

Diplomarbeit

**AKNE 2021:
Behandlungsalgorithmus für Hausärzt*innen**

eingereicht von

Philip Wolf

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿmed.univ. Daisy Kopera

Dr.ⁱⁿmed.univ. Tanja Daniela Schug

Graz, 08.05.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.05.2024

Philip Wolf eh.

Danksagungen

Ich möchte mich zuallererst bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Daisy Kopera für die Zeit, Unterstützung, Bemühungen und vor allem Geduld bei der Erstellung meiner Arbeit bedanken. Ein großer Dank gilt auch dem Team des Fotolabors der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz für die zur Verfügung gestellten Bilder und auch meiner Zweitbetreuerin Dr.ⁱⁿ Tanja Schug.

Zusätzlich möchte meiner Familie danken, vor allem meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Freundin für die jahrelange großartige Unterstützung während meiner Studienzeit.

Zusammenfassung

Hintergrund: Acne vulgaris ist eine chronische entzündliche Hauterkrankung mit multifaktorieller Genese. Sie zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und tritt vorwiegend in der Adoleszenz auf. Klinisch zeigen sich als typische Effloreszenzen Komedonen, Papeln und Pusteln, aber auch Narben und Hyperpigmentierungen können als Folge auftreten. Die Auswirkungen auf die Ästhetik können mit einer psychosozialen Komponente und geringeren Lebensqualität einhergehen. Als erste Anlaufstelle der medizinischen Versorgung können Hausärzt*innen rasch auf Akne reagieren. Es erfordert jedoch eine individuelle Entscheidungsfindung für eine adäquate und effektive Therapie. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit allgemeine Informationen zu Akne und ihren Therapiemodalitäten zusammengefasst. Anschließend wurde ein möglicher Therapiealgorithmus erstellt.

Methoden: Die Arbeit beinhaltet wissenschaftliche Publikationen der PubMed Datenbank, die im Zeitraum von Jänner 2011 bis Dezember 2021 erschienen sind. Insgesamt wurden nach intensiver Durchsicht 104 relevante Artikel der PubMed Recherche verwendet. Ergänzt wurden fünf Artikel aus einer separaten Suche in PubMed. Zusätzlich wurden auch Fachbücher, Leitlinien und Fachinformationen zu bestimmten Arzneimitteln verwendet. Zur Feststellung der in Österreich zugelassenen Aknetherapeutika wurden das Arzneyspezialitätenregister und der Austria-Codex genutzt.

Ergebnisse: Das Ziel der Aknetherapie ist stets die Vermeidung von Narben, Hyperpigmentierungen und psychischen Folgen. Topische und systemische Therapien werden je nach klinischem Erscheinungsbild und Schweregrad eingesetzt. Die Wahl der adäquaten Therapie ist individuell zu treffen und kann von weiteren Faktoren (Kinderwunsch, Narbenbildung, Therapieresistenz, Adhärenz, unerwünschte Arzneimittelwirkung, Antibiotikaresistenzen) beeinflusst werden. Bestimmte Situationen erfordern einen Therapiewechsel und nicht jeder Wirkstoff eignet sich als Langzeittherapie.

Schlussfolgerung: Eine effektive Aknetherapie kann bei entsprechendem Verständnis und Kenntnis der Behandlungsoptionen auch von Hausärzt*innen verordnet werden. Als Primärversorger übernehmen sie eine wichtige Rolle, denn je früher eine effektive Behandlung etabliert wird, umso geringer ist das Risiko für spätere Narbenbildungen und andere Folgeerscheinungen.

Abstract

Background: Acne vulgaris is a chronic inflammatory skin disease caused by multiple factors. It is one of the most common diseases worldwide and mainly occurs in adolescence. Clinically patients show typical acne lesions like comedones, papules and pustules, but as negative consequences scars and hyperpigmentation might occur. The effects on aesthetic appearance can have a negative impact on someone's social life and psychological wellbeing and are also associated with low quality of life. When seeking medical help, general practitioners are usually the first being contacted in the health care system. A customized and effective treatment regimen can be prescribed if the doctor reacts quickly. Due to this fact, general information about acne and the treatment modalities were collected and summarized in this thesis. At the end of this thesis a suggestive treatment algorithm was generated.

Methods: This review was conducted by researching the online database PubMed for medical literature. 104 publications, which were published between January 2011 and December 2021, were used. After a separate PubMed search another five articles were added. Basic information was found in books, guidelines, and summaries of product characteristics regarding specific treatment options. The Austrian medicinal product index and Austria-Codex were used to determine the authorized acne treatments in Austria.

Results: The main goal of acne treatments is avoiding scar formation, hyperpigmentation and negative psychological effects on someone's quality of life. Different topical and systemic treatments can be prescribed for all severity stages of acne. Various factors like desiring to have children, scarring, treatment resistance, adherence, adverse events and antibiotic resistances influence the very individual choice of treatment. Different situations call for a change in treatment and not every agent is suitable for long-term use.

