- ¹² Hautklinik, Klinikum Darmstadt, Darmstadt.
- ¹³ Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Heidelberg
- ¹⁴ Patientenvertreterin, Studentin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ¹⁵ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie / Immunologisches Zentrum, Städtisches Klinikum Dessau, Dessau / Laboratorium für Biogerontologie, Dermato-Pharmakologie und Dermato-Endokrinologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ¹⁶ Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg

Abkürzungen

AHA	Alpha Hydroxy Acid
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
BVDD	Berufsverband Deutscher Dermatologen
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
d	Day (Tag)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
dEBM	Division of Evidence Based Medicine
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
h	Hour (Stunde)
IGA	Investigators Global Assessment
KG	Körpergewicht
LH	Luteinisierendes Hormon
OH	Hydroxy-
PIH	Postinflammatorische Hyperpigmentierungen
PCO	Polyzystisches Ovar
RR	Relatives Risiko
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin.
S2k	Leitlinienentwicklungsstufe 2 konsensbasiert
TCA	Trichloressigsäure

Inhaltsverzeichnis

1	Methodik der Leitlinien Erstellung	8
1.1	Expertennominierung	8
1.2	Konsensusprozess	8
1.3	Auswahl der berücksichtigten Interventionen.....	9
1.4	Auswahl der berücksichtigten Literatur	9
1.5	Hinweise zur Anwendung der Leitlinie.....	9
1.6	Zielgruppe Anwender	10
1.7	Zielgruppe Patienten	10
1.8	Reviewverfahren.....	10
1.9	Implementierung.....	10
1.10	Evaluation der Leitlinie und der Implementierungsstrategie	11
1.11	Aktualisierung.....	11
2	Einführung Akne Leitlinie	12
2.1	Versorgungslage von Akne Patienten in Deutschland / Bedarfsanalyse	12
2.2	Ziele der Leitlinie	13
2.3	Therapieziele bei der Behandlung der Akne.....	14
3	Einführung Akne.....	15
3.1	Epidemiologie.....	15
3.2	Pathophysiologie.....	15
3.2.1	Entstehung der Akne.....	15
3.2.2	Genetik.....	16
3.2.3	Androgene, Talgsynthese und Akne	16
3.2.4	Die Lipidsynthese benötigt Androgene und Peroxisom-Proliferation-aktivierende Rezeptoren (PPAR)	17
3.2.5	Molekulare Entzündungskaskade und Startsignal	17
3.2.6	Unterbrechung des zyklischen Prozesses des Talgdrüsenfollikels.....	17
3.2.7	Neuropeptide und klinisch relevante folliculäre Entzündung.....	18
3.2.8	Lipide und Akne	18
3.2.9	Rauchen und Akne.....	19
3.2.10	<i>Propionibacterium acnes</i> (<i>P. acnes</i>) und Toll-like-Rezeptoren.....	19
4	Diagnostik	20
4.1	Differentialdiagnose akneiformer Erkrankungen.....	20
4.1.1	Auslösung durch Medikamente	20
4.1.2	Auslösung durch Erreger	20
4.2	Indikation und Algorithmus zur Hormondiagnostik	21
4.3	Mikrobiologische Diagnostik.....	22
5	Therapiealgorithmus	24
6	Empfehlungen zum Patientenmanagement zur Verbesserung von Compliance / Adherence	25
7	Topische Therapie.....	27
7.1	Topische antimikrobielle Therapie	27
7.1.1	Topische Antibiotika.....	27
7.1.1.1	Wirkmechanismus.....	27
7.1.1.2	Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen.....	27
7.1.1.3	Wirksamkeitsdaten	28

7.1.1.4	Kombinationstherapien	28
7.1.1.5	Dosierungsschema und Therapiedauer	29
7.1.1.6	Anwendungshinweise	29
7.1.1.7	Sicherheit und Verträglichkeit	29
7.1.2	Benzoylperoxid (BPO)	29
7.1.2.1	Wirkmechanismus	29
7.1.2.2	Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen	30
7.1.2.3	Wirksamkeitsdaten	30
7.1.2.4	Dosierungsschema und Therapiedauer	30
7.1.2.5	Anwendungshinweise	30
7.1.2.6	Sicherheit und Verträglichkeit	31
7.1.2.7	Sonstiges: Kombinationstherapie	31
7.2	<i>Topische Retinoide</i>	32
7.2.1	Adapalene, Isotretinoin, Tretinoin	32
7.2.1.1	Wirkmechanismen	32
7.2.1.2	Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen	32
7.2.1.3	Wirksamkeitsdaten	32
7.2.1.3.1	Tretinoin	32
7.2.1.3.2	Isotretinoin	33
7.2.1.3.3	Adapalene	33
7.2.1.4	Tolerabilität	34
7.2.1.5	Dosierungsschema und Therapiedauer	35
7.2.1.6	Anwendungshinweise	35
7.2.1.7	Sicherheit und Verträglichkeit	35
7.3	<i>Azelainsäure</i>	35
7.3.1	Wirkmechanismus	36
7.3.2	Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen	36
7.3.3	Wirksamkeitsdaten	36
7.3.4	Dosierungsschema und Therapiedauer	36
7.3.5	Anwendungshinweise	36
7.3.6	Sicherheit und Verträglichkeit	36
7.4	<i>Sonstige topische Therapie</i>	37
7.4.1	Sonstige topische antimikrobielle Therapie	37
7.4.1.1	Phenol, Resorcin	37
7.4.1.2	Chlorhexidin, Hexachlorphenon, Polividon Jod, Schwefel, Triclosan, Zinkacetat	37
7.4.2	Topische Glukokortikoide	38
8	Systemische Therapie	39
8.1	<i>Systemische Behandlung mit Antibiotika</i>	39
8.1.1	Wirkmechanismus	39
8.1.2	Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen	39
8.1.3	Wirksamkeit	39
8.1.4	Dosierungsschema und Therapiedauer	40
8.1.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	40
8.1.5.1	Tetracyclin	40
8.1.5.2	Erythromycin	41
8.1.6	Arzneimittelinteraktionen	42
8.1.7	Anwendungshinweise	43
8.1.8	Andere zur Aknetherapie verwendete Antibiotika	43
8.1.8.1	Andere Tetracycline	43
8.1.8.2	Andere Makrolide	44
8.1.8.3	Clindamycin	44
8.1.8.4	Cotrimoxazol und Trimethoprim	44
8.1.8.5	Chinolone	44
8.1.9	Kombinationstherapie	44
8.1.10	Unterschiede in der Pharmakokinetik der empfohlenen Antibiotika	44
8.2	<i>Systemische Behandlung mit Isotretinoin</i>	45
8.2.1	Wirkmechanismus	45
8.2.2	Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen	46
8.2.3	Wirksamkeit	46

8.2.4	Dosierungsschema und Therapiedauer	46
8.2.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	47
8.2.6	Arzneimittelinteraktionen	48
8.2.7	Anwendungshinweise	48
8.2.8	Sonstiges	48
8.3	<i>Systemische Behandlung mit hormonellen Antiandrogenen</i>	48
8.3.1	Wirkmechanismus	49
8.3.2	Wirksamkeitsdaten	50
8.3.2.1	Androgenrezeptorhemmstoffe.....	50
8.3.2.1.1	Cyproteronacetat.....	50
8.3.2.1.2	Chlormadinonacetat.....	51
8.3.2.1.3	Dienogest.....	52
8.3.2.1.4	Drospirenon	52
8.3.2.1.5	Spirolacton.....	52
8.3.2.1.6	Flutamid.....	54
8.3.2.2	Weitere orale Kontrazeptiva.....	54
8.3.2.2.1	Levonorgestrel.....	54
8.3.2.2.2	Norgestimat	55
8.3.2.2.3	Desogestrel	55
8.3.2.2.4	Gestoden.....	56
8.3.2.2.5	Norethisteronacetat.....	56
8.3.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit	57
8.3.4	Dosierungsschema und Therapiedauer	58
8.3.5	Arzneimittelinteraktionen	58
8.3.6	Anwendungshinweise	59
8.4	<i>Sonstige Systemtherapien</i>	60
8.4.1	Systemische Behandlung mit Glukokortikoiden.....	60
8.4.2	Dapson.....	60
8.4.2.1	Wirkmechanismus.....	61
8.4.2.2	Wirksamkeit	61
8.4.2.3	Wesentliche Gegenanzeigen und unerwünschte Nebenwirkungen	61
8.4.3	Zink.....	61
8.4.3.1	Wirkmechanismen.....	62
8.4.3.2	Wirksamkeit	62
8.4.3.3	Unerwünschte Nebenwirkungen	62
9	Sonstige Induktionstherapien	63
9.1	<i>Definition</i>	63
9.2	<i>Licht</i>	63
9.2.1	UV-Strahlung.....	63
9.2.2	Sichtbares Licht	63
9.2.2.1	Blaulicht	63
9.2.2.2	Photodynamische Therapie	64
9.2.3	Blitzlampen (Intense pulsed light, IPL).....	65
9.2.4	Laser	65
9.3	<i>Peeling</i>	65
9.4	<i>Manuelle Aknetherapie</i>	66
10	Erhaltungstherapie	68
10.1	<i>Medikamentöse Verfahren der Erhaltungstherapie</i>	68
10.2	<i>Physiko – chemische Verfahren der Erhaltungstherapie</i>	68
10.2.1	Reinigung und Pflege der Haut in der Erhaltungstherapie.....	69
10.2.1.1	Hautreinigung.....	69
10.2.1.2	Hautpflege der zu Akne neigenden Haut.....	69
10.2.1.3	Dekorative Kosmetik für Aknehaut / Camouflage bei Akne.....	69
10.2.2	Chemical Peels bei Akne	70
10.2.2.1	Oberflächliche und sehr oberflächliche Peels	70
10.2.2.1.1	Glykolsäure.....	71
10.2.2.1.2	Salicylsäure.....	72

10.2.2.2	Halbtiefe bis tiefe Peels mit TCA.....	73
10.2.2.2.1	Trichloressigsäure (TCA)	73
10.2.2.2.2	Phenol	74
11	Aknenarben / Postinflammatorische Hyperpigmentierungen	75
11.1	<i>Einleitung</i>	75
11.2	<i>Klassifikation und Graduierung der Aknenarben</i>	75
11.3	<i>Therapie der Aknenarben</i>	75
11.3.1	Operative Methoden.....	76
11.3.1.1	Stanzexzision und –elevation sowie Subzision	76
11.3.1.2	Dermabrasion	76
11.3.2	Ablative Laser	77
11.3.3	CO ₂ -Laser und Erbium:YAG-Laser.....	77
11.3.3.1	CO ₂ -Laser.....	77
11.3.3.2	Erbium:YAG-Laser	77
11.3.4	Ablative fraktionierte Laser	78
11.3.5	Nicht-ablative Laser.....	78
11.3.5.1	Neodymium:YAG- und Diodenlaser.....	78
11.3.5.2	Gepulster Farbstofflaser	79
11.3.5.3	Fraktionierter Erbium: Glass-Laser (1550nm).....	79
11.3.6	Blitzlampe / Intense Pulsed Light (IPL)-Technologie.....	79
11.3.7	Chemische Narbenbehandlung.....	79
11.3.8	Dermatofiller.....	80
11.3.9	Mikrodermabrasion und Mikroneedling	80
11.4	<i>Behandlung hypertropher Narben und Keloide</i>	81
11.5	<i>Behandlung postinflammatorischer Hyperpigmentierungen</i>	82
12	Antibiotikaresistenz in der Aknetherapie	84
13	Bestimmung des Schweregrads der Akne / Assessment	86
13.1	<i>Diagnostik der Lebensqualität und psychosomatischer Komorbidität</i>	88
14	Schwangerschaft und Stillzeit	89
14.1	<i>Problematik des Medikamenteneinsatzes in Schwangerschaft und Stillzeit</i>	89
14.2	<i>Topische Präparate zur Behandlung der Akne, die während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingesetzt werden sollen</i>	90
14.3	<i>Topische Präparate zur Behandlung der Akne, die während der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden können</i>	91
14.4	<i>Systemische Medikamente zur Behandlung der Akne, die während Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingesetzt werden dürfen</i>	91
14.5	<i>Systemische Medikamente für Akne in Schwangerschaft und Stillzeit, die eingesetzt werden können</i> 92	
15	Patienteninformation.....	93
16	Glossar	94
17	Verantwortlichkeiten.....	95
18	Literatur.....	102

1 Methodik der Leitlinien Erstellung

Alexander Nast, Berthold Rzany

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). Die Methodik dieser S2k-Leitlinie folgt den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) und des Ärztlichen Zentrums für Qualität (ÄZQ). Es wurde die Entwicklungsstufe S2k ausgewählt. Hierzu erfolgte die Erstellung der Leitlinie durch eine repräsentative, interdisziplinäre Expertengruppe, die die Empfehlungen im Rahmen eines strukturierten, nominalen Gruppenprozesses (Konsensuskonferenzen) erstellte [1].

1.1 Expertennominierung

Die Nominierung der Experten erfolgte durch die Vorstände der eingebundenen Fachgesellschaften. Themenrelevante Fachgruppen sollen diejenigen sein, die im Kontext der Leitlinie direkt adressiert werden. In Kapitel 16 (Verantwortlichkeiten) erfolgt die namentliche Nennung der nominierten Experten. Es wurde ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen niedergelassenen und an einer Klinik tätigen Experten angestrebt. Da es aktuell keine etablierte Patientenvereinigung gibt, erfolgte die Nominierung eines Patientenvertreters durch die dEBM nach einem entsprechenden Aufruf unter der Studentenschaft der Charité Universitätsmedizin – Berlin.

1.2 Konsensusprozess

Alle Empfehlungen wurden mittels Delphi-Verfahren bzw. im Rahmen einer Konsensuskonferenz unter Verwendung eines formalen Konsensusverfahrens (nominaler Gruppenprozess) konsentiert. Zunächst erfolgte eine Darlegung der 'Evidenz'lage aus Expertensicht mit anschließender Diskussion. Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Gruppenmitglied kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Es wurde generell ein starker Konsens (> 90%) angestrebt, bei fehlendem Konsens erfolgte, wenn selbst nach ausgiebiger Diskussion und erneuter Darstellung der 'Evidenz'lage keine Einigung erzielt werden konnte, eine Angabe zur uneinheitlichen Entscheidungssituation bei der entsprechenden Empfehlung. Alle Konsensuspassagen sind mittels einer grauen Box im Text graphisch hervorgehoben. Die Abstimmungsergebnisse können auf Wunsch bei der dEBM eingesehen werden.

Die Moderation der Konsensuskonferenz erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany, ScM, der über einen entsprechenden Qualifikationsnachweis durch die AWMF verfügt. Stimmberechtigt in der Konsensuskonferenz waren alle Mitglieder des Autorengremiums sowie die Patientenvertreterin. Für jene Interventionen für die aus zeitlichen Gründen kein Konsens im Rahmen der Konsensuskonferenz erzielt werden konnte, wurde im Folgenden eine Delphi-Abstimmung durchgeführt. Hier wurde ein standardisiertes Abstimmungsfomular an die Teilnehmer gesendet. Nach Auswertung der Abstimmungen wurden die Ergebnisse anonym an die Gruppe zurück gespiegelt, bis ein starker Konsens erzielt werden konnte.

Zur Standardisierung der Empfehlungen der Leitlinie wurden einheitliche Formulierungen verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

Starke Empfehlung: Wird empfohlen

Schwache Empfehlung: Kann empfohlen werden

Offene Empfehlung: Kann erwogen werden

Empfehlung gegen eine Intervention: Wird nicht empfohlen

Absolute Empfehlungen gegen eine Intervention: Darf nicht angewendet werden

1.3 Auswahl der berücksichtigten Interventionen

Die Expertengruppe legte die relevanten Therapieinterventionen fest, welche im Rahmen der Leitlinie behandelt werden sollten. Hierbei war die Gruppe frei in ihrer Auswahl der relevanten Interventionen, wobei jedoch nur Medikamente berücksichtigt wurden, die zu diesem Zeitpunkt in Deutschland zugelassen waren, bzw. deren Zulassung im Zeitraum der Erstellung der Leitlinie voraussichtlich erfolgen würde (jedoch unabhängig davon, ob für Akne speziell eine Zulassung bestand). Aufgrund der Vielzahl der neuen Erkenntnisse im Bereich Pathophysiologie erfolgte bewusst eine umfangreiche Darstellung, um hier den Leser in kompakter Form aktuell informieren zu können.

1.4 Auswahl der berücksichtigten Literatur

Entsprechend der ausgewählten Entwicklungsstufe S2k erfolgte keine systematische Literaturrecherche und Aufarbeitung der Literatur. Die Literatur wurde durch die Autoren selbstständig recherchiert und zusammengestellt entsprechend eines narrativen Reviews. Die Ergebnisse der Literaturrecherche finden in den Freitexten Berücksichtigung und wurden im Rahmen der Konsensuskonferenz dargestellt und bei der Konsentierung der Empfehlungen berücksichtigt. Wenn vorhanden, wurden systematische Übersichtsarbeiten (z.B. Cochrane Review „antiandrogene Therapie“) berücksichtigt.

1.5 Hinweise zur Anwendung der Leitlinie

Leitlinien sind Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar abgewichen werden muss (BÄK 1997). Bei der Darstellung der Therapien wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für eine bestimmte Intervention von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Arzneimitteln, der Ausschluss von Gegenanzeigen u.a. wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern werden als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt.

Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebene Empfehlung für Dosierungen oder Angabe von Gegenanzeigen, Arzneimittelinteraktion u. a. in der Leitlinie vollständig und aktuell sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag bitten jeden Benutzer um das Mitteilen eventuell auffallender Ungenauigkeiten.

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Die Erkenntnisse über die vorhandenen Therapien sowie neue Therapieoptionen nehmen beständig zu. Bei der Erstellung der Leitlinie wurde größte Sorgfalt darauf verwandt, dass die Angaben dem aktuellen Wissenstand bei Fertigstellung der Leitlinie entsprechen. Der Benutzer wird dazu aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Publikation der Leitlinie ständig selbst zu informieren.

Mit den in dieser Arbeit verwandten Personen- und Berufsbezeichnungen sind, auch wenn sie nur in einer Form auftreten, gleichwertig beide Geschlechter gemeint.

1.6 Zielgruppe Anwender

Die Leitlinie richtet sich an Dermatologen in Klinik und Niederlassung sowie an weitere an der Behandlung der Akne beteiligte Berufsgruppen (u.a. Kinderärzte, Allgemeinmediziner, Gynäkologen). Desweiteren soll sie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

1.7 Zielgruppe Patienten

Die Empfehlungen der Leitlinie sind bezogen auf Patienten, die an einer Akne erkrankt sind. Entsprechend des typischerweise jugendlichen Alters der Patienten und der in der Regel ambulanten Behandlung ist diese Patientengruppe Hauptzielgruppe für die Empfehlungen der Leitlinie. Entsprechend des vorliegenden Aknetyps (siehe Therapiealgorithmus) ist die angemessene Therapieoption dargestellt. Eine Leitlinie kann niemals für 100% der medizinischen Entscheidungssituationen Therapievorgaben enthalten, in begründeten Fällen kann bzw. muss von den Empfehlungen abgewichen werden. Nicht primäre Zielgruppe sind Patienten mit Sonderformen wie z.B: Berufsakne, Chlorakne, Acne aestivalis, Acne neonatorum. Zur Diagnosestellung siehe auch Kapitel 4.

1.8 Reviewverfahren

Zunächst erfolgte ein internes Reviewverfahren durch die Leitlinieautoren sowie die dEBM, im Anschluss erfolgte der externe Review durch die 2 + 2 Kommission der DDG sowie des BVDDs. Die Kommentare sowie die Beantwortung der Kommentare sind online auf www.akne-leitlinie.de einsehbar. Die DDG sowie der BVDD nominierte methodische Experten zur Evaluation des methodischen Vorgehens mittels des DELBI Instruments, die Ergebnisse sind unter gleicher Internet-Adresse einsehbar.

1.9 Implementierung

Die Implementierung ist ein maßgeblicher Bestandteil des Erfolges einer Leitlinie. Es wird ein umfangreiches Implementierungsprogramm entwickelt. Dieses soll im Rahmen der bestehenden Struktur der Akne Akademie sowie integriert in weitere lokale Implementierungsveranstaltungen umgesetzt werden. Zur möglichst breiten Disseminierung sind eine Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie eine Zugriffsmöglichkeit im Internet unter www.awmf-online.de sowie unter www.akneleitlinie.de vorgesehen. Desweiteren wird die Leitlinie auch in der 7. Auflage „Dermatologische Qualitätssicherung“, Korting HC et al (Hrsg.), abw-Wissenschaftsverlag, Berlin, erscheinen. Der Leitlinie angehängt befindet sich eine Patienteninformation. Der Therapiealgorithmus

wird als „Kitteltaschenversion“ als Anwendungshilfe zur Verfügung stehen. Weitere Anwendungshilfen sind in Vorbereitung.

1.10 Evaluation der Leitlinie und der Implementierungsstrategie

Die Veränderungen durch die Veröffentlichung einer Therapieleitlinie sind schwer zu erfassen, da jede Therapientscheidung eine Einzelfallentscheidung ist. Eine generelle Überprüfung, ob die optimale Therapie ausgewählt wurde oder nicht, ist im medizinischen Alltag nicht praktikabel und zur Bewertung des Nutzens der Leitlinie auch nicht sinnvoll.

Aufbauend auf den Zielen der Leitlinie können jedoch verschiedene Parameter betrachtet werden, an denen Auswirkungen der Leitlinie beobachtet werden könnten. Hierzu soll untersucht werden, ob sich der Einsatz der verschiedenen Therapieoptionen entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie verändert. Eine Reduktion des Anteils der Patienten mit Narbenbildung wird angestrebt. Entsprechende Studien sind in Vorbereitung.

1.11 Aktualisierung

Aufgrund des ständigen Fortschritts des medizinischen Wissens bedürfen Leitlinien einer kontinuierlichen Aktualisierung.

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2014. Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienen Literatur sowie der Ergebnisse der Evaluationsstudie wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die erweiterte interdisziplinäre Expertengruppe. Entscheidene Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen von neuen Studienergebnissen, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Veränderung von Zulassungen / Neue Zulassungen. Die Koordination des Updates erfolgt durch die dEBM Berlin (A. Nast / B. Rzany). Ein Update sollte innerhalb des Jahres 2014 erstellt werden.

2 Einführung Akne Leitlinie

2.1 Versorgungslage von Akne Patienten in Deutschland / Bedarfsanalyse

Alexander Nast, Berthold Rzany

Medikamentöse Versorgung von Aknepatienten in Deutschland

In einer Studie an 504 Kunden in 48 Apotheken deutschlandweit wurden die zur Behandlung der Akne erworbenen Präparate erfasst. Hierbei erfolgte bei 66,5% der Patienten eine Verordnung durch einen Dermatologen, bei 22,8% der Patienten erfolgte eine Empfehlung durch den Apotheker. Allgemeinmediziner waren nur zu 4,5% sowie Kinderärzte nur zu 0,4% die behandelnden Ärzte. Am häufigsten erfolgte die Behandlung durch Benzoylperoxid (17,3%), gefolgt von topischem Erythromycin (14,5%) sowie systemischem Isotretinoin (9,3%). Azelainsäure wurde für 8,7% der Patienten verordnet, Adapalen für 5,0%, die fixe Kombination Clindaymcin / BPO für 6,4%, systemisches Minocyclin für 6,6% sowie systemisches Erythromycin für 3,4% der Patienten. Lediglich bei 2,4% wurde topisches Isotretinoin verordnet (26,4% sonstige Therapien) [2].

Die Akne stellt eine sehr häufige Erkrankung dar, die oftmals über das Adoleszentenalter hinaus persistiert

Schaefer et al. fanden in einer Querschnittsstudie in Deutschland bei 48.665 Angestellten eine Prävalenz der Akne von 4,2%, in der Subanalyse in der Altersgruppe von 16-20 Jahren sogar eine Prävalenz von 24,8% [3]. Andere Studien zeigen eine Prävalenz bei Adoleszenten von bis zu 82% bzw. bis zu 95% [4]. Bei bis zu 20% der Patienten kommt es zu einer Persistenz der Erkrankung bis über das zwanzigste Lebensjahr hinaus [5].

Die erkrankten Patienten leiden an einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität durch ihre Erkrankung an Akne

Untersuchungen zu den psycho-sozialen Folgen der Akne haben ergeben, dass die Erkrankung in Abhängigkeit vom Schweregrad zur Reduktion der Lebensqualität sowie zur Ausbildung von Angst, Depression und sozialer Stigmatisierung führen kann [6].

In Patientenbefragungen wurde eine Beeinträchtigung der Lebensqualität festgestellt, die u.a. vergleichbar ist mit der durch Asthma bronchiale, Epilepsie, Typ 2 Diabetes oder einer Arthritis [7]. Die aktuelle Versorgung der Patienten führt zu einer geringen Zufriedenheit der Patienten mit ihren Therapien, zudem besteht eine schlechte Compliance.

Aus Patientenbefragungen ist bekannt, dass weniger als ein Viertel der Patienten eine hohe Zufriedenheit mit ihrem Therapieerfolg angeben, wohingegen knapp ein Drittel wenig oder gar nicht zufrieden ist mit der bisherigen Behandlung [2].

Zudem besteht eine hohe Rate an Nonadherence bzgl. der Anwendung der Medikamente von 35 bis zu 45%. Gründe dafür sind u. a. schlechte Verträglichkeit, mangelnde Praktikabilität, hoher Zeitaufwand, Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie mangelnde Information des Patienten über unerwünschte Arzneimittelwirkungen, schlechte Wirksamkeit und teilweise zunächst Befundverschlechterung nach Therapieeinleitung [8].

Die Gesamtkosten durch die Erkrankung stellen eine hohe volkswirtschaftliche Belastung dar

Aktuelle Daten zu den Krankheitskosten durch Akne liegen in Deutschland aktuell nicht vor. Im Jahr 2001 wurden 2,1 Milliarden Euro für Antiakne-Medikamente weltweit ausgegeben, diese Summe repräsentiert 18,3% der jährlichen Gesamtkosten zur Behandlung dermatologischer Erkrankungen.

2.2 Ziele der Leitlinie

Alexander Nast, Berthold Rzany

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patienten mit Akne zur Verfügung zu stellen. Schwerpunkt der Leitlinie stellt die Induktionstherapie der leichten bis schweren Akne dar.

Verbesserung der Versorgung der Patienten durch Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie und Optimierung der Kenntnisse der Ärzte bzgl. der in den Studien nachgewiesenen Wirksamkeit

Die persönlichen Erfahrungen und tradierten Therapiekonzepte der Ärzte bzgl. der Wirksamkeit der einzelnen Therapien der Akne sollen durch die konsentierten Empfehlungen ergänzt und gegebenenfalls ersetzt werden.

Hilfe zur stadiengerechten Durchführung der Therapien entsprechend des vorherrschenden Aknetyps

Insbesondere durch die Darstellung der geeigneten Therapieoptionen unter Berücksichtigung der Ausprägung sowie der jeweiligen Aknetypen im Therapiealgorithmus soll eine korrekte Therapie sichergestellt werden.

Reduktion von schweren Verläufen und Narbenbildung

Durch die ausführliche Darstellung der systemischen Therapien mit einer genauen Beschreibung der Anwendung und mit Hinweisen zu Sicherheitsaspekten sollen Vorbehalte gegenüber diesen Therapieverfahren auf Seiten der Ärzte und Patienten abgebaut werden und ihre rechtzeitige, suffiziente und optimale Durchführung sichergestellt werden. Durch eine rechtzeitige Einleitung von suffizienten Therapien sollen schwere Verläufe, die oftmals mit starker Narbenbildung einhergehen, reduziert werden. Hierzu gehört auch die Entwicklung von Therapiezielen und Vorgaben nach denen der Therapieerfolg überwacht und ggf. eine Therapieumstellung erfolgen soll.

Förderung der Adherence

Eine gute Adherence ist oftmals verbunden mit einem für den Patienten gut vertretbaren Verhältnis von Nutzen zu Aufwand, Kosten und unerwünschten Wirkungen. Durch die individuelle Auswahl besonders effektiver Therapien, auch unter Berücksichtigung der in neuen Studien erfassten Quality of Life Parameter, soll für den Patienten ein besonders hoher Nutzen der Therapie sichergestellt werden. Durch die Hinweise zur Behandlung und Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sollen diese vermieden bzw. reduziert und hierdurch die Compliance zusätzlich gefördert werden.

Reduktion von Antibiotikaresistenzen

Der Einsatz von Antibiotika soll durch entsprechende Kombinationen und Zeitvorgaben optimiert werden, um somit der Ausbildung von Antibiotikaresistenzen entgegen zu wirken.

2.3 Therapieziele bei der Behandlung der Akne

Alexander Nast, Berthold Rzany

Eine regelmäßige Kontrolle des Therapieerfolges wird empfohlen. Dies ist zur Sicherstellung der Adherence (rechtzeitige Therapiemodifikation bei Non-respondern oder unerwünschten Arzneimittelreaktionen) sowie zur stadiengerechten Anpassung der Therapie sinnvoll. Die Beurteilung sollte nach standardisierten Kriterien (siehe Kap. 14 Assessment) unter Berücksichtigung der objektivierbaren Läsionen sowie nach Erfassung der Einschränkung der Lebensqualität des Patienten durch die Akne erfolgen.

Unter Berücksichtigung der teilweise unterschiedlich schnellen Wirksamkeit sollte, wenn nach 12 Wochen keine Reduktion der Läsionen um 50% / keine Besserung der Lebensqualität eingetreten ist, eine Therapiemodifikation erfolgen. Für die empfohlenen Indikatoren zur Beurteilung siehe Kapitel 14. Bestimmung des Schweregrads der Akne / Assessment.

3 Einführung Akne

3.1 Epidemiologie

Uwe Gieler, Christos Zouboulis

Die Akne manifestiert sich mit verschiedenen klinischen Bildern und in verschiedenen Lebensabschnitten. Sie ist weltweit die häufigste dermatologische Erkrankung [9]. Rund 70 bis 95% aller Jugendlichen weisen Akne-Läsionen auf [4], betroffen sind insbesondere Gesichts- und oberer Stammbereich. Die Inzidenz der Erkrankung weist ein Maximum im Alter von 15 bis 18 Jahren auf. Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgt nach der Pubertät eine spontane Rückbildung, davon bei 2 bis 7% mit erheblicher Narbenbildung. In 10% der Fälle persistiert die Erkrankung über das 25. Lebensjahr hinaus.

Abhängig von der methodischen Erhebung der Akne (Komedonen, Papeln und Pusteln) und dem Alter beträgt die Prävalenz im jugendlichen Alter zwischen 60% bis zu 80%. Wenn nur eine Akne-Läsion gewertet wird, beträgt der Anteil bis zu 95% [10]. Der Anteil non-inflammatorischer und inflammatorischer Akne ist etwa gleich [11]. Meist wird ein höherer Schweregrad bei männlichen Jugendlichen und Adoleszenten beschrieben, die auch etwas häufiger betroffen sind [11-18]. In der überwiegenden Anzahl der Fälle klingt die Akne in einigen Jahren ab. Nach dem 20. Lebensjahr kommt es jedoch – hier überwiegend bei Frauen – zu einer Persistenz der Akne [19, 20].

Nicht weniger als 15-30% der Aknepatienten benötigen wegen des Schweregrades oder der Dauer der Erkrankung eine medizinische Therapie. Mit 22-32% ist Akne die häufigste dermatologische Diagnose und einer der häufigsten Gründe ärztlicher Konsultation (1,1%) [9].

Akne ist nach einer amerikanischen Versorgungsstudie im Jahr 1995 die führende dermatologische Diagnose mit 10,2 Millionen Diagnosen (25,4% der dermatologischen Diagnosen aller Ärzte) [21]. In den Jahren 1996 bis 1998 wurden niedergelassene Ärzte in den USA mehr als 6 Millionen Mal jährlich aufgrund einer Akne konsultiert. Die Patienten erhielten 6,5 Millionen neue Rezepte mit einer systemischen Antiaknetherapie (Antibiotika oder Isotretinoin) pro Jahr im Wert von über einer Milliarde US-Dollar.

3.2 Pathophysiologie

Christos Zouboulis, Klaus Degitz, Harald Gollnick

3.2.1 Entstehung der Akne

Um angesichts variierender klinischer Bilder und unterschiedlicher Manifestationsalter geeignete Therapieschemata ansetzen zu können, sind gute Kenntnisse über die Pathogenese der Erkrankung sowie Möglichkeiten zur gezielten symptomatischen oder sogar ätiologischen Therapie unabdingbare Voraussetzungen [9, 22]. Traditionell wird behauptet, dass zur Akneentstehung verschiedene Faktoren beitragen, unter anderem eine erhöhte Talgdrüsenaktivität mit Seborrhoe, gestörte folliculäre Differenzierung und verstärkte Verhornung, weiterhin mikrobielle Hyperkolonisation sowie Entzündungsreaktionen mit den entsprechenden immunologischen Abläufen [21].

Unsere aktuellen Kenntnisse über die Ätiologie der Akne haben das Konzept über die tatsächlichen ätiologischen Faktoren der Erkrankung, die so vielfältig wie die klinischen

Erscheinungsbilder sind, modifiziert [23]. Genetische Studien an heterozygoten und homozygoten Zwillingen und Familienstudien erbrachten verstärkte Hinweise auf das Vorhandensein erblicher Faktoren. Bei Frauen üben ein unregelmäßiger Menstruationszyklus und die Schwangerschaft einen Einfluss auf den Verlauf der Akne aus [23]. Bei einigen Patienten sollen Ernährungsfaktoren die Erkrankung beeinflussen. Das Klima einschließlich Luftfeuchtigkeit und UV-Strahlung sowie andere Umweltfaktoren können im Einzelfall eine Rolle spielen. Akne kann durch zahlreiche Medikamente ausgelöst oder verschlechtert werden. Der Einfluss psychischer Faktoren wie Stress auf die Pathogenese der Akne konnte bislang nicht bewiesen werden, sie sind jedoch im Verlauf der Krankheit oftmals von Belang [24]. Aktuelle experimentelle Daten weisen auf die Beteiligung von zirkulierenden stressassoziierten Faktoren (Neuropeptide) bei der Entwicklung von entzündlichen Prozessen im Talgdrüsenfollikel hin [25]. Diätetische Faktoren werden neuerdings vermehrt angeschuldigt [26]. Allerdings sind falsche Behauptungen über die Pathogenese der Erkrankungen nicht nur bei Laien sondern auch bei fortgeschrittenen Medizinstudenten verbreitet, wie eine Studie aus Australien zeigen konnte [27].

Neue Forschungsergebnisse haben die klassische Sicht zur Aknepathogenese durch die Identifizierung übergeordneter Mechanismen, die zur Entwicklung von Akneeffloreszenzen führen, deutlich geändert. Androgene, Hautlipide, und regulierende Neuropeptide scheinen an diesem multifaktoriellen Prozess beteiligt zu sein [9, 21, 22, 28]. Erbliche Faktoren sollen eine wichtige, aber indirekte Rolle bei der Entstehung der Akne spielen [29].

3.2.2 Genetik

Der positive Zusammenhang von familiärer Häufigkeit und Schweregrad der Akne [30], obligates Auftreten der Akne bei homozygoten Zwillingen [31] und auffällige Häufung bei heterozygoten Zwillingen [32] sind seit längerem bekannt. Allerdings gibt es auch interessante, neue Erkenntnisse über eine direkte genetische Assoziation der Akne mit Androgen- und Lipid-assoziierten Erkrankungen, beispielsweise a) tritt Neugeborenenakne bei familiärem Hyperandrogenismus auf [33]; b) sind eine abnormale Aktivität der Steroid-21-Hydroxylase sowie CYP21-Genmutationen Akne-assoziiert [34]; c) wurden identische Talgdrüsensekretionsraten bei homozygoten, aber nicht bei heterozygoten, Zwillingen gemessen [31]; d) wurden bei Zwillingen mit Akne, aber nicht bei Zwillingen ohne Akne, niedriges Apolipoprotein-A1 im Serum [35], niedriger Gehalt an essentiellen Fettsäuren in den Wachsesteren des Talgs und niedrige Werte von epidermalen Acetylceramiden [36] nachgewiesen.

3.2.3 Androgene, Talgsynthese und Akne

Wie aus klinischen Beobachtungen bekannt, spielen Androgene eine wesentliche Rolle in der Aknepathogenese – sowohl bei der Zunahme des Talgdrüsenvolumens als auch bei der Talgproduktion [37]. Histologische und histometrische Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit Seborrhoe oder / und mit Akne im Vergleich zu normaler Haut nicht nur vom Schweregrad der Akne abhängig größere Talgdrüsen haben, sondern anlagebedingt signifikant mehr Einzelläppchen pro Drüse [38]. Geschlechtsdeterminierende Gene sind an der Entwicklung der Akne beteiligt [39]. Darüber hinaus stimulieren sie die Proliferation der Keratinozyten des Ductus seboglandularis und des Acroinfundibulums [40, 41]. Akne entwickelt sich schon während der Adrenarche [42] und zwar mit Beginn der Synthesesteigerung von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S), eines Vorstoffes von Testosteron, durch die Nebennierenrinde [43, 44]. Bei Hyperandrogenämie bzw. Hyperandrogenismus kommt es zu gesteigerter Talgproduktion und schwerer Akne [45]. Die

befallene Haut besitzt eine höhere Androgenrezeptordichte [46] und höhere 5 α -Reduktase-Aktivität [47] als die nichtbefallene Haut. Antiandrogene reduzieren die Synthese sebozytärer Lipide und verbessern die Akne [48]. Eine androgen-unempfindliche Haut, die keine funktionellen Androgenrezeptoren besitzt, produziert keinen Talg und entwickelt keine Akne [49].

3.2.4 Die Lipidsynthese benötigt Androgene und Peroxisom-Proliferation-aktivierende Rezeptoren (PPAR)

In vitro Experimente mit talgdrüsenähnlichen Zellen der Ratte [50] haben gezeigt, dass die sebozytäre Lipidsynthese in Anwesenheit von Androgenen und durch Liganden von PPAR gemeinsam stimuliert wird. Diese Ergebnisse konnten in menschlichen Talgdrüsenzellen bestätigt werden [51]. Tatsächlich sind menschliche Talgdrüsen sowohl mit Androgenrezeptoren [52] als auch mit PPAR üppig ausgestattet [53-55]. Unter den verschiedenen PPAR-Subtypen sind besonders PPAR α und PPAR γ bei der Regulation der Lipidsynthese beteiligt [53]. Einer der stärksten natürlichen PPAR α -Liganden ist das 5-Lipoxygenase-Produkt Leukotrien-B₄. Dessen Vorläufer, die Arachidonsäure, stimuliert die sebozytäre Lipogenese bei kultivierten menschlichen Sebozyten [53, 55]. Nicht nur die Behandlung mit Antiandrogenen [48], sondern auch die systemische Therapie mit 5-Lipoxygenase-Inhibitoren hemmt die Synthese sebozytärer Lipide und verbessert die Akneeffloreszenzen, wie wir in Pilotstudien mit Zileuton zeigen konnten [56, 57]. Interessanterweise sind synthetische Antidiabetika, die PPAR-Liganden Thiazolidinedione und Fibrate, in der Lage, die Talgsekretionsrate bei Diabetikern zu erhöhen [58].

3.2.5 Molekulare Entzündungskaskade und Startsignal

Eine Hyperproliferation des follikulären Epithels führt zur Bildung von klinisch nicht sichtbaren Mikrokomedonen. Diese stellen die initiale Akneeffloreszenz dar aber kommen auch in der normal aussehenden Haut vor [59]. Der Talgdrüsenfollikel könnte einen zyklischen Prozess unterliegen, der zu einer natürlichen Resolution der Mikrokomedonen führt [60]. Diese frühe Stufe der Entwicklung von Akneeffloreszenzen wird mit einer Aktivierung des vaskulären Endothels und mit einer Beteiligung entzündlicher Prozesse assoziiert [61]. Dies bestätigt die Hypothese, dass Akne von Anfang an eine entzündliche Erkrankung ist [62]. Die Ergebnisse von Ingham und Mitarbeiter [63] weisen in die gleiche Richtung: Sie fanden bioaktives Interleukin (IL)-1 in offenen Aknekomedonen bei unbehandelten Patienten. Darüber hinaus gab es keine Korrelation zwischen dem Zytokinniveau und der Anzahl follikulärer Mikroorganismen.

Interessanterweise exprimieren gesunde Talgdrüsen zahlreiche Zytokine. In unserem Labor stellten wir Sebozyten in vitro in serumfreiem Medium und konnten IL-1 α auf mRNA- und Proteinebene nachweisen [64]. Antilla und Mitarbeiter [65] zeigten, dass auch normale Talgdrüsen IL-1 exprimieren können, während Boehm und Mitarbeiter [66] mRNA von IL-1 α , IL-1 β und Tumornekrosenfaktor- α in normalen Talgdrüsen mittels In-situ-Hybridisierung fanden. Guy und Mitarbeiter [67] zeigten, dass IL-1 α ex vivo bei Talgdrüsenfollikelinfundibula eine gesteigerte follikuläre Keratinozytenproliferation induziert.

3.2.6 Unterbrechung des zyklischen Prozesses des Talgdrüsenfollikels

Eine Überstimulation des präklinischen, entzündlichen Prozesses oder ein Fehler der negativen Feedback-Regulation können Hauptgründe für die Unterbrechung des normalen

zyklischen Prozesses im Talgdrüsenfollikel und für die Entwicklung einer klinisch relevanten folliculären Entzündung bei Akne sein. Wie vorher erwähnt, verursachen genetische Faktoren einen Überschuss der Androgenaktivität in der Pubertät, der entzündliche Veränderungen auslösen kann. Neuroendokrine Regulationsmechanismen, folliculäre Bakterien, pro-inflammatorische sebozytäre Lipide sowie Nahrungslipide und Rauchen wirken dabei wahrscheinlich als Co-Faktoren, welche die entzündlichen Prozesse verstärken können.

3.2.7 Neuropeptide und klinisch relevante folliculäre Entzündung

Es gibt gegenwärtige Beweise, dass regulierende Neuropeptide (mit hormoneller und nicht-hormoneller Aktivität) die Entwicklung der klinischen Entzündung bei Akne kontrollieren können [25]. In der Haut von Aknepatienten lassen sich zahlreiche immunreaktive Nervenfasern nachweisen, die Substanz-P exprimieren [68]. Außerdem wird in miteinander in Kontakt stehenden undifferenzierten Talgdrüsenzellen neutrale Endopeptidase exprimiert. *Ex vivo* Versuche demonstrierten, dass Substanz-P eine dosisabhängige Expression der neutralen Endopeptidase in den Talgdrüsen verursachte. Neben der neutralen Endopeptidase exprimieren Talgdrüsenzellen auch Ektopeptidasen, nämlich Dipeptidylpeptidase-IV (CD26) and Aminopeptidase-N (CD13), deren Hemmung Proliferation, Lipidsynthese und Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine reguliert [69].

Eine Behandlung von Sebozyten mit IL-1 β führte zu signifikanter Zunahme der IL-8-Freisetzung [70]. Eine Co-Inkubation der Zellen mit α -Melanozyten-stimulierendem Hormon (α -MSH) hemmte dosisabhängig die IL-8-Expression [66]. Ferner konnten wir zeigen, dass das Corticotropin-freisetzende Hormon (CRH) die Synthese von Talgdrüsenlipiden *in vitro* [70] und die Freisetzung von IL-6 und IL-8 [71] stimuliert, wobei wir in von Akne betroffener Haut eine erhöhte CRH-Expression nachweisen konnten [72]. Andererseits fördert das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) die Synthese und Freisetzung von adrenalem Dehydroepiandrosteron (DHEA), das eine folliculäre Entzündung stimulieren kann [73]. Diese Befunde weisen auf eine zentrale [74] oder periphere Neuroregulation [70, 75] des negativen Feedback-Mechanismus der humanen Talgdrüse hin und verstärken die Hypothese der neurogenen Induktion einer klinischen Entzündung bei Patienten mit Akne.

3.2.8 Lipide und Akne

Die lokale Anwendung von Linolsäure bewirkt über einen Monat eine fast 25-prozentige Reduktion der Mikrokomedonen [76]. Andererseits stimulieren Arachidonsäure und andere langkettige pro-inflammatorische ω -6-Fettsäuren die IL-8- und IL-6-Synthese [53] sowie die Synthese sebozytärer Lipide [51] in kultivierten menschlichen Sebozyten. Eine Hemmung von Leukotrien-B4 *in vivo* reduziert die pro-inflammatorischen Talgdrüsenfettsäuren und damit die Zahl entzündlicher Akneeffloreszenzen [56, 57]. Wir konnten nachweisen, dass der Arachidonsäuremetabolismus bei Aknepatienten durch eine Aktivierung der 5-Lipoxygenase auf der gesamten Haut erhöht ist, während eine Aktivierung der Cyclooxygenase-2 lediglich bei Akneeffloreszenzen vorliegt [53]. Andererseits ist Cyclooxygenase-2 an der PPAR γ -regulierten Prostaglandin-2-Synthese in humanen Sebozyten beteiligt [77].

Interessanterweise wird bei Eskimos, Chinesen und den Einwohnern der Okinawa-Insel in Zusammenhang mit dem Wechsel ihrer Ernährungsgewohnheiten häufiger Akne beobachtet [54, 78, 79]. Die verwestlichte Ernährung schließt eine niedrige Menge an ω -3-Fettsäuren und antioxidativen Vitaminen sowie höhere Mengen von pro-inflammatorischen ω -6-Fettsäuren ein. Das Verhältnis ω -6- / ω -3-Fettsäuren in der westlichen Ernährung beträgt 20:1, im Gegensatz zu einem 1:1-Verhältnis in traditionellen Ernährungsschemata [80].

Insgesamt bleibt die Rolle der Ernährung bei Akne immer noch strittig, auch wenn in neuester Zeit die Hypothese der Rolle der Ernährung bei der Akneentstehung attraktiver geworden ist [26, 81, 82]. Cordell und Mitarbeiter [83] haben berichtet, dass es bei den Kitava-Insulanern in Papua-Neuguinea und den Ache-Jägern in Paraguay keine Aknepatienten gibt. Die existierenden Daten beantworten allerdings noch nicht die Frage, ob dies am Genotyp oder an der Ernährung liegt [84].

3.2.9 Rauchen und Akne

Zwischen Akneschweregrad und täglicher Zahl an gerauchten Zigaretten wurde eine klare positive Assoziation nachgewiesen [18]. Allerdings zeigten andere Studien keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und Akne [85] oder sogar einen negativen Zusammenhang, dabei erinnerten sich Raucher, weniger oder leichtere Akne gehabt zu haben [86, 87]. Untersuchungen ergaben, dass der Zigarettenrauch hohe Menge an Arachidonsäure und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen enthält [88]. Diese initiieren einen Phospholipase-A2-abhängigen Signalweg, der die proinflammatorische Wirkung von Arachidonsäure weiter stimulieren kann [89]. Andererseits nehmen Raucher aber auch häufiger eine Nahrung reich an gesättigten und arm an ungesättigten Fetten ein, was zu einer vergleichsweise niedrigeren Linolsäure-Aufnahme bei Rauchern führt [90].

3.2.10 *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) und Toll-like-Rezeptoren

Sowohl die Toll-like-Rezeptoren-2 und -4 als auch CD14 werden in menschlichen Monozyten und Keratinozyten exprimiert [91, 92]. Die Chemokin- / Zytokin-Synthese wird in Keratinozyten durch Aktivierung des Toll-like-Rezeptors-2 via *P. acnes* stimuliert, wobei diese Aktivierung *P. acnes*-Subtyp-abhängig ist [93]. Diese Befunde haben die Diskussion um die Beteiligung von *P. acnes* an der mit Akne assoziierten Entzündung erneut angefacht.

Jedoch waren nur bestimmte *P. acnes*-Stämme in der Lage, die Freisetzung von IL-1 aus menschlichen Keratinozyten *in vitro* zu stimulieren [94].

Darüber hinaus werden Toll-like-Rezeptoren-2 und -4 und CD14 auch in Sebozyten exprimiert [95, 96]. Die Erkennung von *P. acnes* oder der unspezifischen, bakteriellen als Antigene fungierenden Lipopolysaccharide induziert die Expression des Enzyms Stearoyl-Coenzym-A-Desaturase in humanen Sebozyten und die Synthese der sebozytären Fettsäuren Palmitoleat (C16:1) und Oleat (C18:1) [97] sowie natürlicher antibakterieller Peptide, nämlich humanes beta-Defensin-2 [98], Cathelicidin [99] und Psoriasin [100], die eine signifikante antibakterielle Aktivität besitzen. Dieser Mechanismus weist auf die Rolle von *P. acnes* als kommensales Bakterium hin, dass für eine stetige Bereitschaft der endogenen Immunität der Haut gegen pathogene Keime verantwortlich ist.

Deshalb scheint *P. acnes* noch nicht in der Mikrokomedophase sondern eher an einem späteren Stadium der Akneentwicklung beteiligt zu sein, wenn es dann zu bedeutendem folliculärem Wachstum kommt und nicht an der Initiation der Akneeffloreszenzen. Der erfolgreiche therapeutische Einsatz von Antibiotika bei Akne ist nicht allein auf eine antibakterielle Aktivität zurückzuführen, sondern kann auch als Ausdruck einer paraantibiotischen antientzündlichen Wirkung betrachtet werden.

4 Diagnostik

4.1 Differentialdiagnose akneiformer Erkrankungen

Falk Ochsendorf, Joachim Fluhr

Akneiforme Eruptionen können in jedem Lebensalter auftreten. Dies geschieht meist relativ plötzlich. Wird die Ursache nicht beseitigt, verlaufen auch sie chronisch. Klinisch zeigt sich meist ein monomorphes Bild mit follikulären Papeln und Pusteln. Komedonen fehlen zunächst, können sich aber im Verlauf aus den entzündeten Talgdrüsenfollikeln bilden.

4.1.1 Auslösung durch Medikamente

Medikamentöse Auslöser sind Glukokortikoide (iatrogen [systemisch oder topisch] oder endogen), Androgene / anabole Steroide, Psychopharmaka, Neuroleptika (Lithium, Hydantoin, Trimethadon, Amineptine), Azathioprin, Halogene (Kelp-Akne durch Jod, Brom als Medikamente), Kelp-Akne durch Diät, Methylendioxyamphetamine (ecstasy pimples), Isoniazid, D-Penicillamin, Thiourazil, Antibiotika (Doxycyclin, Minocyclin), Vitamine B2, B6, B12 [101] sowie in jüngerer Zeit Onkologika vom Typ der EGF-Rezeptoragonisten.

4.1.2 Auslösung durch Erreger

Bakterielle Follikulitiden

Es handelt sich um follikuläre Pusteln. Erreger ist meist der grampositive Keim *Staph. aureus*. Dieser kann im Gram-Präparat gefunden und mittels einer mikrobiologischen Kultur nachgewiesen werden.

Pityrosporum ovale Follikulitis

Typischerweise handelt es sich um Patienten mit meist juckenden follikulären Papeln und Pusteln am oberen Rumpf u. / o. den Oberarmen. Begünstigt wird das Auftreten durch starkes Schwitzen bei Seborrhoe u. / o. Adipositas sowie durch regelmäßige Anwendung von sogenannten Moisturizern, enganliegende kunststofffaserreiche Wäsche und hohe Luftfeuchtigkeit. Im Direktpräparat (= PAS-gefärbter Tesafilmabriß) kann man mikroskopisch runde Hefezellen, teils auch Hyphen sehen. Dies soll aussagekräftiger als eine Biopsie sein [102]. Histologisch finden sich follikuläre Hyperkeratosen, dilatierte Follikel sowie eine Vielzahl von Sprosszellen im gestauten Sebum. Perifollikulär findet sich dicht entzündliches Infiltrat. Zum kulturellen Nachweis sind Lipid-angereicherte Medien erforderlich [102, 103]. Die Behandlung erfolgt mit topischen oder systemischen Azolen.

Demodex-Follikulitis

Klinisch kann das Bild Akne-artig, wie eine periorale Dermatitis, eine granulomatöse Rosazea oder eine Follikulitis imponieren. Der Nachweis erfolgt mit einem Cyanoacrylat-Abriss. Ein Tropfen Superkleber wird auf die Haut getropft, ein Objektträger wird darauf gedrückt (der Tropfen soll auf ca. 1 cm Fläche verteilt werden) und für 60 Sekunden gehalten. Dann wird der Objektträger vorsichtig abgehoben. Der Abriss wird mit einem Tropfen Öl benetzt und mit einem Deckgläschen bedeckt (vorsichtig drücken zur Verteilung des Öls) und möglichst schnell mikroskopisch untersucht, um die Bewegung der Milben zu sehen. Nur das Vorhandensein zahlreicher Milben, meist an den Vellushaaren oder oberen Follikelfilamenten, ist diagnostisch wegweisend [104, 105].

Gramnegative Follikulitis

Bei Patienten mit starker Seborrhoe insbesondere während längerer Antibiotikatherapie mit Tetracyclinen können sich gramnegative Erreger vermehren. Es finden sich zahlreiche gelbe Pusteln mit einem geröteten Grund. Die Pusteln platzen rasch (24 – 48 h.), es treten aber ständig neue hinzu. Die betroffene Haut kann jucken.

Diese Keime können aus den Follikulitispusteln selbst isoliert werden, v.a. aber auch aus der Nasen- und Mundschleimhaut. Nachgewiesen wurden *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Serratia sp.*, *Salmonella panama*. Für einen erfolgreichen Erregernachweis ist darauf zu achten, dass der Tupfer nicht trocken ist und rasch im Labor ankommt [106, 107].

Akneiforme Follikulitiden bei HIV-Infizierten

Diese können pustulös, aber auch sero-papulös oder urtikariell-papulös auftreten. Betroffen sind v.a. der obere Rumpf und die proximalen Extremitätenanteile. Als Ursachen kommen *Staphylokokken*, *Malassezia furfur*, gramnegative Erreger (*Acinetobacter baumannii*), *Demodex folliculorum*, Krätzmilbe (*Sarcoptes scabiei var. hominis*), Arzneimittel u.a. in Frage. Zur Diagnostik kann eine Hautbiopsie hilfreich sein [108]. Daneben sind papulöse Eruptionen bei HIV-Infizierten abzugrenzen, die zahlreiche Ursachen haben können [109].

4.2 Indikation und Algorithmus zur Hormondiagnostik

Christos Zouboulis, Eva-Maria Meigel

Die meisten Aknepatienten / innen weisen normale Hormonspiegel im Serum auf, bei einem Teil liegen die Werte im oberen Normbereich. Hingegen weisen Talgdrüsenzellen aus Akneregionen eine höhere Ansprechbarkeit auf Androgene als Talgdrüsenzellen aus anderen Körperarealen auf [110, 111]. Aknepatienten haben gegenüber gesunden Vergleichspersonen eine gesteigerte Sebumproduktion [9, 21]. Der Schweregrad der Akne ist im Allgemeinen proportional zur produzierten Talgmenge. Die Talgdrüse ist ein Zielorgan für Androgene, welche - direkt oder indirekt - eine Vergrößerung der Talgdrüsen und eine erhöhte Sebumexkretionsrate bewirken. Der Beginn der Akne fällt häufig mit der Adrenarche (Steigerung der Androgenproduktion in der Nebennierenrinde vor der Pubertät) zusammen [41]. Man kann daher annehmen, dass die primäre Stimulation der Talgdrüse über den adrenalen Cortex erfolgt, später dann über die Hoden und Ovarien. Aus diesen Gründen wird der Zustand dieser erhöhten Androgenaktivität im peripheren Organ als Hyperandrogenismus bezeichnet. Neben Akne und Seborrhoe können aufgrund der gesteigerten peripheren Androgenaktivität auch androgenetische Alopezie und Hirsutismus bei Frauen auftreten (SAHA-Syndrom) [112]. Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit Hyperandrogenämie Virilisierungszeichen, wie irregulären Zyklus, Klitorishypertrophie und Änderung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Stimmlage, Behaarungsmuster).

Bei einem akuten Auftreten oder einer akuten Verschlechterung der weiblichen Akne mit oder ohne Entwicklung von Virilisierungszeichen und / oder Zyklusauffälligkeiten und bei manifestem SAHA-Syndrom [112] ist vor der Therapie die Durchführung von serologischen Hormonuntersuchungen (DHEA-S, Gesamttestosteron, freies Testosteron, Sexualhormonbindendes Globulin [SHBG], Prolaktin, LH / FSH) (Abbildung 1) zum Ausschluss einer late-onset kongenitalen adrenalen Hyperplasie [113, 114], eines polyzystischen Ovarialsyndroms, eines Insulinresistenzstatus oder eines Ovarialtumors notwendig. In besonderen Fällen kann Androstendion mitbestimmt werden. Die Blutentnahme soll zwischen 8.00 und 9.00 Uhr durchgeführt werden.

Weiterhin sind Hormonuntersuchungen in folgenden Zuständen empfohlen:

- 1) Kinder, die post partum länger als 16-24 Wochen Akne zeigen und / oder Akne im Alter von 3-7 Jahren entwickeln
- 2) Frauen mit Acne tarda
- 3) Erwachsene Frauen mit Akne trotz durchgeführter klassischer Therapie

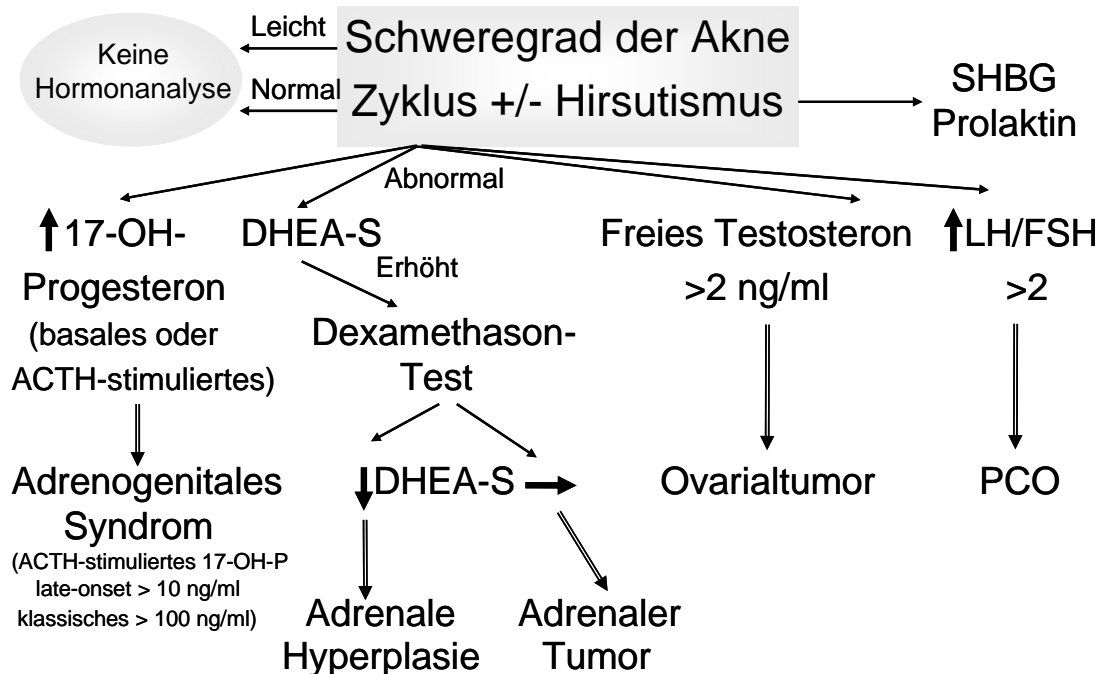


Abbildung 1: Algorithmus der serologischen Hormonuntersuchungen bei Patienten mit Akne und Verdacht auf Hyperandrogenämie

Erläuterungen Abbildung 1: DHEA-S = Dehydroepiandrosteronsulfat, LH / FSH = luteinisierendes Hormon / follikel-stimulierendes Hormon, OH = hydroxy-, PCO = polyzystisches Ovar, SHBG = Sexualhormon-bindendes Globulin.

4.3 Mikrobiologische Diagnostik

Falk Ochsendorf, Joachim Fluhr

- Eine routinemäßige mikrobielle Diagnostik wird bei Patienten mit Akne nicht empfohlen.
- Eine mikrobiologische Diagnostik wird im Einzelfall vor der Therapie zur differentialdiagnostischen Abgrenzung wie z.B. einer grampositiven oder gramnegativen Follikulitis, Malassezia furfur Follikulitis, Tinea faciei et corporis oder Demodex-Follikulitis empfohlen.
- Während der Behandlung, insbesondere bei Therapieversagern, wird im Einzelfall eine mikrobiologische Diagnostik empfohlen, um z.B. eine Superinfektion mit Antibiotika-resistenten Erregern nachzuweisen.

Routinemäßige mikrobielle Abstriche bei jedem Akne-Patienten sind nicht erforderlich. Diese sind jedoch indiziert:

1. zur Differentialdiagnose bei akneiformen klinischen Bildern
2. in speziellen Situationen im Verlauf einer Aknebehandlung

Mikrobiologische Diagnostik im Verlauf einer begonnenen Aknebehandlung

Bakterielle Follikulitiden / Krusten

Indikation ist auch die scheinbare Verschlechterung einer Akne unter einer Isotretinointherapie, da hier vermehrte Besiedlungen mit *Staph. aureus* auftreten [115].

Gramnegative Follikulitis

Folgende Faktoren sollten an die Möglichkeit einer Superinfektion mit gramnegativen Erregern denken lassen: Patient mit lange bestehender Akne, Behandlung mit oralen (meist Tetracyclinen) und topischen Antibiotika führte wiederholt zu rascher Besserung, allerdings zu Rezidiven bei Absetzen der Mittel. Bei erneuter Gabe wirken die Mittel, allerdings heilen die Pusteln nicht mehr völlig ab. Alternativantibiotika helfen zunächst, dann aber nicht mehr. Die Remissionszeiten werden immer kürzer. Ansonsten entspricht das Bild dem unter 1.) geschilderten Zustand. Eine Untersuchung auf ein Erregerreservoir im Naseneingang und Rachen sollte durchgeführt werden.

Verdacht auf resistente *P. acnes*

Spricht ein Patient gar nicht oder unzureichend auf eine systemische antibiotische Therapie an oder kommt es zum raschen Rezidiv nach erfolgreicher Behandlung, muss, neben anderen Ursachen (u.a. adrenogenitales Syndrom, Syndrom der polyzystischen Ovarien, schlechte Compliance), auch an das Vorliegen resistenter *P. acnes* gedacht werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn in der Anamnese wiederholt topische u. / o. systemische antibiotische Therapien erfolgten, die Compliance des Patienten schlecht war u. / o. wiederholt über längere Zeiträume dermatologische Ambulanzen (Kontakt zu Resistenzträgern) besucht wurden.

Zum Nachweis wird ein steriler Abstrichtupfer mit folgender Lösung befeuchtet: 0,075 mol / l Natriumphosphatpuffer, pH 7,9, der 1% Triton-X 100 enthält. Es wird das befallene Areal komplett abgestrichen (meist das gesamte Gesicht) und der Tupfer in selektivem und nicht selektivem Medium inokuliert. Dabei wird die gesamte TYG Agarplatte (20g / l Trypton, 10 g / l Hefeextrakt, 5g / l Glukose mit 1% Agar), die noch 2µg / ml Furazolidon zur Verhinderung des Staphylokokkenwachstums enthält, bestrichen. Zur Feststellung der Resistenzlage werden 0,5 µg / ml Erythromycin, 0,5 µg / ml Clindamycin oder 5 µg / ml Tetracyclin hinzugegeben. Die Platten werden nach 7-tägiger anaerober Inkubation bei 37° C abgelesen [116].

5 Therapiealgorithmus

Therapiealgorithmus „Deutsche S2 - Akne - Leitlinie 2010“

	leicht		mittelschwer		schwer		
	A. comedonica ^{1,2}		A. pap.pust. ¹		A. pap.pust. nodosa ^{1,3}		A. conglobata
1. Wahl	Topisches Retinoid	Basistherapeutikum ^{4,5} oder Kombination der Basistherapeutika ⁴ oder Basistherapeutikum ⁴ + top. Antibiotikum	Kombination der Basistherapeutika ⁴ oder Basistherapeutikum ⁴ + top. Antibiotikum oder Orales Antibiotikum + Basistherapeutikum ⁴	Orales Antibiotikum + ein oder zwei BT oder Orales Antibiotikum + Azelainsäure	Orales Antibiotikum + BPO + top. Retinoid oder Orales Antibiotikum + Azelainsäure		
Alternativen	Azelainsäure	Azelainsäure (allein ⁵ , oder Kombi. mit top. BT / AB)	Azelainsäure + BT oder Orales Antibiotikum + Azelainsäure	Orales Isotretinoin	Orales Isotretinoin		
Bei Frauen	siehe oben	siehe oben	Orales antiandrogenes Kontrazeptivum + siehe 1. Wahl	Orales antiandrogenes Kontrazeptivum + siehe 1. Wahl	Orales antiandrogenes Kontrazeptivum + siehe 1. Wahl		
Im Falle von Schwangerschaft	Azelainsäure	Azelainsäure + BPO oder Top. Erythromycin + BPO	Orales Erythromycin + Azelainsäure oder + BPO	Orales Erythromycin + Azelainsäure + BPO	Orales Erythromycin + Azelainsäure + BPO evt. orales Prednisolon kurzfristig		
Erhaltungstherapie	top. Retinoid		top. Retinoid		top. Retinoid + BPO		

¹ zusätzlich mechan. Komedonenentfernung;
² bei starker Ausprägung kann ein A. comedonica auch als eine mittelgradige bzw. schwere Acne bewertet werden;
³ A. pap.pust. mit Knötchen (0,5 - 1cm);
⁴ Basistherapeutikum = topisches Retinoid oder Benzoylperoxid (BPO);
⁵ bei leichten Formen; BT = Basistherapeutikum; AB = Antibiotikum; top. = topisch

Abbildung 2: Konsentierter Therapiealgorithmus der Deutschen Akne Leitlinien Gruppe

6 Empfehlungen zum Patientenmanagement zur Verbesserung von Compliance / Adherence

Uwe Gieler, Siegfried Möller

Eine routinemäßige Erfassung des subjektiven Krankheitskonzeptes, der Lebensqualität und von psychosomatischen Komorbiditäten (Depression, soziale Ängste, körperdysmorphe Störung, Zwangsstörung) bei Akne wird empfohlen. Bei Acne excoriée, Depression, sozialen Ängsten, Zwangsstörungen und körperdysmorpher Störung können psychotherapeutische Verfahren empfohlen werden.

Akne führt häufig zu einer hohen psychischen Beeinträchtigung [117-121]. Die Einschränkung der Lebensqualität und der wahrgenommene Stress sind vergleichbar mit dem bei anderen chronisch-entzündlichen Dermatosen wie Psoriasis und Neurodermitis [7]. Vor allem im jugendlichen Alter und beginnenden Erwachsenenalter sind die Einschränkungen der Lebensqualität in Studien klar gezeigt worden und sollten in der Behandlung berücksichtigt werden [117, 119, 120]. Eine strenge Korrelation zwischen der Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Schwere der Akne liegt nicht vor [122-126]. Die Verbesserungen der Lebensqualität mit Akne unter Therapie korrelieren nicht streng mit der Besserung des Schweregrades [126, 127]. Deshalb sollte die Lebensqualität neben dem Schweregrad immer auch ein Kriterium für den Therapieerfolg sein [128].

Eine alleinige Dermatotherapie erreicht häufig nicht ihr Ziel und kann zu einer schlechten Patienten-Compliance führen. Nach den gegenwärtigen Studien zur Compliance bei Akne sind zwischen 19 – 79% der Akne-Patienten nicht compliant [129] und die Compliance sinkt bei topischer Therapie über die Behandlungszeit deutlich. Da die subjektive Lebensqualität die Compliance deutlich beeinflusst [130], sollte die Lebensqualität hinsichtlich der Verbesserung der Compliance immer mit berücksichtigt werden.

Adherence ist ein wichtiger Aspekt im Therapie-Management und sollte nicht unbeachtet bleiben [131, 132]. Auch wenn Aspekte der Lebensqualität von Dermatologen oft berücksichtigt werden und dadurch für die Zufriedenheit mit der Behandlung sorgen [133], stellt sie einen wichtigen Bestandteil jedes Akne-Managements dar. Jüngere Akne-Patienten, männliche Patienten und Patienten ohne Arbeit haben die höchste Rate an non-adherence. Diese korreliert mit dem Schweregrad und der Lebensqualität. Jüngere Frauen mit niedriger Lebensqualität haben ebenfalls eine niedrigere Adherence [134]. Adherence der Akne-Patienten kann durch einen einfachen Tool [135] evaluiert werden. Zur Verbesserung der Adherence hat sich in einer Studie [136] folgendes Vorgehen bewährt:

Subjektives Krankheitskonzept berücksichtigen

(„Was glauben Sie, wodurch wird Ihre Erkrankung verschlimmert?“)

Subjektives Therapiekonzept berücksichtigen

(„Welche Therapien kennen Sie schon? Gibt es Medikamente, die Sie auf keinen Fall anwenden möchten? Warum?“)

Subjektive Vorstellungen von Heilung besprechen

(„Was denken Sie, in welcher Zeit Ihre Erkrankung durch die Therapie abheilen / sich verbessern müsste?“) Das AKNE-Konzept zur Verbesserung der Adherence kann ebenfalls eingesetzt werden:

- Antworten auf Fragen nach den Ursachen der Akne, Interesse an Person verdeutlichen und Kommunikation anbieten
- Kontrolliere bzw. Überprüfe die sozialen Einschränkungen, emotionale Veränderungen, Selbstwertgefühl und Arbeitsfähigkeit sowie Hobbies
- Negative Krankheitskonzepte ansprechen und Einschränkung der Lebensqualität klären – partizipative Entscheidungsfindung anbieten!
- Erwartungen an die Bedeutung der Aknetherapie ansprechen und realistische Perspektive bieten! Klares Stufenkonzept darstellen und vermitteln. Additive Möglichkeiten wie Psychotherapie ansprechen.
- Hoffnung auf mögliche Verbesserung der akuten Erkrankung bestärken um die Compliance in der Therapie und die Bindung zum Arzt zu verbessern.
- Eine Evidenz für eine Effektivität von Psychotherapie bei Akne liegt derzeit nicht vor.

7 Topische Therapie

7.1 Topische antimikrobielle Therapie

7.1.1 Topische Antibiotika

Joachim Fluhr, Klaus Degitz, Falk Ochsendorf

Eine topische Monotherapie mit Antibiotika wird nicht empfohlen.
Eine topische Therapie mit Antibiotika wird nur empfohlen:

- Bei leichter bis mittelschwerer umschriebener Akne zusammen mit bzw. in fixen oder sequentiellen Kombinationen mit topischen Retinoiden, Benzoylperoxid oder Azelainsäure bzw. bei mittelschweren Formen bei Frauen zusätzlich in Kombination mit systemischen hormonellen Antiandrogenen.

7.1.1.1 Wirkmechanismus

Topische Antibiotika wirken durch eine Verminderung pro-inflammatorischer Mechanismen sowie eine Verminderung der Kolonisation der Talgdrüsenfollikel mit *P. acnes*.

Erythromycin ist ein typischer Vertreter der Makrolidgruppe. Es wirkt bakteriostatisch über eine Hemmung der ribosomalen bakteriellen Proteinsynthese. Es führt zu einer Elimination sensibler Bakterien, insbesondere von Propionibakterien. Erythromycin penetriert gut in den Komedo. Es besteht eine milde anti-inflammatorische Wirkung.

Clindamycin führt zu einer Elimination sensibler Bakterien, darunter *P. acnes*. Clindamycin entfaltet seine bakteriostatische bis bakterizide Wirkung über eine Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese. Clindamycin ist sehr gut gewebeängig und penetriert in den Komedo. Weiterhin wirkt es anti-inflammatorisch und hat eine leichte anti-komedogene Wirksamkeit.

Nadifloxacin ist ein chemisch synthetisiertes Antibiotikum, das ausschließlich zur topischen Anwendung entwickelt wurde. Wie bei anderen Quinolonen auch, beruht die antimikrobielle Aktivität auf der Blockade der Bildung von superspiralierter Bakterien-DNA durch die Inhibition der bakteriellen Topoisomerase II (DNA Gyrase) and Topoisomerase IV. Der Wirkstoff zeigt Aktivität gegen ein breites Spektrum gram-positiver und gram-negativer Bakterien, einschließlich Anaerobiern. Die anti-inflammatorische Wirkung bei Akne kann auf die Hemmung der T-Zell Aktivierung zurückgeführt werden [116, 137-140].

Die Wirkung von Tetracyclin erfolgt vorwiegend über allgemeine anti-inflammatorische Eigenschaften aber auch über die Elimination sensibler Bakterien, darunter auch *P. acnes*. Die bakteriostatische Wirkung von Tetracyclin erfolgt über eine Hemmung der ribosomalen bakteriellen Proteinsynthese. Es liegt eine gute Penetration in den Komedo vor.

7.1.1.2 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Erythromycin: Bei bekannten Lebererkrankungen ist bei großflächiger Anwendung Vorsicht geboten.

Clindamycin: Schwangerschaft und Stillzeit.

Nadifloxacin: In Schwangerschaft und Stillzeit sollte wegen fehlender Daten keine Anwendung erfolgen. Nadifloxacin tritt in die Muttermilch über. Bei Patienten unter 14 Jahren liegen nicht genügend Daten vor. Daher sollte es in dieser Altersgruppe nicht eingesetzt werden.

Tetracycline: Schwangerschaft, Stillzeit, Lebensalter unter 8 Jahren (wegen möglicher Verfärbung der Zähne), schwere Leberfunktionsstörungen, Niereninsuffizienz.

7.1.1.3 Wirksamkeitsdaten

Vergleichende Studien liegen derzeit nur in sehr eingeschränktem Umfang vor.

In der Literatur finden sich für Erythromycin randomisierte Doppelblindstudien, die eine Besserung der Akne zeigen [141-143]. Zwei randomisierte Doppelblindstudien zeigen die gleiche Wirksamkeit wie Clindamycin.

In der Literatur finden sich für Clindamycin randomisierte Doppelblindstudien, die eine Besserung der Akne zeigen [116, 137-140, 144, 145]. Zwei randomisierte Doppelblindstudien zeigen die gleiche Wirksamkeit wie Erythromycin. In je einer randomisierten Doppelblindstudie war Clindamycin gleich wirksam wie orales Tetracyclin beziehungsweise 4% Nicotinamid. In einer randomisierten, doppelblinden, Multizenterstudie wurde Clindamycin plus Zink mit Clindamycin verglichen. Die Substanzen waren gleich wirksam. Weiterhin konnte für eine Clindamycin-Gel Formulierung gegenüber einer Lotion eine vergleichbare Wirksamkeit belegt werden [116, 137-140].

Eine doppelblinde, Vehikel-kontrollierte Studie zeigte, dass Nadifloxacin-Creme der Grundlage allein überlegen ist [146]. Außerdem scheint die minimale inhibitorische Konzentration des topisch angewandten Nadifloxacin gegen *P. acnes* niedriger als die von Tetracyclin oder Minocyclin zu sein. In einer doppel-blinden, multizentrischen Studie wurde Nadifloxacin mit Erythromycin verglichen [147]. Beide Behandlungen waren vergleichbar signifikant effektiv gegenüber inflammatorischen und nicht-inflammatorischen Effloreszenzen.

Für Tetracyclin findet sich in der Literatur eine randomisierte Doppelblindstudie, die eine Besserung der Akne zeigt. In zwei Studien, die nicht sicher randomisiert waren, war die Wirkung von topischem Tetracyclin ebenfalls besser als Plazebo [148-150]. Zwei randomisierte Doppelblindstudien zeigen die gleiche Wirksamkeit wie Clindamycin [150, 151].

7.1.1.4 Kombinationstherapien

In einer 12-wöchigen Untersucher-verblindeten Studie zeigte BPO 5% plus Clindamycin einen früheren Wirkungseintritt als eine Monotherapie mit Adapalen bei besserer Effektivität gemessen an der Reduktion der inflammatorischen Läsionen sowie der Anzahl aller Läsionen [152]. In einer weiteren, einfach-verblindeten, randomisierten Studie wurde BPO plus Clindamycin mit BPO plus Erythromycin verglichen [146]. Unter der Kombinationsbehandlung aus BPO und Clindamycin zeigte sich ein früherer Wirkungseintritt. Die Kombination von BPO 5% plus Clindamycin zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit zu Adapalen 0,1% plus BPO 2,5% in einer 12-wöchigen Untersucher-verblindeten, randomisierten Studie [153]. Darüber hinaus war die BPO-/Clindamycin-Kombination besser verträglich als die Kombination von Adapalene und BPO.

Für die Beschreibung der Wirksamkeit topischer Retinoide in Kombination mit BPO siehe Kapitel 6.2.

7.1.1.5 Dosierungsschema und Therapiedauer

- Anwendungshäufigkeit 1-2x / d (für Tetracyclin 1-3x / d).
- Therapiedauer > 2 Wochen und < 6 Wochen.

Die Behandlung sollte so lange dauern, bis das pustulöse Stadium sicher aufgehört hat. Eine längere Behandlung ist auch im Hinblick auf die Resistenzbildung von *P. acnes* nicht sinnvoll.

7.1.1.6 Anwendungshinweise

Manche Grundlagen, insbesondere alkoholhaltige Gele, können zu einer Hautirritation und trockener Haut führen. Bei der Anwendung von Nadifloxacin und Tetracyclinen sollte eine übermäßige natürliche und künstliche UV-Exposition (Solarien, UV-Therapie) vermieden werden.

7.1.1.7 Sicherheit und Verträglichkeit

Eine ausgeprägte Resistenzbildung der Hautflora mit Überwucherung durch gramnegative Bakterien wurde beschrieben. Dies kann zur Ausbildung einer gramnegativen Follikulitis führen. Die Zunahme der antibiotikaresistenten Propionibakterien (insbesondere gegenüber Erythromycin) stellt ein immer größer werdendes Problem dar [116, 137-140]. Auch die Resistenzinduktion durch eine Aknetherapie mit Substanzklassen, die bei schwersten Infektionen Anwendung finden (z.B. Clindamycin als gut gewebeängiges Antibiotikum) sollte zur einer kritischen Beurteilung deren Einsatzes bei der Behandlung von Akne führen. Bakterielle Resistenzen können auch bei der Langzeitanwendung einer Kombinationstherapie mit topischen Antibiotika und BPO auftreten.

7.1.2 Benzoylperoxid (BPO)

Joachim Fluhr, Claudia Borelli

Eine topische Therapie mit Benzoylperoxid (BPO) wird empfohlen:

- Bei leichter Acne papulopustulosa als Basistherapeutikum
- Bei mittelschweren und schweren Akneformen mit bzw. in fixen oder sequentiellen topischen Kombinationen mit Retinoiden, Antibiotika, Azelainsäure und / oder systemischen Antibiotika und / oder bei Frauen mit systemischen hormonellen Antiandrogenen

7.1.2.1 Wirkmechanismus

BPO wirkt über oxidative Abbauvorgänge und die Entwicklung von freien Radikalen. Es führt so zu einer Verminderung von Propionibakterien. Dieser Mechanismus erlaubt eine Vermeidung der Resistenzinduktion vor allem bei *Propionibacterium (P.) acnes*, die unter

einer länger dauernden antibiotischen Aknetherapie beobachtet wird. Micromolare BPO-Konzentrationen inhibieren die Freisetzung von reaktiven Sauerstoff-Spezies aus humanen Neutrophilen – einem wichtigen Schritt bei der entzündlichen Reaktion der Akne. Eine merkliche Wirkstoff-induzierte Zytotoxizität wurde in Neutrophilen gefunden [154]. Im zellfreien Versuch zeigte BPO eine geringe Inhibition von Proteinkinase C und keine Inhibition von Calmodulin (bekannte Regulatoren der Freisetzung von reaktiven Sauerstoff-Spezies). Deshalb wird angenommen, dass die klinische anti-inflammatorische Aktivität von BPO wahrscheinlich nicht durch Proteinkinase C oder Calmodulin vermittelt wird. Während der BPO-Behandlung von Akne [155] kommt es zu einer Verarmung an α -Tocopherol in der Epidermis. Diese Verarmung an Vitamin E und die daraus folgende Oxidation von Lipiden und Proteinen kann als Erklärung für die häufig auftretenden Nebenwirkungen, wie trockene und schuppige Haut, herangezogen werden. Ein milder komedolytischer Effekt im Akroinfundibulum ist für BPO belegt.

7.1.2.2 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Die wichtigste Gegenanzeige ist eine Sensibilisierung gegen BPO. Diese ist bei Aknepatienten allerdings sehr selten. Weiterhin muss bei einer zu starken irritativen Wirkung von BPO u.U. die Konzentration und / oder die Anwendungsfrequenz vermindert oder eine Therapiepause eingelegt werden.

7.1.2.3 Wirksamkeitsdaten

Auch wenn nur sehr wenige randomisierte Doppelblindstudien existieren, wird Benzoylperoxid (BPO) als „Standard“ bei Aknestudien angesehen. Es finden sich Studien, in denen BPO mit Clindamycin, Erythromycin, Azelainsäure, aber auch mit Vehikel verglichen wurde. BPO 20% wurde auch direkt mit Placebo verglichen [156, 157]. In einer randomisierten, kontrollierten Kohortenstudie an Patienten mit einer milden bis mittelschweren Akne wurden fünf verschiedene Therapien (topisch und systemisch) verglichen. Dabei fand sich für topisches BPO und BPO plus Erythromycin (Kombination) eine Wirksamkeit, die mit der von oralem Oxytetracyclin und Minocyclin vergleichbar war, aber nicht durch Antibiotika-resistente Propionibakterien beeinflusst wird [158]. Bezüglich der Dosis-Wirkungsbeziehung liegen keine gesicherten Daten vor.

7.1.2.4 Dosierungsschema und Therapiedauer

- Anwendungshäufigkeit 1-3x / d (je nach Konzentration, Körperregion und Grundlagenformulierung).
- Therapiedauer 8 Wochen bei milden Akneformen oftmals ausreichend, kann als Erhaltungstherapie dauerhaft angewendet werden.
- Die gesamte erkrankte Haut sollte mit einer dünnen Schicht des BPO-Produktes behandelt werden.

7.1.2.5 Anwendungshinweise

Da BPO aufgrund seiner starken Oxidationsfähigkeit ein potentes Bleichmittel ist, muss der Patient darauf hingewiesen werden, dass bei einer Aknetherapie mit BPO farbige oder dunkle Kleidung, dunkle Haare und Bettwäsche gebleicht werden können. Hohe BPO Konzentrationen weisen einen deutlichen irritativen Effekt auf, besonders wenn es sich um

Gele mit einem relativ hohen Alkoholgehalt handelt. Bei hohen Konzentrationen handelt es sich um eine obligate Nebenwirkung, die weitgehend durch die Wahl einer relativ niedrigeren BPO Konzentration (2,5 – 5%) verhindert werden kann.

Bei besonders kalten äußeren Witterungsbedingungen kann sich der irritative Effekt verstärken und insofern sollten eine niedrigere Anwendungsfrequenz sowie eine abendliche Anwendung empfohlen werden.

7.1.2.6 Sicherheit und Verträglichkeit

Rötung, Schuppung und Brennen der behandelten Haut sind die dosisabhängigen Nebenwirkungen unter der Therapie. Die häufigste Nebenwirkung von BPO ist die Hautirritation, die stark konzentrations- und grundlagenabhängig ist. Bei Gebrauch von 2,5% BPO Gel werden Rötung, Schuppung und Brennen seltener auftreten als mit 10% BPO Präparaten, aber ähnlich den Nebenwirkungen des 5% Gels sein [159, 160].

In seltenen Fällen sensibilisieren sich Akne-Patienten gegen BPO und es kommt zu einem allergischen Kontaktekzem. Die Inzidenz wird mit etwa 1:500 angenommen [161]. Seit dem BPO nur noch selten bei der antibakteriellen Behandlung des Ulcus cruris eingesetzt wird, sind diese Zahlen jedoch deutlich rückläufig. Eine Phototoxizität gegenüber UVB trat bei 8 von 24 getesteten Freiwilligen auf [162]. Die Patienten sollten bei intensiver Sonnenexposition auf eine mögliche Phototoxizität hingewiesen werden.

7.1.2.7 Sonstiges: Kombinationstherapie

Für die Beschreibung der Wirksamkeit topischer Antibiotika in Kombination mit BPO siehe Kapitel 6.1.1 topische Antibiotika, für topische Retinoide in Kombination mit BPO siehe Kapitel 6.2.1.

Die Wirksamkeit der Kombination von Benzoylperoxid sowie Miconazol wurde in den 80er Jahren in mehreren wissenschaftlichen Untersuchungen belegt und es wurde ein zusätzlicher Effekt gegenüber einer BPO-Monotherapie gefunden [163, 164]. Als Mechanismus wurde eine deutlich erhöhte bakteriostatische Aktivität auf *P. acnes* durch das Miconazol angenommen. Es ist jedoch eher anzunehmen, dass durch Miconazol einer zusätzlichen Besiedlung mit *M. furfur* begegnet wurde und es dadurch zu einer Rückbildung der Entzündungsreaktion kam. In der heutigen Aknetherapie ist diese Wirkstoffkombination im Pathogeneseverständnis und durch die Entwicklung anderer, effizienterer Präparate unbedeutend.

7.2 Topische Retinoide

Harald Gollnick, Roland Hartwig

7.2.1 Adapalen, Isotretinoin, Tretinoin

Eine topische Therapie mit Retinoiden wird empfohlen:

- Bei Acne comedonica und leichter Acne papulopustulosa als Basistherapeutikum (Adapalen > Isotretinoin, Tretinoin).
- Bei mittelschweren und schweren Akneformen mit bzw. in fixen oder sequentiellen, topischen Kombinationen mit BPO, Antibiotika, Azelainsäure und / oder systemischen Antibiotika und / oder bei Frauen mit systemischen hormonellen Antiandrogenen.

7.2.1.1 Wirkmechanismen

Topische Retinoide werden im Wesentlichen durch drei Substanzklassen repräsentiert: Tretinoin, Isotretinoin und Adapalen. Topische Retinoide wirken folgendermaßen:

- komedolytisch und antikomedogen
- anti-inflammatorisch (Adapalen > Tretinoin > Isotretinoin)
- Retinalaldehyd hat nur eine geringe antikomedogene und geringe antimikrobielle Wirkung auf *Staphylococcus aureus* bzw. *P. acnes*. Keines der topischen Retinoide beeinflusst die Talgdrüsenaktivität.

7.2.1.2 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Die wesentliche Gegenanzeige bzw. Anwendungsbeschränkung ist der Einsatz in der Schwangerschaft und Stillzeit, da durch Resorption bei großflächiger kontinuierlicher Anwendung Spiegel erreicht werden könnten, die teratogen sein könnten. Tretinoin und Isotretinoin sollen nicht bei möglicher Sonnenexposition angewandt werden. Im Weiteren ist die Anwendung unmittelbar periorbital, perinasal und perioral mit unerwünschter Irritation verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von systemischen Isotretinoin mit topischen Retinoiden steigert gegenseitig die kutane Toxizität.