Conclusion: Effective acne treatment can be prescribed by general practitioners if they have the necessary understanding and knowledge of acne. Since general practitioners are the first ones contacted in the health care system, they take on a big role detecting and establishing an effective treatment. If a treatment is established early, the risk for long-term consequences, like scarring, can be reduced.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Abkürzungen	VII
Abbildungsverzeichnis.....	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Anatomie zur Haar-Talgdrüseneinheit.....	2
1.4 Ätiologie und Pathogenese	3
1.4.1 Endogene Einflussfaktoren	4
1.4.2 Exogene Einflussfaktoren	7
1.5 Klinik	8
1.6 Klassifikation und Graduierung	11
1.7 Diagnostik	14
1.8 Sonderformen der Akne:	15
1.9 Differenzialdiagnosen.....	20
1.10 Komplikationen	21
1.10.1 Bakterielle Superinfektionen	21
1.10.2 Narben	21
1.10.3 Postinflammatorische Hyperpigmentierung	22
1.10.4 Solides Gesichtsödem	22
1.10.5 Psychische Konsequenzen und Stigmata	22
2 Material und Methoden	23
3 Ergebnisse	24
3.1 Allgemeines zur Therapie	24
3.1.1 Therapieprinzipien (Targets).....	24
3.2 Topische Therapie	25
3.2.1 Topische Retinoide	26

3.2.2	Benzoylperoxid	32
3.2.3	Azelainsäure	34
3.2.4	Topische Antibiotika.....	36
3.3	Topische Kombinationstherapien.....	38
3.3.1	Benzoylperoxid und Adapalen	39
3.3.2	BPO und Clindamycin.....	41
3.3.3	Clindamycin und Tretinoin	42
3.3.4	BPO und Miconazolnitrat	42
3.4	Systemische Therapie.....	43
3.4.1	Systemische Retinoide (Isotretinoin).....	43
3.4.2	Systemische Antibiotika	48
3.4.3	Hormonelle Regulation, Antikonzeptiva	51
3.5	Adjuvante Therapiemöglichkeiten	55
3.5.1	Hautpflege	55
3.5.2	Chemische Exfoliation - Peelings.....	56
3.5.3	Glucocorticoide	58
3.5.4	Phototherapie und Laser.....	58
3.5.5	Lebensstilmodifikation.....	61
3.5.6	Manuelle Behandlungsmethoden.....	62
3.6	Therapieaussichten.....	63
3.6.1	Trifaroten	63
3.6.2	Clascoteron.....	63
3.6.3	Spironolacton	63
3.6.4	Sarecyclin	64
3.7	Behandlung von Narben- und Hyperpigmentierungen	64
3.8	Stadiengerechte Therapie	66
3.8.1	Limitationen der Therapie	68
3.8.2	Behandlungsalgorithmus	69
4	Diskussion.....	72
	Literaturverzeichnis	74

Abkürzungen und deren Erklärung

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
AB	systemische Antibiotika
ADP	Adapalen
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AHA	alpha-hydroxy acid (Alphahydroxysäure)
Ako	Antikonzeptiva
AzA	Azelainsäure
BHA	beta-hydroxy acid (Betahydroxysäure)
BPO	Benzoylperoxid
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
C. acnes	Cutibacterium acnes
ca.	circa
CL	Clindamycin
CO2(-Laser)	Kohlenstoffdioxid(-Laser)
CRH	Corticotropin-releasing Hormone (Corticotropin-freisetzendes Hormon)
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DHEA(-S)	Dehydroepiandrosteron(-Sulfat)
DHT	Dihydrotestosteron
Er:YAG-Laser	Erbium:Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
etc.	et cetera
FoxO1	Forkhead box Protein O1
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
IGA	Investigator's Global Assessment
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL	inflammatorische Läsionen
IPL	Intensed Pulsed Light (hochenergetische Blitzlampe)
ISO	systemisches Isotretinoin

kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LED	light-emitting diodes
LH	Luteinisierendes Hormon
M. arrector pili	Musculus arrector pili
MAOP	Methyl-5-amino-4-oxopentaoat
MAPK	mitogen-activated protein kinase
mg	Milligramm
microRNA	micro Ribonucleinsäure
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mTORC1	mammalian target of rapamycin Komplex-1
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NF-κB	nuclear factor kappa B
NIL	nicht inflammatorische Läsion
nm	Nanometer
PAPA-Syndrom	Syndrom mit Pyoderma gangraenosum, Akne, pyogene sterile Arthritis
PASH-Syndrom	Syndrom mit Pyoderma gangraenosum, Akne, suppurative Hidradenitis
PCOS	Polycystisches Ovar Syndrom
PDL	Pulsed dye laser (gepulster Farbstofflaser)
PDT	photodynamische Therapie
PI3K	Phosphoinositide-3-Kinase
PIH	Postinflammatorische Hyperpigmentierung
PPAR	Peroxisom-Proliferation-aktivierende Rezeptoren
RAR	Retinoid-Acid-Rezeptor
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
S. aureus	Staphylococcus aureus
S. epidermidis	Staphylococcus epidermidis
SAHA-Syndrom	Syndrom mit Seborrhoe, Akne, Hirsutismus, androgenetischer Alopezie

SAPHO-Syndrom	Syndrom mit Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose, Osteitis
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
sog.	sogenannt
SREBP-1	sterol regulatory element-binding protein-1
TCA	Trichloressigsäure
TLR	Toll-like Rezeptor
TRT	Tretinoin
u.a.	unter anderem
U.S.A.	United States of America (Vereinigten Staaten von Amerika)
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UV	ultraviolett
v.a.	vor allem
VTE	venöse Thromboembolien
z.B.	zum Beispiel
α -MSH	Alpha-Melanozyten-stimulierende Hormon
±	mit/ohne