7.2.1.3 Wirksamkeitsdaten

7.2.1.3.1 Tretinoin

Tretinoin wurde zunächst zu Beginn der 60-iger Jahre von Stüttgen und von Beer angewandt [165, 166]. Die Effektivität wurde zunächst als Monotherapie in einer Studie mit 257 Patienten mit milder bis mäßiger Komedonen-Akne nachgewiesen [167]. Die Wirkung bei inflammatorischer Akne wurde von Christiansen et al. [168] gezeigt. In einer kürzlich publizierten Bioäquivalenzstudie mit zwei unterschiedlichen Präparationen von Tretinoin (Tretin-XTM und Retin-ATM) in unterschiedlichen Formulierungen und unterschiedlichen Konzentrationen bei milder bis schwerer inflammatorischer Akne im Vergleich zu Plazebo konnte die Effektivität bestätigt werden (n = 1642) [169]. Weiterhin ist Tretinoin effektiv gegen Mikrokomedonen mit signifikanter Reduktion um 50% innerhalb sechs Wochen und

80% nach zwölf Wochen 0,1% Tretinoin-Creme (n = 15) [170]. Tretinoin (Mikrosphärenformulierung) 0,4% war gegen Vehikel in einer doppelblinden randomisierten Vehikel-kontrollierten Parallelgruppenstudie untersucht worden und zeigt gleiche Toxizität verglichen mit 0,1% (n = 178 / n = 156) [171]. Tretinoin 0,025% Gel in einer Polyolpräpolymer-2 Formulierung zeigt vergleichbare Wirkung zu konventioneller Gel Formulierung jedoch mit signifikant geringerem Peelingeffekt und weniger Trockenheit (n=215) und gleicher Wirkung gegenüber Tretinoin-Creme 0,025% in Hinsicht auf Wirkung und Sicherheit (n = 271) [172].

Tretinoin-Kombinationstherapie

Eine 1%ige Erythromycin-Base wurde in Kombination mit 0,05%iger Tretinoin-Lösung 1x tgl. angewandt und mit einer Monotherapie verglichen. Die Kombination war der Monotherapie überlegen (n = 80) [173]. Eine kombinierte alkoholische Formulierung von Erythromycin und Tretinoin bei 6500 Patienten zeigte gute Effektivität und Tolerabilität [174]. 0,025% Tretinoin und 4% Erythromycin wurden in einer offenen Multicenterstudie bei 1337 Patienten untersucht [175]. In einer Vergleichsstudie über zwei Wochen zeigte die Kombination von 3%igem Erythromycin mit 5%igem Benzoylperoxid eine stärkere Reduktion der Akne und war besser in der Tolerabilität als die Kombination aus 0,025%igem Tretinoin mit 4%igem Erythromycin (n = 112) [176]. Tretinoin 0,05% in Kombination mit Benzoylperoxid wurde als gut wirksam befunden (n = 150) [177].

Clindamycinphosphat 0,1% mit Tretinoin 0,025%-Gel wurde gut toleriert und war signifikant besser als Clindamycin 1% allein (n=109) oder besser als Tretinoin allein (n = 145) [178, 179]. Die bessere Wirkung einer Kombination aus Clindamycinphosphat 1,2% und Tretinoin 0,05%-Gel gegenüber den beiden Einzelsubstanzen konnte in einer weiteren Studie mit insgesamt 4500 Patienten gezeigt werden [180]. Die Kombination von Clindamycin und Benzoylperoxid gegenüber Tretinoin zeigt eine bessere Toleranz und verbesserte Wirksamkeit (n =132) [181].

7.2.1.3.2 Isotretinoin

Isotretinoin als 13-cis-Isomer von Tretinoin ist in topischen Formulierungen von 0,05%-Gel oder 0,05%-Creme oder 0,1%-Creme vorhanden. Topisches Isotretinoin war wirksam gegenüber Vehikel bei 268 Patienten mit milder bis mäßiger Akne (n = 268) [182]. In vergleichenden Studien war Isotretinoin-Gel 0,05% gleich wirksam wie Tretinoin-Creme 0,05% (n = 30) [183]. Die gleiche Formulierung war vergleichbar zu Adapalen-Gel 0,1% (n = 80) [184]. Isotretinoin 0,05% war weniger wirksam auf inflammatorische Effloreszenzen als Benzoylperoxid 5% in einer Vehikel kontrollierten Studie (n = 77) [185]. Eine fixe Kombination von Isotretinoin 0,05% und Erythromycin 2% war signifikant besser als Placebo und wirkte bei inflammatorischen Effloreszenzen nach vier Wochen besser als Isotretinoin allein [186]. Isotretinoin 0,1% kombiniert mit Erythromycin 4% in einem Gel einmal täglich war vergleichbar zu Benzoylperoxid 5% / Erythromycin 2% in Kombination zweimal täglich bei milder bis moderater Akne (n = 188) [187].

7.2.1.3.3 Adapalen

Adapalen ist verfügbar als 0,1%-Gel, Creme oder Lösung oder zukünftig als 0,3%-Gel. Eine Metaanalyse von fünf kontrollierten Studien [188] zeigte bei mehr als 900 Patienten gleich gute Wirksamkeit von Adapalen 0,1% und Tretinoin 0,025% bei etwas rascherem Wirkungseintritt von Adapalen (n = 900). Adapalen 0,1%-Gel ist gleich wirksam wie Tretinoin-Mikrosphäengel 0,1% (n = 168) [189]. Bei einem Halbseitenvergleich mit 25

Patienten zeigte Tretinoin 0,05% jedoch größere Wirksamkeit als Adapalen-Gel 0,1%, jedoch bei stärkerer lokaler Nebenwirkung (n = 25) [190]. In einer Studie mit 409 Patienten war Adapalen-Gel 0,1% gleich wirksam wie Tretinoin 0,05% [191]. Adapalen-Gel 0,3% im Vergleich zu Vehikel und im Vergleich zu 0,1% Adapalen-Gel war in einer Untersucher-blinde Studie besser als die Vergleichspartner (n = 214) [192].

Adapalen-Kombinationstherapie

Zwei multizentrische, randomisierte Untersucher-blinde Studien untersuchten die Wirksamkeit und Tolerabilität von Adapalen 0,1% mit Clindamycin 1%-Phosphatlotion (n=249) [193] gegenüber Clindamycin 1% (n=300) [194] über jeweils zwölf Wochen bei milder bis mäßiger Akne. In beiden Studien war die Kombination der Monotherapie überlegen.

Eine multizentrische, randomisierte, doppelverblindete, zwölf Wochen-Parallelgruppen-kontrollierte Studie an 517 Patienten mit milder bis mittelschwerer Akne zeigte bei der Kombination von Adapalen 0,1% mit Benzoylperoxid 2,5% eine bessere Wirkung als die jeweiligen Monotherapiepräparate bei gleicher Toleranz (n=517) [195].

Eine weitere Studie zeigte in einer Kombination von Adapalen 0,1% plus Benzoylperoxid 2,5% im Vergleich zu Benzoylperoxid 5% und Clindamycin 1% in Kombination bei 109 Patienten ähnliche Wirksamkeit [196].

In einer weiteren Studie an 1670 Patienten [197] wurde Adapalen 0,1% plus Benzoylperoxid 2,5% gegen BPO 5% und Adapalen 0,1% sowie Vehikel über 12 Wochen untersucht und zeigte wiederum eine Überlegenheit gegenüber den Einzelsubstanzen und Vehikel. Zur Überprüfung, ob ein synergistischer Effekt in der Kombination Adapalen plus BPO vorliegt, wurden die Summen der Wirkungen der Einzelkomponenten gegenüber der Kombination geprüft. Hierbei zeigte sich, dass in Kombination ab der ersten Woche bis zu Woche zwölf eine signifikant bessere Wirksamkeit bezogen auf die Reduktion aller Effloreszenzen erreicht wurde als durch eine Monotherapie oder durch das Vehikel allein. Der synergistische Effekt der Kombination zur Reduktion aller Effloreszenzen war bis zur 8. Woche statistisch signifikant [198].

0,1% Adapalen in Kombination mit oralen Antibiotika wurde in zwei multizentrischen, randomisierten Untersucher-blinde Studien mit 242 Patienten bei mittelschwerer bis schwerer Akne verglichen. Dabei war die Kombination besser wirksam (n=242), einmal mit Lymecyclin 300 mg / d und einmal mit Doxycyclin 100 mg / d (n=467) [199, 200].

7.2.1.4 Tolerabilität

Tretinoin 0,025%-Gel zeigt eine schlechtere lokale Tolerabilität im Vergleich zu Adapalen 0,1% (n=900 / n=591); [188, 201]. Bei intraindividuellen Studien, die die mittlere kumulative Irritation bestimmten, war Adapalen 0,1%-Gel oder -Creme signifikant besser als Tretinoin 0,025%, 0,05% Creme oder 0,01% Gel oder Tretinoin-Mikrosphärenformulierung 0,1%- oder 0,04%-Gel (n=31 / 55) [201-204]. Die durch eine topische Retinoidtherapie induzierte Hautirritation kann bei gleichzeitiger Anwendung einer wirkstofffreien Creme signifikant vermindert werden (n=30) [205].

Nicht nur aufgrund der antikomedogenen und komedolytischen Wirkungen von Adapalen, sondern auch aufgrund seiner gesicherten anti-entzündlichen Wirksamkeit z.B. auf Parameter der Arachidonsäurekaskade und auch aufgrund seiner guten Verträglichkeit als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie (sequenzielle Anwendung oder fixes Kombinationspräparat)

ist die Anwendung von Adapalene den klassischen Retinoiden Tretinoin und Isotretinoin vorzuziehen.

7.2.1.5 Dosierungsschema und Therapiedauer

- Anwendungshäufigkeit 1-2x / d
- Therapiedauer 8-12 Wochen bzw. Adapalene mit BPO kombiniert 12 Monate

Für topische Retinoide wird eine externe Anwendung von ein- bis zweimal pro Tag empfohlen. Topische Retinoide liegen z.Zt. in Gel, Creme oder Lotion sowie in Lösung vor.

7.2.1.6 Anwendungshinweise

Tretinoin und Isotretinoin sollten nicht bei gleichzeitiger UV-Exposition angewandt werden, bei Adapalene ist dies möglich. Bei Anwendung von Retinoiden in Kombination mit systemischem Tetracyclin bzw. Doxycyclin sollte ebenfalls eine UV-gesteigerte Irritation beachtet werden.

7.2.1.7 Sicherheit und Verträglichkeit

Die perkutane Absorption von topischen Tretinoin 0,05% beträgt zwischen 1 – 2% [206]. In zwei retrospektiven Kohortenstudien mit einmal n=645 und n=495 schwangeren Frauen wurde ein gesteigertes Risiko für geringe Malformationen im Sinne der Retinsäureembryopathie im ersten Trimester ausgeschlossen [207, 208]. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass selbst bei mehrfacher Anwendung in Dosen 12-mal höher als die normale tägliche Dosis, die systemische Absorption von topischem Isotretinoin 0,05%-Gel vernachlässigbar klein ist [209]. Adapalene als Derivat der Naphthoinsäure hat nur eine geringe Resorption und konnte im Plasma nach topischer Anwendung von 0,1%-Gel oder -Creme nicht nachgewiesen werden. Experimentelle Studien an der Ratte und dem Kaninchen zeigen nach hochdosierter oraler Applikation teratogene Effekte, die jedoch auf schwangere Frauen nicht unbedingt übertragen sind. Es gibt einen Einzelfall, bei dem nach Adapalene-Gel im ersten Trimester ein Abort auftrat [210]. Siehe auch Kapitel Schwangerschaft und Stillzeit.

7.3 Azelainsäure

Harald Gollnick, Roland Hartwig

Eine topische Therapie mit Azelainsäure kann empfohlen werden:

- Bei Acne comedonica und leichter Acne papulopustulosa.

Eine topische Therapie mit Azelainsäure wird empfohlen:

- Bei mittelschweren und schweren Akneformen mit bzw. in sequentiellen, topischen Kombinationen mit BPO, Antibiotika, Retinoiden und / oder systemischen Antibiotika und / oder bei Frauen mit systemischen hormonellen Antiandrogenen.

7.3.1 Wirkmechanismus

Die Azelainsäure entfaltet ihre Wirkung auf drei pathogenetische Mechanismen der Akne. Sie wirkt:

- komedolytisch und antikomedogen
- antimikrobiell
- anti-inflammatorisch

Azelainsäure beeinflusst der Hyperseborrhoe nicht.

7.3.2 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Wesentliche Gegenanzeigen bzw. Anwendungsbeschränkungen liegen bei dem seit 20 Jahren eingesetzten topischen Medikament nicht vor.

7.3.3 Wirksamkeitsdaten

In einer Pilotstudie der Arbeitsgruppe um Nazarro-Porro [211] sowie in einer unkontrollierten Studie von Zina und Colonna [212] konnte die Wirksamkeit von topisch angewandter Azelainsäure schon vor mehr als 20 Jahren gezeigt werden. Weitere klinische Studien [213, 214] und Übersichtsarbeiten [215, 216] dokumentieren die klinische Wirksamkeit der Substanz und zeigen eine gleiche Wirksamkeit zu topischem Clindamycin 1% [217] und zum BPO 5% [213, 218] bei leichter bis mittelschwerer Akne.

7.3.4 Dosierungsschema und Therapiedauer

- Anwendungshäufigkeit 2x / d
- Therapiedauer > 12 Wochen

7.3.5 Anwendungshinweise

Da bei der Substanz keine Absorption im Wellenlängenbereich von 290 bis 700 nm erfolgt, kann Azelainsäure auch in der sonnenreichen Jahreszeit und in sonnenreichen Urlaubsländern angewandt werden. Azelainsäure hat weder eine photoprotektive Wirkung noch führt sie zu einer Bleichung der Haut [219]. Eine allergische Kontaktdermatitis gegen Azelainsäure wurde bisher nicht beobachtet [220].

7.3.6 Sicherheit und Verträglichkeit

Die fehlende mutagene und teratogene Wirkung von Azelainsäure legt kein besonderes Anwendungsrisiko während der Schwangerschaft nahe. Da Azelainsäure bei topischer Applikation nur in einem äußerst geringen Umfang (< 200 mg / d) in die Muttermilch übergeht, ist für den Säugling keine Gefahr zu erwarten.

Lokale Irritationsphänomene (Rötung, Brennen insb. innerhalb der ersten 30 min nach Applikation, Schuppung, Juckreiz) sind beschrieben. Bei der Mehrheit der Patienten kommt

es innerhalb von 4 Wochen zur Adaptation der Haut mit Rückgang der Irritationssymptome [221].

7.4 Sonstige topische Therapie

Thomas Dirschka, Christiane Bayerl

7.4.1 Sonstige topische antimikrobielle Therapie

7.4.1.1 Phenol, Resorcin

- Phenol und Resorcin dürfen zur Behandlung der Akne nicht angewendet werden.

Resorcin besitzt ein hohes toxisches Potential; es ist mittlerweile negativ monographiert und sollte in Zubereitungen zur Behandlung der Akne nicht mehr eingesetzt werden.

Phenol zeigt eine ausgeprägte Toxizität (Nephro-, Hepato- und Kardiotoxizität) und darf vom Apotheker nicht mehr abgegeben werden.

7.4.1.2 Chlorhexidin, Hexachlorphenon, Polividon Jod, Schwefel, Triclosan, Zinkacetat

- Chlorhexidin, Hexachlorphenon, Polividon Jod, Schwefel, Triclosan sowie Zinkacetat werden zur Therapie der Akne nicht empfohlen.

Chlorhexidin wird vor allem in der Zahnmedizin als antiseptische Mundspüllösung verwendet. Es findet aber auch als Desinfektionsmittel, z.B. auf Pflastern und in antiseptischen Salben Anwendung. Stoughton und Leyden dokumentierten die Wirksamkeit einer 4%igen chlorhexidinhaltigen topischen Aknelösung anhand der statistisch signifikanten Reduktion von Papeln und Pusteln. Insgesamt kann aber auf Grund der insgesamt unzureichenden Datenlage die topische Anwendung chlorhexidinhaltiger Arzneimittel bei Akne nicht empfohlen werden.

Hexachlorphenon wird als Desinfektionsmittel eingesetzt und ist in höheren Konzentrationen haut- und schleimhautreizend, neurotoxisch und embryotoxisch. Bei der Aknebehandlung wird es in Wasch- und Reinigungslösungen eingesetzt. In früheren Studien konnte eine gering komedogene Wirkung von Hexachlorophen nachgewiesen werden. Moderne Studien, die eine Wirksamkeit bei Akne belegen, fehlen.

Povidon-Jod (PVP) ist ein wasserlöslicher Komplex von Jod mit Polyvinylpyrrolidon. Es wird als Desinfektionsmittel und Antiseptikum benutzt. Auf Grund fehlender Studien zur Wirksamkeit bei Akne und der bekannten aknefördernden Wirkung von Halogenen kann es zur Therapie der Akne nicht empfohlen werden.

Es gibt keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit von schwefelhaltigen Präparaten bei der Behandlung von Akne. Es besteht ein ungünstiges Nutzen – Risiko – Profil.

Triclosan ist eine Substanz mit antiseptischem Wirkprofil, die ferner anti-inflammatorische und analgetische Eigenschaften aufweist. Es findet sich in Kosmetikartikeln (z.B.

Zahncremes, Deos und Seifen) sowie in Haushaltsreinigern und Waschmitteln. Ferner wird Triclosan als Antiseptikum in Seifen eingesetzt. Durch Triclosan kann die Resistenzbildung von Bakterien gefördert werden, die durch Kreuzresistenz auch auf Doxycyclin und Ciprofloxacin übergreifen kann. Es gibt keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit von Triclosan bei der Behandlung von Akne.

Zinkacetat zeigte in einzelnen klinischen Studien eine Wirksamkeit gegen Propionibakterien. Es wird in verschiedenen Fertigarzneimitteln in Kombination mit topischen Antibiotika eingesetzt. Klinische Studien zur Wirksamkeit von Zinkacetat bei Akne fehlen, sodass der Wirkstoff zur topischen Therapie der Akne nicht empfohlen werden kann.

7.4.2 Topische Glukokortikoide

- Glukokortikoide werden zur externen Behandlung der Akne nicht empfohlen.
- Bei drainierenden Sinus sowie Keloiden kann eine läsionale Unterspritzung mit Glukokortikoiden erwogen werden.

Eine wiederholte Anwendung von Glukokortikoiden kann zur Induktion einer Steroidakne oder perioralen Dermatitis führen. Für Glukokortikoide wurde eine Erhöhung der Toll-like Rezeptor 2 Expression in *P. acnes*-stimulierten Keratinozyten beschrieben. Dieser Effekt ist über eine Suppression von p38 MAPK-vermittelt. Diese könnte eine Erklärung dafür sein, dass Glukokortikoide eine wichtige Rolle bei der Exazerbation einer Akne oder der Induktion einer Kortison-Akne oder einer Rosacea-artigen Dermatitis spielt [222]. Weiterhin werden starke wirksame topische Glukokortikoide in Kombinationspräparaten für Depigmentierungsbehandlungen in bei dunkler Hautfarbe eingesetzt, was zum Teil dramatische Glukokortikoidnebenwirkungen, auch systemischer Natur, auslöst [223, 224]. Die einzige Anwendung, für die es gesicherte Daten gibt, ist die Behandlung von leichten bis mittelschweren Akne-Keloiden bei afro-amerikanischen Patienten als Pulsdosistherapie über 8-12 Wochen [225].

8 Systemische Therapie

8.1 Systemische Behandlung mit Antibiotika

Falk Ochsendorf, Klaus Degitz

Eine systemische Therapie mit Antibiotika (Doxycyclin > Minocyclin, Tetracyclin) wird empfohlen:

- Bei mittelschwerer bis schwerer entzündlicher Akne als Basistherapeutikum
- Bei entzündlicher Akne, die nicht ausreichend auf eine topische Therapie anspricht
- Bei entzündlicher Akne, die sich auf größere Flächen und / oder mehrere Areale (insbesondere Rücken) erstreckt

Systemische Antibiotika werden nicht als Monotherapie empfohlen, sondern in Kombinationen mit topischen Retinoiden, Benzoylperoxid, Azelainsäure und / oder bei Frauen mit oralen hormonellen Antiandrogenen.

8.1.1 Wirkmechanismus

Systemische Antibiotika wirken einerseits über eine Verminderung der Kolonisation der Talgdrüsenfollikel mit *P. acnes*, andererseits über eine Verminderung verschiedener pro-inflammatorischer Mechanismen. Deshalb gibt es keine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung.

8.1.2 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Tetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin: Schwangerschaft, Stillzeit, Lebensalter unter 8 Jahren, schwere Leberfunktionsstörungen, Niereninsuffizienz (außer Doxycyclin)

Erythromycin: Herzrhythmusstörungen, Störungen des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, oder beides).

8.1.3 Wirksamkeit

Obwohl zahlreiche Antibiotika in vitro gegen *P. acnes* wirkten, sind sie nicht alle zur Aknebehandlung hilfreich (wie u.a. Penicillin [226, 227]). Geeignete Präparate, die den Ausführungsgang des Talgdrüsenfollikels erreichen, sind Tetracycline, Makrolide, Clindamycin, Cotrimoxazol und Chinolone. In Deutschland sind zur Aknetherapie nur Tetracyclin und Erythromycin zugelassen. Die vorliegenden Studien zur Aknetherapie haben zahlreiche Mängel [226, 228, 229]. Deshalb kann bei der Effektivitätsbeurteilung oraler Antibiotika nur festgestellt werden, dass sie, unabhängig von der Antibiotikaklasse, besser wirken als Placebo. Zwischen den verschiedenen Substanzen lassen sich dabei aber keine Unterschiede bezüglich der klinischen Wirksamkeit feststellen [226, 230-232].

Die Wahl des Antibiotikums muss daher bei gleicher Wirksamkeit nach anderen Kriterien erfolgen, wie Nebenwirkungsprofil, Praktikabilität und Resistenzinduktion.

8.1.4 Dosierungsschema und Therapiedauer

- Dosisempfehlung Doxycyclin 1 x 100mg / d, Minocyclin 1 x 100 mg / d, Tetracyclin-HCL 2 x 500 mg / d, Erythromycin 2 x 500 mg / d.
- Therapiedauer ≥ 1 Monat und ≤ 3 Monate

Eine Antibiotikatherapie über einen Monat hinaus scheint besser zu wirken, Behandlungen länger als 3 Monate verbessern den Therapie-Erfolg kaum noch [233, 234]. Dies wird beispielhaft auch durch folgende Studie belegt: nach einer 3-monatigen systemischen Minocyclin plus topischen Tazaroten-Behandlung wurde diese entweder über 3 weitere Monate so fortgeführt oder nur mit Tazaroten topisch fortgeführt. Nach 6 Monaten zeigten sich keine Unterschiede bezüglich des klinischen Ansprechens zwischen diesen beiden Gruppen [235]. Eine Behandlung über 3 Monate hinaus erhöht das Risiko der Resistenzentwicklung und sollte daher nur in Einzelfällen erfolgen.

Die in den Studien verwendeten Dosierungen reichten von 375 – 1000 mg / d (Tetracyclin-HCL), 50 – 100 mg / d (Minocyclin), 40 – 200 mg / d (Doxycyclin) und 1000 mg / d (Erythromycin). Auch wenn es keine klare Dosis-Wirkungsbeziehung gibt, waren initial höhere Minocyclin-Dosen (100 mg, später 50 mg / d) einer gleichbleibend niedrigen Dosis (50 mg / d) überlegen [236]. Bei Verwendung subantimikrobieller Dosierungen von Doxycyclin (2x20 mg / d) dauerte es 6 Monate, bis die gleiche prozentuale Verbesserung wie unter einer 100 mg / d Dosierung nach 3 Monaten erreicht wurde [232, 237]. Die Datenlage zu subinhibitorischen antibakteriellen Dosen ist derzeit unzureichend, um eine Empfehlung aussprechen zu können. Bei sehr starker Seborrhoe sind gegebenenfalls höhere Dosierungen (bis zur doppelten Dosis) nötig [238]. Außer bei Verwendung subinhibitorischer Konzentrationen (2x20 mg Doxycyclin / d) begünstigen niedrige Dosierungen die Entwicklung bakterieller Resistenzen [137, 239, 240].

8.1.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Patienten, die wegen einer Akne mit Antibiotika behandelt worden waren, erkrankten häufiger an Infekten des oberen Respirationstrakts (18,6%), nicht aber an solchen des Urogenitaltrakts (3,5%) als Kontrollpersonen ohne antibiotische Therapie (9,2 bzw. 3,8%) [241]. Das Infektionsrisiko für Kontaktpersonen wurde durch die Antibiotikagabe nicht erhöht [242]. Die klinische Relevanz sowie die Gründe für diese Assoziation sind unklar, da Infektionen der oberen Luftwege meist durch Viren hervorgerufen werden, solche des Urogenitaltrakts aber durch Bakterien. Dennoch sollten Antibiotika nur bei gegebener Indikation und nur über begrenzte Zeiträume verordnet werden (s.u.).

8.1.5.1 Tetracyclin

Doxycyclin

Doxycyclin verursacht in Abhängigkeit von der Tagesdosis und dem Ausmaß an Sonnenlichtexposition phototoxische Reaktionen. In sonnenreichen Gegenden ist daher ein erhöhter Lichtschutz nötig. Ein Lichtschutz muss im UV-A Bereich wirken.

Tetracyclin-HCL

Tetracyclin-HCL verursacht bei durchschnittlich 4% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen. Bei Tetracyclin-HCL wurde im Gegensatz zu Doxycyclin eine Assoziation zur Lebertoxizität beschrieben [243].

Minocyclin

Minocyclin kann im Gegensatz zu den anderen Tetracyclinen bei Langzeittherapie einen systemischen Lupus erythematodes induzieren [244]. Daneben können zwar selten, im Einzelfall aber schwerwiegende Nebenwirkungen in den ersten Behandlungswochen auftreten (u.a. Autoimmunhepatitis, Thyreoiditis, Polyarteriitis nodosa, Hypersensitivitätsreaktionen [Pneumonie, Eosinophilie, DRESS-Syndrom], Arthritis, Vaskulitis, Hepatitis). Deshalb wird Minocyclin nicht mehr als Antibiotikum der ersten Wahl zur Behandlung der Akne empfohlen [245].

8.1.5.2 Erythromycin

Erythromycin ist kontraindiziert bei Patienten mit verlängertem QT-Intervall, gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, bei relevanter Bradykardie, Herzrhythmus-Störungen, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie).

Bei Erythromycingabe wurden bei 7% der Patienten über Diarrhoe bzw. Koliken, in 2% über Übelkeit und vaginale Candidosen sowie in Einzelfällen über Kopfschmerzen und Schwindel berichtet.

Tabelle 1: Nebenwirkungsprofil der zur Behandlung der Akne eingesetzten Antibiotika (Literatur siehe [231]).

	Tetracycline	Doxycyclin	Minocyclin	Erythromycin
Gastrointestinale Symptome*	+	+	+	+
Vaginale Candidiasis	+	+	+	+
Ösophagitis	(+) ^a	(+) ^a		
Phototoxizität	+	(+) ^b		
Hyperpigmentierung			+	
Medikamenten-induzierter LE			+ ^{c,d}	
Cholestatische Hepatitis, Pankreatitis, pseudomembranöse Colitits				((+))
Exanthem	(+)	(+)	(+)	(+)
Kopfschmerz				((+))

Erläuterungen zu Tabelle 1:

* gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Diarrhoe, Blähungen, Candidose

+ ca. 4% (- 13%)

(+) selten,

((+)) Einzelfälle

a bei Einnahme vor dem Schlafengehen und ohne ausreichende Flüssigkeitszufuhr

b abhängig von Tagesdosis und UV-A Dosis

c 8,8 Fälle / 100 000 Personen-Jahren, plus Autoimmun-Hepatitis oder Hypersensitivitäts-Syndrom, v.a. Frauen, im Mittel nach 19 Monaten; RR 2,64 (95% KI 1,51 – 4,66)

d bei Langzeittherapie ANA und Leberwerte

8.1.6 Arzneimittelinteraktionen

Die verwendeten Antibiotika weisen zahlreiche Arzneimittelinteraktionen auf (Tabelle 2). Die geringsten Arzneimittelinteraktionen weist Doxycyclin auf. Durch Wechselwirkungen mit dem P-450 Metabolismus der Leber besitzt Erythromycin die meisten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (Tabelle 2).

Eine kontrollierte Studie und Auswertungen der Literatur zeigten, dass Antibiotika die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva nicht beeinflussten (Ausnahme Rifampicin) [246, 247]. Tetracycline und Erythromycin vermindern die Wirkung oraler Kontrazeptiva nicht.

Tetracycline dürfen nicht mit Isotretinoin kombiniert werden (erhöhter Hirndruck!). Aufgrund der Halbwertszeit genügt eine 1-tägige Pause zwischen Antibiotikatherapie und Beginn einer Isotretinoinbehandlung.

Tabelle 2: Wechselwirkungen oraler, zur Aknetherapie zugelassener Antibiotika [248].

	Tetracyclin	Doxycyclin	Minocyclin	Erythromycin
Verminderung der Resorption	Antazida, Milch, Eisensalze, Kohle			
Erhöhung der Wirksamkeit von	Oralen Antidiabetika, oralen Antikoagulantien, Cyclosporin A, Digoxin, Methotrexat	Oralen Antidiabetika, oralen Antikoagulantien, Cyclosporin A	Oralen Antidiabetika, oralen Antikoagulantien, Cyclosporin A, Digoxin, Methotrexat	
Vermehrter Abbau (Enzyminduktion) durch	Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, chronischer Alkoholkonsum			
Antagonisierung der Wirkung (Interaktion mit P450 Enzymsystem) von				Lincomycin, Clindamycin, Chloramphenicol, Colistin, Streptomycin, Tetracyclin
Erhöhte Konzentration (Interaktion mit P450 Enzymsystem) von				Theophyllin, Carbamazepin, Clozapin, Phenytoin, Valproinsäure,
Erhöhte Nephrotoxizität				Cyclosporin A
Erhöhte Konzentrationen, Effekte, ggf.				Alfentanil, Felodipin, Bromocriptin,

Toxizität				Chinidin, Disopyramide, Methylprednisolon, Triazolam, Midazolam, Tacrolimus, Zopiclon, Kumarin- Antikoagulantien
Herzrhythmusstörungen				Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Terfenadin,
Erhöhte Erythromycin-konzentration				Protease-Inhibitoren wie Ritonavir
Erhöhte Erythromycin Bioverfügbarkeit				Omeprazol, Digoxin
Verminderte Erythromycin Konzentration				Cimetidin
Erhöhte Vasokonstriktion				Ergotamin

8.1.7 Anwendungshinweise

Laborkontrollen sind während einer Antibiotikatherapie nicht erforderlich.
Je nach Jahreszeit und individueller UV-Exposition ist bei Doxycyclin und Tetracyclinen ein Lichtschutz gegen UVA erforderlich.

8.1.8 Andere zur Aknetherapie verwendete Antibiotika

Es gibt auch Studien, bei denen die anderen unten genannten oralen Antibiotika eingesetzt wurden. Hierzu gelten folgende Überlegungen:

8.1.8.1 Andere Tetracycline

In anderen europäischen Ländern ist Lymecyclin zur Aknetherapie zugelassen. In einer Dosierung von 300 mg / d war die Substanz gleich effektiv wie andere Tetracycline. Das Nebenwirkungsspektrum entspricht demjenigen von Doxycyclin / Tetracyclin; die Substanz ist allerdings nicht phototoxisch.

8.1.8.2 Andere Makrolide

Es wurden auch Roxithromycin (300 mg / d) und Azithromycin (500 mg 4 Tage / Monat oder 1–3 Tage / Woche) eingesetzt. Die Wirksamkeit war nicht besser als bei Erythromycin. Die für Erythromycin gemachten Ausführungen gelten auch hier.

8.1.8.3 Clindamycin

Clindamycin zeigt meist eine Kreuzresistenz zu Erythromycin. Es wird zur Behandlung schwerer systemischer Infektionen benötigt und sollte daher zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung bei Akne nicht systemisch gegeben werden. Zudem sind potentiell schwere Nebenwirkungen möglich [249].

8.1.8.4 Cotrimoxazol und Trimethoprim

Diese Antibiotika wirken bei Akne. Trimethoprim (300 mg / d) wurde als Mittel der „3.Wahl“ für bestimmte Situationen bezeichnet, wie fehlende Wirkung von Tetracyclinen oder Makroliden, Kontraindikation zu Isotretinoin. In einer größeren Patientenserie wurde es bei 29% der Patienten wegen Ineffektivität abgesetzt [250].

8.1.8.5 Chinolone

In einer Untersuchung war Levofloxacin bei Akne wirksam [251]. Orale Chinolone sollten zur Aknetherapie nicht eingesetzt werden, da es hierzu kaum Studien gibt. Zudem besteht das Potential der Resistenzentwicklung gegen eine für systemische Infektionen benötigte Substanz (u.a. die Entwicklung Chinolon-resistenter kommensaler Bakterien [252]. Weiterhin gilt dies in Anbetracht des Preises und des Nebenwirkungsprofils [Effekte auf den Knorpel Heranwachsender, zentralnervöse Nebenwirkungen, Agitation, Kopfschmerz, Halluzination], gastrointestinale Nebenwirkungen, Arthralgien und Photosensitivität [253]).

8.1.9 Kombinationstherapie

Die Kombination von topischem Tretinoin / oralem Tetracyclin [254], Adapalen / Doxycyclin [200] und Adapalen / Lymecyclin [199] verminderte die Bakterienzahl rascher, wirkte schneller und besser als die Monotherapien. Die Kombination von Minocyclin mit Azelainsäure war bei schwerer Akne effektiver [255]. Auch die Kombination von 5% Benzoylperoxid mit Antibiotika war effektiver als die Antibiotika-Monotherapie [256]. Nach 6 Monaten war die Kombination von Tetracyclin mit 2 mg Cyproteronacetat / 50 µg Ethinylestradiol der Antibiotika-Monotherapie überlegen [257].

8.1.10 Unterschiede in der Pharmakokinetik der empfohlenen Antibiotika

Tetracycline der zweiten Generation werden besser resorbiert und müssen nur einmal täglich genommen werden (Tabelle 3).

Obwohl die Tetracycline der ersten Generation (Tetracyclin-HCL, Oxy-Tetracyclin) nicht schlechter wirken als diejenigen der zweiten Generation (Doxycyclin, Minocyclin), müssen diese, genau wie Erythromycin, zweimal täglich eingenommen werden. Ihre Resorption wird durch Nahrungsmittel und Milch beeinträchtigt (am geringsten bei Minocyclin). Dadurch können Compliance und Wirksamkeit beeinträchtigt werden.

Tabelle 3: Pharmakologie der zur Aknetherapie zugelassenen Antibiotika

	Tetracyclin	Doxycyclin	Minocyclin	Erythromycin
Absorption (%)	75	90	90	35
Wechselwirkung mit Nahrung	+	-	-	-
Wechselwirkung mit Milch	+	(+) ¹	-	-
T 1 / 2 (Std.)	7-8	16 – 22	17 - 18	2
Tmax. (Std.)	3-4	2-3	2-3	0,5 - 2
Eiweißbindung (%)	55-70	90	80	70 - 80
Metabolismus / Ausscheidung	Renal	Biliär	Renal	Biliär

Erläuterungen Tabelle 3: 1 = weniger als Erstgenerationstetracycline

8.2 Systemische Behandlung mit Isotretinoin

Christos Zouboulis, Thomas Dirschka

Isotretinoin wird als Basistherapeutikum bei Akne empfohlen:

- Bei schwerer Akne (A. papulopustulosa nodosa oder conglobata), die nicht auf systemische Antibiotikatherapie und topische Therapie anspricht.

In Einzelfällen und bei besonderen klinischen Verläufen kann eine primäre Therapie mit Isotretinoin empfohlen werden.

8.2.1 Wirkmechanismus

Isotretinoin ist nicht nur ein Medikament sondern auch ein natürlich vorkommendes Vitamin A-Derivat [258]. Systemisches Isotretinoin ist die einzige Substanz, die alle pathogenetischen Faktoren der Akne – direkt oder indirekt – beeinflusst [258, 259]. Es vermindert die Komedogenese, reduziert die Größe der Talgdrüse (um bis zu 90%, indem die Proliferation der basalen Sebozyten vermindert wird) und die Sebumproduktion, bewirkt eine Reduktion der Entzündungsreaktion und eine indirekte Verminderung der Bakterienzahl (durch eine Veränderung des follikulären Mikromilieus). Neue Daten sprechen dafür, dass Isotretinoin auch die Rekonstruktion und Normalisierung des dermalen Gewebes durch seine Wirkung auf die Matrixmetalloproteinasen und TIMP beeinflusst [260]. Isotretinoin bindet nicht an Retinoidrezeptoren und gilt daher als Pro-Drug von intrazellulärem Tretinoin [261]. Oral verabreichtes Isotretinoin ist bezüglich der Sebosuppression das wirksamste Medikament und hat die Behandlung schwerer Akneformen revolutioniert. Der antiseborrhoische Effekt scheint dosisabhängig zu sein. Die Stereoisomere von Isotretinoin, Tretinoin und Alitretinoin (9-cis-Retinsäure) sind weniger wirksam [262].

8.2.2 Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Kontraindikationen der systemischen Isotretinoinbehandlung sind Schwangerschaft, Stillzeit, schwere Hepatitis oder renale Funktionsstörung.

Als relative Kontraindikationen gelten Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und schwere Osteoporose.

8.2.3 Wirksamkeit

Der klinische Verlauf unter Isotretinoin zeigt eine schnellere Verbesserung der entzündlichen Akneeffloreszenzen als der Komedonen [262]. Im Allgemeinen kann nach zwei bis vier Wochen mit einer Reduktion der Pusteln um etwa 50% gerechnet werden.

Strauss et al. [263] zeigten in einer doppelblinden Studie an 150 Patienten mit schwerer Acne conglobata bei unterschiedlichen Dosierungen von Isotretinoin (0,1 mg / kg; 0,5 mg / kg; 1,0 mg / kg KG) am Stamm bzw. im Gesicht nach 16 Wochen eine signifikante Abnahme der entzündlichen und nicht entzündlichen Läsionen zwischen 45% und 80%. In einer kleinen patientenverblindeten Vergleichsstudie von Pigatto et al. [264] mit 24 Patienten wurde Isotretinoin (10 Wochen 1 mg / kg KG gefolgt von 0,5 mg / kg KG über 10 weitere Wochen) verglichen mit einer systemischen Therapie mit Minocyclin (10 Wochen 100 mg / d gefolgt von 50 mg / kg KG für 10 weitere Wochen). Hierbei zeigte sich eine signifikant stärkere Abnahme des Durchmessers der Zysten unter Isotretinoin im Vergleich zu Minocyclin nach 4 Wochen ($p=0,02$) sowie nach 20 Wochen ($p=0,01$). Eine Studie mit 40 Patienten zeigte eine signifikant bessere Wirksamkeit von Isotretinoin gegenüber Dapson nach 20 Wochen ($p=0,001$) (40 mg Isotretinoin / d; 100 mg Dapson / d) [265].

8.2.4 Dosierungsschema und Therapiedauer

- Dosisempfehlung Initialdosis:
 - a) Acne papulopustulosa nodosa: mindestens 0,3 mg/kg KG/d
 - b) Acne conglobata: mindestens 0,5 mg/kg KG/d
- Therapiedauer oben genannter Dosis mindestens 6 Monate

Nach 3-4 Wochen Behandlung ist, wie auch bei der topischen Tretinointherapie, oft eine Verschlechterung der Akne mit einer Zunahme der entzündlichen Läsionen zu beobachten. Eine Dosisänderung ist meist nicht notwendig, und es kommt zu einer spontanen Befundverbesserung. Die klinische Besserung setzt sich auch nach dem Ende der Behandlung fort [262, 266].

Rezidive sind allerdings in einem Drittel der Patienten innerhalb von 10 Jahren zu beobachten. Risikofaktoren für ein Rezidiv stellen eine erhebliche Seborrhoe nach der Isotretinointherapie, eine große Zahl oberflächlicher entzündlicher Läsionen, junges Alter bei Therapiebeginn, Aknebefall des Gesichtes und des Stammes, familiäre Akneanamnese, Anamnese einer präpubertären Akne und vorherige Therapie mit lokalem Tretinoin dar.

Einige Autoren favorisieren eine sogenannte Niedrig-Dosis-Therapie. Eine Definition von Niedrig-Dosis existiert allerdings nicht. Lediglich bei mittelschwerer Akne zeigte sich, dass das Ergebnis einer systemischen Isotretinoin-Therapie weder von der täglichen noch von der

kumulativen Dosis abhängig ist [267, 268]. Die publizierten Arbeiten sprechen von Dosierungen von 0,1 bis 0,4 mg/kg KG/d. Darüber hinaus finden sich in den hierzu gehörigen Publikationen keine einheitlichen Definitionen der Schweregrade der behandelten Personen. Es wurde jedoch gezeigt, dass eine initiale Dosierung von 1 mg / kg KG täglich für 3 Monate mit einer anschließenden Gabe von 0,5 mg/kg KG/d für 3 weitere Monate und anschließend, bei noch bestehenden Restläsionen, eine weitere Dosis von 0,2 mg / kg KG / Tag das klinische Langzeitergebnis optimiert [262, 266, 269, 270]. Rezidive können nach einem einmaligen 6-monatigen Behandlungszyklus auftreten. In einer 10-jährigen Nachbeobachtungsphase nach einer Isotretinoinbehandlung mit 1 mg / kg KG täglich (oder einer Kumulativdosis von ≥ 120 mg / kg KG) zeigte sich eine Rückfallquote von 22-30%. Nach einem Niedrig-Dosis-Behandlungsschema treten im Vergleich signifikant häufiger Rückfälle auf (39-82%), die einen erneuten Isotretinoin-Zyklus notwendig machen [271].

Seit 2001 sind mehrere generische Formulierungen von Isotretinoin in der Europäischen Union und den USA zugelassen worden [259]. Deshalb gab die EMA eine Anweisung zur Harmonisierung der Produktinformation, die von der pharmazeutischen Industrie, die orales Isotretinoin als ein generisches Medikament produziert, angeboten wird [272]. Die FDA verpflichtet alle Pharmaunternehmen, die Isotretinoinformulierungen produzieren, dieselben Vorkehrungen für die Verordnung bei Frauen in gebärfähigem Alter zu treffen, wie Roche Pharmaceuticals, der Hersteller des Originalpräparates.

8.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Das Profil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen des systemischen Isotretinoin ähnelt dem Bild einer Vitamin-A-Hypervitaminose, einhergehend mit charakteristischen, dosisabhängigen, mukokutanen Wirkungen, Erhöhung der Serumlipide, unter Hochdosis-Therapie auch Arthralgien und Myalgien. Leberenzyme und Serumlipidspiegel bedürfen einer regelmäßigen Kontrolle. Bei einer Langzeitbehandlung (über 1 Jahr) müssen mögliche Knochenveränderungen wie Hyperostosis, Periostosis, Demineralisation, Knochenausdünnung und vorzeitiger Epiphysenschluss bei Jugendlichen beachtet werden [258, 262, 273, 274].

Nyktalopie ist eine wenig beachtete aber wichtige unerwünschte Wirkung. Weitere unerwünschte Wirkungen aus dem zentralen Nervensystem werden berichtet, wurden aber weder in retrospektiven noch in prospektiven Studien bewiesen. Nach der FDA-Direktive "Suicidal thoughts or actions" (07/2005) müssen Patienten, die mit Isotretinoin behandelt werden, in Hinblick auf Symptome von Depression oder suizidalen Gedanken engmaschig kontrolliert werden. Die Evidenz zum Zusammenhang einer Behandlung mit Isotretinoin und dem Entstehen einer Depression ist unzureichend um einen kausativen Zusammenhang eindeutig zu belegen [275]. Der Patient sollte über die aktuelle wissenschaftliche Diskussion bzgl. des möglichen Auftretens depressiver Symptome unter dieser Therapie informiert werden. Vor Einleitung sollte eine Befragung bzgl. depressiver Symptome erfolgen und während der Therapie entsprechend fortgesetzt werden. (vgl. auch Kapitel 6.) Die EMA gibt die Häufigkeit des Auftretens von Depressionen bzw. eines Suizids als selten (1/1000 – 10.000) bzw. sehr selten an ($< 1/10.000$) [276].

Fälle mit Kolitis unter Isotretinointherapie wurden neuerdings berichtet, die allerdings aufgrund einer indirekten immunologischen Reaktion gegen einen Darmcandidose nach vorheriger Tetracyclintherapie auftreten können. Unerwünscht Langzeitwirkungen nach Therapieende sind äußerst selten [268].

Bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter ist wegen der hohen, dosisunabhängigen Teratogenität von Isotretinoin ein sicherer Konzeptionsschutz zwingend notwendig. Isotretinoin lässt sich gut mit einer hormonellen Kontrazeption, die auch antiandrogen wirksame Hormone einschließt, kombinieren. Die Kontrazeption muss bereits einen Monat vor Beginn der Therapie begonnen und darf frühestens 1 Monat nach Therapieende abgesetzt werden.

8.2.6 Arzneimittelinteraktionen

Eine Co-Medikation mit Vitamin-A (erhöhte Toxizität), Tetracyclinen (kraniale Hypertension) oder höheren Acetylsalicylsäuredosen (potentielle Schleimhautschädigung) sollte vermieden werden.

8.2.7 Anwendungshinweise

Maßnahme vor / während / nach der Therapie

- Überprüfung der Leberenzyme und der Fettwerte (Cholesterin, Triglyceride) im Serum vor Therapieeinleitung, einen Monat nach Therapiebeginn und therapiebegleitend alle 3 Monate
- Alle Peelingarten und Wachsenthhaarung im Gesicht sollten während und bis 6 Monaten nach der Isotretinointherapie gemieden werden.
- Frauen in gebärfähigem Alter müssen sich vor und während der Isotretinointherapie ärztlich beraten lassen und eine Einverständniserklärung unterschreiben. Ein Schwangerschaftstest muss vor und monatlich während der Therapie und 5 Wochen nach der Therapiebeendigung durchgeführt werden.
- Nach der EMEA-Empfehlung sollten zwei negative Schwangerschaftstests (in Abstand von einem Monat) vor dem Therapiebeginn vorliegen und monatlich Tests während der Isotretinointherapie durchgeführt werden.

8.2.8 Sonstiges

Eine frühzeitige Indikation zur systemischen Behandlung mit Isotretinoin sollte gestellt werden bei:

- Jugendlichen mit starker Seborrhoe und familienanamnestisch starker Akneausprägung bei den Eltern
- starker bereits frühzeitig erkennbarer Vernarbung
- schneller Verschlechterung einer leichten Akne
- Dysmorphophobie und anderen Akne-bedingten psychischen Auffälligkeiten

8.3 Systemische Behandlung mit hormonellen Antiandrogenen

Christos Zouboulis, Thomas Rabe

Die hormonelle antiandrogene Therapie wird nicht empfohlen als primäre Monotherapie einer unkomplizierten Akne.

Die hormonelle antiandrogene Therapie (Ethinylestradiol in Kombination mit Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest, Desogestrel, Drospirenon) wird empfohlen **bei weiblichen Patienten mit mittelschwerer Acne papulopustulosa bis Acne conglobata** mit bzw. in fixen oder sequentiellen, topischen Kombinationen mit BPO, Antibiotika, Azelainsäure, topischen Retinoiden und / oder systemischen Antibiotika und / oder systemischen Retinoiden.

Die hormonelle antiandrogene Therapie wird empfohlen bei:

- jungen Frauen im reproduktiven Alter mit Zeichen eines peripheren Hyperandrogenismus mit/ohne Hyperandrogenämie
- Frauen mit Acne tarda als Zeichen eines peripheren Hyperandrogenismus,
- erwachsenen Frauen mit persistierender Akne trotz durchgeführter klassischer Therapie,
- der Durchführung einer systemischen Isotretinoin-Therapie bei Frauen, da sie vor der intrauterinen Kontrazeption durch Kupfer-Intrauterinpressar oder Levonorgestrel-Intrauterinsystem die beste Kontrazeptionsmethode ist.
- bei Patientinnen mit SAHA-Syndrom (Seborrhoe, Akne, Hirsutismus, androgenetische Alopecie)

Es wird empfohlen, die Einleitung der hormonellen antiandrogenen Therapie zusammen mit einem Facharzt für Gynäkologie durchzuführen. Bei der Einleitung der Therapie mit hormonellen Antiandrogenen ist insbesondere das erhöhte Thrombophilierisiko zu berücksichtigen. Eine entsprechende Untersuchung und Risikoaufklärung sollen hierbei erfolgen.

Die Weiterverordnung kann durch einen in dieser Therapie erfahrenen Dermatologen erfolgen. Eine regelmäßige Risikobewertung und Nutzenbetrachtung im Verhältnis zum Therapieergebnis und einer Erhaltungstherapie muss insbesondere unter Abwägung patientenspezifischer Risikofaktoren stets erfolgen.

Spironolacton und Flutamid werden zur Behandlung der Akne nicht empfohlen.

8.3.1 Wirkmechanismus

Das Ziel der antiandrogenen Therapie der Haut [277] ist die Talgdrüse und ihre primäre Wirkung ist sebostatisch, wobei die Talgsyntheserate von 13 bis zu 65% reduziert werden kann [266, 278]. Hormonelle Antiandrogene reduzieren das zirkulierende freie Testosteron um 40 bis 50% [279, 280]. Nach ihrem Mechanismus teilt man die Antiandrogene ein in [281]:

- Androgenrezeptorhemmer und / oder
- Hemmer der zirkulierenden Androgene durch Wirkung auf das Ovar

Antiandrogen wirken auch Gonadotropin-Releasinghormonantagonisten, Dopaminagonisten bei Hyperprolaktinämie, Hemmer der Steroidogenese der Nebennierenrinde und Hemmer des peripheren Androgenmetabolismus (5 α -Reduktase-Inhibitoren, Hemmer anderer Enzyme).

8.3.2 Wirksamkeitsdaten

Wirksamkeitsnachweis: Für die Aknezulassung in den USA wird ein Vergleich gegen ein Placebo, in Europa gegen ein bereits hierfür zugelassenes Präparat gefordert. Im Rahmen der Zulassungsstudien wird die Antiaknewirksamkeit von antiandrogenhaltigen Präparaten nach den jeweiligen geltenden Bewertungssystemen zur Erfassung des Schweregrades der Akne über einen Behandlungszeitraum von mindestens 6 Monaten untersucht.

8.3.2.1 Androgenrezeptorhemmstoffe

Die potenten Gestagene Cyproteronacetat und Chlormadinonacetat zeigen eine 150-prozentige bzw. eine 145-prozentige Bindungskapazität an den Progesteronrezeptor im Vergleich zu Progesteron und weisen eine antiandrogene Aktivität durch ihre blockierende Wirkung auf den Androgenrezeptor (6-21% bzw. 3-10% im Vergleich zum Androgen Metribolon) auf. Im Vergleich dazu zeigt Dienogest eine 8,3-prozentige Bindungskapazität an den Progesteronrezeptor im Vergleich zu Progesteron aber trotzdem eine antiandrogene Aktivität durch seine blockierende Wirkung auf den Androgenrezeptor von 10% im Vergleich zum Androgen Metribolon auf. Darüber hinaus hemmen Cyproteronacetat und Chlormadinonacetat die Gonadotropinsekretion und damit die Androgensynthese im Ovar und in der Nebennierenrinde [282]. Cyproteronacetat reduziert zudem die Umwandlung von DHEA in Androstendion mittels Hemmung der 3β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase / Δ -5-4-Isomerase [283]. Außerdem fehlt bei Cyproteronacetat und Dienogest die antagonisierende Wirkung auf den Ethinylestradiol-bedingten Anstieg des SHBG-Spiegels, dadurch wird mehr freies Testosteron gebunden.

8.3.2.1.1 Cyproteronacetat

In einer Dosierung von 2 mg ist Cyproteronacetat, kombiniert mit 35 μ g Ethinylestradiol, im Kombinationspräparat Diane35[®] (ähnliche Präparate: Attempta[®], Bella-Hexal[®], Clevia[®], Cyproderm[®], Ergalea[®], Morea Sanol[®]) enthalten. Diese Präparate sind zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen der Frau, einschließlich der Behandlung der mittelschweren bis schweren Akne, zugelassen, haben aber gleichzeitig eine volle kontrazeptive Wirkung. Bei Frauen mit klinischen Zeichen einer mittelschweren bis schweren Androgenisierung können während der ersten 10 Tage des Menstruationszyklus peroral zusätzlich täglich 10 bis 20 mg Cyproteronacetat, in Einzelfällen sogar bis zu 50 bzw. 100 mg an den Tagen 1-10 (Androcur[®], Cyproteronacetat, Virillit[®]), gegeben werden, um eine noch stärkere antiandrogene Wirkung zu erzielen [282]. Cyproteronacetat-Monopräparate dürfen nur in Kombination mit den Kombinationspräparaten eingesetzt werden, da sonst Blutungsstörungen auftreten.

Die antiandrogene Therapie der Akne mit Cyproteronacetat (2 mg) / Ethinylestradiol (35 μ g) soll über 6-12 Monate durchgeführt werden (globale Besserung 64-90%) [284-286]. Mit dem Ende einer 6-monatigen Therapie in einer Studie mit 890 Patientinnen war neben einer Besserung der Akne bei 64,3% auch eine Verschlechterung bei 4,9% der Frauen zu beobachten. Unter der Cyproteronacetat (2 mg) / Ethinylestradiol (35 μ g)-Kombination kam es in einer Studie mit 172 Patientinnen nach 6 Monaten zur Abnahme der Komedonen (76%), Papeln (64%), Pusteln (83%) und Knoten (99%) [287]. Nach einer 2-jährigen Therapie kam es zur Vollremission der Akne bei allen beteiligten Frauen mit Syndrom des polyzystischen Ovars und Akne (n=140) [288].

Die 4- bis 12-monatige Behandlung einer entzündlichen Akne mit Cyproteronacetat 2 mg in Kombination mit 35 µg Ethinylestradiol (Diane 35[®]) war signifikant wirksamer als die kontrazeptive Kombination von 150 µg Levonorgestrel und 30 µg Ethinylestradiol (Neovletta[®], ähnliche Präparate: Femigoa[®], Femigyne[®], Gravistat[®], Microgynon[®], Minisiston[®], Monostep[®]) [289, 290].

Die 6- bis 9-monatige Behandlung einer entzündlichen Akne mit Cyproteronacetat 2 mg in Kombination mit Ethinylestradiol (35 µg) war signifikant wirksamer als die kontrazeptive Kombination von Desogestrel (150 µg) und Ethinylestradiol (30 µg) (Marvelon[®], ähnliche Präparate: Desmin 30[®], Lamuna 30[®]) (n = 162) [291] (n=66). [292]. Ebenfalls wirksamer war die Kombination Cyproteronacetat / Ethinylestradiol bei der Reduktion der Seborrhoe. Dagegen war in zwei Studien ein kombiphasisches Präparat mit Desogestrel / Ethinylestradiol (25 µg / 40 µg für 7 Tage und 125 µg / 30 µg für 15 Tage) (Biviol[®]) mit der Kombination Cyproteronacetat / Ethinylestradiol (2 mg / 35 µg für 21 Tage) über 4 oder 6 Monate gleich wirksam (n=172 [288] und n=183 [293]).

Dabei beeinflusste die Konzentration des Ethinylestradiols (35 oder 50 µg) während einer Therapiedauer von 6 bzw. 12 Monaten das Ergebnis nicht [290, 294-296]. Die 6-monatige Behandlung einer entzündlichen Akne mit Cyproteronacetat 2 mg in Kombination mit 50 µg Ethinylestradiol war gleich wirksam wie täglich 1g Tetracyclin p.o. (74% gegen 68% globale Besserung der Akne; n=62 [257] zw. 50mg Minocyclin; n=98 [297]), wobei die Kombination von Cyproteronacetat / Ethinylestradiol mit Tetracyclin sich als signifikant wirksamer als die jeweilige Monotherapie zeigte (82% globale Besserung der Akne) und schneller auf die entzündlichen Effloreszenzen wirkte [257]. Cyproteronacetat / Ethinylestradiol minderte die Sebumexkretionsrate um 25%, hingegen beeinflusste Tetracyclin die Sebumproduktion nicht.

Insgesamt ist die Antiakne-Wirkung von Cyproteronacetat bzw. Cyproteronacetat / Ethinylestradiol und sein entsprechender therapeutischer Einsatz [298] unumstritten [277, 299]. Allerdings ist seine Überlegenheit im Vergleich zu den anderen antiandrogenen Kontrazeptiva auf der Basis der existierenden Studien nicht sicher bewiesen [277]. Eine epidemiologische Studie aus Kanada hat die prominente Stellung von Cyproteronacetat in der Therapie der Akne bei Frauen bestärkt [299].

8.3.2.1.2 Chlormadinonacetat

Chlormadinonacetat (2 mg) (Chlormadinon) ist als Monotherapie nicht zur Behandlung der Akne zugelassen sondern nur additiv zur parallelen Kontrazeption und Behandlung der Akne als Kombination Chlormadinonacetat (2 mg) mit Ethinylestradiol (30 µg) (Balanca[®], Belara[®], Bellissima[®], Bonita[®], Chariva[®], Enriqa[®], Eufem[®], Lilia[®], Madinette[®], Minette[®], Pink Luna[®], Verana[®]), Chlormadinonacetat (1 bzw. 2 mg) mit Ethinylestradiol (50 µg) (Neo-Eunomin[®]) oder Chlormadinonacetat (2 mg) mit Mestranol (50 µg) (Esticia[®]). Eine 12-monatige Behandlung einer entzündlichen Akne mit Chlormadinonacetat 1 mg in Kombination mit Ethinylestradiol (50 µg) (Neo-Eunomin[®]) war gegen Akneeffloreszenzen wirksam [300].

Die 12-monatige Behandlung einer entzündlichen Akne mit Chlormadinonacetat (1 bzw. 2 mg) in Kombination mit Ethinylestradiol (30 µg) war signifikant wirksamer (59 % zeigten eine 50%ige Reduktion der Läsionenzahl und 17 % Vollremission) als die kontrazeptive Kombination von Levonorgestrel (150 µg) und Ethinylestradiol (30 µg) (46% zeigten eine 50prozentige Reduktion der Läsionenzahl und 4,3% Vollremission) [301].

Von allen Chlormadinonacetat-haltigen Präparaten ist in Deutschland nur Neo-Eunomin[®] zur Behandlung der Akne zugelassen.

8.3.2.1.3 Dienogest

Die antiandrogene Wirkung der Kombination von Dienogest (3 mg) und Ethinylestradiol (30 µg) (Valette[®]) ist durch klinische Daten belegt [302] und das Präparat ist zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Akne in Deutschland zugelassen. In einer doppelblinden, randomisierten Studie über 6 Zyklen mit Dienogest (2 mg)/Ethinylestradiol (30 µg), Cyproteronacetat (2 mg) / Ethinylestradiol (35 µg) oder Plazebo wurde eine ähnliche Verminderung der Akne-Läsionen für Dienogest Ethinylestradiol um 55% und für Cyproteronacetat Ethinylestradiol um 54% gezeigt und welche größer als mit Plazebo (39%) war [303]. In einer weiteren doppelblinden, randomisierten Studie wurden Dienogest (3 mg) / Ethinylestradiol (30 µg) und Cyproteronacetat (2 mg) / Ethinylestradiol (35 µg) in ihrer Antiakne-Wirkung über 6 Behandlungszyklen verglichen. Die subjektiv beurteilte Wirkung beider Behandlungsregimes zeigte keine Unterschiede [304].

8.3.2.1.4 Drospirenon

Die Kombination von Drospirenon (3 mg) und Ethinylestradiol (20 µg) (28-Tage-Therapiezyklus mit 24 oder 21 Therapietagen; Aida[®], Yasminelle[®], Yaz[®]) zeigte eine Besserung der mittelschweren Akne bei 46% der Patientinnen gegenüber 31% in der Plazebo-Gruppe nach 6 Monaten ($p < 0,001$). Die Stufen „Fast Abheilung“ und „Abheilung“ der Investigator Static Global Assessment-Skala erreichten dreimal so viele Patienten unter der Drospirenon (3 mg) / Ethinylestradiol (20 µg)-Kombination als unter Plazebo ($n=268$) [305].

Die 9-monatige Behandlung einer mäßig ausgeprägten entzündlichen Akne mit der Kombination Drospirenon (3 mg) und Ethinylestradiol (30 µg) (Petibelle[®], Yasmin[®]) führte zur signifikanten Reduktion der entzündlichen Läsionen (63%), die der Reduktion durch Cyproteronacetat / Ethinylestradiol entsprach (59%) ($n=128$) [306]. Thorneycroft et al. [280] haben Drospirenon 3 mg / Ethinylestradiol 30 µg mit einem triphasischen Norgestimat-Präparat (180 – 215 - 250 µg) / Ethinylestradiol (35 µg) verglichen. Nach 6 Monaten kam es zu einer deutlicheren Besserung der Gesichtsakne unter der Drospirenon / Ethinylestradiol-Kombination ($n=1154$).

Das drospirenonhaltige Kombinationspräparat Yaz[®] ist bislang nur in den USA zur Behandlung der Akne zugelassen.

8.3.2.1.5 Spironolacton

Spironolacton (Aldactone[®]) ist ein synthetisches Steroid, das primär als Aldosteronantagonist wirkt und peroral in einer Dosierung von 50-100 mg täglich eine sebosuppressive Wirkung durch seine androgenrezeptorblockierende Wirkung aufweisen soll [307]. Alternativ wird eine Dosierung von 2x25 mg täglich oder an den Zyklustagen 4-22 verwendet. Eine retrospektive Studie bei 85 Akne-Patientinnen, die eine Spironolacton (50-100 mg / d)-Mono- oder Kombinationstherapie über 2-24 Monate erhalten hatten, zeigte eine Vollremission der Akne bei 33% und eine signifikante Besserung ebenfalls bei 33%, wobei die Akne bei 7% der Patientinnen therapieresistent war ($n=85$) [307]. Spironolacton ist in Deutschland zur Behandlung der Akne nicht zugelassen und in der Schwangerschaft / Stillzeit kontraindiziert.

Nach einer aktuellen Übersichtsarbeit der Cochrane Database gibt es gegenwärtig keine ausreichenden Informationen über die Wirksamkeit von systemischem oder lokalem Spironolacton bei der Acne vulgaris [308]. Bei einer Kombinationsbehandlung mit Spironolacton (100 mg / d) und einem hormonellen Kontrazeptivum wurde eine 50-prozentige Besserung der Akneeffloreszenzen und der Seborrhoe nachgewiesen ($n=53$) [309].

Weltweit ist keines der Spironolacton-Präparate zur Behandlung der Akne zugelassen.

8.3.2.1.6 Flutamid

Flutamid ist ein synthetischer nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Blocker, der primär in der Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms eingesetzt wurde. Darüber hinaus zeigte das Medikament eine gewisse Wirkung bei Hirsutismus und nach einer 6-monatigen Behandlung (250-500 mg / d, Optimum 2x250 mg / d) auch bei Akne. Der Wirkstoff wird durch einen Erstpasse-Metabolismus zu 2-Hydroxyflutamid aktiviert. Flutamid hemmt die Bindung von 5 α -DHT an sein Rezeptorprotein und die nukleäre Translokation des Rezeptors. Ebenso kann es möglicherweise die Umwandlung von aktiven Androgenen zu inaktiven Metaboliten beschleunigen. Da das Indikationsspektrum der Substanz bei der Behandlung schwerer, androgen-induzierter Erkrankungen liegt, wird ihr Einsatz bei der Therapie der Acne vulgaris nicht empfohlen.

Eine 12-monatige Behandlung einer mäßig bis schwer ausgeprägten Akne mit Flutamid (250 mg / d) führte zur signifikanten Reduktion des Aknescores (59 \pm 4%), während die Kombinationen Cyproteronacetat (2 mg) / Ethinylestradiol (35 μ g) (70 \pm 5%) und Cyproteronacetat (50 mg) / Ethinylestradiol (25 μ g) (77 \pm 4%) wirksamer und Finasterid (36 \pm 2% Scorereduktion) weniger wirksam waren (n=48) [310]. Durch die Kombination von niedrig dosiertem Flutamid (250 mg / d) und oralen Kontrazeptiva kann eine bis zu 80-prozentige Besserung der der Akneeffloreszenzen und der Seborrhoe erzielt werden (n=105) [311, 312].

Weltweit ist keines der Flutamid-Präparate zur Behandlung der Akne zugelassen.

8.3.2.2 Weitere orale Kontrazeptiva

Die meisten oralen Kontrazeptiva setzen sich aus einem Gestagen und einem niedrigdosierten Östrogen, überwiegend Ethinylestradiol, zusammen. Das Östrogen führt zur erhöhten SHBG-Synthese in der Leber und zur daraus folgenden Reduktion des zirkulierenden freien Testosterons. Gleichzeitig antagonisiert Ethinylestradiol die durch eine SHBG-Reduktion verursachte restandrogene Wirkung der Gestagene (insbesondere der 19-Nortestosteron-Derivate) [282]. Die restandrogene Wirkung dieser Gestagene kann bei den verschiedenen Frauen unterschiedlich stark sein, allerdings wird sie in der Regel durch den Östrogenanteil des Kontrazeptivums kontrolliert. Die Östrogendosis wurde im Laufe der Jahre von 150 μ g auf 35 μ g, bzw. 30 μ g und 20 μ g bei manchen neueren Präparaten vermindert, um die Nebenwirkungen der Östrogene zu reduzieren. Andererseits wurden inzwischen neuere Gestagene entwickelt, die nur eine schwache therapeutisch unerwünschte restandrogene Wirkung aufweisen [311]. Die durch diese Präparate verursachte SHBG-Erhöhung korreliert allerdings nicht immer mit dem Grad der Testosteron-Abnahme im Serum und dem nachgewiesenen klinischen Effekt.

8.3.2.2.1 Levonorgestrel

Levonorgestrel weist eine androgene Wirkung auf, während in der Kombination mit Östrogenen der Östrogeneffekt stärker ist. Obwohl die Testosteron-Serumkonzentration unter einer Levonorgestrel / Ethinylestradiol-Kombination (AlesseTM: In Kanada zur Behandlung der Akne zugelassen; Illina[®], Leios[®], Leona[®], Minisiston[®] fem, Miranova[®]: in Deutschland Zulassung nur als Kontrazeptiva) abnimmt, erhöht Levonorgestrel / Ethinylestradiol nicht oder nur leicht die SHBG-Konzentration im Serum [313, 314]. Die 6-monatige Behandlung einer mäßig ausgeprägten entzündlichen Akne mit dem niedrigdosierten Kontrazeptivum Levonorgestrel (100 μ g) und Ethinylestradiol (20 μ g) führte zur signifikanten aber mäßigen

Reduktion des globalen Scores (23-40% gegen 9-23% des Placebo), der entzündlichen (32-47% gegen 22-33% des Placebo) und der nicht-entzündlichen Akne-Läsionen (13-25% gegen 4-14% des Placebo) ($n=721$) [315, 316]. Levonorgestrel-Einstufen- (NordetteTM: 150 µg Levonorgestrel/30 µg Ethinylestradiol; identische Präparate: Femigyne[®], Microgynon[®]; ähnliche Präparate mit 125 µg Levonorgestrel: Minisiston[®], Monostep[®]) und Dreistufenpräparate (Femigoa[®], Femigyne[®], Gravistat[®], Microgynon[®]: 150 µg Levonorgestrel / 30 µg Ethinylestradiol über 6 Tage; 75 µg Levonorgestrel / 40 µg Ethinylestradiol über 6 Tage; 125 µg Levonorgestrel / 30 µg Ethinylestradiol über 10 Tage) sind gegen Akne wirksam [313]. In einer 6-monatigen Studie mit einem dreistufigen Levonorgestrel / Ethinylestradiol-Präparat nahm die Zahl der Komedonen signifikant ab ($80\pm 3\%$) in 69,4% der Patienten ($n=41$) [317]. Allerdings ist die Wirkung der Levonorgestrel / Ethinylestradiol-Kombination sowohl der Cyproteronacetat / Ethinylestradiol-Kombination (s.o.; $n=208$) [292, 293] als auch der Chlormadinonacetat / Ethinylestradiol-Kombination (s.o.; $n=199$) [308] unterlegen.

8.3.2.2 Norgestimat

Norgestimat ist ein Gestagen der 19-Nortestosteronfamilie mit einer Oximgruppe an der Position C3. Es wird vollständig zu seinem Hauptmetabolit Norelgestromin (17-deacetyliertes Norgestimat) metabolisiert, welches die gestagenen Eigenschaften des Moleküls besitzt [318]. Norelgestromin wird weiter zu Levonorgestrel metabolisiert. Sein restandrogenes Potential ist relativ hoch. Die 6-monatige Behandlung einer mäßig ausgeprägten entzündlichen Akne mit einem Dreistufen-Kontrazeptivum mit Norgestimat (180, 215, 250 µg) und Ethinylestradiol (35 µg) (Ortho-Tri-cyclenTM: In den USA zur Behandlung der Akne zugelassen; Pramino[®]: in Deutschland Zulassung nur als Kontrazeptivum) führte zur signifikanten Reduktion der entzündlichen Läsionen (51-62% gg. 35-39% des Placebo), der Komedonen und der gesamten Akne-Läsionen (46-53% gg. 27-34%) im Vergleich zur Placebothherapie ($n=160$ und $n=164$) [319, 320] und im Vergleich zu einer Beobachtungsphase vor der Therapie ($n=12$) [321]. Die Unterschiede fielen schon ab dem 3. Monat der Behandlung signifikant aus [318]. Testosteron im Serum nahm ab, und SHBG stieg während der Therapie nur bei der Verumgruppe.

8.3.2.3 Desogestrel

Die 6-monatige Behandlung einer mäßig ausgeprägten entzündlichen Akne mit der Dreistufen-Kombination Desogestrel (50, 100, 150 µg für jeweils 1 Woche) und Ethinylestradiol (35, 30, 30 µg für jeweils 1 Woche) (Novial[®]) führte zu einer vergleichbaren Verbesserung des Hautbefundes wie in der Placebogruppe ($n=82$) [322]. Das Sebum an den Wangen nahm signifikant ab, an der Stirn allerdings nicht. In einer Studie mit einem kombiphasischen Präparat mit Desogestrel (25 µg) / Ethinylestradiol (40 µg) für 1 Woche gefolgt von Desogestrel (125 µg) / Ethinylestradiol (30 µg) für 2 Wochen (Bivial[®]) wurde eine vollständige Remission der Akne bei 37% der Patientinnen nach 3 Monaten beobachtet ($n=592$) [323]. Allerdings entwickelten auch 2,1% Akne im gleichen Zeitraum unter dem Präparat.

In einer weiteren Studie führte das kombiphasische Desogestrel / Ethinylestradiol-Präparat nach 4 Monaten zu der gleichen Reduktion der Akne wie Cyproteronacetat / Ethinylestradiol ($n=183$), wobei Cyproteronacetat / Ethinylestradiol eine stärkere Hemmung des 3α -17 β -Androstandiol verursachte [295]. Unter dem kombiphasischen Desogestrel / Ethinylestradiol-Präparat kam es nach 6 Monaten zur Abnahme der Komedonen (37%), Papeln (38%), Pusteln (19%) und Knoten (13%), Ergebnisse, die denen der Cyproteronacetat / Ethinylestradiol-Kombination (24%, 36%, 17% und 1%) fast entsprachen ($n=172$) [290]. Im Gegensatz dazu

war die Desogestrel (150 µg) / Ethinylestradiol (30 µg)-Kombination (Marvelon®) in einer offenen Beobachtungsstudie bei einem der zwei beteiligten Zentren der Kombination Cyproteronacetat / Ethinylestradiol hinsichtlich der Effektivität bei der Therapie der Akne unterlegen ($n=66$) [296].

Vergleichende Studien über Desogestrel / Ethinylestradiol- und Levonorgestrel / Ethinylestradiol-Kombinationen zeigten überwiegend eine Überlegenheit von Desogestrel / Ethinylestradiol. In drei 6-monatigen Studien war die Desogestrel (150 µg) / Ethinylestradiol (30 µg)-Kombination der Levonorgestrel / Ethinylestradiol-Kombination (150 / 30 µg) ($n=54$) [313] bzw. die Desogestrel (150 µg) / Ethinylestradiol (20 µg)-Kombination den Levonorgestrel / Ethinylestradiol-Kombinationen (100 / 20 µg) überlegen ($n=463$) [324] ($n=998$) [325]. Eine vierte kleinere Studie über 9 Monate konnte dieses Ergebnis der Desogestrel (150 µg) / Ethinylestradiol (30 µg)-Kombination nicht bestätigen ($n=34$) [326]. Das Desogestrel (150 µg) / Ethinylestradiol (20 µg)-Kombinationspräparat (Lovellev®) zeigte eine signifikant stärkere Reduktion der Akne-Läsionen (43%) im Vergleich zu Levonorgestrel (100 µg) / Ethinylestradiol (20 µg) (19% Reduktion) und Norgestimat (180, 215, 250 µg) / Ethinylestradiol (35 µg) ($n=463$) [325].

Von allen Desogestrel-haltigen Präparaten ist weltweit kein Präparat zur Behandlung der Akne zugelassen.

8.3.2.2.4 Gestoden

Die 12-monatige Behandlung einer mäßig ausgeprägten entzündlichen Akne mit einer Dreistufen-Kombination von Gestoden (50, 70, 100 µg für jeweils 1 Woche) und Ethinylestradiol (30, 40, 30 µg für jeweils 1 Woche) führte zu einer 80prozentigen Reduktion der Läsionen ($n=33$) [327]. Darüber hinaus nahm das im Serum zirkulierende Testosteron ab, während die SHBG-Werte zunahmen.

Der 9-monatige Vergleich der Gestoden (75 µg / d) / Ethinylestradiol (30 µg)-Kombination (Femovan®, Minulet®) mit der Desogestrel (150 µg) / Ethinylestradiol (30 µg)-Kombination zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der Verbesserung der Akne-Läsionen ($n=1378$) [328, 329] und ($n=19$) [330].

Von allen Gestoden-haltigen Präparaten ist weltweit kein Präparat zur Behandlung der Akne zugelassen.

8.3.2.2.5 Norethisteronacetat

In einer großen plazebokontrollierten Studie zeigte sich eine Norethisteronacetat (1 mg) / Ethinylestradiol (20 µg)-Kombination (Estrostep™: in den USA zur Behandlung der Akne zugelassen) in der globalen Beurteilung und bei der Reduktion der gesamten Akne-Läsionen und der entzündlichen Effloreszenzen wirksam ($n=593$) [331]. Eine 3-monatige Behandlung einer mäßig ausgeprägten entzündlichen Akne mit einer Kombination von Norethindronacetat (1 g) und Ethinylestradiol (20 µg) (Loestrin™ 24 FE: in den USA nur zur Kontrazeption zugelassen) führte zu einer Reduktion der Läsionen, die der einer Behandlung mit Levonorgestrel (100 µg) / Ethinylestradiol (20 µg) entsprach ($n=58$) [332].

Von allen Norethisteronacetat-haltigen Präparaten ist weltweit kein Präparat zur Behandlung der Akne zugelassen.

8.3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Die Reduktion der initial hohen Östrogendosis (50 µg) in Kontrazeptiva auf 35 µg bis hin zu sogar 20 µg in manchen Präparaten hat zu einer erheblichen Abnahme des kardiovaskulären Risikos geführt [48]. Obwohl weiterhin existierend, insbesondere bei der Cyproteronacetat / Ethinylestradiol-Kombination [333, 334], ist das Risiko des ischämischen Schlaganfalls deutlich reduziert unter niedrig dosierten Kontrazeptiva und das Herzinfarkttrisiko ist nur bei starken Raucherinnen erhöht [335]. Weitere Nebenwirkungen sind Hypertonie, metabolische Erkrankungen und Herzklappendefekte.

Allerdings ist bei der Verordnung von Cyproteronacetat-haltigen Präparaten das im Vergleich zu anderen Gestagenen erhöhte Risiko von venösen Thromboembolien zu beachten [336, 337]. Das Risiko für venöse Thromboembolie unter der Behandlung mit Chlormadinonacetat (2 mg)/Ethinylestradiol (30 µg) entspricht dem des so-genannten Goldstandards Levonogestrel und ist insofern mit 2,39 (0,88-5,21) geringer als das von Cyproteronacetat (2 mg)/Ethinylestradiol (35 µg) [338].

Das Risiko venöser Thromboembolien unter Behandlung mit Drospirenon-haltigen Antiandrogenpräparaten entspricht in der EURAS Studie dem Risiko von anderen auf dem Markt befindlichen oralen Kontrazeptiva [339, 340]. In den beiden aktuellen Studien ist es allerdings erhöht: RR 6.3 (2.9 - 13.7) [337], RR 1.64 (1.27 - 2.10) [336]. Das niedrige Thromboembolie-Risiko von Levonorgestrel (Gestagen der 2. Generation) im Vergleich zu den Gestagenen der 3. Generation (Desogestrel und Gestoden), wie man in Studien in der Mitte der 90er Jahre feststellte, hat Levonogestrel zum Goldstandard dazu gemacht. Die kumulative Thromboembolie-Inzidenz von Levonorgestrel-haltigen Präparaten ist 6-10 venenthrombotische Episoden pro 10.000 Frauen-Jahre bei der Altersgruppe 15-49 Jahre. Für Norgestimat-Präparate existieren keine veröffentlichten Daten über das Thromboembolie-Risiko. Die Desogestrel-haltigen Präparate zeigen ein 2-fach höheres Thromboembolie-Risiko als die Levonorgestrel-haltigen Präparate. In der Altersgruppe 15-49 die Thromboembolie-Inzidenz ist 6-7 Fälle pro 10.000 Frauen-Jahre. Die Gestoden-haltigen Präparate zeigen ein 2-fach höheres Thromboembolie-Risiko als die Levonorgestrel-haltigen Präparate. In der Altersgruppe 15-49 die kumulative Thromboembolie-Inzidenz (bei Präparaten mit Gestoden und Ethinylestradiol <50 µg) ist 6-14 Fälle pro 10.000 Frauen-Jahre. Das Thromboembolie-Risiko von Norethindronacetat-haltigen Präparaten liegt auf dem gleichen Niveau mit dem von Levonorgestrel-haltigen Präparaten. Das genaue Thromboembolierisiko der verschiedenen Gestagene kann aus Tabellen in der Literatur entnommen werden [282].

Darüber hinaus konnte während der Anwendung von Kombinationspräparaten mit Levonorgestrel, Norethisteronacetat, Desogestrel, Norgestimat, Gestagen als Gestagen aufgrund des niedrig dosierten Estradiols keine signifikante Gewichtszunahme [316, 332] und keine Änderung der Serumlipide [311] beobachtet werden. Im Gegensatz dazu führen Kontrazeptiva mit mittlerer Östrogendosis (30-40 µg) zu einer leichten Gewichtszunahme [287]. Milde bis moderate Episoden von Kopfschmerz (25-31%), Brustschmerz (15-20%), Nausea (10-17%) und Dysmenorrhoe (10-16%) sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Kontrazeptiva [301]. Amenorrhoe tritt bei 1,5-1,8% der Patientinnen auf. Die Nebenwirkungen unter der Desogestrel / Ethinylestradiol-Kombination (reduzierte Libido, Nervosität, Brustschmerz) waren signifikant milder als die der Cyproteronacetat / Ethinylestradiol-Kombination. [287, 291]. Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen wurde in 3,4% der Frauen unter Cyproteronacetat / Ethinylestradiol registriert [284]. In einer großen Metaanalyse wurde das kanzerogene Risiko für Frauen, die eine kontrazeptive Therapie über 8 Jahre erhalten haben, als geringfügig eingestuft [336, 337]. Während Kopfschmerz, Gewichtszunahme, Stimmungsänderungen, Sinusitis, grippeähnliche Symptomatik und abdominelle Schmerzen der Kombination Gestagen /

Östrogen zugesprochen werden, sind Serumlipidabnormalitäten gestagenassoziierte und Nausea, Brustkörperschmerz und Brustvergrößerung östrogenassoziierte unerwünschte Wirkungen.

Als Nebenwirkungen von Spironolacton werden Hyperkaliämie, abnormale Menses, Brustkörperschmerz, Polyurie/Polydipsie, Müdigkeit, Nausea, Kopfschmerz, reduzierte Libido, Brustdrüsenkarzinom mit einer Gesamtprävalenz von 59 % [341] beschrieben. Fünfzehn Prozent der Patienten (n = 210, Behandlungsdauer 0,5–122 Monate) musste die Therapie unterbrechen. Menstruationsunregelmäßigkeiten (17,5 %), Lethargie, Müdigkeit, Kopfschmerz (16,3 %) und leichte Hyperkaliämie (13,7 %) waren die häufigsten Symptome[342].

Die wichtigste unerwünschte Wirkung von Flutamid ist eine letal verlaufende akute Hepatitis [339].

Im Vergleich zum Placebo kam es bei der Kombination von Norethindronacetat und Ethinylestradiol häufiger zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Kombinationen Drospirenon / Ethinylestradiol und Norgestimat / Ethinylestradiol, Cyproteronacetat / Ethinylestradiol und Desogestrel / Ethinylestradiol, Cyproteronacetat / Ethinylestradiol und Levonorgestrel / Ethinylestradiol bzw. Desogestrel / Ethinylestradiol und Levonorgestrel / Ethinylestradiol zeigten ähnliche Profile an unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bei der Kombination Desogestrel / Ethinylestradiol kam es seltener zum Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen als bei Gestoden / Ethinylestradiol.

8.3.4 Dosierungsschema und Therapiedauer

- Therapiedauer mindestens 12 Monate

8.3.5 Arzneimittelinteraktionen

Hormonelle Kontrazeptiva unterliegen komplexen Abbau- und Regulationsmechanismen. Damit können zahlreiche Interaktionen bis hin zum Verlust ihrer Wirkung verbunden sein.

Antiepileptika wie Phenytoin, Phenobarbital, Primidon oder Carbamazepin bewirken durch Induktion der Cytochrom-P450-Enzyme der Leber einen gesteigerten metabolischen Abbau und somit eine Verminderung der Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva. Gleiches gilt für Tranquilizer, Neuroleptika, Hypnotika und Sedativa wie Barbiturate, Promethazin, Chlorpromazin oder Benzodiazepine. Auch Antimykotika wie Griseofulvin können zu einer Induktion der Cytochrom-P450-Enzyme und somit zu einem verstärkten Metabolismus und Serumspiegelabfall der Antiandrogene führen. Da auch Hypericin die Aktivität von CYP 3A4 induziert, geht die gleichzeitige Einnahme von Johanniskraut-Präparaten mit vermehrten Zwischenblutungen und einer Abnahme der Wirkung der Kontrazeptiva einher. Auch hier muss die Patientin auf die Bedeutung zusätzlicher empfängnisverhütender Maßnahmen aufmerksam gemacht werden.

Zu einer Wirkungsminderung kann auch die gleichzeitige Einnahme von Antibiotika wie Penicillin (Derivate), Tetracyclin, Cephalosporine und Chloramphenicol führen. Der Mechanismus dieser Interaktion ist bisher nicht geklärt.

In Kombination mit Antidiabetika führen orale Kontrazeptiva zu einer Veränderung der Glucosetoleranz und Zunahme der peripheren Insulinresistenz. Der diabetogene Effekt mache

die strenge Kontrolle bei Diabetikerinnen erforderlich. Orale Kontrazeptiva sind bei Patientinnen mit metabolischem Syndrom als Risikokonstellation kontraindiziert. Als Kontraindikationen gelten weiter hormonabhängige maligne Tumoren, schwere Leberschäden, kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas und schwere Formen der Hypertonie, angeborene oder erworbene Fettstoffwechselstörungen sowie Thrombosen und Embolien (s. Fachinformation orale hormonale Kontrazeptiva).

8.3.6 Anwendungshinweise

Bei der Verordnung oraler hormonaler Kontrazeptiva sowie der Präparate, die für die Akneindikation zugelassen sind, aber aufgrund ihrer Zusammensetzung genauso wie orale hormonale Kontrazeptiva wirken, sind die Warnhinweise der Fachinformationen unbedingt zu berücksichtigen. Weiterhin sind eine Risikoanamnese und eine frauenärztliche Untersuchung erforderlich. Im Rahmen der Risikoanamnese ist auch auf Brustkrebs- und Ovarialkarzinomerkrankungen, Diabetes in der Familien- und Eigenanamnese sowie auf aktuelle gesundheitliche Risiken, wie bspw. Übergewicht, Rauchen, Drogen, Alkohol, Arzneimittel etc. zu achten. Zigarettenrauchen bei Einnahme oraler hormonaler Kontrazeptiva führt zu einem deutlichen Anstieg der kardio- und cerebrovaskulären Morbidität und Mortalität. Bei mehr als 15 Zigaretten pro Tag ist das Sterberisiko gegenüber nicht rauchenden Pillenanwenderinnen um 114 Prozent erhöht. Aufgrund der deutschen Fachinformationen zu oralen hormonalen Kontrazeptiva sowie internationaler Empfehlungen sollten Frauen über 35 Jahren, die rauchen, keine oralen hormonalen Kontrazeptiva anwenden (absolute Kontraindikation). Bei der Verordnung ist die Patientin weiterhin auf Frühsymptome kardiovaskulärer Erkrankungen hinzuweisen [z.B. ACHES: Abdominal pain (Bauchschmerzen), Chest pain (Brustschmerzen), Headache (Kopfschmerzen; insbesondere bei Halbseitensymptomatik), Eye disturbances (Sehstörungen), Swelling of the legs (Anschwellen der Beine)]. Im Rahmen der interdisziplinären Behandlung der Akne zählen orale hormonale Kontrazeptiva zu der Methode 1. Wahl. Eine Monotherapie mit Antiandrogenen ist der Postmenopause vorbehalten. Alternative Therapieformen, wie z.B. Spironolacton, Flutamid und Ketokonazol kommen nur in Ausnahmefällen in Betracht.

Durch Schädigung der Magenschleimhaut sowie eine verminderte Resorption und verringerte Serumspiegel können auch Erkrankungen wie Gastritiden, Enteritiden, Zöliakie, Morbus Crohn, Diarrhö (schwere Verlaufsform) oder Erbrechen (innerhalb von 3-4 Stunden nach Tabletteneinnahme) infolge von Anorexie oder Bulimie zur Abnahme der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva führen. Einen negativen Einfluss auf den empfängnisverhütenden Effekt oraler Kontrazeptiva durch erhöhte Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme können zudem drastisches Untergewicht zum Beispiel durch psychische Erkrankungen beziehungsweise exzessive Diäten haben.

8.4 Sonstige Systemtherapien

Klaus Degitz, Falk Ochsendorf

8.4.1 Systemische Behandlung mit Glukokortikoiden

Systemische Glukokortikoide werden für den standardmäßigen Einsatz bei Akne nicht empfohlen. In Sonderfällen kann ihr Einsatz jedoch erwogen werden, z.B. als Bestandteil der Initialtherapie bei schweren Verlaufsformen, bei systemischen entzündlichen Komplikationen (z.B. Acne fulminans) oder bei Exazerbation unter systemischer Isotretinointherapie.