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Haar-Talgdrüseneinheit.....	2
Abbildung 2: Acne comedonica, Whiteheads	9
Abbildung 3: Acne comedonica, Blackheads.....	9
Abbildung 4: Acne papulopustulosa, mild–moderat.....	10
Abbildung 5: Acne papulopustulosa moderat–schwer.....	10
Abbildung 6: Acne papulopustulosa, schwer	11
Abbildung 7: Acne nodulocystica.....	11

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Numerische Graduierung der Acne comedonica und Acne papulopustulosa nach Plewig and Kligman in je vier Schweregrade ..	12
Tabelle 2: Graduierung der Akne nach Pochi et al. (Springer Dermatologie Fritsch)	13
Tabelle 3: Die Global Evaluation Acne Skala, auch in Europa häufig genutzt.....	13
Tabelle 4: Die Investigator's Global Assessment (IGA) Klassifikation nach Vorgabe der Food and Drug Administration der U.S.A.	14
Tabelle 5: Klassifikation der Gesichtsakne nach dem Investigator's Static Global Assessment.....	14
Tabelle 6: Angriffspunkte der Therapie.....	25
Tabelle 7: Therapiealgorithmus	70
Tabelle 8: Graduierung der Akne nach Pochi et al. (Springer Dermatologie Fritsch)	71

1 Einleitung

Acne vulgaris ist eine chronische Erkrankung, welche vor allem junge Patient*innen betrifft. Als erste Anlaufstelle dient vor allem der*die Allgemeinmediziner*in. In dieser Arbeit soll ein Bewusstsein für die „gewöhnliche“ Akne und eine Hilfestellung zur Anwendung einer adäquaten Therapie geschaffen werden.

1.1 Definition

Als Acne vulgaris bezeichnet man eine multifaktoriell bedingte, chronisch entzündliche Dermatose der Haar-Talgdrüseneinheit (1). Die Erkrankung tritt meist in der Adoleszenz auf, betrifft einen Großteil der Jugendlichen in der Pubertät und kann aber auch bis ins Erwachsenenalter andauern. Klinisch imponieren die typischen Akneeffloreszenzen mit primär Komedonen und sekundär entzündlichen Papeln, Pusteln und Knoten (2).

Prädilektionsstellen sind das Gesicht, Dekolleté und der Rücken, da hier vermehrt Haar-Talgdrüseneinheiten zu finden sind. Diverse Faktoren, wie Androgene (als Induktoren der Talgproduktion), Hyperkeratose, Entzündungsprozesse und das Cutibacterium acnes (*C. acnes*), sind essenziell an der Entstehung der Erkrankung beteiligt. Eine individuelle Therapiebedürftigkeit aber auch physische und psychische Folgen stellen die Herausforderungen im Umgang mit der Erkrankung für die Betroffenen und Ärzt*innen dar (1).

1.2 Epidemiologie

Weltweit zählt Acne vulgaris mit einer Prävalenz von 9,38 % zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt (3). Im Jahr 2010 wurde sie mit etwa 646 Millionen Betroffenen als die acht-häufigste Krankheit beschrieben (4). Acne vulgaris tritt vorwiegend in der Adoleszenz auf, zeigte in Deutschland die niedrigste Prävalenz mit 26,8 % und kam in Brasilien mit bis zu 96 % am häufigsten vor. Die Prävalenz ist abhängig von der Landeszugehörigkeit und Alter, jedoch wird ein direkter Vergleich der Zahlen aus diversen Studien aufgrund der uneinheitlichen Definition und Graduierung der Acne vulgaris erschwert (3). In den U.S.A. liegt die Prävalenz der 12- bis 24-Jährigen etwa bei 85 % (5). Ein primärer Einflussfaktor zur Ausbildung einer Acne vulgaris ist die gesteigerte Sebumproduktion ab der

Pubertät. Vor der Pubertät kommt es zwar mit zunehmendem Alter zu einer Prävalenzzunahme, jedoch sinken nach dem Häufigkeitsgipfel in der Adoleszenz die Krankheitsfälle wieder (3).

1.3 Anatomie zur Haar-Talgdrüseneinheit

Die Haar-Talgdrüseneinheit besteht aus einem Haarfollikel, der mit einer Talgdrüse in Verbindung steht und ist der Ursprungsort der Acne vulgaris (1). Ein Haarfollikel setzt sich aus dem Haar inklusive Wurzel, einer Talgdrüse und einem Musculus arrector pili (M.arrector pili) zusammen. Genauer besteht der Follikel aus einem Haarschaft, Haarwurzel und Wurzelscheiden, die einen Wulst als Ansatz für den M. arrector pili aufweisen. Der Haarschaft ist „der sichtbare Teil“ des Haars und geht in der Tiefe in die Haarwurzel mit ihrem aufgetriebenen Bulbus über. In den unteren Pol des Haarbulbus stülpt sich die dermale Haarpapille, die zur Ernährung der Haarwurzel beiträgt. Umgeben werden Haarschaft und -wurzel von den Wurzelscheiden. Die innere Wurzelscheide reicht in etwa bis zur Talgdrüsenmündung, wo die früh verhornenden Zellen abschilfern. Nach außen angrenzend ist die äußere Wurzelscheide, die aus Plattenepithel aufgebaut ist und in die Epidermis übergeht. Umgeben wird der Follikel zudem von einer bindegewebigen Hülle, die mit der dermalen Papille in Kontakt steht (6).

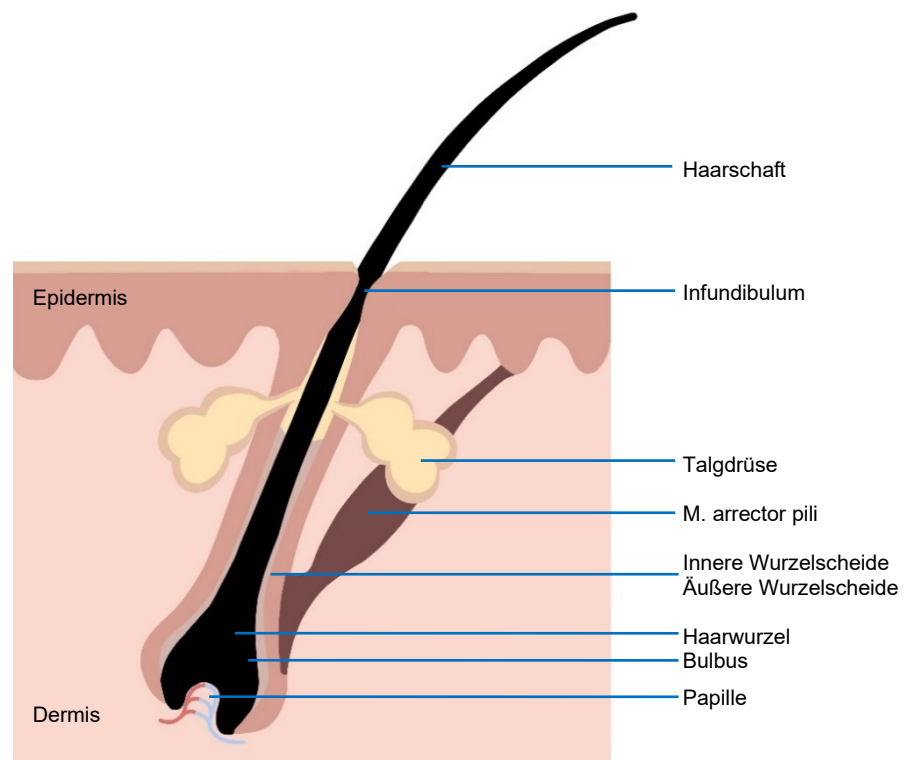


Abbildung 1: Aufbau der Haar-Talgdrüseneinheit

In den Talgdrüsen wird der Talg (Sebum) gebildet, der Haut und Haare mit einem Fettmantel schützt. Die Talgproduktion erfolgt in den Zellen der Talgdrüse (Sebozyten), die vermehrt Lipidtröpfchen anreichern und durch Aufplatzen den Talg (Sebum) in den Talgdrüsenausführungsgang freigeben (holokrine Sekretion). Der lipidhaltige Talg ist ein gelbliches, dünnflüssiges Sekret und setzt sich aus mehreren Lipiden (u.a. Triglyceride, Wachsester und Squalene) zusammen (6).

1.4 Ätiologie und Pathogenese

Es wird eine multifaktorielle Genese angenommen, jedoch werden die genauen Pathomechanismen und Ursachen bislang nicht vollends verstanden. Verschiedene Faktoren beeinflussen pathologische Prozesse in der Haar-Talgdrüseneinheit, wodurch es zur Ausbildung typischer Akneeffloreszenzen kommt. Diese Einheit besteht aus dem Haarfollikel und der damit in Verbindung stehenden Talgdrüse. Vorwiegend treten die Läsionen in Arealen mit einer hohen Dichte an Haar-Talgdrüseneinheiten, wie z.B. im Gesicht, im Nacken, an den Schultern, im oberen Brustbereich und am Rücken, auf (1).

Akne ist eine multifaktorielle Hauterkrankung die endogenen und exogenen Einflussfaktoren unterliegt. Dazu zählen die Zusammensetzung und Überproduktion des Talgs (Seborrhoe), Hormone, eine Hyperkeratose in den Follikeln, Entzündungsprozesse und die Kolonisation der Follikel mit pathogenen Stämmen von *C. acnes* (1,7).

Eine wichtige Rolle in der Entwicklung typischer Akneläsionen spielen die gesteigerte Talgdrüsenaktivität und Talgproduktion, die u.a. durch die vermehrte Androgensynthese in der Pubertät verursacht wird. Durch den Anstau von Talg, der durch die folliculäre Hyperkeratose nicht abfließen kann, entstehen die primären Akneeffloreszenzen, die Komedonen (Mitesser). Diese Läsionen sind nicht entzündlich. Die Kolonisation des angestauten Talgs mit Standortbakterien, dazu zählen Stämme von *C. acnes* und diverse Kokken, kann Entzündungen auslösen (8). Dabei spielen vermutlich auch Hefepilze der *Malassezia*-Familie eine Rolle (9). Folglich können die sekundär entzündlichen Effloreszenzen, entzündete Papeln und Pusteln, bei stärkerer Ausprägung auch Knoten und Zysten, entstehen (10). Diese komplexen Vorgänge sind auch für Therapieansätze relevant (7,11).