Es handelt sich hierbei immer um eine Behandlung zusätzlich zu den sonst erforderlichen topischen und systemischen Aknetherapeutika. Nach Ausschluss von Kontraindikationen wird initial eine Dosierung von 0,5 bis 1 mg / kg KG Prednisolonäquivalent gewählt und nach Abklingen der entzündlichen Komponente ggf. ausschleichend abgesetzt. In gleicher Dosierung kann der vorübergehende Einsatz von systemischen Glukokortikoiden zur Prävention eines Aufflammens der Akne unter systemischem Isotretinoin erwogen werden. Eine weitere Einsatzmöglichkeit für systemische Glukokortikoide besteht bei Vorliegen eines adrenogenitalen Syndroms. Durch Substitution von systemischen Glukokortikoiden im Bereich der physiologischen Tagesproduktion wird die regelkreisbedingte Überproduktion von Nebennierenrinden-Androgenen zurückgeführt. Dieses Vorgehen kann insbesondere bei Männern erwogen werden, während bei Frauen eher antiandrogene Gestagene in Kombination mit Östrogenen als orale Kontrazeptiva eingesetzt werden. Die Dosierung der Glukokortikoide sollte bei Teenagern in Absprache mit einem Endokrinologen erfolgen und die Besonderheiten der Wachstumsphase berücksichtigen (Hydrokortison bevorzugt). Bei älteren Patienten kann als typische Dosierung 5 mg Prednisolon jeden 2. Tag gegeben werden. Die intermittierende Glukokortikoid-Gabe ist ein Kompromiss, bei dem eine erhöhte Androgenproduktion an therapiefreien Tagen in Kauf genommen wird, um den physiologischen Regelkreis aufrecht zu erhalten und so das Risiko einer Nebenniereninsuffizienz zu vermindern. Aus demselben Grund erfolgt die Gabe abends, um den morgendlichen Produktionsgipfel der Glukokortikoide nicht zu unterbinden. Trotz der niedrigen Dosierung ist auf Nebenwirkungen der Glukokortikoidbehandlung zu achten. Zwischen dem 14. und 18. Lebensjahr wird die Hauptknochenmasse angelegt. Zur Prävention späterer Osteoporose-Probleme sollte die niedrigdosierte Glukokortikoidsubstitution nicht länger als 6 Monate durchgeführt werden, bevor ein Auslassversuch erfolgt. Eine Addison-Krise als Folge einer Nebenniereninsuffizienz kann bis zu einem Jahr nach Absetzen der systemischen Glukokortikoide auftreten, vor allem bei erhöhtem Bedarf an Glukokortikoiden durch Infektionen, Operationen oder andere Stressfaktoren.

8.4.2 Dapson

Eine Therapie mit systemischem Dapson als Monotherapeutikum bei Akne wird nicht empfohlen.

Dapson wird insbesondere nicht als gleichwertige Alternative zu Isotretinoin oder zu systemischen Antibiotika empfohlen.

Bei stark entzündlichen, insbesondere nodösen Akneformen kann eine Dapsontherapie in Kombination mit systemischem Isotretinoin und / oder systemischen Antibiotika bzw. bei Frauen mit systemischen hormonellen Antiandrogenen erwogen werden.

8.4.2.1 Wirkmechanismus

Das Sulfon Dapson (DADPS) wirkt über Hemmung der Folsäuresynthese bakteriostatisch und wird als Lepramedikament eingesetzt. Darüber hinaus antagonisiert Dapson Granulozytenfunktionen über verschiedene Mechanismen, unter anderem Hemmung der Aktivierung lysosomaler Enzyme und Verminderung von 5-Lipoxygenaseprodukten. Es ist nicht nur als Antileprotikum, sondern auch zur Behandlung blasenbildender Erkrankungen, insbesondere Dermatitis herpetiformis Duhring und anderer vermutlich immunpathologisch bedingter Hauterkrankungen, zugelassen. Denkbare Wirkmechanismen von Dapson bei Akne sind sowohl bakteriostatische als auch anti-inflammatorische Effekte.

8.4.2.2 Wirksamkeit

Über die Wirksamkeit von systemisch verabreichtem Dapson bei Akne liegen nur wenige Informationen vor. In einer Studie an Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Akne wurde Dapson mit Plazebo verglichen. Dapson zeigte verglichen mit Plazebo in einer höheren Patientenzahl eine Besserung [343] (n = 46), der therapeutische Effekt wurde jedoch als systemischen Antibiotika unterlegen eingeschätzt. In einer einfach verblindeten Studie wurde Dapson (100 mg täglich) mit Isotretinoin (40 mg täglich) bei schwerer Akne (nodulozystische Formen) verglichen. Hierbei war Isotretinoin nach 16 Wochen deutlich wirksamer als Dapson bei einer deutlich geringeren Rate erneuter Behandlungsbedürftigkeit nach 32 Wochen [265] (n = 40). Dapson blieb in dieser Studie ohne Einfluss auf die Sebumexkretionsrate oder die anaerobe Hautflora. Fallberichte deuten auf ein therapeutisches Potential bei schweren Akneformen wie Acne fulminans [344] oder bei Acne inversa hin [345, 346]. Es gibt auch einen Fallbericht über die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Isotretinoin und Dapson bei Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens [347]. Es liegen allerdings keine kontrollierten Studien zum Einsatz von Dapson in Kombination mit Isotretinoin oder anderen Aknetherapeutika vor.

8.4.2.3 Wesentliche Gegenanzeigen und unerwünschte Nebenwirkungen

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Anämie (Hb<10g/dl), Lebererkrankungen. Zu den Nebenwirkungen bei Dapsoneinnahme zählen Hämolyse (insbesondere bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel), Methämoglobinämie (bei Rauchern besonders ausgeprägt), periphere Neuropathie und gastrointestinale Symptome sowie kutane Überempfindlichkeitssyndrome.

8.4.3 Zink

Orales Zink wird als Monotherapeutikum bei Akne nicht empfohlen.

Orales Zink kann bei Unverträglichkeit oder bei Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber systemischer Standardtherapie in Kombination mit topischer Therapie und oder bei Frauen mit systemischen hormonellen Antiandrogenen bei mittelschwerer entzündlicher Akne erwogen werden.

8.4.3.1 Wirkmechanismen

Das Spurenelement Zink ist als Kofaktor zahlreicher Enzyme im zellulären Metabolismus wichtig. Mögliche Wirkmechanismen von Zink bei Akne ergeben sich aus anti-inflammatorischen Wirkungen (Hemmung der Granulozytenchemotaxis, der Expression von TNF-alpha und des Adhäsionsmoleküls ICAM-1), einem antiandrogenen Effekt durch Inhibition der 5alpha-Reduktase sowie über eine Wachstumshemmung von *P. acnes* [348-351].

8.4.3.2 Wirksamkeit

Die Wirkung oral verabreichten Zinks bei Akne ist in kontrollierten Studien untersucht worden. In einer randomisierten doppelblind kontrollierten Studie bei entzündlicher Akne war Zink-Glukonat (entsprechend 30 mg elementaren Zinks täglich) besser als Plazebo in der Reduktion entzündlicher Veränderungen (n = 66) [352]. In weiteren Plazebo-kontrollierten Untersuchungen zeigten sich Zinksalze effektiver als Plazebo [353-357], in zwei Studien fand sich kein Unterschied zu Plazebo [358, 359]. In einer randomisierten doppelblind kontrollierten Vergleichsstudie zwischen Zink-Glukonat (entsprechend 30 mg elementarem Zink täglich) und Minocyclin (100mg täglich) erwies sich Zink nach einem Behandlungszeitraum von drei Monaten als wirksam, jedoch weniger wirksam als Minocyclin (n = 332) [360]. In weiteren Studien erwies sich Zink als vergleichbar effektiv wie Oxytetracyclin (n=37) [361] sowie weniger effektiv als Tetracycline (n=40) [362]. Über Kombinationstherapien mit anderen Aknetherapeutika liegen keine Daten vor.

8.4.3.3 Unerwünschte Nebenwirkungen

Bei oraler Zufuhr muss mit leichten bis moderaten Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinalen Symptomen bei etwa einem Drittel der Patienten gerechnet werden. Toxische Erscheinungen bei Überdosierung sind Metallgeschmack, Kopfschmerzen und Diarrhoe [350].

9 Sonstige Induktionstherapien

Claudia Borelli, Klaus Degitz, Harald Gollnick, Eva-Maria Meigel

9.1 Definition

Unter „sonstigen Induktionstherapien“ werden bestimmte physikalische Therapiemodalitäten verstanden, die ergänzend oder alternativ bei aktiver Akne angewendet werden können. Sie können eingesetzt werden, wenn die Ergebnisse einer topischen Therapie nicht ausreichend sind und eine systemische Therapie, aus welchen Gründen auch immer, nicht indiziert ist oder seitens des Patienten nicht gewünscht wird.

An Therapieoptionen stehen der Einsatz von Licht im Sinne einer Therapie mit sichtbarem Licht, der Einsatz von Licht in Kombination mit einem Photosensibilisator (photodynamische Therapie), der Einsatz von Licht mittels Blitzlampen (Intense pulsed light, IPL) sowie der Einsatz von kollimiertem Licht unterschiedlicher Wellenlänge (Laser) zur Verfügung [363-365]. Weiterhin gehören Peelingbehandlungen zu den ergänzenden Therapien.

9.2 Licht

9.2.1 UV-Strahlung

Aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles wird UV-Strahlung (UVB und / oder UVA, Solarienbesuch) nicht zur Therapie der Akne empfohlen.

Es liegen wenige Anwendungsbeobachtungen [366, 367] und keine kontrollierten Studien zur UV-Therapie der aktiven Akne vor. Die Anwendung von Breitband-UVB erbrachte allenfalls geringe und in der Stärke nicht mit etablierten Akneexterna vergleichbare therapeutische Effekte [367]. Einer kosmetisch günstigen Wirkung durch Bräunung steht die Komedogenität von UVA-Strahlung entgegen. Insbesondere erzeugt UV-Strahlung aus dem Talglipid Squalen Squalenperoxid, welches tierexperimentell und auch am Menschen komedogen wirksam ist [368, 369]. Zusätzlich negativ zu bewerten ist die mögliche Karzinogenität sowie Förderung der Hautalterung durch UV-Strahlung.

9.2.2 Sichtbares Licht

Als sichtbares Licht wird elektromagnetische Strahlung der Wellenlänge ab 400 bis 750 nm bezeichnet.

9.2.2.1 Blaulicht

Bei leichter bis mittelschwerer Akne papulopustulosa kann eine Therapie mit Blaulicht in Kombination mit topischen und systemischen Therapien erwogen werden.

Blaulicht ist Licht der Wellenlänge von 420 – 480 nm. Blaulicht wird bei der entzündlichen Akne seit mehreren Jahren eingesetzt. Die Patienten werden dabei mit Lichtquellen bei einem definierten Abstand des Körpers zur Lampe für eine unterschiedliche Zeitdauer bestrahlt. Der

vermutete Wirkmechanismus der Lichttherapie besteht in einer Anregung der bakteriellen Porphyrine und Bildung von freien Sauerstoff-Radikalen mit nachfolgender Zerstörung der Propionibakterien. Bisher gibt es nur wenige aussagekräftige publizierte Studien zur Therapie der entzündlichen Akne mit sichtbarem Licht.

Die moderate Wirksamkeit von Blaulichtlampen zur Behandlung der Akne ist in zwei kontrollierten Studien gezeigt worden [370, 371]. Zahlreiche Fallmitteilungen lassen ebenfalls eine moderate Wirkung erkennen (Übersicht [372])

Ein typischer Behandlungszyklus besteht aus 8 Behandlungen (2 Mal pro Woche für 4 Wochen) mit einer Dosis von 40 J / cm², was abhängig von der Blaulicht - Bestrahlungsquelle im Regelfall 20 bis 30 Minuten in Anspruch nimmt). Hier konnten wir in eigenen Untersuchungen positive Ergebnisse (Rückgang der entzündlichen Effloreszenzen, also Papeln und Pusteln) bei Patienten mit Acne papulopustulosa erzielen. Eine direkte Wirkung auf Komedonen ist eher nicht zu erwarten. Schwerere Akneverläufe bessern sich nicht. Die Behandlung ist als gut verträglich einzustufen. Topische Externa können mit Blaulicht kombiniert werden. Insbesondere empfiehlt sich der Einsatz von antikomedogenen Externa. Der gleichzeitige Einsatz photosensibilisierender Medikamente ist kontraindiziert.

9.2.2.2 Photodynamische Therapie

Die photodynamische Therapie kann zur Behandlung einer entzündlichen Akne derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Die PDT zeigt Wirksamkeit in der Behandlung entzündlicher Akneformen. Sie hat jedoch ein ungünstiges Profil von akuten und ein ungeklärtes Profil von langfristigen unerwünschten Wirkungen.

Das Prinzip der photodynamischen Therapie ist das folgende: Ein Photosensibilisator (δ -Aminolävulinsäure oder Methyl-Aminolävulinsäure) wird auf die Haut aufgetragen und wirkt dann unter Folie lichtgeschützt für mehrere Stunden ein. Aus Aminolävulinsäure wird intrazellulär Protoporphyrin IX aufgebaut. Dessen Absorptionsmaximum liegt im Blaubereich, weitere Absorptionsgipfel befinden sich im Grün-, Gelb- und Rotbereich. Diese können mit diversen Lichtquellen (Rot- oder Blaulampe, Blitzlampe, Laser) angesteuert und Protoporphyrin IX zu photodynamischen Reaktionen angeregt werden. Mögliche Wirkmechanismen sind photodynamische Zerstörung von Bakterien, anti-inflammatorischer Effekt durch leukozytotoxische Wirkung sowie Antagonisierung der Seborrhoe durch temporäre oder irreversible Schädigung der Talgdrüsen.

Es liegen kontrollierte Studien unter Verwendung von Blau- oder Rotlicht [373-379] Blitzlampe [380] oder Farbstofflaser [381] vor, die die Wirksamkeit der photodynamischen Therapie bei der Akne belegen. Verbesserungen sind durch eine bis wenige Behandlungen zu erzielen. Allerdings besteht für Therapeuten und Patienten ein hoher Zeitaufwand pro Behandlung. Außerdem kommt es regelhaft zu zum Teil erheblichen kurzfristigen Nebenwirkungen wie Schmerzen, Hitzegefühl, Erythem, Desquamationen oder Hyperpigmentierungen. Deshalb wird in letzter Zeit versucht, Behandlungsschemata mit reduzierter Dosis von Photosensibilisator und / oder Beleuchtung zu entwickeln, die zwar eine geringere Nebenwirkungsrate haben, aber, dennoch wirksam sind. Über Langzeitfolgen der photodynamischen Therapie (z. B. Sebostase durch nachhaltige Schädigung von Talgdrüsen) gibt es noch keine gesicherten Erkenntnisse. Insbesondere im Alter könnte bei allgemein sebostatischer Haut dies ein Problem darstellen.

9.2.3 Blitzlampen (Intense pulsed light, IPL)

Eine Blitzlampentherapie zur Behandlung der Akne kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Blitzlampen sind Lichtquellen, die durch Einsatz verschiedener Filter ein breites Spektrum an Wellenlängen im sichtbaren und angrenzenden Infrarotspektrum mit hoher Energie abstrahlen. Blitzlampen sind effektive Lichtquellen zur photodynamischen Therapie bei der Akne. Studienergebnisse siehe oben photodynamische Therapie. Zur Anwendung von Blitzlampen ohne Photosensibilisator zur Behandlung der Akne liegen keine kontrollierten Studien vor. Anwendungsbeobachtungen lieferten uneinheitliche Ergebnisse [380, 382]. Vermutete Wirkmechanismen entsprechen den bei der photodynamischen Therapie oben beschriebenen.

9.2.4 Laser

Eine Therapie der entzündlichen Akne mittels Laser kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Der Einsatz von unterschiedlichen Lasergeräten bei der Akne wird insbesondere für die Postaknezustände und weniger gut für die entzündliche Akne beschrieben. Der genaue Wirkmechanismus der verschiedenen Laser ist noch ungeklärt. Laser, die mit Wellenlängen des sichtbaren Lichts arbeiten, könnten durch Anregung bakterieller Porphyrine antimikrobiell oder durch Leukozytenschädigung anti-inflammatorisch wirken, Infrarot-Laser sowohl anti-inflammatorisch also auch durch thermische Schädigung von Talgdrüsen antiseborrhoisch.

Bisher existieren wenige wirklich aussagekräftige Studien zum Einsatz von Lasern bei der aktiven Akne. Eine kontrollierte Studie zum Einsatz des gepulsten Farbstofflasers zeigte gute Wirksamkeit bei Akne [383], eine zweite kontrollierte Studie befand bei ähnlichen Behandlungsbedingungen den gepulsten Farbstofflaser als wirkungslos [384]. In einer kontrollierten Studie erwies sich ein KTP Laser als gering wirksam [385]. Zwei kontrollierte Studien lassen die Wirksamkeit eines im Infrarotbereich arbeitenden Diodenlasers (1450 nm) bei entzündlicher Akne vermuten [386, 387]. Eigene Untersuchungen mit dem gepulsten Farbstofflaser bei Patienten mit Acne papulopustulosa zeigten bei einigen der behandelten Patienten (ungefähr 2,6 J / cm², 3 Behandlungen insgesamt, einmal pro Monat) eine deutliche Besserung des Hautbefundes (Rückgang der entzündlichen Effloreszenzen), bei anderen schlug die Therapie nicht an.

9.3 Peeling

Eine Monotherapie der aktiven Akne mittels Peels wird nicht empfohlen.

Eine Behandlung mittels oberflächlichen chemischen Peels in Kombination mit topischen und systemischen Therapien kann empfohlen werden (6 / 11 schwacher Konsens) bzw. kann erwogen werden (4 / 11 schwacher Konsens).

Bei einem Peeling wird auf die Haut eine chemische Substanz aufgetragen mit dem Ziel einer limitierten und kontrollierten Zerstörung der oberen Hautschichten (Epidermis, obere Anteile der Dermis) mit dem weiteren Ziel der Regeneration der Haut. Verschiedene Substanzen können im Rahmen eines Peelings eingesetzt werden (siehe Kapitel Peeling). Bei Acne comedonica werden von einigen Dermatologen zunächst ein oberflächliches Peeling in Kombination mit nachfolgender Aknetoilette (Komedonenextirpation) eingesetzt. Daten zur Wirksamkeit von Peeling bei Akne fehlen derzeit noch.

9.4 Manuelle Aknetherapie

Die Durchführung einer additiven manuellen Aknetherapie kann zur Behandlung von leichter bis mittelschwerer Akne empfohlen werden. Es wird empfohlen, dass die Behandlung unter hautfachärztlicher Kontrolle durchgeführt wird.

Manuelle Aknetherapie als physikalische Form der Aknebehandlung wurde bereits im 19. Jahrhundert beschrieben und wird von zahlreichen Dermatologen und Kosmetik-Instituten durchgeführt. Sie ist als additive Therapie zur Unterstützung der externen und systemischen Therapie zu sehen. Bestimmte Formen der Akne eignen sich für diese Behandlung, während die schweren Formen der Akne eher der rein medikamentösen Behandlung unterliegen. Als Indikationen sind allgemein akzeptiert:

Acne comedonica und Acne papulopustulosa. Eingeschränkt indiziert ist die manuelle Aknetherapie bei Acne conglobata.

Bei den Patienten hat diese Therapie einen hohen Stellenwert und fördert die Compliance. Dies führt wiederum zu einer schnelleren Abheilung der Akne.

Die manuelle Aknetherapie sollte vom Arzt verordnet werden. Die Durchführung obliegt jedoch einer gut geschulten Kosmetikerin. Für die Therapie werden Spezialmaterialien vorgehalten, mit denen die Kosmetikerin die Behandlung unter sterilen Kautelen durchführt. Einleitend wird die Haut mit einem milden Syndet gereinigt, sodann erfolgt eine Desinfektion der Haut. Hierzu kann Isopropylalkohol 70% verwendet werden. Eine optimale Vorbereitung der Komedonenelevation kann durch Verwendung eines Gerätes mit warmem Wasserdampf erfolgen (Vapozon). Häufig werden auch sehr oberflächliche oder oberflächliche Peels zur Lockerung der Komedonen eingesetzt (s. Kapitel Chemical Peels).

Bei der Komedonenextraktion werden unter Lupenbetrachtung geschlossene und offene Komedonen manuell entfernt. Hierzu verwendet man Instrumente wie sterile Einmalnadeln 18G- 27G, Nokor-Nadeln, Lanzetten oder Komedonenquetscher. Gelegentlich werden auch Milien entfernt. Auch floride Akne-Läsionen können vorsichtig, ohne Verursachung einer Narbe, eröffnet werden. Bei empfindlichen Patienten oder großen Arealen kann eine Vorbehandlung mit einer anaesthesierenden Creme erfolgen (z.B. EMLA). Dieses Vorgehen ist aber nicht die Regel. Wichtig ist, dass nur gut geschulte Kosmetikerinnen diese Behandlung durchführen, da sonst eine Verschlechterung der Haut und die Gefahr der Narbenbildung entstehen. Erneute Desinfektion schließt die Behandlung ab. Das Auflegen einer beruhigenden Maske nach Ausreinigung hat sich bewährt und gibt dem Patienten die Möglichkeit Stress abzubauen.

Die Frequenz der manuellen Aknetherapie wird durch die Schwere der Erkrankung vorgegeben. Zwischen 2x wöchentlich im Beginn und 1x monatlich als Erhaltungstherapie kann die Anwendung variieren. Die Gesamtdauer wird auch von der Erkrankung vorgegeben. Da die Akne als chronische Erkrankung zu sehen, ist kann im Einzelfall jahrelange Behandlung notwendig sein.

Kauterisation von Makrokomedonen

Zur Beseitigung von Makrokomedonen kann ein Elektrokauter benutzt werden. Wegen der Gefahr der Narbenbildung sollte diese Behandlung nur vom Arzt durchgeführt werden. Nach topischer Anaesthetie und Okklusion wird der Makrokomedo vorsichtig für eine Sekunde mit der stehenden Nadel des Elektrokauters touchiert.

10 Erhaltungstherapie

10.1 Medikamentöse Verfahren der Erhaltungstherapie

Harald Gollnick, Roland Hartwig

Eine Erhaltungstherapie mit topischen Retinoiden (Adapalen>Isotretioin, Tretinoin) zur Rezidivprophylaxe kann empfohlen werden.

Eine Erhaltungstherapie mit Azelainsäure kann erwogen werden.

Bei Vorliegen noch geringer entzündlicher Restzustände nach Standardtherapie kann eine Therapie über bis zu 12 Monaten mit Adapalen / BPO in fixer Kombination empfohlen oder mit BPO alleine erwogen werden.

Um Rezidiven der Akne vorzubeugen ist eine Erhaltungstherapie sinnvoll. Die Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit topischen Retinoiden wurde in den letzten Jahren durch Studien belegt. In einer Studie zur Erhaltungstherapie über zwölf Wochen mit 241 Patienten war Adapalen 0,1% signifikant besser als nur Beobachtung [194]. Eine Erhaltungstherapie mit Adapalen 0,1% gegenüber Vehikel wurde bei 253 Patienten als überlegen gezeigt (n=253) [388]. Eine weitere Studie mit einer Adapalen-Lymecyclin 300 mg Kombinationstherapie zeigte während der Erhaltungsphase ebenfalls eine Überlegenheit gegenüber Anwendung von Adapalen 0,1% 1x / Tag (n=136) [389].

10.2 Physiko – chemische Verfahren der Erhaltungstherapie

Eva-Maria Meigel, Christiane Bayerl, Claudia Borelli

Medizinisch-dermatokosmetologische Maßnahmen bei der zur Akne neigenden und medikamentös behandelten Aknehaut sind Bestandteil der Aknetherapie und können empfohlen werden.

Zur Hautreinigung können seifenfreie Reinigungsmittel (Syndets) mit physiologischem pH-Wert empfohlen werden.

Zur Hautpflege können hydrophile, wasserhaltige Systeme, Öl in Wasser Emulsionen und Hydrogele empfohlen werden.

Komedogene Zubereitungen dürfen nicht angewendet werden.

Eine auf die Akne abgestellte dekorative Kosmetik (Medizinische Camouflage) kann empfohlen werden.

Unter Erhaltungstherapie versteht man die Phase der Behandlung, die nach Abheilung der akuten Hautveränderungen in der Lage ist, die zur Akne neigende Haut mit adäquaten Therapeutika zu versorgen. Erhaltungstherapeutika sollten ein geringes Nebenwirkungspotential aufweisen und für eine Langzeitanwendung geeignet sein. Neben der medizinischen Erhaltungstherapie spielen dermato-kosmetische Maßnahmen zur Verhinderung von Rezidiven und zur Beseitigung von Postakne-Zuständen eine große Rolle. Gerade die kosmetologische Betreuung stellt für den Erkrankten eine psychologische Hilfe dar und führt zur Verbesserung der Lebensqualität [390].

10.2.1 Reinigung und Pflege der Haut in der Erhaltungstherapie

Bei klinisch akuter Akne werden kosmetische Maßnahmen immer in Ergänzung zur medizinischen Therapie eingesetzt. In der Erhaltungstherapie sollten Reinigung und Pflege den individuellen Bedürfnissen der Aknehaut angepasst werden. Hautreinigung und dermatokosmetische Hautpflege zielen in erster Linie auf eine Regulierung der Sebumproduktion, Hemmung des Wachstums von *P. acnes* sowie die Verhinderung der Entstehung von Komedonen oder deren Beseitigung.

10.2.1.1 Hautreinigung

Das Ziel der Hautreinigung ist die Entfernung von Schmutz und Zellrückständen. Gleichzeitig dient eine Verminderung von Talgdrüsenlipiden von der Hautoberfläche der Reduktion von Akne-relevanten Bakterien. Es ist bekannt, dass Seifen mit einem pH Wert von 8-12 zu einer Störung der Hautbarriere führen. Die hierdurch hervorgerufene Alteration der Corneozyten führt zu einer Freisetzung freier Fettsäuren, die das Wachstum von Corynebakterien fördern. Daher sind Seifen für die Reinigung der Aknehaut nicht geeignet. Seifenfreie Reinigungsmittel (Syndets) mit einem pH-Wert, der dem physiologischen pH-Wert von pH 5,5 angepasst ist, entfernen schonend die überschüssigen Talgdrüsenlipide und reduzieren das Wachstum der Bakterien [391]. Der Feuchtigkeitsgehalt des Stratum corneum hängt von der Intaktheit der bilammellären Struktur der epidermalen Lipide ab, die nur im sauren Milieu optimal gebildet werden. Zusatzstoffe, die antibakteriell wirken (Nicotinamid, Montaline 40) können unterstützend eingesetzt werden.

10.2.1.2 Hautpflege der zu Akne neigenden Haut

Für den an Akne erkrankten Patienten ist die geeignete Hautpflege von besonderer Bedeutung. Eine falsch gewählte Galenik kann zu einer Stimulation der Komedonenbildung und so zu einem erneuten Auftreten von Akneeffloreszenzen führen. Wegen der durch medikamentöse Maßnahmen häufig gereizten und sensitiven Haut muss in der Hautpflege auf jede physikalische und chemische Irritation verzichtet werden. Für eine zur Akne neigende Haut sind hydrophile, wasserhaltige Systeme wie leichte Öl in Wasser (O/W-) Emulsionen und Hydrogele besonders geeignet. Ein auf den physiologischen pH-Wert eingestelltes Pflegeprodukt hat gleichzeitig einen antibakteriellen Effekt. Zusätze mit Fruchtsäuren, Glykolsäure, Salicylsäure und auch Milchsäure haben eine nachgewiesene komedolytische Wirkung [392]. Studien zeigen, dass eine kombinierte Anwendung milchsäurehaltiger Externa zu einer signifikanten Abnahme der Komedonenzahl führt.

10.2.1.3 Dekorative Kosmetik für Aknehaut / Camouflage bei Akne

Abdeckende Maßnahmen sind sowohl bei florider entzündlicher Akne als auch bei Postakne-Zuständen für viele Patienten eine psychologische Hilfe. Studien belegen den positiven Effekt der teintkorrigierenden Maßnahmen auf die Lebensqualität von Aknepatienten [393]. Die verwendeten Präparate sollten gut verträglich und einfach anzuwenden sein. Präparate mit hohem Fettgehalt verbieten sich von selbst. Entzündliche Hautveränderungen werden nach dem Komplementärfarbenprinzip zunächst mit Grüntönen abgedeckt, darüber erfolgt eine individuell zu wählende hautfarbene Abdeckung. Heute stehen teintkorrigierende Make-ups auf der Basis der Feinfilmentechnologie zur Verfügung, bei denen in leicht flüchtige Silikonöle Farbpigmente emulgiert sind. Mit Hilfe moderner Technologie können zusätzlich sebumregulierende Wirkstoffe eingebracht werden, die durch ein hydrophobes Polymer

geschützt sind. 10 Minuten nach Auftragen einer medikamentösen Therapie kann eine teintkorrigierende Substanz problemlos appliziert werden.

10.2.2 Chemical Peels bei Akne

Die Verwendung sehr oberflächlicher und oberflächlicher chemischer Peels mit AHA (Alpha Hydroxy Acid) in der Erhaltungstherapie kann bei oberflächlichen postinflammatorischen Hyperpigmentierungen sowie zur Reduktion der Komedonen erwogen werden. Die Verwendung von Salicylsäure – Peels kann bei Postakne-Zuständen mit folliculärer Verhornung, postinflammatorischer Hyperpigmentierung sowie superfizieller Vernarbung erwogen werden.

Chemische Peels lassen sich in vier, durch die Eindringtiefe vorgegebene, Behandlungsformen einteilen (Tabelle 4). Sehr oberflächliche, oberflächliche, halbtiefe und tiefe Peels.

Tabelle 4: Einteilung Chemical Peels bei Akne

Sehr oberflächlich	bis zum Str. spinosum	TCA 10-20%, niedrig prozentiges AHA, Salizylsäure, Vitamin A-Säure
Oberflächlich	durch die ganze Epidermis	TCA 20-30%, Jessner, Glykolsäure 50-70%
Halbtief	obere retikuläre Dermis	TCA 35%, Kombi Peels: CO ₂ +TCA (Brody), Jessner + 35% TCA (Monheit), 70% Glykolsäure + 35% TCA (Coleman)
Tief	mittlere retikuläre Dermis	Baker- Gordon – Peel, Hetter Peel, Stone-Venner-Kellson Peel

10.2.2.1 Oberflächliche und sehr oberflächliche Peels

Sehr oberflächliche Peels dringen bis zum Stratum spinosum ein, oberflächliche Peels durchdringen die gesamte Epidermis (Tabelle 4). Neben metabolischen Effekten bewirken sie eine Akzeleration der Exfoliation ausgelöst durch die topische Verwendung geeigneter Chemikalien. Hierzu werden vorzugsweise Fruchtsäuren (AHA) oder Salicylsäure (SA) als Monosubstanzen verwendet. Gebräuchlich sind auch Kombinationen aus Salicylsäure, Milchsäure und Zitronensäure (modifizierte Jessner Lösung ohne Resorcin).

Die Wirkung der AHA beruht auf einer Reduktion der Korneozytenkohäsion, dies führt zu einer Akzeleration der Desquamation. Hierdurch tritt eine Verdünnung des Stratum corneum auf. Dieser Effekt hält für ungefähr 2 Wochen nach Durchführung des Peels an. Die Beeinflussung der Proliferation der epidermalen Keratinozyten hat eine Reduktion zellulärer Atypien und Melanosomenanhäufungen zur Folge. Alkalische und niedrigprozentige (8-15%ige) AHA sind exzellente Moisturizer, da sie die Bildung von Glucosaminoglykanen (GAG) stimulieren. Sie eignen sich als Kombinationsbehandlung mit anderen topischen Therapien, wie topische Retinoide [394]. Tägliche Anwendung von Fruchtsäuren als Homecare-Produkt hat ein feineres und glatteres Hautbild zur Folge. Eine Störung der epidermalen Barrierefunktion wird hierdurch nicht ausgelöst. Der transepidermale

Wasserverlust (TEWL) wird nicht gesteigert. Die Anzahl von Lamellarkörperchen nimmt zu, ebenso ihr Sekretionsvermögen [395]. Neben den epidermalen Veränderungen werden auch dermale Prozesse stimuliert. Ditre konnte in einer Studie einen Anstieg dermalen GAG sowie eine Bildung neuer Kollagenfasern sowohl in vivo als auch in vitro nachweisen [396].

AHA wirken epidermolytisch, wenn sie nicht neutralisiert werden. Die Neutralisierung erfolgt mit Natriumbikarbonat. Aus diesem Grund sollte das Peeling nur unter ärztlicher Aufsicht und durch gut geschulte Kosmetikerinnen durchgeführt werden.

10.2.2.1.1 Glykolsäure

Glykolsäure hat von allen AHA das kleinste Molekulargewicht. Folglich dringt sie leicht und tief in die Epidermis ein. Dies hängt jedoch ganz entscheidend von ihrem Lösungsmittel, dem pH-Wert, der Peeling-Lokalisation und vom Ausgangszustand der Haut bei der Durchführung des Peels ab. Sie ist die gebräuchlichste der Fruchtsäuren. Die Lösungen werden in prozentual ansteigender Dosierung verwendet - von 8-15% in der Heimanwendung und 20-70% bei professionellen Peels. AHA-Peels müssen immer neutralisiert werden, dies gilt auch für die Glykolsäure. Hierzu wird Natriumbikarbonat benutzt.

Auf Grund der stimulierenden Wirkung auf die Keratinozytenreplikation kommt es zu einer beschleunigten Ausschleusung geschlossener Komedonen. Atzori und Mitarbeiter konnten an 80 Patienten zeigen, dass 70%iges Glykolsäure Peeling bei Komedonenakne alle 10 Tage mit 6 Wiederholungen zu einer schnelleren Abnahme der Akne-Läsionen bis zu 50% nach 3-4 Sitzungen führte. Inflammatorische Akneformen brauchten die doppelte Anzahl der Sitzungen [397].

Zu gleichartigen Ergebnissen kommen Grover et al, die auch über die günstige Wirkung auf postinflammatorische Hyperpigmentierung und Aknenarben berichten [398]. Nodulocystische Akneformen sprachen jedoch weniger gut auf die Behandlung an und brauchten deutlich mehr Sitzungen. Während die Effekte auf die Komedonenzahl zu einer beschleunigten Abheilung der Komedonenakne führten, war kein Effekt auf die Sebumsekretion durch repetitive Peels feststellbar [399].

Risiken und unerwünschte Wirkungen des Glykolsäure Peels

Auf Grund ihrer Azidität und in Abhängigkeit vom jeweiligen Hauttyp sind Irritationen bis hin zur Epidermolysen häufige unerwünschte Wirkungen. Aus diesem Grund ist eine Vorbehandlung der Haut mindestens 14 Tage mit glykolsäurehaltigen Homecare-Produkten vor dem Peeling zur Gewöhnung an die Fruchtsäure und zur Empfindlichkeitstestung vor höherprozentigen Peels unbedingt angezeigt. Bei dunklen Hauttypen (Fitzpatrick 3-5) besteht durch die irritierende Wirkung der AHA immer das Risiko der Hyperpigmentierung. Daher sollten pigmentblockierende Therapeutika in die Pre-Peel-Phase eingebunden werden

Kontraindikationen bei Peelings mit Glykolsäure

Ekzematöse Erkrankungen, Allergie gegen Glykolsäure, aktive Virusinfektionen und Keloidneigung sind Kontraindikationen. Obwohl keine Berichte über Fruchtschädigung durch Glykolsäure Peels bisher bekannt wurden, sollte in der Schwangerschaft bestenfalls ein oberflächiges Peeling und dann nur mit AHA oder Glykolsäure durchgeführt werden.

Als besonders zu beachtende Ausschlussdiagnose gilt die vorherige Verwendung von Isotretinoin. Bis zu 6 Monate nach Abschluss einer Isotretinoinbehandlung darf kein mitteltiefes bis tiefes Peeling durchgeführt werden.

10.2.2.1.2 Salicylsäure

Salicylsäure (SA) ist eine aromatische Karbonsäure, sie gehört zu den β -Hydroxycarbonsäuren, deren Hydroxylgruppe direkt an einen Benzolring gebunden ist. Daher gehört die Salicylsäure zu den phenolischen Substanzen. Salicylsäure ist im Gegensatz zur Fruchtsäure lipophil und penetriert auch durch lipidhaltige Areale der Haut. Diese lipophilen und keratolytischen Eigenschaften der Säure lassen ein gutes Eindringen in folliculäre Strukturen zu. Peelings werden in der Praxis in der Regel mit 20-30% Salicylsäure durchgeführt. Konzentrationen bis 2% finden sich oft in Homecare-Produkten. Für das Salicylat-Peel gelten die gleichen Auswahlkriterien wie für das AHA Peeling. Im Gegensatz zum Glykolsäure Peeling braucht die SA nicht neutralisiert zu werden. Sie fällt innerhalb weniger Minuten als weißlicher kristalliner Belag auf der Hautoberfläche aus. Diese Verfärbung ist mit Wasser abwaschbar. Wegen der geringen Säurewirkung der SA findet keine Proteindenaturierung in der Epidermis statt. Der Prozess ist selbstlimitierend und die Resorption nach 4 Minuten abgeschlossen.

SA als Peeling ist für alle Akneformen mit starker folliculärer Hyperkeratose geeignet, insbesondere bei den Spätformen der Akne. Zarte, jugendliche Haut reagiert häufig mit starker Rötung und Reizung. Auch muss nach dem Peeling mit mehr oder weniger starker Exfoliation gerechnet werden. Aus diesem Grunde bevorzugen wir die Applikation in größeren Abständen von 2-4 Wochen. Besonders geschätzt wird die SA auch wegen ihrer porenverkleinernden Wirkung. Gleiches gilt für den pigmentaufhellenden Effekt, der für die postinflammatorische Hyperpigmentierung nach Akne von den Patienten geschätzt wird. Patienten mit Hauttyp IV-VI können ebenfalls mit SA gepeelt werden. Allerdings sollten vor und nach einem Peeling pigmentregulierende Lokalthérapeutika Verwendung finden [400].

Kontraindikationen bei Peelings mit Salicylsäure

Salicylsäure, als phenolische Substanz, entwickelt bei topischer Applikation Toxizität. Deshalb sollen nur kleine Flächen behandelt werden, z. Beispiel Gesicht, Hände, Brust in verschiedenen Sitzungen. Salicylsäure wird in der acetylierten Form als Schmerzmittel verwendet (z.B. Aspirin). Dies veranlasst einige Autoren [401] bei der Verwendung von Salicylsäure topisch an Jugendlichen bis zum 19. Lebensjahr vor der theoretischen Gefahr eines Reye-Syndroms zu warnen. Interaktionen in der Schwangerschaft sind bisher nicht beschrieben, dennoch ist Fruchtschädigung im Tiermodell bekannt [402]. Stillende Mütter dürfen wegen Gerinnungsproblemen beim Säugling kein Peeling anwenden, ebenso Patienten unter Antikoagulantien [403]. Des Weiteren sind Salicylatallergie, akute Dermatitis, akute virale Infektionen und Keloidneigung als Kontraindikationen in Betracht zu ziehen. Isotretinointherapie vor weniger als 6 Monaten ist ebenfalls ein Therapieausschluss.

Vergleich AHA versus SA

Zahlreiche Studien zeigen einen guten additiven und beschleunigenden Effekt oberflächlicher Peels auf den Verlauf der sonst medikamentös gut eingestellten Akne. In einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie zeigen Kessler et al im Halbseitenversuch die unterschiedliche Wirkungsweise von 30% Glykolsäure gegen 30% SA. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass beide Peelsubstanzen gleich effektiv sind. Der bereits von Kligman 1997 beschriebene Effekt auf die Komedonenbildung bei längerer Anwendung wird auch in dieser Studie bestätigt. Bei der Langzeitkontrolle zeigte sich eine anhaltende Effektivität bei den mit SA behandelten Patienten [404, 405].

10.2.2.2 Halbtiefe bis tiefe Peels mit TCA

10.2.2.2.1 Trichloressigsäure (TCA)

TCA ist eine chlorierte organische Karbonsäure. Sie kommt in der Natur vor und besteht aus stark hygroskopischen weißen Kristallen. Ihre molekulare Struktur ähnelt der Glykolsäure. Sie ist eine stärkere Säure als Essigsäure. Früher wurde TCA als Pflanzenschutzmittel benutzt. TCA ist der Hauptmetabolit des Perchlorethylen, das hauptsächlich zur chemischen Reinigung benutzt wird. Wird TCA auf die Haut aufgetragen, so entwickelt sie keine Toxizität. Es findet weder ein Transport zu Gefäßen statt, noch erreicht die Säure die Blutzirkulation.

TCA ist eine hervorragende Peelsubstanz für halbtiefe und tiefe Peels. Die Eindringtiefe hängt vom prozentualen Anteil der TCA in der Zubereitung ab. Mit einem Coat TCA 10-15% kann man ein sehr oberflächliches Peel erzeugen. 35% TCA in mehreren Coats erzeugt ein halbtiefes oder tiefes Peel. TCA ist völlig atoxisch. Sie erzeugt eine Proteindegeneration in der Haut. Das Ausfallen des Proteins wird als Frost bezeichnet. TCA-Konzentrationen über 35% können tiefe Nekrose und folglich Narbenbildung hervorrufen. Aus diesem Grunde kann keine Verwendung stärkerer Lösungen empfohlen werden. Höher konzentrierte Lösungen sollten ausschließlich fokal zur Behandlung von Icepick-Narben der Akne angewendet werden (s. Kapitel Aknenarben).

Peelingtechnik

Nach sorgfältiger Entfettung mit Alkohol oder Aceton wird TCA in der gewünschten Konzentration mit dem Tupfer oder mit dem Watteträger aufgetragen. In der Praxis hat es sich bewährt, das Gesicht in vier Peelingzonen einzuteilen, z.B. beginnend mit der Stirn links bis zum Jochbein. Jeder Quadrant wird nacheinander behandelt. Das hat zum Vorteil, dass die fertige Haut bereits gekühlt werden kann. Um dem Patienten die wenigen Minuten des Auftragens der Säure zu erleichtern, können ein Sedativum und ein nichtsteroidales Antiphlogistikum gegeben werden. Auch kann eine vorhergehende topische Verwendung von Lokalanaesthetika unter Folienabschluss erwogen werden. Sorgfältiges Auftragen der Lösung ist besonders im periorbitalen Bereich notwendig, um ein Eindringen ins Auge zu vermeiden. Auch sollte das Oberlid gänzlich gemieden werden. Ohrläppchen und die Region bis in den Kinnschatten sollten, um scharfkantige Absätze zu vermeiden, in das Peeling einbezogen werden.

Kontraindikationen

Dermatitiden, Gravidität, bakterielle und virale Infekte, Keloide sowie stark pigmentierte Hauttypen eignen sich nicht für ein invasives Peel. Ebenso ist eine kurzfristig beendete Isotretinoin-Behandlung eine absolute Kontraindikation.

Prae- und Postpeelbehandlung

Die Vorbereitung der Haut auf ein chemisches Peel mit TCA ist von großer Bedeutung. Hierdurch wird bereits im Vorfeld des eigentlichen Peels auf zahlreiche Faktoren Einfluss genommen, die später das Ergebnis des Peelings wesentlich beeinflussen. Die Vorbehandlung der Haut erfolgt immer multimodal und beinhaltet zahlreiche topische, aber auch auf die Wundheilung abgestimmte nutritive Ansätze.

Der Postpeel-Behandlung kommt im Falle des TCA-Peelings besondere Bedeutung zu. Durch die Tiefe des Peels muss in jedem Fall mit einer Ausfallzeit gerechnet werden. Engmaschige Kontrollen sind notwendig. Dermale Peelings erfordern über 6-8 Wochen konsequenten Lichtschutz.

10.2.2.2.2 Phenol

Phenol gehört in Deutschland zu den bedenklichen Substanzen. Es darf vom Apotheker nicht abgegeben werden. Phenol entwickelt, stärker als Resorcin und Salicylsäure, hepato-renale und myocardiale Toxizität. Zusätzlich ist Phenol melanozytentoxisch, so dass eine porzellanweiße dauerhafte Entfärbung der Haut entstehen kann [406].