1.4.1 Endogene Einflussfaktoren

1.4.1.1 Androgene

Mit dem Beginn der Pubertät kommt es zum Anstieg der Androgene. Diese steigern die Talgdrüsenaktivität, die Talgproduktion und verschiedene Prozesse, welche die Ausbildung einer Akne begünstigen (10). Die Sebozyten werden zur Differenzierung und Proliferation angeregt, bis sie die angesammelten Lipide in die Talgdrüse freisetzen. Zudem exprimieren Sebozyten in dieser Entwicklungsphase vermehrt Androgenrezeptoren aber auch Peroxisom-Proliferation-aktivierende Rezeptoren (PPAR) (11). Zusammen stimulieren diese beiden Rezeptoren die Lipidproduktion (7,10). Der wichtigste Vertreter der Androgene ist Testosteron, das durch die 5-Alpha-Reduktase unter anderem in den Talgdrüsen und in der Haut in das zehnfach potentere Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt wird (12). Auf die Talgdrüsen wirkt auch das Hormon Dehydroepiandrosteron (DHEA), welches ab dem achten Lebensjahr von der Nebennierenrinde verstärkt freigesetzt und später zu Testosteron umgewandelt wird. Im frühen Erwachsenenalter sinkt für gewöhnlich die Talgproduktion wieder (13).

1.4.1.2 Seborrhoe und Talgzusammensetzung

Die Überproduktion an Talg (Seborrhoe) und Veränderungen der Talgzusammensetzung sind essenziell an der Entstehung einer Akne beteiligt (1,7,11). Die Produktion des Talgs (Sebum) erfolgt in den Sebozyten und wird durch verschiedene Mechanismen reguliert. Sebum besteht aus Triglyceriden, Wachsestern, Squalenen, freien Fettsäuren und geringeren Mengen an Cholesterin, Cholesterinestern und Diglyceriden (7). Bei einer Akne sind die ungesättigten Fettsäuren, wie die Linoleinsäure, erniedrigt und Squalene erhöht. Lipidperoxide entstehen durch Oxidation von Squalenen, die mit den einfach ungesättigten Fettsäuren zur pro-inflammatorischen Sebum-Lipidfraktion zählen und begünstigen die Hyperkeratose in den Follikeln (7).

1.4.1.3 Insulin-like growth factor 1

Neben den Androgenen ist das Hormon Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) ein entscheidender Faktor, welcher mit der Ausbildung der Acne vulgaris korreliert (11,14). Als wichtiger Wachstumsfaktor wird IGF-1 vermehrt in der Pubertät produziert (14). Über diverse Signalwege, wie Phosphoinositid-3-Kinase

(PI3K)/Akt, „Forkhead box Protein O1“ (FoxO1), „mammalian target of rapamycin complex-1“ (mTORC1), „mitogen-activated protein kinase“ (MAPK) und „nuclear factor kappa B“ (NF-κB), kann IGF-1 die Erkrankung beeinflussen. So wird durch mTORC1-Stimulation und FoxO1-Hemmung vermehrt „sterol regulatory element-binding protein-1“ (SREBP-1) produziert, welches die Lipidbildung in den Sebozyten stimuliert (11).

1.4.1.4 Neuropeptide

Bestimmte Pathomechanismen werden vermutlich durch Neuropeptide gesteuert (13). Mitunter wirken das Alpha-Melanozyten-stimulierende Hormon (α -MSH), das Corticotropin-freisetzende Hormon (CRH) und Substanz-P auf die Sebozytenaktivität. Als „Releasing Hormon“ wirkt das CRH über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse an seinen Zielorganen (10,11). Zudem wird es bei einer Akne auch in den Talgdrüsen ausgebildet und ist in die Steroidsynthese involviert. Die Substanz-P beeinflusst die Adipogenese und Immunreaktionen. Diese könnte jedoch auch in Zusammenhang mit einer Stress bedingten Akne stehen (11).

1.4.1.5 Hyperkeratose

Wesentlich in der Ausbildung einer Acne vulgaris ist die Hyperkeratose in den Follikelausführungsgängen, die mitunter durch die gesteigerte Keratinozytenproliferation, Androgene, quantitative Änderungen des Talgs und proinflammatorische Zytokine beeinflusst wird (10). Die Verhornungsstörung bedingt die Komedogenese, da sie zur Okklusion des infundibulären Teils der Haarfollikel mit Ausbildung eines Hornpfropfs sowie zur Akkumulation von Keratin und Talg führt (2). Zunächst entstehen subklinische Mikrokomedonen, die normalerweise in eine Restitutio übergehen, sich jedoch aufgrund gestörter Regulationsmechanismen und anderen Faktoren zu geschlossenen sowie offenen Komedonen entwickeln können (10).

1.4.1.6 Inflammation

Eine Entzündung der Akneeffloreszenzen wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Vorrangig ist hier die Besiedelung mit *C. acnes* und IGF-1 an Entzündungsprozessen beteiligt (11). Weiters sind Androgene, proinflammatorische Lipide der Sebozyten sowie PPAR-Liganden involviert, aber auch eine zentrale und periphere Neuroregulation über diverse Neuropeptide wird angenommen (10).

1.4.1.7 Mikrobiom Haut

Ein intaktes Hautmikrobiom trägt mitunter zur Integrität der Hautschutzbarriere bei. Dabei wird über bestimmte Mechanismen, wie die Freisetzung antimikrobieller Peptide, die Produktion von Interleukinen, die Rekrutierung von Neutrophilen und die Anregung von Entzündungsreaktionen eine Homöostase des Mikrobioms aufrechterhalten. Das Mikrobiom der Haut etabliert sich bereits bei der Geburt, wobei sich abhängig vom Geburtsmodus und später auch durch Faktoren wie das Alter und Umwelteinflüsse die Diversität der Bestandteile unterscheidet. Häufig zählen die Bakterien der Haut zu den Phyla Actinobacteria, wie *C. acnes* und *Corynebacterium*, Firmicutes, wie Staphylokokken und Streptokokken, Proteobacteria oder Bacteroidetes. In einer physiologischen Hautflora findet man zudem Pilze der Gattung *Malassezia*, Demodex-Milben aber auch Viren (15).

Das gram-positive anaerobe Bakterium *C. acnes* (frühere Bezeichnung: *Propionibacterium acnes*) ist ein physiologischer Bestandteil des Mikrobioms Haut, insbesondere der Haar-Talgdrüseneinheit und unterstützt die Hautbarriere bei der Pathogenbekämpfung (13). Bei *Acne vulgaris* Patient*innen wurden indes spezifische *C. acnes* Stämme gefunden, die eine größere Entzündungsaktivität besitzen (7,13). Weiters kann es in den Haarfollikeln einen Biofilm ausbilden, woraus eine Antibiotikaresistenz resultiert. Das pathogene Repertoire von *C. acnes* beinhaltet zudem die Aktivierung molekularer Signalwege, die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Enzymen (z.B. Lipasen und Proteasen) sowie die Aktivierung des angeborenen und adaptiven Immunsystems. Virulenzfaktoren wie extrazelluläre Lipasen steigern dabei die Pathogenität einzelner Bakterienstämme (11,14). Die Entzündungsreaktion wird u.a. über den Toll-like Rezeptor (TLR)-2 und TLR-4 in Sebozyten, Monozyten und Keratinozyten gesteuert (10).

Als das häufigste commensale Bakterium der Hautflora könnte auch *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), eine Rolle bei der Erkrankungsentstehung spielen. Sowohl *C. acnes* als auch *S. epidermidis* lassen sich in Akneeffloreszenzen nachweisen (8). Angenommen wird u.a. eine protektive Wirkung von *S. epidermidis*, indem es die Vermehrung bestimmter *C. acnes* Stämme in der Haar-Talgdrüseneinheit einschränkt (8,16). Ein Ungleichgewicht der beiden Erreger zugunsten bestimmter *C. acnes* Stämme könnte sich so auf eine Akne auswirken. Neben seinen protektiven Funktionen ist *S. epidermidis* häufig ursächlich für nosokomiale Infektionen (8).

Malassezia-Spezies sind lipophile Hefepilze und ein physiologischer Bestandteil des Mikrobioms der Haarfollikelinfundibula. Sie können oberflächliche Mykosen, die klinisch als Pityriasis versicolor oder als Malassezia-Follikulitis (Pityrosporum-Follikulitis) imponieren, hervorrufen (6). Ob sich Malassezia-Spezies auf eine Akne auswirken, ist unklar. Es wird, ähnlich wie von *C. acnes*, eine Beeinflussung von Talg, Hyperkeratose und Entzündungsprozessen beschrieben (9,17).

Ob Demodex-Milben an der multifaktoriellen Genese einer Akne beteiligt sind, wird kontrovers diskutiert. Mitunter wird die Frage nach der Pathogenität auch wegen seiner hohen Prävalenz in der normalen Standortflora der Haut erschwert. Es wurde jedoch in einer Metaanalyse eine Assoziation zwischen einer Demodex Infestation und *Acne vulgaris* hergestellt. Zudem wird die Demodex-Milbe als Risikofaktor für andere Dermatosen, wie Rosazea, beschrieben (9,18). Bei einer anhaltenden, frustranen Aknetherapie sollte, falls vorliegend, an eine Demodex-Behandlung gedacht werden (18,19).

1.4.1.8 Genetik

Auch genetische Faktoren spielen bei der Entstehung eine Rolle. Dies konnte in Zwillingsstudien bestätigt werden. Das Risiko ist bei positiver Familienanamnese, insbesondere für schwere Akneformen, erhöht. Genetische Veränderungen an den Talgdrüsen können sich auf verschiedene Regulationsmechanismen auswirken und Elemente wie die Signalwege, IGF-1 oder Androgenrezeptoren betreffen (10,13).

1.4.2 Exogene Einflussfaktoren

Die Auswirkungen von Umweltfaktoren, wie Ernährung und Rauchen, auf Akne, sind nicht endgültig geklärt und werden kontrovers diskutiert. Klar ist, dass sich Ernährungsweisen mit einer hohen glykämischen Last wie der westlichen Diät negativ auf die Akne auswirken können (7,10). Daneben kann es individuelle Trigger für das Aufflammen von Akneeffloreszenzen geben, wie z.B. den Menstruationszyklus, emotionalen Stress oder das Manipulieren an der Haut (1).

1.4.2.1 Ernährung

Eine hyperglykämische Kost kann, ähnlich wie der Konsum von Milch, über die Stimulation der Insulin- und IGF-1-Signaltransduktion die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Talgs und damit das Auftreten einer *Acne vulgaris* beeinflussen. Erkenntnisse zeigen, dass Molkeproteine, die reich an

Tryptophan sind, die Produktion von IGF-1 in der Leber oder andere Signalwege stimulieren können. Daneben spielen offenbar micro-RNAs und Hormonvorstufen von DHT in Kuhmilch eine Rolle (14).