11 Aknenarben / Postinflammatorische Hyperpigmentierungen

Maurizio Podda, Christiane Bayerl, Claudia Borelli, Eva-Maria Meigel

11.1 Einleitung

Die folgenden Ausführungen zur Narbenbehandlung basieren im Wesentlichen auf der anschließend publizierten Arbeit von Jansen T und Podda M [407]. Eine Reihe von Patienten entwickelt in Abhängigkeit von Schwere und Dauer der Akne sowie der individuellen Prädisposition postinflammatorische Narben, wobei die genaue Inzidenz der Vernarbung bei der Akne nicht bekannt ist. Gelegentlich werden sie erst Jahre später, nachdem die Entzündungsphase der Akne abgeschlossen ist, evident. Eine zentrale Rolle in der Entstehung der Aknenarben spielen dermale Fibroblasten, die durch bestimmte Zytokine und Wachstumsfaktoren in ihrer Aktivität beeinflusst werden [408]. Die Morphologie der Narben ist ausgesprochen vielgestaltig, wobei oftmals mehrere Narbentypen bei ein und demselben Patienten vorhanden sind. Am häufigsten entwickeln sich atrophe Narben. Aknenarben können zu einer erheblichen psychischen Beeinträchtigung führen, allerdings lässt sich kein Zusammenhang zwischen objektivem Schweregrad und subjektiver Beeinträchtigung herstellen [409].

11.2 Klassifikation und Graduierung der Aknenarben

Es gibt unterschiedliche Ansätze zur Klassifikation und Graduierung der Aknenarben. Eine für die Praxis geeignete Klassifikation nach klinischen Gesichtspunkten ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Die Einteilung der am häufigsten vorkommenden atrophen Aknenarben in 3 Typen (wurmstichartig, varioliform, wellenartig) von Jacob und Mitarbeitern [410] wird den Bedürfnissen des Praxisalltags, insbesondere hinsichtlich der daraus abzuleitenden Therapieentscheidungen, am besten gerecht.

11.3 Therapie der Aknenarben

Ausgehend vom Narbentyp können die geeigneten Therapieoptionen abgeleitet werden. Bei Auswahl der Therapie und Beratung der Patienten ist zu berücksichtigen, dass sich in vielen Fällen das Hautbild über die Jahre spontan bessern kann. Wie bei anderen Narben kann auch bei Aknenarben mit keiner der vorhandenen Therapieformen eine vollständige Restitution erzielt werden. In vielen Fällen kann jedoch durch eine passende Anwendung der abgehandelten Verfahren eine objektive und auch subjektive Verbesserung des Hautzustandes erreicht werden. Allgemein ist bei der Therapie von Narben darauf zu achten, dass keine entzündlichen Akneeffloreszenzen mehr vorhanden sind. Eine zuvor durchgeführte systemische Isotretinointherapie sollte einige Monate zurückliegen, um etwaige Wundheilungsstörungen zu verhindern.

11.3.1 Operative Methoden

11.3.1.1 Stanzexzision und –elevation sowie Subzision

Eine Stanzexzision oder Stanzelevation kann empfohlen werden zur Behandlung kleiner, tief eingesunkener, insbesondere wurmstichartiger, fibrotischer oder nicht fibrotischer Narben.

Die Subzision kann bei tiefen wellenartigen Narben empfohlen werden.

In Einzelfällen kann bei varioliformen oder hypertrophen Narben eine individuell an den Narbenverlauf adaptierte Exzision mit primärem Wundverschluss erwogen werden.

Entscheidend bei der operativen Versorgung von Aknenarben ist die Orientierung an den Hautspannungslinien, um eine nur minimal sichtbare strichförmige Narbe zu erreichen. Die Wundränder werden in der Regel vernäht oder verklebt, allerdings kann bei sehr kleinen Stanzdefekten auch die Sekundärheilung ein gleichwertiges kosmetisches Ergebnis liefern. Die Fäden sollten bald, meist schon nach 4 - 5 Tagen, entfernt werden, um keine zusätzliche Vernarbung zu provozieren (prominente Stichkanäle).

Die Subzision (hergeleitet von „subcutaneous incision“) erfolgt bei durch Bindegewebsstränge in die Tiefe gezogenen Narben und ist damit insbesondere bei wellenartigen Narben sehr geeignet, um eine dauerhafte Verbesserung des Hautbildes zu erreichen. Bei der Subzision werden Bindegewebsstränge von der Subkutis mit Hilfe einer 18- oder 20-Gauge-Nadel (oder besser einer Nokor-Nadel) abgetrennt, so dass sich der freigelegte Narbenanteil nach oben in das Hautniveau bewegt [411]. In einer Studie ließ sich mit der Subzision bei 90% von 40 Patienten mit wellenartigen Narben eine etwa 50%ige Befundbesserung erzielen [412]. Das Verfahren kann mit dem Einbringen von resorbierbaren Fillern oder mit Eigenfettimplantation kombiniert werden [413].

In Einzelfällen können varioliforme oder hypertrophe Narben durch eine individuell an den Narbenverlauf adaptierte Exzision mit primärem Wundverschluss versorgt werden (Z-, M- oder Y-Plastik).

11.3.1.2 Dermabrasion

Das hochoberflächige Schleifen und Fräsen (Dermabrasion) kann zur Behandlung von großflächigen oberflächlichen Aknenarben erwogen werden.

Durch Abtragung der Epidermis und epidermisnaher Koriumanteile wird eine Angleichung von atrophischen und hypertrophen Narben an das umgebende Hautniveau erzielt. Tief eingesunkene Narben sind nicht für eine Dermabrasion geeignet, können aber durch zusätzliche Stanzexzision oder adaptierte Exzision entfernt werden. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass solche Narben gebessert werden können, die sich beim Spannen der Haut glätten lassen. Die Dermabrasion sollte nicht zu aggressiv erfolgen, da hierdurch wiederum die Gefahr einer erneuten Narbenbildung besteht. Eine langfristige, mehrmonatige UV-Karenz nach dem Eingriff ist wegen der Gefahr von Pigmentverschiebungen notwendig. Für dunklere Hauttypen ist die Dermabrasion eher nicht geeignet. Der Eingriff macht häufig eine Allgemeinanästhesie erforderlich und erfolgt meist unter stationären Bedingungen, da die postoperative Wundheilung über einige Tage engmaschig beobachtet werden muss. Gelegentlich muss die Behandlung mehrfach wiederholt werden.

11.3.2 Ablative Laser

Der Einsatz des Erbium:YAG-Lasers (2940 nm) sowie des gepulsten CO₂-Lasers (10600 nm) kann für die Behandlung von varioliformen Aknenarben empfohlen werden

Die Wirksamkeit von fraktionierten ablativen Lasersystemen kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Für die Behandlung flächenhaft verteilter wurmstichartiger Narben werden der Erbium:YAG-Laser und der gepulste CO₂-Laser nicht empfohlen.

11.3.3 CO₂-Laser und Erbium:YAG-Laser

Erbium:YAG- und CO₂-Laser haben sich in den letzten Jahren in der dermatologischen Lasertherapie als ablativ Verfahren etabliert [414]. Der Erbium:YAG-Laser ist aufgrund seiner selektiven Absorption im Gewebswasser, der kurzen Impulsdauer und der daraus resultierenden minimalen thermischen Schädigung des umliegenden Gewebes weniger aggressiv und sehr gut kontrollierbar im Vergleich zum CO₂-Laser. Dagegen gewährleistet der CO₂-Laser ein blutarmes und überschaubares Arbeiten durch Koagulation bei tieferen Ablationen. Bei beiden Methoden, aber insbesondere beim CO₂-Laser, kann bei zu tiefer Ablation bzw. Koagulation ähnlich wie bei der Dermabrasion eine zusätzliche Narbenbildung induziert werden.

11.3.3.1 CO₂-Laser

In einer Studie von Alster und West [415] konnte die Tiefe von Aknenarben durch Behandlung mit dem CO₂-Laser bei 50 Patienten im Schnitt um 80% verbessert werden. Walia und Alster [416] beschrieben bei 60 Patienten eine bereits unmittelbar nach dem Eingriff sichtbare und bis zu einem Jahr weiter zunehmende Hautglättung (nach 1 Monat 69%, nach 6 Monaten 67% und nach 12 Monaten 73%).

11.3.3.2 Erbium:YAG-Laser

Mit dem Erbium:YAG-Laser wurde bei 10 von 35 Patienten eine sehr gute sowie bei 16 Patienten eine gute und bei 2 Patienten eine zufriedenstellende Verbesserung des Hautbildes erzielt [417]. In einer anderen Halbseitenstudie war das Ergebnis der Behandlung mit Erbium:YAG-Laser vergleichbar mit dem des CO₂-Lasers, jedoch bei deutlich kürzerer Abheilungszeit und geringerer Komplikationsrate [418].

Kombination CO₂-Laser und Erbium:YAG-Laser

In einer Studie von Weinstein [419] mit 78 Patienten kam der kombinierte Erbium:YAG / CO₂-Laser zum Einsatz, wobei 71% der Patienten das Ergebnis als sehr gut (70 - 90% Verbesserung) und 29% als gut (50 - 70% Verbesserung) beurteilten. Allerdings war die Erythemdauer im Vergleich zur alleinigen Erbium:YAG-Lasertherapie im Schnitt um 1,5 Wochen länger.

Eine ähnliche Wirkung wie mit diesen ablativen Verfahren kann auch durch verschiedene Chemical Peels (Alphahydroxysäuren, Salicylsäure, Trichloressigsäure) erreicht werden.

11.3.4 Ablative fraktionierte Laser

Bei fraktionierten Lasern wird die Haut nicht flächenhaft behandelt, sondern die Laserenergie wird innerhalb des einzelnen Behandlungsareals in kleinen Punkten abgegeben. Ein relativ neues Therapiekonzept verbindet die ablativen Eigenschaften des CO₂-Lasers (10600 nm) oder des Er:YAG Lasers (2940 nm) mit dem fraktionierten Laser-Prinzip. Dadurch wird eine Abtragung der Epidermis und Dermis in einem mikroskopischen Areal mit Schonung der umliegenden Haut gewährleistet (Mikroablation).

13 Patienten mit mittelschweren bis schweren Aknenarben wurden zwei- bis dreimal im Abstand von 1 - 2 Monaten mit dem ablativen fraktionierten CO₂-Laser (10600 nm) behandelt [420]. Die Nebenwirkungen des Eingriffs waren leicht bis mittelschwer und bildeten sich während der Studie zurück. Hypopigmentierungen oder bleibende Vernarbungen wurden nicht beobachtet. In einer anderen Studie an 25 Patienten wurde zur Therapie mittelschwerer bis schwerer Aknenarben ebenfalls der ablativ fraktionierte CO₂-Laser (10600 nm) eingesetzt [421]. Bei 23 Patienten war 3 Monate nach Therapieende eine bleibende Befundbesserung zu verzeichnen. Die Verkrustung heilte innerhalb von 1 - 2 Tagen ab. Alle Patienten entwickelten nach dem Eingriff ein Erythem, das sich in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 1 - 3 Monaten zurückbildete. Die Ausfallzeit war gegenüber den traditionellen Verfahren des ablativen Resurfacings signifikant verkürzt.

11.3.5 Nicht-ablative Laser

Bei varioliformen und atrophen Narben kann der nicht ablativ fraktionierte Er:Glass- Laser erwogen werden.

Der gepulste Farbstofflaser und der nicht ablativ fraktionierte Er:Glass Laser können bei erythematösen Narben erwogen werden.

Es handelt sich um den Neodymium:YAG- (1064 nm, 1320 nm) [422-430], Dioden- (1450 nm) [429, 431], gepulsten Farbstoff- (585 nm) [432] sowie fraktionierten Erbium:Glass-Laser (1550 nm). Je nach Indikation können nicht-ablative Laser mit anderen Verfahren wie Mikrodermabrasion oder ablativen Lasern kombiniert werden.

11.3.5.1 Neodymium:YAG- und Diodenlaser

Der Neodymium:YAG-Laser (1320 nm) erwies sich bei atrophen Aknenarben nach 2 - 17 (im Schnitt 5,5) Sitzungen als wirksam [422]. Die durchschnittliche Befundbesserung betrug 2,8 auf einer 4-Punkte-Skala der Ärzte und 5,4 auf einer 10-Punkte-Skala der Patienten. Die Patientenzufriedenheit nach Therapie mit dem Neodymium:YAG-Laser (1320 nm) wurde in einer weiteren Studie mit 34 Patienten bestätigt [423].

Eine randomisierte Halbseitenstudie mit 12 Patienten zum 1064 nm- und 1320 nm-Neodymium:YAG-Laser ergab eine vergleichbare Wirksamkeit beider Lasersysteme bei Aknenarben im Gesicht und am Rücken [430].

In einer Vergleichsstudie mit 20 Patienten zur Wirksamkeit bei atrophen Aknenarben wurde eine Gesichtshälfte mit dem Diodenlaser (1450 nm) und die kontralaterale Gesichtshälfte mit dem Neodymium:YAG-Laser (1320 nm) behandelt [429]. Es erfolgten 3 Sitzungen im Abstand von jeweils 4 Wochen. Mit beiden Lasersystemen wurde bei der Mehrzahl der Patienten eine leichte bis mäßige Befundbesserung erreicht.

11.3.5.2 Gepulster Farbstofflaser

Eine Studie zur Wirksamkeit des gepulsten Farbstofflasers (585 nm) mit 22 Patienten ergab bei halbseitiger Behandlung nach 1 - 2 Sitzungen eine signifikante Besserung erythematöser und hypertropher Aknenarben im Gesicht gegenüber der unbehandelten Gesichtshälfte [432].

11.3.5.3 Fraktionierter Erbium: Glass-Laser (1550nm)

Eine relativ neue Therapieoption stellt die fraktionierte Photothermolyse mit dem nicht-ablativen Erbium:Glass-Laser (1550 nm) dar. Die Vorteile dieses Lasersystems bestehen in einer kurzen Ausfallzeit aufgrund weitestgehender Schonung der Epidermis und damit sehr rascher Normalisierung des oberflächlichen Hauterscheinungsbildes und einer geringen Komplikationsrate. Abhängig von der Tiefe der Narben sind 4 - 8 Sitzungen erforderlich.

In einer Studie wurden 53 Patienten mit leichten bis mittelschweren atrophen Aknenarben im Gesicht in 3 Sitzungen monatlich behandelt [433]. Bei 90% der Patienten ließ sich unabhängig von Alter, Geschlecht oder Hauttyp eine Verbesserung des Hautbildes um 51 - 75% erzielen. Bei den meisten Patienten waren nach dem Eingriff vorübergehend Erytheme und Ödeme, jedoch weder Pigmentstörungen, Ulzerationen noch Narbenbildungen zu beobachten. In einer anderen Studie bewirkte der Erbium:Glass-Laser bei 18 von 29 Patienten eine 50 - 75% Besserung der Aknenarben im Gesicht und am Rücken [434].

11.3.6 Blitzlampe / Intense Pulsed Light (IPL)-Technologie

Der Nutzen der Blitzlampe / IPL zur Behandlung von erythematösen Narben kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

In einer Studie an 109 Patienten mit hypertrophen Narben und Keloiden unterschiedlicher Ätiologie (Operation, Unfall, Akne, Verbrennung) kam die Blitzlampe in 6 - 24 (im Schnitt 8) Sitzungen im Abstand von 2 - 4 Wochen zum Einsatz [435]. Bei 92,5% der Patienten wurde ein positiver Effekt auf die Narben hinsichtlich Dicke, Erythem und Härte erreicht. Die Besserung fiel exzellent bei 31,2%, gut bei 25,7%, mäßig bei 34% und gering bei 9,1% der Patienten aus. In über 50% der Fälle wurde die Besserung als gut oder exzellent eingeschätzt.

11.3.7 Chemische Narbenbehandlung

Für die Behandlung einzelner, tiefer wurmstichartiger Narben kann die Therapie mit fokaler Applikation von hochkonzentrierter Trichloressigsäure (TCA) erwogen werden.

Einzelne tiefe, insbesondere wurmstichartige Narben können mit fokaler Applikation von hochkonzentrierter Trichloressigsäure (95 - 100%) behandelt werden, die mit Hilfe eines gespitzten Holzstiftes solange in die Narbe eingebracht wird, bis eine Weißverfärbung der Haut (frosting) auftritt (chemical reconstruction of skin scars = CROSS). Die Anwendung ist schmerzhaft und erfolgt mehrmals in monatlichen Abständen. In einer Studie ließ sich bei 27 von 33 (82%) Patienten, die 65% Trichloressigsäure erhielten, und 30 von 32 (94%) Patienten, die 100% Trichloressigsäure erhielten, ein gutes klinisches Resultat erzielen [436]. Sämtliche Patienten, die 100% Trichloressigsäure erhielten, zeigten einen exzellenten

Therapieerfolg, wenn sie in 5 oder 6 Sitzungen behandelt worden waren. Allerdings ist nach Erfahrung der Autoren dieses Beitrags mit einem lang anhaltenden Erythem im behandelten Bereich zu rechnen.

11.3.8 Dermatofiller

Für die Augmentation atropher Aknenarben können resorbierbare Dermatofiller wie vernetzte Hyaluronsäure empfohlen oder Kollagen erwogen werden.

Zur tief kutanen bzw. subkutanen Injektion bei wellenartigen Narben können auch Poly-L-Milchsäure und Calcium-Hydroxylapatit und als autologer Dermatofiller Fettgewebe erwogen werden.

Bei wurmstichartigen Narben wird die Anwendung von Dermatofillern nicht empfohlen.

Die resorbierbaren Substanzen werden im Körper in einem Zeitraum von 6 - 12 Monaten abgebaut, so dass das Ergebnis durch wiederholtes Nachspritzen aufrechterhalten werden muss. Nicht-resorbierbares Material wird wegen möglicher Granulombildung und Bewegung des Materials auch Jahre nach der Injektion sowie altersbedingter weiterer Veränderung der Gesichtskonturen nicht empfohlen. Auch bei resorbierbaren Füllmaterialien können selten Granulome auftreten, die jedoch zeitlich begrenzt bleiben. Für die Dauer der Haltbarkeit des transplantierten Fettgewebes liegen nur wenige Daten vor [437]. Eine Voraussetzung für den Behandlungserfolg mit Dermatofillern ist, dass die zu behandelnden Narben keine oder eine nur geringe Fibrosierung an der Basis aufweisen und sich noch dehnen lassen. Eine Ausnahme stellen hier die wellenartigen Narben dar, bei denen nach Lösung der subkutanen fibrosierten Stränge die subkutane Injektion der Dermatofiller eine erneute Fibrosierungstendenz vermindert und damit zu einem kosmetisch besseren Ergebnis führt.

11.3.9 Mikrodermabrasion und Mikroneedling

Der Nutzen einer Mikrodermabrasion kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Es handelt sich um eine kontrollierte mechanische Abtragung des Stratum corneum mit mikrofeinen, sterilisierten Aluminiumoxid-Kristallen in einem kombinierten Vakuum-Kompressor-System [438]. Diese Kristalle treffen auf die Hautoberfläche, regen die Zellerneuerung an und erhöhen die Mikrozirkulation der Haut, zudem wird die Bildung neuer Kollagenfasern stimuliert. Der Effekt der Behandlung entspricht einem mechanischen Peeling. Als wesentliche Indikation ist die Behandlung oberflächlicher atropher Aknenarben anzusehen.

Der Nutzen eines Mikroneedling kann noch nicht abschließend beurteilt werden

Die Anwendung des Dermarollers erfolgt bei großflächigen atrophen Aknenarben im Gesicht, so dass sich das eingesunkene Narbengewebe in das umgebende Hautniveau anhebt. Hierbei perforieren feine Mikronadeln das Narbengewebe und sollen eine Kollagenneubildung induzieren.

11.4 Behandlung hypertropher Narben und Keloide

Eine Unterspritzung mit Glukokortikosteroiden, Kryotherapie oder Druckbehandlung kann bei hypertrophen Narben empfohlen werden. Eine Kombination von Glukokortikosteroiden und Kryotherapie kann erwogen werden.
Bei Vorliegen eines Narbenzugs kann eine operative Verminderung durch Z- oder W-Plastik erwogen werden.

Hypertrophe Narben sind über das Hautniveau ragende, wulstige meist erythematöse Verdickungen der Haut, die auf das Gebiet der ursprünglichen Narbe beschränkt bleiben. Keloide weisen eine überschießende Narbenbildung, die über die ursprüngliche Narbe hinausragt, auf. Hypertrophe Narben gehen häufiger mit einer spontanen Rückbildung einher.

Die Behandlung hypertropher oder keloidaler Narben nach Akne unterscheidet sich nicht von den prinzipiellen Leitlinien zur Behandlung pathologischer Narben, auf die verwiesen wird [439].

Zusammenfassend können die intraläsionale Injektion von Glukokortikosteroiden, die Kryotherapie, die Druckbehandlung und in sehr ausgewählten Fällen die Bestrahlungstherapie als gesicherte und etablierte Therapieverfahren angesehen werden.

Bei der Glukokortikosteroidinjektion wird am häufigsten Triamcinolonacetonid 10 bis 40 mg pur oder mit Lidocain 1 : 2 ± 1 verdünnt streng intraläsional injiziert. Ein Blanching-Effekt (Abblassen) des injizierten Gewebes zeigt den Endpunkt der Infiltration.

Bei der Kryotherapie sollen optimale Ergebnisse durch zweimaliges Einfrieren der gesamten hypertrophen oder keloidalen Narbe über 10 Sekunden (in Einzelfällen 2x 15-20 Sekunden) erreicht werden. Zwischen den zwei Einfrierzyklen muss die Haut vollständig auftauen.

Die Steroidinjektionen und die Kryotherapie können nach 4 bis 6 Wochen wiederholt werden. Je nach Art und Größe können mehr als fünf Behandlungen notwendig werden.

Hypertrophe Narben neigen zur Kontraktur, bei Akne besonders im Halsbereich. Eine Verminderung des Narbenzuges durch eine Z- oder W-Plastik oder eine partielle Exzision des Narbenstranges führt häufig zu einer Rückbildung der hypertrophen Narbe.

Tabelle 5: Klassifikation der Aknenarben

Atrophe Narben	Hypertrophe Narben
Atrophe makulöse Narben: erythematös, hyperpigmentiert oder hypopigmentiert, oftmals zigarettenpapierartig gefältelt	Perifollikuläre papulöse Narben (perifollikuläre Elastolyse): elevierte, derbe, weißliche oder hautfarbene Knötchen, die geschlossenen Komedonen ähnlich sind
Wurmstichartige Narben (Icepick scars, V-förmige Narben): Durchmesser < 2 mm, trichterförmig, wie mit dem Eispickel ausgeschlagen, tief, steilwandig, bis in das untere Korium oder die Subkutis reichend	Brückennarben
Varioliforme Narben (Boxcar scars, U-förmige Narben): Durchmesser 1,5 - 4 mm, flach (0,1 -	Keloide

0,5 mm) oder tief ($\geq 0,5$ mm), rund oder oval, steilwandig, an Windpockennarben erinnernd	
Wellenartige Narben (Rolling scars, M-förmige Narben): Durchmesser $> 4 - 5$ mm, flach, Korium durch Bindegewebsstränge mit der Subkutis verbunden, der Hautoberfläche ein wellenartiges Aussehen verleihend	

11.5 Behandlung postinflammatorischer Hyperpigmentierungen

Eva-Maria Meigel, Claudia Borelli, Klaus Degitz

Ein konsequenter Lichtschutz wird zur Behandlung postinflammatorischer Hyperpigmentierungen durch Akne empfohlen.

Zur topischen Behandlung postinflammatorischer Hyperpigmentierung kann eine Therapie mit Azelainsäure und Retinoiden erwogen werden. Die Behandlung mit Kojic acid und pflanzlichen Stoffen kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Eine Therapie mittels nichtablativer fraktionierter Photothermolyse kann erwogen werden.

Eine Therapie mit Pigmentlasern (Rubin, Alexandrit, Neodym:YAG) oder Blitzlampen kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

Postinflammatorische Hyperpigmentierungen (PIH) entstehen durch Pigmentablagerungen im Rahmen von entzündlichen Hauterkrankungen, unter anderem auch bei Post-Akne-Zuständen. PIH findet sich bei beiden Geschlechtern gleichermaßen. Dunkelhäutige Menschen sind in der Regel stärker betroffen. Zur Behandlung der PIH gehören vor allem das Meiden von UV-Exposition und ein konsequenter Lichtschutz unter Verwendung eines Breitspektrum- Lichtschutzpräparates.

Topische Therapien können die Pigmentbildung durch unterschiedliche Angriffspunkte an Pigmentzellen, Pigmentstoffwechsel und Pigmenttransport beeinflussen. Zu den melanozytentoxischen Substanzen zählen phenolische Stoffe wie Hydrochinon, dessen Gebrauch in Deutschland nicht erlaubt ist, und die Azelainsäure. Azelainsäure hat einen zytotoxischen und antiproliferativen Effekt auf Melanozyten und hemmt reversibel das Enzym Tyrosinase. In einer doppelblinden randomisierten Studie hatte Azelainsäure die gleiche Wirkstärke wie Hydrochinon 4% [440]. In hochprozentiger Darreichung kann Azelainsäure hautreizend wirken und die PIH verstärken.

Effektiv in den Pigmentierungsprozess greifen Tyrosinasehemmer ein. Retinoide wirken hemmend auf die Tyrosinase [441]. Sie können aber hautreizend wirken und erneut PIH auslösen. Aus diesem Grund ist die Verwendung weniger hautreizender Retinoide wie Adapalen zu erwägen [442].

In die Gruppe der Tyrosinasehemmer gehören auch natürliche Substanzen wie Kojic acid, Glabridin, Arbutin und Flavonoide wie Resveratrol, Genistein und Inhaltsstoffe des grünen Tees. Der in Soja enthaltene Bowman-Birk Proteinaseinhibitor (BBI) zeigt klinisch und histologisch eine Inhibition der Pigmentbildung.

Wenige Therapeutika beeinflussen neben der Tyrosinase auch den Melanosomen-Transfer zum Keratinozyten. Melanosomen-Transfer-Inhibitoren sind N-Acetyl-Glucosamin (NAG) und Niacinamid (Vitamin B3) sowie Soja. Chemische Peels haben sich ebenfalls in der Behandlung der PIH bewährt. Sie entfernen das Stratum corneum und beschleunigen das Eindringen der Bleichmittel. Glykolsäure-Peels als sehr oberflächliche oder oberflächliche Peels können mit geringem Risiko als Zusatzbehandlungen verwendet werden [443]. Allerdings ist ihre Wirkung bei dunklem Hauttyp und tief gelegenen Pigment gering. Für diese Indikation ist die Verwendung von Salicylsäure-Peels zu erwägen [444].

PIH sind in der Regel mit Monosubstanzen schwer zu therapieren. In der Praxis haben sich Kombinationen mit Wirkstoffen unterschiedlicher Angriffspunkte bewährt.

Laser

Der Einsatz von Lasern zur Aufhellung von Post-Akne-Pigmentstörungen ist insofern problematisch, als durch Lasereinwirkung Entzündungsreize gesetzt werden, die wiederum postinflammatorische Hyperpigmentierungen nach sich ziehen können [445]. Dies trifft insbesondere für Hauttypen III – VI nach Fitzpatrick zu.

Melaninbedingte Hyperpigmentierungen lassen sich mit verschiedenen gütegeschalteten Pigmentlasern (Rubin, Alexandrit, Neodym:YAG [446]) oder Blitzlampen verbessern. Eine neuere Option mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil stellt die nichtablative fraktionierte Photothermolyse dar. Flächige melaninbedingte Dyschromien wie das Melasma werden je nach System mit gutem (Erbium:Glas, 1550 [447, 448]) bis moderatem Erfolg (Neodym:YAG, 1320 / 1440nm [449]) aufgehellt, wobei sich diese Einschätzungen aus Anwendungsbeobachtungen mit geringen Fallzahlen ergeben. Analog zum Melasma kann die nichtablative fraktionierte Photothermolyse auch zur Verbesserung von aknebedingten Hyperpigmentierungen versucht werden.

12 Antibiotikaresistenz in der Aknetherapie

Falk Ochsendorf, Joachim Fluhr

Induktion von Antibiotika-Resistenzen

Am häufigsten finden sich Resistenzen von *P. acnes* gegen Erythromycin. Die Substanzklasse führt auch am schnellsten zur Resistenzentwicklung.

Erythromycin führt in Abhängigkeit der Anwendungshäufigkeit schnell zur Entwicklung von Resistenzen [140, 450]. Erythromycin-resistente *P. acnes* fanden sich in bis zu 94%, Resistenzen gegen Tetracyclin lagen bei maximal 26% [140]. Die klinische Wirksamkeit war bei Nachweis resistenter *P. acnes*-Stämme vermindert [451]. Die Wirksamkeit von Tetracyclinen nahm in den letzten Jahrzehnten nicht ab [232, 452], dagegen wirkte topisches Erythromycin immer weniger.

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) Erythromycin-resistenter Stämme lag 8000 – 32000-fach über derjenigen von sensiblen Stämmen. Diese Konzentrationen lassen sich nicht mit einer oralen Therapie und teilweise nicht einmal mit einer topischen Therapie erreichen. Bei Tetracyclinen lag die MHK resistenter Stämme um den Faktor 2 bis 16 höher [137].

Resistenzen hängen damit von der Antibiotika-Klasse (Erythromycin verursacht häufiger Resistenzen als Tetracycline), vom Verschreibungsverhalten (häufige Verordnungen erhöhen die Resistenzprävalenz) und der Compliance der Patienten ab (schlechte Compliance fördert die Resistenzbildung).

Übertragung von Antibiotika-Resistenzen

Resistente *P. acnes* werden am häufigsten durch Schmierinfektionen übertragen.

Die Zunahme resistenter anderer Bakterien während einer topischen oder oralen Antibiotikatherapie wurde beschrieben. Die klinische Relevanz ist derzeit unklar.

Resistente Erreger werden durch Schmierinfektionen und damit vor allem auch durch die behandelnden Ärzte übertragen [140, 453].

Eine Übertragung von Resistenzmechanismen auf andere Bakterien wurde beschrieben (Zunahme Erythromycin-resistenter Koagulase-negativer Staphylokokken auf der Gesichts- und Rückenheit, Zunahme Erythromycin-resistenter *Staph. aureus* auf der Nasenschleimhaut bei topischer Erythromycintherapie [454], Tetracyclin-resistenter *Strept. pyogenes* und *Staph. aureus* bei mit Antibiotika behandelten Akne Patienten [455]. Andere Autoren beschrieben keine Änderung des Prozentsatzes resistenter *Staph. aureus* im Nasenrachenraum aber eine Zunahme von resistenten *Streptococcus pyogenes* Stämmen [455]. Eindeutig assoziierte Erkrankungen wurden bisher nicht beschrieben.

Klinische Relevanz

Resistenzen von *P. acnes* gegen Erythromycin sind mit einem schlechteren klinischen Ansprechen der Akne assoziiert. Die Datenlage bezüglich Tetracyclinen ist derzeit nicht eindeutig. Eine Gefährdung der allgemeinen Gesundheit von Akne-Patienten oder der Allgemeinheit durch eine Antibiotikatherapie der Akne ist bisher nicht belegt. Maßnahmen zur Verminderung der Resistenzentwicklung sind erforderlich

In klinischen Studien war der Nachweis Erythromycin-resistenter *P. acnes* Stämme mit einem schlechteren oder sogar fehlenden therapeutischen Ansprechen der Akne assoziiert [451, 454]. Bei Tetracyclinen sind die Daten widersprüchlich [456, 457].

Bezüglich Auswirkungen auf den Gesundheitszustand insgesamt zeigte sich, dass mit Antibiotika behandelte Akne-Patienten häufiger Infekte der oberen Luftwege hatten als Kontrollen, nicht dagegen Infektionen der Harnwege. Erstere werden in der Regel durch Viren, letztere durch Bakterien bedingt [241]. Haushaltskontakte von Patienten mit Akne erkrankten ebenfalls häufiger an Infektionen der oberen Luftwege; hatten diese Akne-Patienten wegen der Akne Antibiotika erhalten, war die Infektionsrate dagegen vermindert [242]. Damit ist eine Gefährdung der allgemeinen Gesundheit von Akne-Patienten durch eine Antibiotikatherapie ihrer Akne bisher nicht belegt.

Es gibt Berichte über allgemeine Infektionen durch *P. acnes*. Betroffen waren hier Patienten, bei denen Fremdkörper implantiert wurden (z.B. Herzklappen, Gelenkersatz, cerebrospinale Shunts) und für Infektionen disponierende Faktoren vorlagen (vorhergehende Operation, Trauma, Malignome, Immundefizienz, Kortikosteroidtherapie). Diese Stämme sprachen alle auf β -Laktamantibiotika an, welche zur Aknebehandlung nicht verwendet werden [458].

Maßnahmen zur Verminderung der Resistenzen

Ein rationaler Umgang mit Antibiotika vermindert die Resistenzentwicklung: Hygienische Maßnahmen des Behandlers, korrekte Indikation, Dosierung, Therapiedauer und Kombination mit Benzoylperoxid.

Folgende Strategien wurden empfohlen, um die Entwicklung resistenter *P. acnes*-Stämme zu verringern [137, 230].

- Einhaltung hygienischer Maßnahmen beim Therapeuten (Handschuhe, Händedesinfektion)
- Kein Einsatz von Antibiotika, wenn man mit anderen Therapeutika ähnliche Effekte erreichen kann.
- Verwendung von Antibiotika, wenn diese indiziert sind.
- Keine Monotherapie mit Antibiotika
- Ende der Antibiotika-Behandlung wenn aus Arzt- und Patienten-Sicht keine oder nur eine minimale Besserung vorliegt (Beurteilung nach 6 – 8 Wochen [457]).
- Keine Antibiotikatherapie länger als 3 (maximal 6 Monate).
- Keine Antibiotika zur Erhaltungstherapie
- Verwendung von Benzoylperoxid entweder gleichzeitig oder intermittierend zur Verhinderung der Resistenzentwicklung
- Kein grundloser Wechsel des Antibiotikums, d.h. Verwendung des gleichen Antibiotikums bei einem möglichen erneuten Einsatz wegen einer Verschlechterung.

13 Bestimmung des Schweregrads der Akne / Assessment

Joachim Fluhr, Siegfried Möller

Assessment

Für die adäquate Dokumentation der Schwere einer Akne, insbesondere um den Verlauf einer Behandlung zu dokumentieren, ist ein standardisiertes klinisches Assessment notwendig. Dabei wird üblicherweise das Gesicht als primäres Behandlungs- und Untersuchungsareal ausgewählt. Es stehen multiple Bewertungssysteme zur Verfügung. Eine Übersicht sowie einen Vergleich zeigt Tabelle 6.

Für das Auszählen der Effloreszenzen sollten folgende Punkte beachtet werden:

- Standardisierte Lichtverhältnisse
- reproduzierbarer Arm-Gesicht-Abstand (ca. 40cm)
- Beurteilung ohne Lupe (!)
- Beurteilung möglichst durch den gleichen Untersucher (vor allem bei Studien wichtig)
- Die Haut darf bei der Untersuchung zwar palpiert, aber nicht gestrafft werden

Das Gesicht wird in fünf Areale (Abbildung 3) unterteilt. Dabei sind die Begrenzungslinien:

- Nach apical: Haaransatz
- Nach lateral: Vom Haaransatz am Ohransatz entlang
- Nach kaudal: Mandibula

Ausgespart werden folgende Areale:

- Periorbital-Region
- Fläche zwischen den Augenbrauen, am Augeninnenwinkel entlang zur Nasolabialfalte und untere Nasenbegrenzung.

Die Akneeffloreszenzen werden eingeteilt in:

Primäre Effloreszenzen:

Nicht-inflammatorische Läsionen:

- geschlossene Komedonen
- offene Komedonen

Inflammatorische Läsionen:

- Papeln (kleine, solide, erhaben)
- Pusteln (es muss klar ein Eiteranteil erkennbar sein)
- Knötchen (>5 und ≤ 10 mm Durchmesser)
- Knoten (größer als > 10 mm Durchmesser)

Sekundäre Effloreszenzen:

- Krusten
- Zysten
- Fistelkomedonen
- Drainierende Sinus
- Narben

Die Lokalisationen können sein:

- Gesicht
- Brust
- Rücken
- Nacken
- Axillen
- Inguinalregion
- Genitalregion
- Glutealregion
- Perianalregion

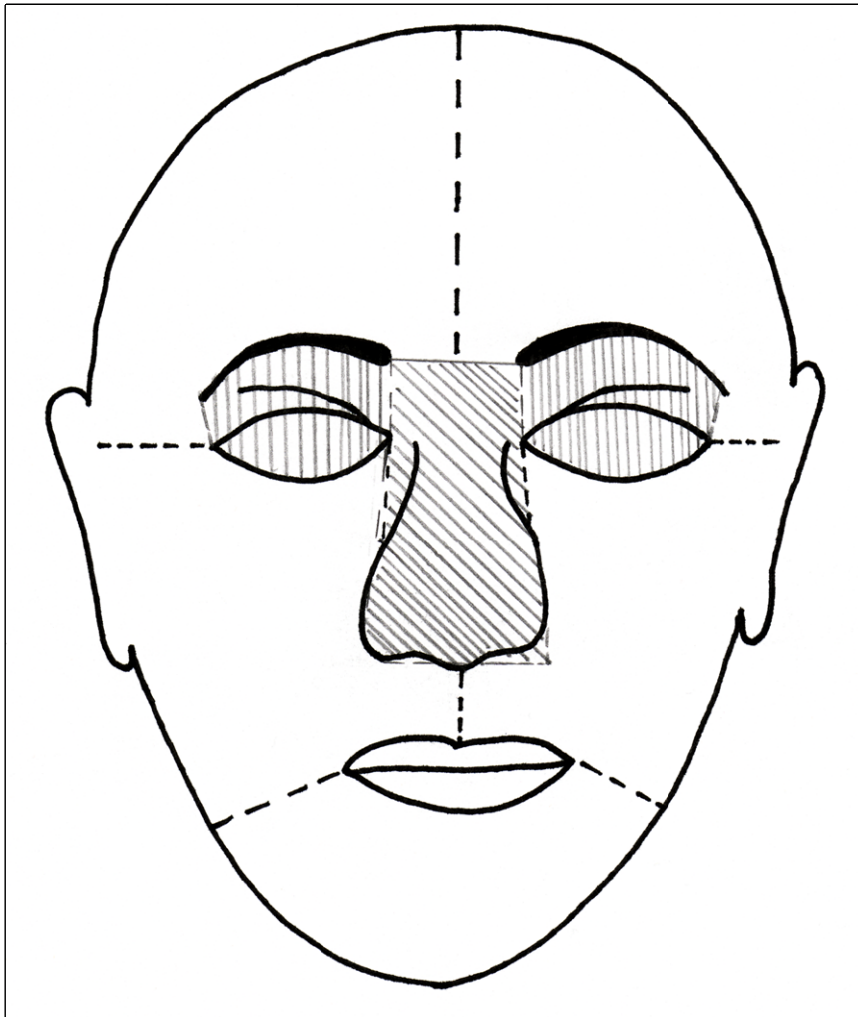


Abbildung 3: Einteilung des Gesichts in fünf Areale beim Assessment der Akne

Tabelle 6: Vergleich verschiedener Akne-Bewertungsskalen.

Algorithmus deutsche Akne Leitlinie	Kligman / Plewig			Leeds Scala	
-	-			Keine Akne	0
Leicht	Acne comedonica*	Grad I	<10 Komedonen	Akne Minor	0.25
		Grad II	10-25 Komedonen		0.5
		Grad III	26-50 Komedonen		0.75
		Grad IV	>50 Komedonen		1
Mittelschwer* (papulopustulosa)	Acne papulopustulosa	Grad I	<10 Papeln / Pusteln	Akne Major	1.5
		Grad II	10-20 Papeln / Pusteln		1.75
		Grad III	21-30 Papeln / Pusteln		2
		Grad IV	>30 Papeln / Pusteln		3
Schwer*	Acne conglobata				5
					8

* Bei massiver Acne comedonica kann auch ein mittelschwerer bis schwerer Akne Grad erreicht werden.

13.1 Diagnostik der Lebensqualität und psychosomatischer Komorbidität

Uwe Gieler

In der Anfangsdiagnostik der Akne kann die systematische Erhebung der Lebensqualität (z.B. DLQI, Skindex 29 oder gezielte Anamnese) empfohlen werden, um die Einschränkung der Lebensqualität und psychische Komorbiditäten zu erfassen.

Die Erfassung der Lebensqualität und des subjektiven Krankheitskonzeptes der Akne-Patienten ist eine notwendige Ergänzung der dermatologischen Diagnostik. Für die standardisierte Erhebung der hautspezifischen Lebensqualität stehen einige validierte Fragebögen zur Verfügung (DLQI [459], SKINDEX-29 [460, 461], DSQL [462], DQoLS [463]). Sie ergänzen oder erleichtern die anamnestische Erhebung der Akne-spezifischen Lebensqualität. Da die Lebensqualität die subjektive Wahrnehmung der Patienten widerspiegelt, die nicht vollständig mit dem Schweregrad korreliert und die Compliance wesentlich beeinflusst, wird die Erhebung mit dem 10 Fragen kurzen DLQI empfohlen.

14 Schwangerschaft und Stillzeit

Christiane Bayerl, Roland Hartwig

Während der Schwangerschaft können für die topische Therapie der Akne BPO, Erythromycin, Azelainsäure und zusätzlich medizinisch - dermatokosmetologische Maßnahmen empfohlen werden.

Wird unter einer Therapie mit topischen Retinoiden eine Schwangerschaft bekannt, wird eine Fortsetzung der Therapie nicht empfohlen. Ein Schwangerschaftsabbruch wird nicht empfohlen.

Bei schwerer Akne und zu erwartender Narbenbildung kann eine systemische Therapie während Schwangerschaft und Stillzeit mit Glukokortikoiden, Erythromycin (nicht in der Stillzeit) oder mit oralem Zink (maximal 3 Monate) im ersten Trimenon erwogen, ab dem 2 Trimenon empfohlen werden.

14.1 Problematik des Medikamenteneinsatzes in Schwangerschaft und Stillzeit

Eine topische Therapie soll auch in Schwangerschaft und Stillzeit durchgeführt werden gemäß der Indikation und mit möglichst sicheren Präparaten, d.h. auch unter dem Verständnis, dass Sicherheit vor Wirksamkeit geht, um das psychische Wohlbefinden zu erhalten und um einer weiteren Verschlechterung vorzubeugen.

Am wichtigsten ist es, die Patientin darauf hinzuweisen, dass Sie sich beim Eintritt einer Schwangerschaft und aktuell laufender Aknetherapie erneut beim Dermatologen / behandelnden Arzt vorstellen. Ebenso wichtig ist es, dass ärztlicherseits bei jeder Konsultation und entsprechender Therapie eine Schwangerschaft nachgefragt wird.

Kontrollierte Studien zu Aknetherapeutika in Schwangerschaft und Stillzeit existieren nicht [403, 464]. Die Vergleichbarkeit mit vorausgegangenen Studien ist nur eingeschränkt möglich, da die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft pharmakologische Folgen haben: In der Schwangerschaft ist ein Medikament länger im Gastrointestinaltrakt. Die Plasmaproteinkonzentration reduziert sich und damit steigt die Menge des ungebundenen bioaktiven Medikaments im Organismus. Andererseits nimmt das Volumen des Blutes in der Schwangerschaft zu und die potentiellen Serumspiegel eines Medikamentes sinken.