Ein starker Konsum diverser Lebensmittel wurde in Zusammenhang mit Akne gebracht. Dazu gehören Kuhmilch, Magermilch, Milchprodukte wie Joghurt und Käse, aber auch Schokolade und Süßigkeiten. Ebenso wurde die geringe Aufnahme von Obst, Gemüse und Fisch mit der Erkrankung assoziiert. Auf diese „westlichen Nahrungsmittel“ reagieren verstärkt Personen mit einer Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, die auch beim Polycystischen Ovarialsyndrom (PCOS) auftreten. Wie stark die Signalwege der Akneentstehung auf die westliche Ernährung reagieren, unterliegt vermutlich genetischen Einflüssen (14).

Es wird angenommen, dass sich eine Akne über Aktivierung des mTORC1-Signalwegs durch Transfette und gesättigte Fette, die z.B. in Fast Food vorkommen, oder auch Milch, verschlechtert. Eine eher schützende Funktion wird hier den mehrfach-ungesättigten Omega-3-Fettsäuren zugeschrieben (14).

1.4.2.2 Rauchen

Die Auswirkungen von Tabakrauch und Nikotin auf Acne vulgaris wurde bislang nicht bewiesen. Es wird ein entzündlicher Pathomechanismus angenommen. Die Ergebnisse diesbezüglich durchgeführter Studien sind kontrovers (7,10).

1.5 Klinik

Acne vulgaris beginnt meist mit dem Eintritt in die Pubertät und tritt bevorzugt an Hautpartien mit einer hohen Dichte an Talgdrüsen und damit gesteigerter Talgproduktion auf. Dazu zählen das Gesicht, aber auch der Nacken, die Schultern, der Rücken und das Dekolleté (1). Klinisch imponieren zunächst, die aus den Mikrokomedonen entstandenen, nicht-entzündlichen Primäreffloreszenzen der Akne, nämlich die Komedonen. Diese bilden sich durch die zunehmende Ansammlung von Talg und Keratin im verstopften Follikel (2). Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es sekundär zur Ausbildung der inflammatorischen Läsionen (IL), wie Papeln, Pusteln, Knötchen und Knoten. Weiters können Makrokomedonen, Krusten, Sinus, Zysten, Hypo- und Hyperpigmentierungen sowie Narben auftreten (10).

Anhand der dominierenden Effloreszenzen lässt sich die Akne in eine Acne comedonica, Acne papulopustulosa und eine Acne nodulocystica (vormals Acne conglobata) einteilen. Grundsätzlich ist Akne eine polymorphe Dermatose, bei der die unterschiedlichen Effloreszenzen unabhängig vom Krankheitsstadium gleichzeitig auftreten können. Das heißt es kommen entzündliche und nicht-entzündliche Hautveränderungen auch parallel vor (2). Wie lange die Erkrankung dauert, ist individuell verschieden. Die Erkrankung kann über einen bestimmten Zeitraum und sogar über die Pubertät hinaus andauern. Häufiger erfolgt nach der Pubertät eine Restitutio ad integrum (10).

Bei der Acne comedonica (Komedonenakne) sind überwiegend die nicht-entzündlichen Komedonen („Mitesser“) zu finden. Man unterscheidet geschlossene (Whitehead) und offene Komedonen (Blackhead). Geschlossene Komedonen sind hautfarbene bis weißliche Papeln (2,6). Bei offenen Komedonen imponiert durch das Aufweiten der Follikelostien ein Horn-Lipid-Pfropf (2). Dieser weist zentral eine Schwarzfärbung auf, die durch Melanin und oxidierte Lipide zustande kommt (7). Diese Läsionen sind primär nicht entzündlich verändert. Erst durch die Aktivität der Standortflora kommt es durch freie Fettsäuren, die bei der Verstoffwechslung der Talgmassen entstehen, zur Follikelruptur und Irritation der Umgebung. Dadurch werden Zytokine, die das Einwandern von Granulozyten bewirken, frei. So entstehen durch die perifollikuläre Entzündung die sekundär entzündlichen Akneeffloreszenzen (Papeln, Pusteln und Knoten) (2).



Abbildung 2: Acne comedonica, Whiteheads (20)



Abbildung 3: Acne comedonica, Blackheads (20)

Das klinische Bild der Acne papulopustulosa wird durch das Auftreten von entzündlichen Papeln und Pusteln definiert. Parallel treten auch nicht-entzündliche Läsionen (NIL) auf. Tiefer reichende Entzündungen und Knotenbildung sind ein Zeichen für schwerere Verläufe (21). Papeln (Knötchen) sind eher oberflächliche Hautveränderungen und haben per definitionem, so wie Pusteln (Eiterbläschen), einen Durchmesser von < 5 mm. Ein Nodus (Knoten) ist größer, mit einem Durchmesser von > 5 mm (21,22). Pusteln können sowohl in der Epidermis, Dermis und Subcutis auftreten (22). Diese imponieren häufig als oberflächliche Follikulitiden. Aus ihnen können jedoch tiefer reichendere Läsionen, die an Furunkel erinnern, entstehen. Durch Follikelrupturen können sich perifollikuläre Entzündungen ausbilden (2).