Substanzen unter einem Molekulargewicht von 600 Dalton passieren die Plazenta. Aufgrund des osmotischen Gradienten werden aber auch Substanzen, die die Plazenta schlecht passieren, in signifikanten Konzentrationen im Fetus angereichert. 3 – 6 von 100 Kindern werden mit großen o. kleineren Fehlbildungen geboren. 2% davon werden durch chemische o. physikal. Ursachen verursacht. Die meisten Teratogene verdoppeln das Risiko für angeborene Fehlbildungen (Ausnahmen: Retinoide u. Thalidomid), d.h. dass statt 3-6 / 100 etwa 6 – 12 Kinder betroffen sind.

14.2 Topische Präparate zur Behandlung der Akne, die während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingesetzt werden sollen

Topische Antibiotika

Tetracycline

Tetracycline können bei topischer Anwendung zu Blutspiegeln bis zu 0.1 µg / ml führen. Missbildungen wurden bei topischer Anwendung nicht beschrieben [464].

Clindamycin

5% des topischen Clindamycins werden systemisch aufgenommen [465], bei Clindamycin Phosphat noch weniger [466]. Es sind mehrere Fälle von pseudomembranöser Kolitis bei Therapie mit Clindamycinhydrochlorid und ein Fall bei einer Therapie mit Clindamycinphosphat beschrieben [467-469].

Nadifloxacin

Es sind keine Daten über Plasmaspiegel verfügbar [470].

Topische Retinoide und topisches Tretinoin (all-trans-Retinsäure)

Es kommt zu einer Aufnahme von 5% Tretinoin über die Haut nach einmaliger Applikation [471] und 1,1% nach 12-monatiger Applikation [472]. 31% einer Vitamin-A-Säure-Lösung werden nach 10 Tagen resorbiert. Das ist weit unter der Resorptionsdosis, die bei der Vitamin-A Supplementierung gegeben wird. Da Vitamin A aber nicht identisch ist mit der all-trans-Retinsäure, kann von einer Sicherheit der Substanz nicht ausgegangen werden. Da aber andererseits auch keine Missbildungen bisher bei topischer Anwendung berichtet wurden, kann die Substanz für Frauen im gebärfähigen Alter rezeptiert werden und bei Eintritt einer Schwangerschaft abgesetzt werden. Analog sollte verfahren werden bei topischem Isotretinoin, Tretinoin [473] und den durch chemische Modifikationen entstandenen Derivaten wie Adapalen [474]. Nach topischer Anwendung bei Erwachsenen war Tretinoin unter dem endogenen Tretinoin-Spiegel [472] und Isotretinoin unter dem Spiegel der erlaubten Vitamin-A Supplementierung.

Adapalen

Bei diesem Dritt-Generation Naphtoesäure-Derivate der Retinsäure zeigten sich keine nachweisbaren Blutspiegel nach topischer Applikation [403, 474]. Es sollte dennoch in der Schwangerschaft nicht zum Einsatz kommen, da bei einem Abort unter Therapie mit Adapalen in Woche 22 Anophthalmie und Agenesie des Chiasma opticum beim Fetus gefunden wurden [210].

Salicylsäure

Salicylsäure als Peelingzubereitung oder in topisch anderer Form wird transdermal gut aufgenommen und kann zu systemischen Intoxikationen insbesondere bei Menschen mit Niereninsuffizienz führen [474]. Da keine Teratogenität publiziert ist, werden Daten der oralen Salicylate übertragen. Letztere werden schnell plazentar aufgenommen, vom Fetus nur langsam metabolisiert und führen zu einer Vielzahl congenitaler Malformationen [464].

Resorcinol

Toxizität bei systemischer Einnahme ist beschrieben [475].

Topisches Dapson

Datenlage bisher nicht ausreichend [476].

14.3 Topische Präparate zur Behandlung der Akne, die während der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden können

Benzoylperoxid (BPO)

BPO wird abgebaut in Benzoesäure und ist daher sicher in allen Konzentrationen von 2,5% bis 20% [464, 477, 478]. Etwa 5% des topisch aufgetragenen BPO werden aufgenommen und noch innerhalb der Haut komplett zu Benzoesäure metabolisiert. Es war kein Benzoylperoxid im Serum nachweisbar [479]. Als Benzoat wird es schnell über die Niere ausgeschieden [480].

Azelainsäure

Azalainsäure ist eine Dicarbonsäure, die natürlicherweise im Organismus vorkommt [481, 482] und nicht teratogen ist [474, 477, 478]. Die perkutane Absorptionsquote liegt bei 3,6% [483].

Erythromycin

Der Einsatz von Erythromycin erfolgt auch in der Schwangerschaft am besten in Kombination mit BPO zur Reduktion der Resistenzentwicklung und Erhöhung der Wirksamkeit [464]. In der Stillzeit wird auch topisches Erythromycin nicht angeraten, da nicht bekannt ist, ob Spiegel in der Brustmilch entstehen [484].

Chemisches Peeling

Ein chemisches Peeling mit alpha-Hydroxy-Säuren ist eine ergänzende Option zur Behandlung in Schwangerschaft und Stillzeit [474].

Laser- und Lichttherapien

Cave: Schmerzen und in der Folge mögliche orthostatische Dysregulation

14.4 Systemische Medikamente zur Behandlung der Akne, die während Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingesetzt werden dürfen

Isotretinoin

Nachgewiesen embryotoxisch / teratogen. Kraniofaziale Missbildungen und Herzdeformitäten.

Systemische Antibiotika

Tetracyclin

Tetracyclin passieren die Plazenta zu 50% [464]. Sie können bei der Mutter zu schwerwiegender Lebertoxizität führen, beim Kind zu Zahnverfärbungen, Kataraktentwicklung, reduziertem Knochenwachstum, zu braunen, grauen oder schwarzen Hautverfärbungen bei Mutter und / oder Kind, evtl. auch zu congenitalen Missbildungen [477, 482].

Clindamycin

Kein Einsatz wegen Risikos der pseudomembranösen Kolitis. Die Substanz passiert schnell die Plazenta. Im Nabelschnurblut wurde nach oraler Einnahme bis zu 46% der mütterlichen Plasmakonzentration gemessen nach oraler Einnahme [485].

14.5 Systemische Medikamente für Akne in Schwangerschaft und Stillzeit, die eingesetzt werden können

Erythromycin / Erythromycinethylsuccinat

Mittel der ersten Wahl in der Schwangerschaft [477, 478]. Schlechte Passage durch die Plazenta, aber Anreicherung in der fetalen Leber [464]. Erythromycinestolat wird nicht empfohlen, da erhöhte Aspartat-Aminotransferase Werte beschrieben wurden bei Anwendung länger als 3 Wochen [486]. Erythromycin (und auch Ampicillin) reduzieren für die Tage der Einnahme (Kleine Fallsammlung: 9 Tage) kurzfristig das im Urin gemessene Estradiol in der Schwangerschaft. Es wurden aber keine Missbildungen in diesen beiden Fällen berichtet [487].

In der Stillzeit wird Erythromycin in die Brustmilch abgegeben. Als Komplikationen sind Pylorusstenosen bei Kindern beschrieben [484].

Zink

Nicht teratogen. Zinksulfat 200 mg oder das besser tolerierte Zinkgluconat 200 mg (= 30 mg elementares Zink) für 3 Monate [488, 489]. Die zeitliche Begrenzung ist wichtig, da bei chronischer Einnahme Kupfermangel beschrieben ist (Induktion von Metallothionin, das dann Kupfer bindet und ausschleust, Folge: Mikrozytäre Anämie, Sideroblasten, Neutropenie).

Glukokortikosteroide

In der Schwangerschaft und Stillzeit evtl. bei schweren Schüben indiziert und ab dem zweiten Trimenon möglich. Einsatz und Dosierung sollten unbedingt mit dem behandelnden Gynäkologen abgesprochen werden. Systemische Glukokortikosteroide in hohen Dosen haben zu Gaumenspalten im Tierexperiment und zu niedrigem Geburtsgewicht bei Säuglingen geführt. In einer Studie in Michigan zu Geburtsdefekten fand sich kein erhöhtes Risiko bei der Einnahme von systemischen Kortikosteroiden im ersten Trimester bei Prednison (n= 236), Prednisolon (n= 143) und Methylprednisolon (n=222). Dennoch empfehlen viele Autoren Kinder auf Zeichen einer adrenalen Suppression zu überwachen, wenn die Mutter während der Schwangerschaft Steroide einnahm. Beim Mensch hat die mehrfache Gabe von Kortikosteroiden (bis Woche 32) (11,4mg / Woche) das Risiko des respiratory distress Syndroms gegenüber einer Einmalgabe vermindert. Dabei wurde keine erhöhte Rate einer NNR-Suppression gefunden.

Geringe Mengen der oralen Kortikosteroide werden in die Muttermilch abgegeben, was als unbedenklich zu werten ist.

15 Patienteninformation

Siegfried Möller, Eva-Maria Meigel, Thomas Dirschka

Steht unter www.akne-leitlinie.de als Download zur Verfügung.

16 Glossar

Assessment:

Abgeleitet von dem englischen Begriff „to assess“: abwägen. Bezeichnet die graduelle Bewertung eines Befundes (z.B. Investigator's Global Assessment).

Adherence / Compliance:

„Therapietreue“, Bezeichnung für die Einhaltung des gemeinsam von Patient und Arzt gewählten Therapieweges zur Erreichung der gesetzten Therapieziele.

Delphi-Verfahren:

Bei einer Delphi-Befragung wird einer Gruppe von Experten ein Fragen- bzw. Thesenkatalog des betreffenden Fachgebiets vorgelegt. Die Experten haben in mehreren sogenannten "Runden" die Möglichkeit, diese Aussagen einzuschätzen. Ab der zweiten Runde wird ein in der Regel anonymes Feedback aller Antworten gegeben. Es wird so versucht, den üblichen Gruppendynamiken mit sehr dominanten Personen entgegenzuwirken.

Erhaltungstherapie:

Bezeichnet im Allgemeinen die Phase nach der Induktionstherapie und klinischer Abheilung (IGA 1 bis 2 oder mehr als 90 %ige Reduktion inflammatorischer Effloreszenzen).

Induktionstherapie:

Unter Induktionstherapie versteht man die erste Phase der Therapie einer vorher unbehandelten oder rezidierten Akne. Die Induktionstherapie erstreckt sich üblicherweise über einen Zeitraum von nicht mehr als 16 Wochen.

Krankheitskonzept:

Ein Krankheitskonzept ist die Vorstellung von Entstehung, Natur und Ursache von Krankheit im Allgemeinen oder einer speziellen Krankheit. Der Begriff wird in der modernen Medizingeschichte verwendet und geht davon aus, dass in verschiedenen Kulturen und Epochen Krankheit unterschiedlich gesehen und erklärt wurde. Krankheit ist somit nur in ihrer Existenz eine anthropologische Konstante, nicht in ihren jeweiligen kulturellen Bewertungen und Überformungen.

Langzeittherapie:

Schwere Fälle und Fälle, die nach einem Zeitraum von mehr als 12-16 Wochen unzureichend oder gar nicht auf eine Therapie ansprechen.

Nyktalopie: stark herabgesetzte Fähigkeit des Auges zur Dunkelanpassung (d.h. Dämmerungsamblyopie) infolge gestörter Funktion oder völligen Ausfalls des Stäbchenapparates der Netzhaut

Randomisierung:

Unter Randomisierung versteht man die Zuteilung von Personen zur Interventions- oder Kontrollgruppe nach dem Zufallsprinzip, um nicht bekannte, personengebundene Störgrößen gleichmäßig zu verteilen.

Verblindung:

Geheimhaltung der Gruppenzuordnung (Therapie oder Kontrolle) vor Patienten, Studienärzten, Pflegepersonal oder Auswertern, die an einer Studie teilnehmen.

17 Verantwortlichkeiten / Verfahren zur Konsensbildung

Projektleitung und Projekt koordination	Prof. Dr. med. Berthold Rzany, ScM Dr. med. Alexander Nast
Sekretariat:	Martin Hussain
Med. Dokumentation:	Ricardo Erdmann

Anschrift:

Division of Evidence Based Medicine (dEBM)
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
E-Mail: info@akneleitlinie.de

Akneexpertengruppe

Die Nominierung der Experten erfolgte durch die Berufsverbände der jeweiligen Fachgruppen. Stimmberechtigte Teilnehmer am Konsensusverfahren waren alle nominierten Experten der jeweiligen Fachgruppen sowie die Patientenvertreterin.

Deutsche Dermatologische Gesellschaft	
Prof. Dr. med. Christiane Bayerl*	Wiesbaden
Prof. Dr. med. Klaus Degitz*	München
Prof. Dr. med. Harald Gollnick*	Magdeburg
Prof. Dr. med. Falk Ochsendorf*	Frankfurt
Prof. Dr. med. Christos Zouboulis*	Dessau / Berlin (auch den Arbeitskreis Dermato-Endokrinologie der DDG repräsentierend)
Berufsverband Deutscher Dermatologen	
Dr. med. Claudia Borelli*	München
Prof. Dr. med. Thomas Dirschka*	Wuppertal
Dr. med. Roland Hartwig*	Cuxhaven
Dr. med. Eva-Maria Meigel*	Hamburg
Dr. med. Siegfried Möller*	Wiesbaden
Deutsche Gesellschaft für Dermatopharmazie	
PD Dr. med. Joachim Fluhr*	Berlin
Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie	
PD Dr. med. Maurizio Podda*	Darmstadt

Erweiterte, multidisziplinäre Gruppe

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin	
Prof. Dr. med. Dr. .med. h.c. mult. Thomas Rabe *	Heidelberg
Patientenvertretung	
Cand. med. Susanne Schink, MSc*	Berlin
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin / Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin / Arbeitskreis Psychosomatische Dermatologie der DDG	
Prof. Dr. med. Uwe Gieler *	Giessen
Moderation des Konsensusverfahrens	
Prof. Dr. med. Berthold Rzany ScM	Berlin

* *stimmberechtigte Teilnehmer am Konsensusverfahren*

Teilnehmer des Peer-Reviews

Inhaltlicher Review	
Dr. med. Martin Schlaeger, Oldenburg	benannt vom BVDD
Dr. med. Michael Reusch, Hamburg	benannt vom BVDD
Prof. Dr. med. Hans-Christian Korting, München	benannt von der DDG
Prof.. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin	benannt von der DDG

Gültigkeit

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2014.

Acknowledgments

Die S2-Leitlinie zur Therapie der Akne ist ein gemeinschaftliches Projekt der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD).

Finanzierung

Das Projekt wurde durch den Förderverein der DDG finanziert. Die Finanzierung der Arbeit des Koordinators erfolgte aus diesen Mitteln, ebenso die der Reisekosten der Mitglieder zu den Treffen. Eine weitere Vergütung erfolgte nicht. Die Arbeit der Expertengruppe erfolgte ehrenamtlich.

Interessenskonflikte

Erklärungen über eventuelle Interessenkonflikte der Autoren liegen der Division of Evidence Based Medicine vor (dEBM) und sind online unter www.akne-leitlinie.de einsehbar. Mögliche Interessenkonflikte wurden unter Verwendung des AWMF Formulars erfasst (www.awmf-online.de):

C. Bayerl:

Es liegt keine Erklärung über mögliche Interessenkonflikte vor.

C. Borelli:

In den letzten Jahren unregelmäßig wissenschaftliche Vorträge für die Firma Stiefel und die Firma Lumenis.

Hieraus ergeben sich aus Sicht der Autorin keine Interessenkonflikte.

K. Degitz:

Produktferne Vorträge in Symposien, die durch die Firmen Galderma und Stiefel unterstützt wurden. Mitarbeit an einem Workshop von Soltamedical.

Keine Angaben zu möglichen Interessenkonflikten.

T. Dirschka:

Beratertätigkeit für die Firmen Janssen-Cilag und Merck-Serono

Vorträge und Beratertätigkeit für die Firmen Almirall und Basilea

Vorträge für die Firmen AstraZeneca, Galderma und Meda

Hieraus ergeben sich aus Sicht des Autors keine Interessenkonflikte.

R. Erdmann:

Keine Interessenkonflikte (keine finanziellen oder sonstigen Beziehungen zu möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten).

J. Fluhr:

Als Mitarbeiter der Firma bioskin in klinische Studie und Beratungstätigkeit im Rahmen von Aknestudien mit allen großen Pharmafirmen Europas und der USA involviert.

Hieraus ergeben sich aus Sicht des Autors keine Interessenkonflikte.

U. Gieler:

Industrieunabhängige und produktferne Vorträge in Symposien, die durch die Firmen Abbott, Allmirall, Galderma, Intendis, Pierre-Fabre, Merz und Stiefel organisiert wurden.

Mitarbeit in einer internationalen klinischen Studie der Firma Stiefel, Leitung und Mitarbeit an anderen klinischen Studien unabhängig von Akne.

H. Gollnick:

Beitrag zum Fortbildungsmodul Akne + Rosazea der Firma Intendis 2004. LKP / Prüfer verschiedener Medikamente verschiedener Firmen seit 1979.

Hieraus ergeben sich aus Sicht des Autors keine Interessenskonflikte.

R. Hartwig:

Keine Interessenskonflikte (keine finanziellen oder sonstigen Beziehungen zu möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten).

E.-M. Meigel:

Es liegt keine Erklärung über mögliche Interessenskonflikte vor.

S. Möller:

Einzelne Vorträge für die Firmen Laser Innovations und Galderma zu Akne assoziierten Themen.

Hieraus ergeben sich aus Sicht des Autors keine Interessenkonflikte.

A. Nast:

Keine Interessenskonflikte (keine finanziellen oder sonstigen Beziehungen zu möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten).

F. Ochsendorf:

Vorträge für die Firmen Galderma, Stiefel und Almirall (Hermal).

Hieraus ergeben sich aus Sicht des Autors keine Interessenkonflikte.

M. Podda:

Es liegt keine Erklärung über mögliche Interessenskonflikte vor.

T. Rabe:

Keine Interessenskonflikte (keine finanziellen oder sonstigen Beziehungen zu möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten).

B. Rzany:

Beratung der Firma Galderma, Galderma unterstützt mehrere Projekte der dEBM. Hieraus ergeben sich aus Sicht des Autors keine Interessenkonflikte.

S. Schink:

Es liegt keine Erklärung über mögliche Interessenskonflikte vor.

C.C. Zouboulis:

Industrieunabhängige und produktferne Vorträge in Symposien, die durch die Firmen Bayer, Galderma, Hermal, Schering und Stiefel organisiert wurden.

Leitung einer internationalen klinischen Studie der Firma Stiefel, Teilnahme an klinischen Studien der Firmen Galderma und Stiefel.

Hieraus ergeben sich aus Sicht des Autors keine Interessenskonflikte.

18 Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. [The Guideline Manual. Development and implementation of guidelines in medicine]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2001; 95 Suppl 1: 1-84.
2. Franzke N, Zimmer L, Schafer I, Radermacher C, Kresken J, Augustin M. Quality of medical care of patients with acne vulgaris in Germany - nationwide survey of pharmacy clients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 1060-63.
3. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology.* 2008; 217: 169-72.
4. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 2136-41.
5. Rzany B, Kahl C. [Epidemiology of acne vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4: 8-9.
6. Tan JK. Psychosocial impact of acne vulgaris: evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett.* 2004; 9: 1-3, 9.
7. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 672-6.
8. Serup J, Lindblad AK, Maroti M, Kjellgren KI, Niklasson E, Ring L, Ahlner J. To follow or not to follow dermatological treatment--a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86: 193-7.
9. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 360-6.
10. Nijsten T, Rombouts S, Lambert J. Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 163-8.
11. Uslu G, Sendur N, Uslu M, Savk E, Karaman G, Eskin M. Acne: prevalence, perceptions and effects on psychological health among adolescents in Aydin, Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22: 462-9.
12. Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford I, Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol.* 1971; 85: 119-26.
13. Gloor M, Eicher C, Wiebelt H, Moser G. [Sociologic studies in acne vulgaris. 1. Disease significance of acne vulgaris]. *Z Hautkr.* 1978; 53: 871-80.
14. Gotz H, Zabel G. [Acne vulgaris in 2,249 high-school students in the 12-20 years age group]. *G Ital Dermatol Minerva Dermatol.* 1971; 46: 133-6.
15. Jemec GB, Linneberg A, Nielsen NH, Frolund L, Madsen F, Jorgensen T. Have oral contraceptives reduced the prevalence of acne? A population-based study of acne vulgaris, tobacco smoking and oral contraceptives. *Dermatology.* 2002; 204: 179-84.
16. Kilkenny M, Stathakis V, Hibbert ME, Patton G, Caust J, Bowes G. Acne in Victorian adolescents: associations with age, gender, puberty and psychiatric symptoms. *J Paediatr Child Health.* 1997; 33: 430-3.
17. Rademaker M, Garioch JJ, Simpson NB. Acne in schoolchildren: no longer a concern for dermatologists. *Bmj.* 1989; 298: 1217-9.

18. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol.* 2001; 145: 100-4.
19. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J.* 1979; 1: 1109-10.
20. Poli F, Dreno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15: 541-5.
21. Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, Goldsmith LA, Orfanos C, Cunliffe WC, Rosenfield R. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol.* 2005; 14: 143-52.
22. Zouboulis CC. Moderne Aknetherapie. *Akt Dermatol.* 2003; 29: 49-57.
23. Zouboulis CC. Acne: Current aspects on pathology and treatment. *Dermatol Experiences.* 1999; 1: 6-37.
24. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 897-900.
25. Zouboulis CC, Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol.* 2004; 13 Suppl 4: 31-5.
26. Melnik BC. Milk--the promoter of chronic Western diseases. *Med Hypotheses.* 2009; 72: 631-9.
27. Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol.* 2001; 42: 98-101.
28. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Chen W, Nagy I, Picardo M, Suh DH, Ganceviciene R, Schagen S, Tsatsou F, Zouboulis CC. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009.
29. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology.* 2003; 206: 24-8.
30. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 297-300.
31. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne--a twin study. *Br J Dermatol.* 1988; 118: 393-6.
32. Kirk KM, Evans DM, Farthing B, Martin NG. Genetic and environmental influences on acne in adolescent twins. *Twin Res.* 2001; 4: 190.
33. Bekaert C, Song M, Delvigne A. Acne neonatorum and familial hyperandrogenism. *Dermatology.* 1998; 196: 453-4.
34. Ostlere LS, Rumsby G, Holownia P, Jacobs HS, Rustin MH, Honour JW. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48: 209-15.
35. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, Sasieni P, Spector TD. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol.* 2002; 119: 1317-22.

36. Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, Wertz PW, Downing DT. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides. *J Invest Dermatol.* 1986; 87: 733-6.
37. Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, delta-4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone. *J Invest Dermatol.* 1969; 52: 32-6.
38. Gollnick HP, Zouboulis CC, Akamatsu H, Kurokawa I, Schulte A. Pathogenesis and pathogenesis related treatment of acne. *J Dermatol.* 1991; 18: 489-99.
39. Chen W, Yang CC, Liao CY, Hung CL, Tsai SJ, Chen KF, Sheu HM, Zouboulis CC. Expression of sex-determining genes in human sebaceous glands and their possible role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 846-52.
40. Cunliffe W, Forster R. Androgen control of the pilosebaceous duct? *Br J Dermatol.* 1987; 116: 449.
41. Zouboulis CC. The sebaceous gland in adolescent age. *Eur J Ped Dermatol.* 2008; 18: 150-54.
42. Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, Lin G. Activity of 5-alpha-reductase and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundibulum of subjects with and without acne vulgaris. *Dermatology.* 1998; 196: 38-42.
43. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 308-14.
44. Stewart ME, Downing DT, Cook JS, Hansen JR, Strauss JS. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 1345-8.
45. Marynick SP, Chakmakjian ZH, McCaffree DL, Herndon JH, Jr. Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med.* 1983; 308: 981-6.
46. Schmidt JB, Spona J, Huber J. Androgen receptor in hirsutism and acne. *Gynecol Obstet Invest.* 1986; 22: 206-11.
47. Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimis G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5 alpha-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. *J Invest Dermatol.* 1995; 105: 209-14.
48. Zouboulis CC. Therapie der Akne mit Antiandrogenen - Eine evidenzbasierte Übersicht. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003; 1: 535-46.
49. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 524-8.
50. Rosenfield RL, Deplewski D, Kentsis A, Ciletti N. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. *Dermatology.* 1998; 196: 43-6.
51. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Testosterone metabolism to 5alpha-dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 428-32.
52. Fimmel S, Saborowski A, Terouanne B, Sultan C, Zouboulis CC. Inhibition of the androgen receptor by antisense oligonucleotides regulates the biological activity of androgens in SZ95 sebocytes. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 149-56.

53. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J Mol Med*. 2006; 84: 75-87.
54. Chen W, Yang CC, Sheu HM, Seltmann H, Zouboulis CC. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors in cultured human sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2003; 121: 441-7.
55. Wrobel A, Seltmann H, Fimmel S, Muller-Decker K, Tsukada M, Bogdanoff B, Mandt N, Blume-Peytavi U, Orfanos CE, Zouboulis CC. Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2003; 120: 175-81.
56. Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, Orth M, Orfanos CE, Picardo M, Camera E, Cunliffe WJ. A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 668-70.
57. Zouboulis CC, Saborowski A, Boschnakow A. Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production. *Dermatology*. 2005; 210: 36-8.
58. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, Gilliland KL, Liu W, Mauger DT, Gabbay RA, Thiboutot DM. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol*. 2006; 126: 2002-9.
59. Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol*. 1988; 118: 651-9.
60. Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol*. 2000; 142: 1084-91.
61. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003; 121: 20-7.
62. Zouboulis CC. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? *Dermatology*. 2001; 203: 277-9.
63. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1992; 98: 895-901.
64. Zouboulis CC, Xia L, Akamatsu H, Seltmann H, Fritsch M, Hornemann S, Ruhl R, Chen W, Nau H, Orfanos CE. The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne. *Dermatology*. 1998; 196: 21-31.
65. Anttila HS, Reitamo S, Saurat JH. Interleukin 1 immunoreactivity in sebaceous glands. *Br J Dermatol*. 1992; 127: 585-8.
66. Boehm KD, Yun JK, Strohl KP, Elmets CA. Messenger RNAs for the multifunctional cytokines interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha are present in adnexal tissues and in dermis of normal human skin. *Exp Dermatol*. 1995; 4: 335-41.
67. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. *J Invest Dermatol*. 1996; 106: 176-82.
68. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp Dermatol*. 2002; 11: 241-7.

69. Thielitz A, Reinhold D, Vetter R, Bank U, Helmuth M, Hartig R, Wrenger S, Wiswedel I, Lendeckel U, Kahne T, Neubert K, Faust J, Zouboulis CC, Ansoorge S, Gollnick H. Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenetic steps in acne initiation. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 1042-51.
70. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, Scherbaum WA, Orfanos CE, McCann SM, Bornstein SR. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99: 7148-53.
71. Krause K, Schnitger A, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC. Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 166-70.
72. Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 345-52.
73. Alesci S, Bornstein SR. Neuroimmunoregulation of androgens in the adrenal gland and the skin. *Horm Res.* 2000; 54: 281-6.
74. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fehner K, Furkert J, Krause E, Roloff B, Sayeed M, Wei E, Zbytek B, Zipper J, Wortsman J, Paus R. Cutaneous expression of CRH and CRH-R. Is there a "skin stress response system?". *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 885: 287-311.
75. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens).* 2004; 3: 9-26.
76. Letawe C, Boone M, Pierard GE. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones. *Clin Exp Dermatol.* 1998; 23: 56-8.
77. Zhang Q, Seltmann H, Zouboulis CC, Konger RL. Involvement of PPARgamma in oxidative stress-mediated prostaglandin E(2) production in SZ95 human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 42-8.
78. Schaefer O. When the Eskimo comes to town. *Nutr Today.* 1971; 6: 8-16.
79. Steiner PE. Necropsies on Okinawans: anatomic and pathologic observations. *Arch Pathol.* 1946; 42: 359-80.
80. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of diet and essential fatty acids. *World Rev Nutr Diet.* 2001; 88: 18-27.
81. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, Willett WC, Holmes MD. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 787-93.
82. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 107-15.
83. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1584-90.
84. Thiboutot DM, Strauss JS. Diet and acne revisited. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1591-2.
85. Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM, Nassiri-Kashani M. Acne and smoking: is there a relationship? *BMC Dermatol.* 2005; 5: 2.

86. Galobardes B, Davey Smith G, Jeffreys M, Kinra S, McCarron P. Acne in adolescence and cause-specific mortality: lower coronary heart disease but higher prostate cancer mortality: the Glasgow Alumni Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 1094-101.
87. Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 1749-52.
88. Tithof PK, Elgayyar M, Cho Y, Guan W, Fisher AB, Peters-Golden M. Polycyclic aromatic hydrocarbons present in cigarette smoke cause endothelial cell apoptosis by a phospholipase A2-dependent mechanism. *FASEB J.* 2002; 16: 1463-4.
89. Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res.* 2000; 54: 230-42.
90. Thompson RL, Pyke S, Scott EA, Thompson SG, Wood DA. Cigarette smoking, polyunsaturated fats, and coronary heart disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 686: 130-8; discussion 38-9.
91. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, Brightbill HD, Holland D, Cunliffe WJ, Akira S, Sieling PA, Godowski PJ, Modlin RL. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002; 169: 1535-41.
92. Pivarcsi A, Bodai L, Rethi B, Kenderessy-Szabo A, Koreck A, Szell M, Beer Z, Bata-Csorgoo Z, Magocsi M, Rajnavolgyi E, Dobozy A, Kemeny L. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol.* 2003; 15: 721-30.
93. Ingham E, Walters CE, Eady EA, Cove JH, Kearney JN, Cunliffe WJ. Inflammation in acne vulgaris: failure of skin micro-organisms to modulate keratinocyte interleukin 1 alpha production in vitro. *Dermatology.* 1998; 196: 86-8.
94. Schaller M, Loewenstein M, Borelli C, Jacob K, Vogeser M, Burgdorf WH, Plewig G. Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with *Propionibacterium acnes* and coproporphyrin III. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 66-71.
95. Oeff MK, Seltmann H, Hiroi N, Nastos A, Makrantonaki E, Bornstein SR, Zouboulis CC. Differential regulation of Toll-like receptor and CD14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. *Dermatology.* 2006; 213: 266.
96. Seltmann H, Zouboulis Ch C. Human sebocytes express CD14 molecules and their IL8 production is induced by both CD14-dependent and independent pathways. *J Invest Dermatol.* 2001; 117: 804.
97. Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, Hoebe K, Du X, Rutschmann S, Jiang Z, Bigby T, Nizet V, Zouboulis CC, Beutler B. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infect Immun.* 2005; 73: 4512-21.
98. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A, Seltmann H, Patrick S, Zouboulis CC, Kemeny L. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* 2006; 8: 2195-205.
99. Lee DY, Yamasaki K, Rudsil J, Zouboulis CC, Park GT, Yang JM, Gallo RL. Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill *propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 1863-6.

100. Ganceviciene R, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC. Psoriasin and follicular hyperkeratinization in acne comedones. *Dermatology*. 2006; 213: 270-2.
101. Plewig G, Kligman AM. Acneiform diseases. In: Plewig G, Kligman AM: *Acne and Rosacea*. 3rd edition ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2000: 431 – 55. ISBN: 3540667512
102. Levy A, Feuilhade de Chauvin M, Dubertret L, Morel P, Flageul B. [Malassezia folliculitis: characteristics and therapeutic response in 26 patients]. *Ann Dermatol Venereol*. 2007; 134: 823-8.
103. Back O, Faergemann J, Hornqvist R. Pityrosporum folliculitis: a common disease of the young and middle-aged. *J Am Acad Dermatol*. 1985; 12: 56-61.
104. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 453-62.
105. Plewig G. Akne und Rosazea. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WC, Landthaler M: *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg: Springer Verlag, 2005: 885-900. ISBN: 3540405259
106. Neubert U, Jansen T, Plewig G. Bacteriologic and immunologic aspects of gram-negative folliculitis: a study of 46 patients. *Int J Dermatol*. 1999; 38: 270-4.
107. Plewig G, Kligman AM. Gramnegative folliculitis. In: Plewig G, Kligman AM: *Acne and Rosacea*. 3rd edition ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2000: 513-19. ISBN: 3540667512
108. Budavari JM, Grayson W. Papular follicular eruptions in human immunodeficiency virus-positive patients in South Africa. *Int J Dermatol*. 2007; 46: 706-10.
109. Schöfer H, Ochsendorf F. HIV-assozierte Haut- und Schleimhautrekrankungen. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS: *HIVNet 2008*. Wuppertal: Steinhäuser Verlag, 2008: 595-616. ISBN: 3924774609
110. Akamatsu H, Zouboulis CC, Orfanos CE. Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol*. 1992; 99: 509-11.
111. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res*. 2007; 39: 85-95.
112. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res*. 2000; 54: 251-8.
113. Chen W, Zouboulis Ch C. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermato-Endocrinology*. 2009; 1: 81-86.
114. Zouboulis CC, Degitz K. Androgen action on human skin -- from basic research to clinical significance. *Exp Dermatol*. 2004; 13 Suppl 4: 5-10.
115. Leyden JJ, James WD. Staphylococcus aureus infection as a complication of isotretinoin therapy. *Arch Dermatol*. 1987; 123: 606-8.
116. Coates P, Vyakrnam S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol*. 2002; 146: 840-8.
117. Dalgard F, Gieler U, Holm JO, Bjertness E, Hauser S. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: results from a population survey. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 59: 746-51.

118. Krejci-Manwaring J, Kerchner K, Feldman SR, Rapp DA, Rapp SR. Social sensitivity and acne: the role of personality in negative social consequences and quality of life. *Int J Psychiatry Med.* 2006; 36: 121-30.
119. Loney T, Standage M, Lewis S. Not just 'skin deep': psychosocial effects of dermatological-related social anxiety in a sample of acne patients. *J Health Psychol.* 2008; 13: 47-54.
120. Pawin H, Chivot M, Beylot C, Faure M, Poli F, Revuz J, Dreno B. Living with acne. A study of adolescents' personal experiences. *Dermatology.* 2007; 215: 308-14.
121. Quandt SA, Schulz MR, Vallejos QM, Feldman SR, Verma A, Fleischer AB, Rapp SR, Arcury TA. The association of dermatologist-diagnosed and self-reported skin diseases with skin-related quality of life in Latino migrant farmworkers. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 236-41.
122. Demircay Z, Seckin D, Senol A, Demir F. Patient's perspective: an important issue not to be overlooked in assessing acne severity. *Eur J Dermatol.* 2008; 18: 181-4.
123. Dreno B, Alirezai M, Auffret N, Beylot C, Chivot M, Daniel F, Faure M, Lambert D, Poli F, Merial-Kieny C, Nocera T. [Clinical and psychological correlation in acne: use of the ECLA and CADI scales]. *Ann Dermatol Venereol.* 2007; 134: 451-5.
124. Law MP, Chuh AA, Lee A, Molinari N. Acne prevalence and beyond: acne disability and its predictive factors among Chinese late adolescents in Hong Kong. *Clin Exp Dermatol.* 2009.
125. Tan JK, Li Y, Fung K, Gupta AK, Thomas DR, Sapra S, Lynde C, Poulin Y, Gulliver W, Sebaldt RJ. Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne. *J Cutan Med Surg.* 2008; 12: 235-42.
126. Yolac Yarpuz A, Demirci Saadet E, Erdi Sanli H, Devrimci Ozguven H. [Social anxiety level in acne vulgaris patients and its relationship to clinical variables]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2008; 19: 29-37.
127. Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung JY, Suh DH. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol.* 2009; 36: 255-61.
128. Kaymak Y, Taner E, Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol.* 2009; 48: 41-6.
129. Yentzer BA, Alikhan A, Teuschler H, Williams LL, Tusa M, Fleischer AB, Jr., Kaur M, Balkrishnan R, Feldman SR. An exploratory study of adherence to topical benzoyl peroxide in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 879-80.
130. Zaghoul SS, Cunliffe WJ, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with treatments in acne. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 1015-21.
131. Niemeier V, Kupfer J, Demmelbauer-Ebner M, Stangier U, Effendy I, Gieler U. Coping with acne vulgaris. Evaluation of the chronic skin disorder questionnaire in patients with acne. *Dermatology.* 1998; 196: 108-15.
132. Thiboutot D, Dreno B, Layton A. Acne counseling to improve adherence. *Cutis.* 2008; 81: 81-6.
133. Davies E, Patel C, Salek MS, Finlay AY. Does ad hoc quality-of-life discussion in inflammatory skin disease consultations reflect standardized patient-reported outcomes? *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33: 16-21.

134. Jones-Caballero M, Pedrosa E, Penas PF. Self-reported adherence to treatment and quality of life in mild to moderate acne. *Dermatology*. 2008; 217: 309-14.
135. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, Dreno B. Creation of a tool to assess adherence to treatments for acne. *Dermatology*. 2009; 218: 26-32.
136. Draelos ZK. Patient compliance: enhancing clinician abilities and strategies. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32: S42-8.
137. Eady AE, Cove JH, Layton AM. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? : implications of resistance for acne patients and prescribers. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4: 813-31.
138. Fluhr JW, Gloor M, Dietz P, Hoeffler U. In Vitro activity of 6 antimicrobials against propionibacteria isolates from untreated acne papulopustulosa. *Zentralbl Bakteriol*. 1999; 289: 53-61.
139. Ross JI, Eady EA, Cove JH, Ratyal AH, Cunliffe WJ. Resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria is associated with mutations in 23S rRNA. *Dermatology*. 1998; 196: 69-70.
140. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, Tosti G, Katsambas A, Galvan Perez Del Pulgar JI, Rollman O, Torok L, Eady EA, Cove JH. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 467-78.
141. Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study. *Arch Dermatol*. 1981; 117: 551-3.
142. Perez Lopez M, Moragas Vinas JM. Nueva sal de eritromicina (A-137 o laurilsulfato de eritromicina) en el tratamiento topico del acne. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1982; 10: 151-8.
143. Prince RA, Busch DA, Hepler CD, Feldick HG. Clinical trial of topical erythromycin in inflammatory acne. *Drug Intell Clin Pharm*. 1981; 15: 372-6.
144. Christian GL, Krueger GG. Clindamycin vs placebo as adjunctive therapy in moderately severe acne. *Arch Dermatol*. 1975; 111: 997-1000.
145. Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, Ellis CN, Connolly MA, Levy SF. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2: 33-9.
146. Kurokawa I, Akamatsu H, Nishijima S, Asada Y, Kawabata S. Clinical and bacteriologic evaluation of OPC-7251 in patients with acne: a double-blind group comparison study versus cream base. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 25: 674-81.
147. Plewig G, Holland KT, Nenoff P. Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. *Eur J Dermatol*. 2006; 16: 48-55.
148. Anderson RL, Cook CH, Smith DE. The effect of oral and topical tetracycline on acne severity and on surface lipid composition. *J Invest Dermatol*. 1976; 66: 172-7.
149. Blaney DJ, Cook CH. Topical use of tetracycline in the treatment of acne: a double-blind study comparing topical and oral tetracycline therapy and placebo. *Arch Dermatol*. 1976; 112: 971-3.
150. Toyoda M, Morohashi M. An overview of topical antibiotics for acne treatment. *Dermatology*. 1998; 196: 130-4.

151. Panzer JD, Poche W, Meek TJ, Derbes VJ, Atkinson W. Acne treatment: a comparative efficacy trial of clindamycin and tetracycline. *Cutis*. 1977; 19: 109-11.
152. Langner A, Chu A, Goulden V, Ambroziak M. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 122-9.
153. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, Barnard J, Alio AB. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis*. 2009; 84: 223-9.
154. Hegemann L, Toso SM, Kitay K, Webster GF. Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. *Br J Dermatol*. 1994; 130: 569-75.
155. Thiele JJ. Oxidative targets in the stratum corneum. A new basis for antioxidative strategies. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001; 14 Suppl 1: 87-91.
156. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. London: Churchill Livingstone, 2001: 169-82.
157. Smith EB, Padilla RS, McCabe JM, Becker LE. Benzoyl peroxide lotion (20 percent) in acne. *Cutis*. 1980; 25: 90-2.
158. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AL, O'Neill C, Simpson NB, Walters CE, Carnegie E, Lewis JB, Dada J, Haynes M, Williams K, Williams HC. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 2188-95.
159. Mills OH, Jr., Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1986; 25: 664-7.
160. Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G, Calvarese B, Chen D. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 792-800.
161. Cunliffe WJ, Burke B. Benzoyl peroxide: lack of sensitization. *Acta Derm Venereol*. 1982; 62: 458-9.
162. Jeanmougin M, Pedreiro J, Bouchet J, Civatte J. [Phototoxic activity of 5% benzoyl peroxide in man. Use of a new methodology]. *Dermatologica*. 1983; 167: 19-23.
163. Fanta D, Scholz N. [Miconazole-benzoyl peroxide: a new combination for extending the topical therapy of acne]. *Z Hautkr*. 1984; 59: 873-81.
164. Reinel D, Beierdorffer H. [A new drug combination for the topical treatment of acne. Miconazole 2% + benzoyl peroxide 5% versus benzoyl peroxide 5%--a double-blind study]. *Z Hautkr*. 1985; 60: 648-50, 53-6.
165. Beer P. Untersuchungen über die Wirkung der Vitamin-A-Säure. *Dermatologica*. 1962; 124: 192-5.
166. Stüttgen G. Zur Lokalbehandlung von Keratosen mit Vitamin A-Säure. *Dermatologica*. 1962; 124.
167. Krishnan G. Comparison of two concentrations of tretinoin solution in the topical treatment of acne vulgaris. *Practitioner*. 1976; 216: 106-9.

168. Christiansen J, Holm P, Reymann F. The retinoic acid derivative Ro 11-1430 in Acne vulgaris. A controlled multicenter trial against retinoic acid. *Dermatologica*. 1977; 154: 219-27.
169. Webster GF. Safety and efficacy of Tretin-X compared with Retin-A in patients with mild-to-severe acne vulgaris. *Skinmed*. 2006; 5: 114-8.
170. Lavker RM, Leyden JJ, Thorne EG. An ultrastructural study of the effects of topical tretinoin on microcomedones. *Clin Ther*. 1992; 14: 773-80.
171. Berger R, Barba A, Fleischer A, Leyden JJ, Lucky A, Pariser D, Rafal E, Thiboutot D, Wilson D, Grossman R, Nighland M. A double-blinded, randomized, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group study to assess the safety and efficacy of tretinoin gel microsphere 0.04% in the treatment of acne vulgaris in adults. *Cutis*. 2007; 80: 152-7.
172. Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT, Quigley JW. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind, parallel study. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38: S17-23.
173. Mills OH, Jr., Kligman AM. Treatment of acne vulgaris with topically applied erythromycin and tretinoin. *Acta Derm Venereol*. 1978; 58: 555-7.
174. Kreusch J, Bextermoller R. Efficacy and tolerability of a topical erythromycin/tretinoin combination preparation in acne treatment: post-marketing surveillance study involving over 6500 patients. *Curr Med Res Opin*. 2000; 16: 1-7.
175. Korting HC, Braun-Falco O. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with tretinoin and erythromycin in general practice. *Drugs Exp Clin Res*. 1989; 15: 447-51.
176. Gupta AK, Lynde CW, Kunynetz RA, Amin S, Choi K, Goldstein E. A randomized, double-blind, multicenter, parallel group study to compare relative efficacies of the topical gels 3% erythromycin/5% benzoyl peroxide and 0.025% tretinoin/erythromycin 4% in the treatment of moderate acne vulgaris of the face. *J Cutan Med Surg*. 2003; 7: 31-7.
177. Handojo I. Retinoic acid cream (Ainol cream) and benzoyl-peroxide in the treatment of acne vulgaris. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1979; 10: 548-51.
178. Richter JR, Forstrom LR, Kiistala UO, Jung EG. Efficacy of the fixed 1.2% clindamycin phosphate, 0.025% tretinoin gel formulation (Velac) and a proprietary 0.025% tretinoin gel formulation (Aberela) in the topical control of facial acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998; 11: 227-33.
179. Zouboulis CC, Derumeaux L, Decroix J, Maciejewska-Udziela B, Cambazard F, Stuhler A. A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2000; 143: 498-505.
180. Schlessinger J, Menter A, Gold M, Leonardi C, Eichenfield L, Plott RT, Leyden J, Wortzman M. Clinical safety and efficacy studies of a novel formulation combining 1.2% clindamycin phosphate and 0.025% tretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6: 607-15.
181. Bowman S, Gold M, Nasir A, Vamvakias G. Comparison of clindamycin/benzoyl peroxide, tretinoin plus clindamycin, and the combination of clindamycin/benzoyl peroxide and tretinoin plus clindamycin in the treatment of acne vulgaris: a randomized, blinded study. *J Drugs Dermatol*. 2005; 4: 611-8.

182. Chalker DK, Leshner JL, Jr., Smith JG, Jr., Klauda HC, Pochi PE, Jacoby WS, Yonkosky DM, Voorhees JJ, Ellis CN, Matsuda-John S, et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris: results of a multicenter, double-blind investigation. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17: 251-4.
183. Dominguez J, Hojyo MT, Celayo JL, Dominguez-Soto L, Teixeira F. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 1998; 37: 54-5.
184. Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol.* 2002; 147: 523-7.
185. Hughes BR, Norris JF, Cunliffe WJ. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05%, benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol.* 1992; 17: 165-8.
186. Glass D, Boorman GC, Stables GI, Cunliffe WJ, Goode K. A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05%) and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0.05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatology.* 1999; 199: 242-7.
187. Marazzi P, Boorman GC, Donald AE, Davies HD. Clinical evaluation of Double Strength Isotrexin versus Benzamycin in the topical treatment of mild to moderate acne vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2002; 13: 111-7.
188. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, Verschoore M. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol.* 1998; 139 Suppl 52: 48-56.
189. Thiboutot D, Gold MH, Jarratt MT, Kang S, Kaplan DL, Millikan L, Wolfe J, Loesche C, Baker M. Randomized controlled trial of the tolerability, safety, and efficacy of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris. *Cutis.* 2001; 68: 10-9.
190. Pierard-Franchimont C, Henry F, Fraiture AL, Fumal I, Pierard GE. Split-face clinical and bio-instrumental comparison of 0.1% adapalene and 0.05% tretinoin in facial acne. *Dermatology.* 1999; 198: 218-22.
191. Cunliffe WJ, Danby FW, Dunlap F, Gold MH, Gratton D, Greenspan A. Randomised, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin cream 0.05% in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2002; 12: 350-4.
192. Pariser DM, Thiboutot DM, Clark SD, Jones TM, Liu Y, Graeber M. The efficacy and safety of adapalene gel 0.3% in the treatment of acne vulgaris: A randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0.1% and vehicle. *Cutis.* 2005; 76: 145-51.
193. Wolf JE, Jr., Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, Baker MD, Liu YS, Czernielewski J. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: S211-7.
194. Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. *J Dermatolog Treat.* 2004; 15: 372-8.

195. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, Eichenfield L, Jones T, Clark S, Liu Y, Graeber M, Kang S. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 791-9.
196. Del Rosso JQ. Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2007; 6: 616-22.
197. Gollnick H, Draelos Z, Glenn MJ. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1,670 patients. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 1180-9.
198. Thiboutot D, Gollnick H, Stein-Gold L, Loesche C, Ma YM, Tan J. Adapalene 0.1 % and benzoyl peroxide 2.5 % demonstrate synergistic efficacy in the fixed-dose combination gel among 3855 acne vulgaris patients. *Br J Dermatol.* submitted.
199. Cunliffe WJ, Meynadier J, Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI, Hachem JP, Briantais P, Sidou F, Soto P. Is combined oral and topical therapy better than oral therapy alone in patients with moderate to moderately severe acne vulgaris? A comparison of the efficacy and safety of lymecycline plus adapalene gel 0.1%, versus lymecycline plus gel vehicle. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: S218-26.
200. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed.* 2005; 4: 138-46.
201. Brand B, Gilbert R, Baker MD, Poncet M, Greenspan A, Georgeian K, Soto P. Cumulative irritancy potential of adapalene cream 0.1% compared with adapalene gel 0.1% and several tretinoin formulations. *Cutis.* 2003; 72: 455-8.
202. Dosik JS, Homer K, Arsonnaud S. Cumulative irritation potential of adapalene 0.1% cream and gel compared with tretinoin microsphere 0.04% and 0.1%. *Cutis.* 2005; 75: 238-43.
203. Dosik JS, Homer K, Arsonnaud S. Cumulative irritation potential of adapalene 0.1% cream and gel compared with tazarotene cream 0.05% and 0.1%. *Cutis.* 2005; 75: 289-93.
204. Galvin SA, Gilbert R, Baker M, Guibal F, Tuley MR. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol.* 1998; 139 Suppl 52: 34-40.
205. Laquieze S, Czernielewski J, Rueda MJ. Beneficial effect of a moisturizing cream as adjunctive treatment to oral isotretinoin or topical tretinoin in the management of acne. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5: 985-90.
206. Latriano L, Tzimas G, Wong F, Wills RJ. The percutaneous absorption of topically applied tretinoin and its effect on endogenous concentrations of tretinoin and its metabolites after single doses or long-term use. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36: S37-46.
207. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet.* 1993; 341: 1181-2.
208. Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, Alvarado S, Chavez C, Dick L, Felix R, Johnson D, Chambers CD. Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Genet A.* 2005; 136: 117-21.

209. Chen C, Jensen BK, Mistry G, Wyss R, Zultak M, Patel IH, Rakhit AK. Negligible systemic absorption of topical isotretinoin cream: implications for teratogenicity. *J Clin Pharmacol*. 1997; 37: 279-84.
210. Autret E, Berjot M, Jonville-Bera AP, Aubry MC, Moraine C. Anophthalmia and agenesis of optic chiasma associated with adapalene gel in early pregnancy. *Lancet*. 1997; 350: 339.
211. Nazzaro-Porro M, Passi S, Picardo M, Breathnach A, Clayton R, Zina G. Beneficial effect of 15% azelaic acid cream on acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1983; 109: 45-8.
212. Zina G, Colonna S. The long-term treatment of acne with azelaic acid cream. *J Dermatol Treat*. 1989; 1 Suppl 1: 21-6.
213. Cavicchini S, Caputo R. Long-term treatment of acne with 20% azelaic acid cream. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989; 143: 40-4.
214. Hjorth N, Graupe K. Azelaic acid for the treatment of acne. A clinical comparison with oral tetracycline. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989; 143: 45-8.
215. Breathnach AS. A new agent in the treatment of acne: history, metabolism and biochemistry. *J Dermatol Treat*. 1989; 1 Suppl 1: 7-10.
216. Nazzaro-Porro M. Azelaic acid. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 17: 1033-41.
217. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. [Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004; 2: 841-7.
218. Stinco G, Bragadin G, Trotter D, Pillon B, Patrone P. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21: 320-5.
219. Ortonne JP, Lacour JP. Evaluation de la phototoxicité de l'acide azélaïque par la méthode de Kadbey et Kligman. *Nouvelles Dermatol*. 1992; 2: 490-5.
220. Gollnick H. Azelainsäure. In: Korting HC, Sterry W: *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie*: Blackwell Wissenschaftsverlag, 2001: 253-64.
221. Gollnick H. Die C9-Dicarbonsäure Azelainsäure als neue Substanz im Spektrum der Akne-Therapeutika. *Dermatol Monatsschr*. 1992; 178: 143-52.
222. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Tagami H. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol*. 2009; 129: 375-82.
223. Mahe A, Ly F, Aymard G, Dangou JM. Skin diseases associated with the cosmetic use of bleaching products in women from Dakar, Senegal. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 493-500.
224. Nnoruka E, Okoye O. Topical steroid abuse: its use as a depigmenting agent. *J Natl Med Assoc*. 2006; 98: 934-9.
225. Callender VD. Considerations for treating acne in ethnic skin. *Cutis*. 2005; 76: 19-23.
226. Ad Hoc Committee report: systemic antibiotics for treatment of acne vulgaris: efficacy and safety. *Arch Dermatol*. 1975; 111: 1630-6.
227. Lehmann HP, Andrews JS. Management of Acne (Evidence Report/Technology Assessment No. 17 (Prepared by John Hopkins Evidence-based Practice Center under

- Contract No. 290-97-006). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2001.
228. Garner SE, Eady EA, Popescu C, Newton J, Li WA. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003: CD002086.
 229. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47: 231-40.
 230. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol.* 2004; 14: 391-9.
 231. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4: 828-41.
 232. Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 208-16.
 233. Campo M, Zuluaga A. A comparative study on the effectiveness of lymecycline and adapalene versus minocycline and adapalene in the treatment of acne vulgaris. *Proceedings 20th World Congress of Dermatology.* Paris, France, 2002.
 234. Mobacken H. [Oral tetracycline--treatment of acne. Rapid facial improvement, but back lesions are more difficult to treat]. *Lakartidningen.* 1993; 90: 2755-7.
 235. Leyden J, Thiboutot DM, Shalita AR, Webster G, Washenik K, Strober BE, Shupack J. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 605-12.
 236. Pierard-Franchimont C, Goffin V, Arrese JE, Martalo O, Braham C, Slachmuylders P, Pierard GE. Lymecycline and minocycline in inflammatory acne: a randomized, double-blind intent-to-treat study on clinical and in vivo antibacterial efficacy. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002; 15: 112-9.
 237. Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, Powala C, Ashley R. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 459-64.
 238. Layton AM, Hughes BR, Hull SM, Eady EA, Cunliffe WJ. Seborrhoea--an indicator for poor clinical response in acne patients treated with antibiotics. *Clin Exp Dermatol.* 1992; 17: 173-5.
 239. Brinkmeier T, Frosch PJ. [Oral antibiotics with antiinflammatory/ immunomodulatory effects in the treatment of various dermatoses]. *Hautarzt.* 2002; 53: 456-65.
 240. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 258-65.
 241. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, Berlin JA. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 1132-6.
 242. Bowe WP, Hoffstad O, Margolis DJ. Upper respiratory tract infection in household contacts of acne patients. *Dermatology.* 2007; 215: 213-8.
 243. Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: a population based case-control study. *J Clin Pharm Ther.* 2007; 32: 483-7.
 244. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology.* 2007; 214: 289-95.

245. McManus P, Iheanacho I. Don't use minocycline as first line oral antibiotic in acne. *Bmj*. 2007; 334: 154.
246. ACOG. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *ACOG Prac Bull*. 2000; 18: 1-13.
247. Archer JS, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 917-23.
248. Verlag Rote Liste. Rote Liste 2008. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main, 2008.
249. Ray AJ, Donskey CJ. Clostridium difficile infection and concurrent vancomycin-resistant Enterococcus stool colonization in a health care worker: case report and review of the literature. *Am J Infect Control*. 2003; 31: 54-6.
250. Cunliffe WJ, Aldana OL, Goulden V. Oral trimethoprim: a relatively safe and successful third-line treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1999; 141: 757-8.
251. Kawada A, Aragane Y, Tezuka T. Levofloxacin is effective for inflammatory acne and achieves high levels in the lesions: an open study. *Dermatology*. 2002; 204: 301-2.
252. Drlica K, Malik M. Fluoroquinolones: action and resistance. *Curr Top Med Chem*. 2003; 3: 249-82.
253. Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett*. 2002; 127: 269-77.
254. Mills OH, Jr., Marples RR, Kligman AM. Acne vulgaris. Oral therapy with tetracycline and topical therapy with vitamin A. *Arch Dermatol*. 1972; 106: 200-3.
255. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol*. 2001; 11: 538-44.
256. Cunliffe WJ. Evolution of a strategy for the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 16: 591-9.
257. Greenwood R, Brummitt L, Burke B, Cunliffe WJ. Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate, and combined treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291: 1231-5.
258. Zouboulis CC, Orfanos C. Retinoids. In: Millikan LE: *Drug Therapy in Dermatology*. New York, Basel: Marcel Dekker, 2000: 171-233. ISBN: 0824703065
259. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *Exp Rev Dermatol*. 2007; 2: 693-706.
260. Papakonstantinou E, Aletras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionyssopoulos A, Adjaye J, Fimmel S, Gouvousis P, Herwig R, Lehrach H, Zouboulis CC, Karakiulakis G. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J Invest Dermatol*. 2005; 125: 673-84.
261. Zouboulis CC. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol*. 2006; 126: 2154-6.
262. Orfanos CE, Zouboulis CC. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology*. 1998; 196: 140-7.
263. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, Exner JH. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 10: 490-6.

264. Pigatto PD, Finzi AF, Altomare GF, Polenghi MM, Vergani C, Vigotti G. Isotretinoin versus minocycline in cystic acne: a study of lipid metabolism. *Dermatologica*. 1986; 172: 154-9.
265. Prendiville JS, Logan RA, Russell-Jones R. A comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne. *Clin Exp Dermatol*. 1988; 13: 67-71.
266. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology*. 2003; 206: 37-53.
267. Lehucher-Ceyrac D, de La Salmoniere P, Chastang C, Morel P. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology*. 1999; 198: 278-83.
268. Quereux G, Volteau C, N'Guyen JM, Dreno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology*. 2006; 212: 168-76.
269. Meigel W, Gollnick H, Wokalek H, Plewig G. [Oral treatment of acne conglobata using 13-cis-retinoic acid. Results of the German multicentric study following 24 weeks of treatment]. *Hautarzt*. 1983; 34: 387-97.
270. Plewig G, Hennes R, Maas B, Mack-Hennes A. [Remission behavior following low-dose 13-cis-retinoic acid in papulopustular acne]. *Z Hautkr*. 1986; 61: 1205-10.
271. Zouboulis CC. The truth behind this undeniable efficacy--recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin. *Dermatology*. 2006; 212: 99-100.
272. Layton AM, Dreno B, Gollnick HP, Zouboulis CC. A review of the European directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 773-6.
273. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *Jama*. 2004; 292: 726-35.
274. Larsen TH, Jemec GB. Acne: comparing hormonal approaches to antibiotics and isotretinoin. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4: 1097-103.
275. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2007; 26: 210-20.
276. European Medicines Agency. Annex III; Amended summary of product characteristics of the reference member state. 2003. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Isotretinoin_29/WC500010881.pdf [2011-09-30]
277. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grims DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
278. van Vloten WA, Sigurdsson V. Selecting an oral contraceptive agent for the treatment of acne in women. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5: 435-41.
279. Fotherby K, Caldwell AD. New progestogens in oral contraception. *Contraception*. 1994; 49: 1-32.
280. Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis*. 2004; 74: 123-30.
281. Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol*. 2002; 119: 992-1007.

282. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs*. 2003; 63: 463-92.
283. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol*. 2001; 116: 793-800.
284. 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 (Paris)*. 1999; 60: 157-66.
285. Audebert A, Emperaire JC, Gauthier A, Hallonet P, Hedon B, Lopes P, Quereux C, Roulier R. [Multicentric clinical trial of a combination of 35 micrograms of ethinylestradiol and 2 mg of cyproterone acetate]. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1991; 86: 697-9.
286. Kaiser E. [Clinical experience with Diane-35, currently the lowest dose antiandrogenic hormonal ovulation inhibitor, in mild to moderate androgenization in the female]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1986; 46: 738-42.
287. Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphase desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2001; 6: 46-53.
288. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001; 16: 36-42.
289. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1986; 134: 29-32.
290. Lachnit-Fixson U, Kaufmann J. [Therapy of androgenization symptoms: double blind study of an antiandrogen preparation (SH B 209 AB) against neogynon (author's transl)]. *Med Klin*. 1977; 72: 1922-6.
291. Erkkola R, Hirvonen E, Luikku J, Lumme R, Mannikko H, Aydinlik S. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990; 69: 61-5.
292. Charoenvisal C, Thaipisuttikul Y, Pinjaroen S, Krisanapan O, Benjawang W, Koster A, Doesburg W. Effects on acne of two oral contraceptives containing desogestrel and cyproterone acetate. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1996; 41: 423-9.
293. Dieben TO, Vromans L, Theeuwes A, Bennink HJ. The effects of CTR-24, a biphasic oral contraceptive combination, compared to Diane-35 in women with acne. *Contraception*. 1994; 50: 373-82.
294. Aydinlik S, Lachnit-Fixson U, Lehnert J. [Reduced estrogen ovulation inhibitor in acne therapy. Double-blind study comparing Diane-35 to Diane]. *Fortschr Med*. 1986; 104: 547-50.
295. Colver GB, Mortimer PS, Dawber RP. Cyproterone acetate and two doses of oestrogen in female acne; a double-blind comparison. *Br J Dermatol*. 1988; 118: 95-9.
296. Fugere P, Percival-Smith R, Lussier-Cacan S, Tetrault C, Farquhar DJ. The comparative efficacy and safety of Diane-35 versus Diane-50 in the treatment of moderate to severe acne and seborrhea: 12-month results. *Recent Res Gynecol Endocrinol*. 1988; 1: 590-608.

297. Monk BE, Almeyda JA, Caldwell IW, Green B, Pelta D, Leonard J, Du Vivier A, Johnson K, Tolowinska I. Efficacy of low-dose cyproterone acetate compared with minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 1987; 12: 319-22.
298. Seaman HE, de Vries CS, Farmer RD. Differences in the use of combined oral contraceptives amongst women with and without acne. *Hum Reprod*. 2003; 18: 515-21.
299. Tan J. Hormonal treatment of acne: Review of current best evidence. *J Cut Med Surgery*. 2005; 8: 11-15.
300. Kaiser E. [Effect of a new hormonal contraceptive (Neo-Eunomin) in females with androgenization symptoms]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1984; 44: 651-5.
301. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. 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.
302. Moore C, Luderschmidt C, Moltz L, Oettel M, Klinger G, Schreiber G. Antiandrogenic properties of the dienogest-containing oral contraceptive Valette. *Drugs of Today (Barc)*. 1999; 35: 69-78.
303. Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Graser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception*. 2009; 79: 282-9.
304. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs*. 1998; 56: 825-33; discussion 34-5.
305. Maloney JM, Dietze P, Jr., Watson D, Niknian M, Lee-Rugh S, Sampson-Landers C, Korner P. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008; 112: 773-81.
306. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*. 2002; 69: 2-15.
307. Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 498-502.
308. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009: CD000194.
309. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 1994; 61: 281-7.
310. Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57: 231-34.
311. Kaplan B. Desogestrel, norgestimate, and gestodene: the newer progestins. *Ann Pharmacother*. 1995; 29: 736-42.
312. Wang HS, Wang TH, Soong YK. Low dose flutamide in the treatment of acne vulgaris in women with or without oligomenorrhea or amenorrhea. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*. 1999; 22: 423-32.

313. Palatsi R, Hirvensalo E, Liukko P, Malmiharju T, Mattila L, Riihiluoma P, Ylostalo P. Serum total and unbound testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG) in female acne patients treated with two different oral contraceptives. *Acta Derm Venereol.* 1984; 64: 517-23.
314. Upton GV, Corbin A. The relevance of the pharmacologic properties of a progestational agent to its clinical effects as a combination oral contraceptive. *Yale J Biol Med.* 1989; 62: 445-57.
315. Leyden J, Shalita A, Hordinsky M, Swinyer L, Stanczyk FZ, Weber ME. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47: 399-409.
316. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril.* 2001; 76: 461-8.
317. Lemay A, Dewailly SD, Grenier R, Huard J. Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low doses of ethinyl estradiol and d,l-norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 8-14.
318. Henzl MR. Norgestimate. From the laboratory to three clinical indications. *J Reprod Med.* 2001; 46: 647-61.
319. Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebwohl M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 746-54.
320. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafrisen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1997; 89: 615-22.
321. Sator PG, Schmidt JB, Honigsmann H. Clinical evidence of the endocrinological influence of a triphasic oral contraceptive containing norgestimate and ethinyl estradiol in treating women with acne vulgaris. A pilot study. *Dermatology.* 2003; 206: 241-8.
322. Katz HI, Kempers S, Akin MD, Dunlap F, Whiting D, Norbart TC. Effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on the skin. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000; 5: 248-55.
323. Vree ML, Schmidt J. A large observational clinical evaluation of a desogestrel-containing combiphasic oral contraceptive in Germany. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2001; 6: 108-14.
324. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control, and side effects of low- and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 micrograms and 35 micrograms estrogen preparations. *Contraception.* 1999; 60: 321-9.
325. Winkler UH, Ferguson H, Mulders JA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20 microg ethinylestradiol. *Contraception.* 2004; 69: 469-76.
326. Rosen MP, Breitkopf DM, Nagamani M. A randomized controlled trial of second- versus third-generation oral contraceptives in the treatment of acne vulgaris. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1158-60.

327. Pierard-Franchimont C, Gaspard U, Lacante P, Rhoa M, Slachmuylders P, Pierard GE. A quantitative biometrological assessment of acne and hormonal evaluation in young women using a triphasic low-dose oral contraceptive containing gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000; 5: 275-86.
328. Halbe HW, de Melo NR, Bahamondes L, Petracco A, Lemgruber M, de Andrade RP, da Cunha DC, Guazelli CA, Baracat EC. Efficacy and acceptability of two monophasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1998; 3: 113-20.
329. Koetsawang S, Charoenvisal C, Banharnsupawat L, Singhakovin S, Kaewsuk O, Punnahitanont S. Multicenter trial of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg ethinylestradiol and either desogestrel or gestodene in Thai women. *Contraception*. 1995; 51: 225-9.
330. Mango D, Ricci S, Manna P, Miggiano GA, Serra GB. Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. *Contraception*. 1996; 53: 163-70.
331. Maloney M, Arbit D, Flack M, McLaughlin-Miley C, Sevilla C, Derman R. Use of a low-dose oral contraceptive containing norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the treatment of moderate acne vulgaris. *Clin J Women's Health*. 2001; 1: 124-31.
332. Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne. *Contraception*. 1999; 60: 255-62.
333. Parkin L, Skegg DC, Wilson M, Herbison GP, Paul C. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet*. 2000; 355: 2133-4.
334. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet*. 2001; 358: 1427-9.
335. Mant J, Painter R, Vessey M. Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives: an updated analysis of a cohort study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105: 890-6.
336. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *Bmj*. 2009; 339: b2890.
337. van Hylekama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *Bmj*. 2009; 339: b2921.
338. Waldmann-Rex S, Schramm G. VTE-Risiko unter oralen Kontrazeptiva: Fundierte Datenlage bei Belara® (2 mg CMA/0,03 mg EE). *Gyne*. 2009; 10: 33.
339. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007; 75: 344-54.
340. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 587-93.
341. Shaw JC, White LE. Long-term safety of spironolactone in acne: results of an 8-year followup study. *J Cutan Med Surg*. 2002; 6: 541-5.
342. Shaw JC. Hormonal therapies in acne. *Expert Opin Pharmacother*. 2002; 3: 865-74.

343. Ross CM. The treatment of acne vulgaris with dapson. *Br J Dermatol.* 1961; 73: 367-70.
344. Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapson. *Clin Exp Dermatol.* 1997; 22: 26-7.
345. Hofer T, Itin PH. [Acne inversa: a dapson-sensitive dermatosis]. *Hautarzt.* 2001; 52: 989-92.
346. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapson: A case series of five patients. *J Dermatolog Treat.* 2006; 17: 211-3.
347. Bolz S, Jappe U, Hartschuh W. Successful treatment of perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens with combined isotretinoin and dapson. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6: 44-7.
348. Bojar RA, Eady EA, Jones CE, Cunliffe WJ, Holland KT. Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc. *Br J Dermatol.* 1994; 130: 329-36.
349. Fluhr JW, Bosch B, Gloor M, Hoffler U. In-vitro and in-vivo efficacy of zinc acetate against propionibacteria alone and in combination with erythromycin. *Zentralbl Bakteriol.* 1999; 289: 445-56.
350. Lutz GA. Zinksalze. In: Korting HC, Sterry W: *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie: Dermatika und Kosmetika.* Berlin: Blackwell, 2001: 607-14.
351. Nitzan YB, Cohen AD. Zinc in skin pathology and care. *J Dermatol Treat.* 2006; 17: 205-10.
352. Dreno B, Amblard P, Agache P, Sirot S, Litoux P. Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne. *Acta Derm Venereol.* 1989; 69: 541-3.
353. Goransson K, Liden S, Odsell L. Oral zinc in acne vulgaris: a clinical and methodological study. *Acta Derm Venereol.* 1978; 58: 443-8.
354. Hillstrom L, Pettersson L, Hellbe L, Kjellin A, Leczinsky CG, Nordwall C. Comparison of oral treatment with zinc sulphate and placebo in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1977; 97: 681-4.
355. Michaelsson G, Juhlin L, Vahlquist A. Effects of oral zinc and vitamin A in acne. *Arch Dermatol.* 1977; 113: 31-6.
356. Verma KC, Saini AS, Dhamija SK. Oral zinc sulphate therapy in acne vulgaris: a double-blind trial. *Acta Derm Venereol.* 1980; 60: 337-40.
357. Weimar VM, Puhl SC, Smith WH, tenBroeke JE. Zinc sulfate in acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 1978; 114: 1776-8.
358. Orris L, Shalita AR, Sibulkin D, London SJ, Gans EH. Oral zinc therapy of acne. Absorption and clinical effect. *Arch Dermatol.* 1978; 114: 1018-20.
359. Weismann K, Wadskov S, Sondergaard J. Oral zinc sulphate therapy for acne vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 1977; 57: 357-60.
360. Dreno B, Moyse D, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Beylot C, Bodokh I, Chivot M, Daniel F, Humbert P, Meynadier J, Poli F. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology.* 2001; 203: 135-40.

361. Michaelsson G, Juhlin L, Ljunghall K. A double-blind study of the effect of zinc and oxytetracycline in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1977; 97: 561-6.
362. Cunliffe WJ, Burke B, Dodman B, Gould DJ. A double-blind trial of a zinc sulphate/citrate complex and tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1979; 101: 321-5.
363. Borelli C, Merk K, Plewig G, Degitz K. [Light, laser and PDT therapy for acne]. *Hautarzt.* 2005; 56: 1027-32.
364. Degitz K. Phototherapy, photodynamic therapy and lasers in the treatment of acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 1048-53.
365. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dreno B, Kang S, Leyden JJ, Shalita AR, Lozada VT, Berson D, Finlay A, Goh CL, Herane MI, Kaminsky A, Kubba R, Layton A, Miyachi Y, Perez M, Martin JP, Ramos ESM, See JA, Shear N, Wolf J, Jr. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: S1-50.
366. Meffert H, Kolzsch J, Laubstein B, Sonnichsen N. [Phototherapy of acne vulgaris with the "TuR" UV 10 body section irradiation unit]. *Dermatol Monatsschr.* 1986; 172: 9-13.
367. Mills OH, Kligman AM. Ultraviolet phototherapy and photochemotherapy of acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 1978; 114: 221-3.
368. Mills OH, Porte M, Kligman AM. Enhancement of comedogenic substances by ultraviolet radiation. *Br J Dermatol.* 1978; 98: 145-50.
369. Motoyoshi K. Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. *Br J Dermatol.* 1983; 109: 191-8.
370. Papageorgiou P, Chu AC. Chloroxyleneol and zinc oxide containing cream (Nels cream) vs. 5% benzoyl peroxide cream in the treatment of acne vulgaris. A double-blind, randomized, controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 1999; 25: 16-25.
371. Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004; 20: 266-9.
372. Gold MH. Acne vulgaris: lasers, light sources and photodynamic therapy--an update 2007. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007; 5: 1059-69.
373. Akaraphanth R, Kanjanawanitchkul W, Gritiyarangsarn P. Efficacy of ALA-PDT vs blue light in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007; 23: 186-90.
374. Hong SB, Lee MH. Topical aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005; 21: 322-5.
375. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2000; 115: 183-92.
376. Horfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, Wiegleb Edstrom D, Wennberg AM. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 608-13.
377. Pollock B, Turner D, Stringer MR, Bojar RA, Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br J Dermatol.* 2004; 151: 616-22.

378. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 647-51.
379. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolaevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 969-76.
380. Rojanamatin J, Choawawanich P. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with intense pulsed light and short contact of topical 5-aminolevulinic acid: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2006; 32: 991-6; discussion 96-7.
381. Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC. Long-pulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 387-94.
382. Santos MA, Belo VG, Santos G. Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone in the treatment of acne vulgaris: comparative study. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 910-5.
383. Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, Grace I, Clement RM, Chu AC. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 362: 1347-52.
384. Orringer JS, Kang S, Hamilton T, Schumacher W, Cho S, Hammerberg C, Fisher GJ, Karimipour DJ, Johnson TM, Voorhees JJ. Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *Jama.* 2004; 291: 2834-9.
385. Baugh WP, Kucaba WD. Nonablative phototherapy for acne vulgaris using the KTP 532 nm laser. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 1290-6.
386. Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA, Blair MA, Graham BS. Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med.* 2002; 31: 106-14.
387. Wang SQ, Counters JT, Flor ME, Zelickson BD. Treatment of inflammatory facial acne with the 1,450 nm diode laser alone versus microdermabrasion plus the 1,450 nm laser: a randomized, split-face trial. *Dermatol Surg.* 2006; 32: 249-55; discussion 55.
388. Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, Flores J, Herndon JH, Jr., Kanof NB, Kempers SE, Maddin S, Poulin YP, Wilson DC, Hwa J, Liu Y, Graeber M. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 242-50.
389. Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI, Hachem JP, Kerrouche N, Sidou F, Soto P. Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol.* 2007; 17: 45-51.
390. Toombs EL. Cosmetics in the treatment of acne vulgaris. *Dermatol Clin.* 2005; 23: 575-81, viii.
391. Korting HC, Ponce-Poschl E, Klovekorn W, Schmotzer G, Arens-Corell M, Braun-Falco O. The influence of the regular use of a soap or an acidic syndet bar on pre-acne. *Infection.* 1995; 23: 89-93.
392. Scherdin U, Presto S, Rippke F, Nielsen J, Strassner M, Imadojemun A, Gartner E, Herpens A, Korting HC, Bielfeldt S. In vivo assessment of the efficacy of an innovative face care system in subjects with mild acne vulgaris. *Int J Cosmet Sci.* 2004; 26: 221-9.

393. Boehncke WH, Ochsendorf F, Paeslack I, Kaufmann R, Zollner TM. Decorative cosmetics improve the quality of life in patients with disfiguring skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2002; 12: 577-80.
394. Briden ME. Alpha-hydroxyacid chemical peeling agents: case studies and rationale for safe and effective use. *Cutis.* 2004; 73: 18-24.
395. Kim TH, Choi EH, Kang YC, Lee SH, Ahn SK. The effects of topical alpha-hydroxyacids on the normal skin barrier of hairless mice. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 267-73.
396. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, Sueki H, Telegan B, Johnson WC, Yu RJ, Van Scott EJ. Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 187-95.
397. Atzori L, Brundu MA, Orru A, Biggio P. Glycolic acid peeling in the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999; 12: 119-22.
398. Grover C, Reddu BS. The therapeutic value of glycolic acid peels in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003; 69: 148-50.
399. Lee SH, Huh CH, Park KC, Youn SW. Effects of repetitive superficial chemical peels on facial sebum secretion in acne patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 964-8.
400. Ahn HH, Kim IH. Whitening effect of salicylic acid peels in Asian patients. *Dermatol Surg.* 2006; 32: 372-5; discussion 75.
401. Kempniak SJ, Uebelhoer N. Superficial chemical peels and microdermabrasion for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg.* 2008; 27: 212-20.
402. Yokoyama A, Takakubo F, Eto K, Ueno K, Igarashi T, Satoh T, Kitagawa H. Teratogenicity of aspirin and its metabolite, salicylic acid, in cultured rat embryos. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1984; 46: 77-91.
403. Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4: 473-92.
404. Kessler E, Flanagan K, Chia C, Rogers C, Glaser DA. Comparison of alpha- and beta-hydroxy acid chemical peels in the treatment of mild to moderately severe facial acne vulgaris. *Dermatol Surg.* 2008; 34: 45-50; discussion 51.
405. Kligman D, Kligman AM. Salicylic acid as a peeling agent for the treatment of acne. *Cosmetic Dermatol.* 1997; 10: 44-7.
406. Wiest L. [Chemical peels in aesthetic dermatology]. *Hautarzt.* 2004; 55: 611-20.
407. Jansen T, Podda M. [Therapy of acne scars]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8 Suppl 1: S81-8.
408. Goodman GJ. Post-acne scarring: a short review of its pathophysiology. *Australas J Dermatol.* 2001; 42: 84-90.
409. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res.* 2006; 297: 433-8.
410. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 109-17.
411. Orentreich DS, Orentreich N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. *Dermatol Surg.* 1995; 21: 543-9.

412. Alam M, Omura N, Kaminer MS. Subcision for acne scarring: technique and outcomes in 40 patients. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 310-7; discussion 17.
413. Balighi K, Robati RM, Moslehi H, Robati AM. Subcision in acne scar with and without subdermal implant: a clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22: 707-11.
414. Jordan R, Cummins C, Burls A. Laser resurfacing of the skin for the improvement of facial acne scarring: a systematic review of the evidence. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 413-23.
415. Alster TS, West TB. Resurfacing of atrophic facial acne scars with a high-energy, pulsed carbon dioxide laser. *Dermatol Surg.* 1996; 22: 151-4; discussion 54-5.
416. Walia S, Alster TS. Prolonged clinical and histologic effects from CO₂ laser resurfacing of atrophic acne scars. *Dermatol Surg.* 1999; 25: 926-30.
417. Jeong JT, Kye YC. Resurfacing of pitted facial acne scars with a long-pulsed Er:YAG laser. *Dermatol Surg.* 2001; 27: 107-10.
418. Rostan EF, Fitzpatrick RE, Goldman MP. Laser resurfacing with a long pulse erbium:YAG laser compared to the 950 ms pulsed CO₂ laser. *Lasers Surg Med.* 2001; 29: 136-41.
419. Weinstein C. Modulated dual mode erbium/CO₂ lasers for the treatment of acne scars. *J Cutan Laser Ther.* 1999; 1: 204-8.
420. Chapas AM, Brightman L, Sukal S, Hale E, Daniel D, Bernstein LJ, Geronemus RG. Successful treatment of acneiform scarring with CO₂ ablative fractional resurfacing. *Lasers Surg Med.* 2008; 40: 381-6.
421. Walgrave SE, Ortiz AE, MacFalls HT, Elkeeb L, Truitt AK, Tournas JA, Zelickson BD, Zachary CB. Evaluation of a novel fractional resurfacing device for treatment of acne scarring. *Lasers Surg Med.* 2009; 41: 122-7.
422. Bellew SG, Lee C, Weiss MA, Weiss RA. Improvement of atrophic acne scars with a 1,320 nm Nd:YAG laser: retrospective study. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 1218-21; discussion 22.
423. Bhatia AC, Dover JS, Arndt KA, Stewart B, Alam M. Patient satisfaction and reported long-term therapeutic efficacy associated with 1,320 nm Nd:YAG laser treatment of acne scarring and photoaging. *Dermatol Surg.* 2006; 32: 346-52.
424. Chan HH, Lam LK, Wong DS, Kono T, Trendell-Smith N. Use of 1,320 nm Nd:YAG laser for wrinkle reduction and the treatment of atrophic acne scarring in Asians. *Lasers Surg Med.* 2004; 34: 98-103.
425. Friedman PM, Jih MH, Skover GR, Payonk GS, Kimyai-Asadi A, Geronemus RG. Treatment of atrophic facial acne scars with the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser: six-month follow-up study. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 1337-41.
426. Keller R, Belda Junior W, Valente NY, Rodrigues CJ. Nonablative 1,064-nm Nd:YAG laser for treating atrophic facial acne scars: histologic and clinical analysis. *Dermatol Surg.* 2007; 33: 1470-6.
427. Lipper GM, Perez M. Nonablative acne scar reduction after a series of treatments with a short-pulsed 1,064-nm neodymium:YAG laser. *Dermatol Surg.* 2006; 32: 998-1006.
428. Sadick NS, Schechter AK. A preliminary study of utilization of the 1320-nm Nd:YAG laser for the treatment of acne scarring. *Dermatol Surg.* 2004; 30: 995-1000.

429. Tanzi EL, Alster TS. Comparison of a 1450-nm diode laser and a 1320-nm Nd:YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: a prospective clinical and histologic study. *Dermatol Surg.* 2004; 30: 152-7.
430. Yaghmai D, Garden JM, Bakus AD, Massa MC. Comparison of a 1,064 nm laser and a 1,320 nm laser for the nonablative treatment of acne scars. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 903-9.
431. Chua SH, Ang P, Khoo LS, Goh CL. Nonablative 1450-nm diode laser in the treatment of facial atrophic acne scars in type IV to V Asian skin: a prospective clinical study. *Dermatol Surg.* 2004; 30: 1287-91.
432. Alster TS, McMeekin TO. Improvement of facial acne scars by the 585 nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35: 79-81.
433. Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M. The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. *Dermatol Surg.* 2007; 33: 295-9.
434. Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, Friedman PM. Second-generation 1,550-nm fractional photothermolysis for the treatment of acne scars. *Dermatol Surg.* 2008; 34: 1327-32.
435. Erol OO, Gurlek A, Agaoglu G, Topcuoglu E, Oz H. Treatment of hypertrophic scars and keloids using intense pulsed light (IPL). *Aesthetic Plast Surg.* 2008; 32: 902-9.
436. Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg.* 2002; 28: 1017-21; discussion 21.
437. Sadick NS, Hudgins LC. Fatty acid analysis of transplanted adipose tissue. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 723-7.
438. Tsai RY, Wang CN, Chan HL. Aluminum oxide crystal microdermabrasion. A new technique for treating facial scarring. *Dermatol Surg.* 1995; 21: 539-42.
439. Koller J, Sebastian G. [Therapy for pathologic scars (hypertrophic scars and keloids)]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004; 2: 308-12.
440. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol.* 1991; 30: 893-5.
441. Romero C, Aberdam E, Larnier C, Ortonne JP. Retinoic acid as modulator of UVB-induced melanocyte differentiation. Involvement of the melanogenic enzymes expression. *J Cell Sci.* 1994; 107 (Pt 4): 1095-103.
442. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol.* 2002; 29: 539-40.
443. Burns RL, Prevost-Blank PL, Lawry MA, Lawry TB, Faria DT, Fivenson DP. Glycolic acid peels for postinflammatory hyperpigmentation in black patients. A comparative study. *Dermatol Surg.* 1997; 23: 171-4; discussion 75.
444. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg.* 1999; 25: 18-22.
445. Alexiades-Armenakas MR, Dover JS, Arndt KA. The spectrum of laser skin resurfacing: nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 719-37; quiz 38-40.
446. Watanabe S. Basics of laser application to dermatology. *Arch Dermatol Res.* 2008; 300 Suppl 1: S21-30.

447. Bogle MA. Fractionated mid-infrared resurfacing. *Semin Cutan Med Surg.* 2008; 27: 252-8.
448. Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 1645-50.
449. Karsai S, Raulin C. [Fractional photothermolysis: a new option for treating melasma?]. *Hautarzt.* 2008; 59: 92-100.
450. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, Huovinen P. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. *N Engl J Med.* 1997; 337: 441-6.
451. Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol.* 1989; 121: 51-7.
452. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 395-403.
453. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe.* 2006; 12: 207-10.
454. Mills O, Jr., Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82: 260-5.
455. Levy RM, Huang EY, Roling D, Leyden JJ, Margolis DJ. Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 467-71.
456. Oprica C, Emtestam L, Hagstromer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs. tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87: 246-54.
457. Ozolins M, Eady EA, Avery A, Cunliffe WJ, O'Neill C, Simpson NB, Williams HC. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess.* 2005; 9: iii-212.
458. Oprica C, Nord CE. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11: 204-13.
459. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19: 210-6.
460. Augustin M, Wenninger K, Amon U, Schroth MJ, Kuster W, Chren M, Kupfer J, Gieler U. German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation and clinical results. *Dermatology.* 2004; 209: 14-20.
461. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 1433-40.
462. Anderson RT, Aaronson NK, Bullinger M, McBee WL. A review of the progress towards developing health-related quality-of-life instruments for international clinical studies and outcomes research. *Pharmacoeconomics.* 1996; 10: 336-55.
463. Morgan M, McCreedy R, Simpson J, Hay RJ. Dermatology quality of life scales--a measure of the impact of skin diseases. *Br J Dermatol.* 1997; 136: 202-6.

464. Rothmann KF, Pochi PE. Use of oral and topical agents for acne in pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 1988; 19: 431-42.
465. Barza M, Goldstein JA, Kane A, Feingold DS, Pochi PE. Systemic absorption of clindamycin hydrochloride after topical application. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 7: 208-14.
466. Borglund E, Hagermark O, Nord CE. Impact of topical clindamycin and systemic tetracycline on the skin and colon microflora in patients with acne vulgaris. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1984; 43: 76-81.
467. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, Clendenning WE, Dobson RL, Jordan WP, Abell E, LeZotte LA, Pochi PE, Shupack JL, Sigafos RB, Stoughton RB, Voorhees JJ. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical study. *Arch Dermatol.* 1981; 117: 482-5.
468. Milstone EB, McDonald AJ, Scholhamer CF, Jr. Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin. *Arch Dermatol.* 1981; 117: 154-5.
469. Parry MF, Rha CK. Pseudomembranous colitis caused by topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol.* 1986; 122: 583-4.
470. Worret WI, Fluhr JW. [Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4: 293-300.
471. Kretschmar R, Leuschner F. Investigation on the toxicity of tretinoin administered systemically to animals. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1975; 74: 25-8.
472. van Hoogdalem EJ. Transdermal absorption of topical anti-acne agents in man; review of clinical pharmacokinetic data. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998; 11 Suppl 1: S13-9; discussion S28-9.
473. Nau H. Embryotoxicity and teratogenicity of topical retinoic acid. *Skin Pharmacol.* 1993; 6 Suppl 1: 35-44.
474. Krautheim A, Gollnick H. Transdermal penetration of topical drugs used in the treatment of acne. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42: 1287-304.
475. Duran B, Gursoy S, Cetin M, Demirkoprulu N, Demirel Y, Gurelik B. The oral toxicity of resorcinol during pregnancy: a case report. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42: 663-6.
476. Thiboutot DM. Overview of acne and its treatment. *Cutis.* 2008; 81: 3-7.
477. Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol.* 2002; 41: 197-203.
478. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1128-37.
479. Morsches B, Holzmann H. [Studies on the percutaneous absorption of benzoyl peroxide (author's transl)]. *Arzneimittelforschung.* 1982; 32: 298-300.
480. Nacht S, Yeung D, Beasley JN, Jr., Anjo MD, Maibach HI. Benzoyl peroxide: percutaneous penetration and metabolic disposition. *J Am Acad Dermatol.* 1981; 4: 31-7.
481. Cunliffe WJ, Gollnick HPF, Orfanos CE. *Akne.* Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1993. ISBN: 1841844047
482. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49 Suppl 1: S1-37.

483. Tauber U, Weiss C, Matthes H. Percutaneous absorption of azelaic acid in humans. *Exp Dermatol*. 1992; 1: 176-9.
484. Cooper WO, Griffin MR, Arbogast P, Hickson GB, Gautam S, Ray WA. Very early exposure to erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156: 647-50.
485. Weinstein AJ, Gibbs RS, Gallagher M. Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 124: 688-91.
486. McCormack WM, George H, Donner A, Kodgis LF, Alpert S, Lowe EW, Kass EH. Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1977; 12: 630-5.
487. Gallagher JC, Ismail MA, Aladjem S. Reduced urinary estriol levels with erythromycin therapy. *Obstet Gynecol*. 1980; 56: 381-2.
488. Dreno B, Blouin E. [Acne, pregnant women and zinc salts: a literature review]. *Ann Dermatol Venereol*. 2008; 135: 27-33.
489. Stephan F, Revuz J. [Zinc salts in dermatology]. *Ann Dermatol Venereol*. 2004; 131: 455-60.