Abbildung 4: Acne papulopustulosa, mild-moderat (20)



Abbildung 5: Acne papulopustulosa moderat-schwer (20)

Die Acne nodulocystica hat ein schweres Erscheinungsbild mit multiplen Komedonen, Pusteln und indurierten, eitrigen Knoten. Sie ist selten und tritt vorwiegend bei erwachsenen Männern auf (7,21). In besonders schweren Fällen können durch konfluierende Abszesse und Fistelbildung unter der Haut ausgeprägte, fuchsbauartige Verbindungen entstehen (2).



Abbildung 6: Acne papulopustulosa, schwer (20) **Abbildung 7:** Acne nodulocystica (20)

In den meisten Fällen stagnieren die Erkrankung bzw. die Effloreszenzen für einen bestimmten Zeitraum bis zur Abheilung, wobei es zur Narbenbildung kommen kann. Neben atropen und hypertrophen Narben können diese auch an ein Strickmuster erinnern oder „pockenartig“ imponieren. Das Ausmaß der Narbenbildung korreliert meist mit der Schwere der Entzündungsreaktion (2).

1.6 Klassifikation und Graduierung

Zur Einteilung der Akne gibt es zahlreiche Möglichkeiten, die jedoch uneinheitlich definiert sind, wodurch u.a. ein Studienvergleich erschwert wird. In der europäischen S3-Akne-Leitlinie von 2012 wird für eine adäquate Therapie die klinische Klassifikation aufgrund ihrer Einfachheit empfohlen. In dieser S3-Akne-Leitlinie werden zudem weitere Einteilungen der klinischen Klassifikation gegenübergestellt, um sie besser vergleichbar zu machen. Darunter finden sich Methoden, die einerseits zur Graduierung der Akne die sichtbaren Hautveränderungen zählen, andererseits mittels Foto-Guide eine Zuteilung möglich machen oder das klinische Erscheinungsbild grob beschreiben. Diese Tools sollen

eine objektive Einschätzung des aktuellen Erkrankungsstadiums, die Wahl einer passenden Therapie und eine Beurteilung der Therapieeffizienz im Erkrankungsverlauf ermöglichen. Weiters wird auf die Relevanz von psychischen Faktoren, die als „Quality of life methods“ mittels standardisierter Fragebögen evaluiert werden kann, hingewiesen. Dadurch sollen individuelle Bedürfnisse der Betroffenen unter Berücksichtigung der psychosozialen Aspekte bei Therapieentscheidung ggf. miteinbezogen werden (21).

Ergänzend zur klinischen Klassifikation werden nachfolgend ausgewählte Einteilungen der Akne beispielhaft beschrieben.

Bei der Leeds Klassifikation werden die Akneläsionen entweder quantitativ (Leeds grading technique) oder nach ihrem Schweregrad (Leeds grading technique) ausgewertet. Die Graduierung erfolgt anhand eines Fotoleitfadens und der palpatorischen Eigenschaften der Läsionen (21). Die „Leeds grading technique“ unterscheidet nur „keine Akne“ von einer physiologischen oder klinischen Akne. Die Weiterentwicklung ist das „revised Leeds grading system“, welches Farbfotos beinhaltet und zwölf Schweregrade für das Gesicht und je acht für Brust bzw. Rücken unterscheidet (7).

Die klinische Klassifikation der europäischen S3-Akne-Leitlinie von 2012 unterscheidet vier zunehmende Schweregrade anhand der möglichen klinischen Erscheinungsbilder der Akne (21).

1. Komedonenakne
2. Milde bis moderate papulopustulöse Akne
3. Schwere papulopustulöse/ moderate noduläre Akne
4. Schwere noduläre Akne/ Acne nodulocystica (21)

Tabelle 1: Numerische Graduierung der Acne comedonica und Acne papulopustulosa nach Plewig and Kligman in je vier Schweregrade (7)

Grad	Acne comedonica	Acne papulopustulosa
1	< 10 Komedonen	< 10 entzündliche Effloreszenzen
2	10–25 Komedonen	10–20 entzündliche Effloreszenzen
3	25–50 Komedonen	20–30 entzündliche Effloreszenzen
4	> 50 Komedonen	> 30 entzündliche Effloreszenzen

Tabelle 2: Graduierung der Akne nach Pochi et al. (Springer Dermatologie Fritsch) (2)

	Mild	Mäßig	Schwer	Sehr schwer
Komedonen	Wenige (< 20)	Zahlreiche (> 20)	Zahlreiche (> 20)	Fistelkomedonen
Papeln Pusteln	Keine / wenige (< 10)	Wenige bis zahlreiche (10–20)	Zahlreiche bis sehr zahlreiche (> 20)	Sehr zahlreiche (> 30)
Knotige Infiltrate	Keine	Keine	Wenige (< 5)	Wenige bis zahlreiche (> 5)
„Zysten“	Keine	Keine	Wenige (< 5)	Wenige bis zahlreiche (> 5)
Fisteln	Keine	Keine	Wenige (< 5)	Wenige bis zahlreich (> 5)
Narben	Keine	Keine	Vorhanden	Zahlreiche

Tabelle 3: Die Global Evaluation Acne Skala, auch in Europa häufig genutzt (7)

Grad	Schweregrad	Beschreibung
0	Keine Akneläsionen	Ggf. residuelle Pigmentierung und Erythem
1	Kaum Läsionen	Nur wenige, verstreute offene oder geschlossene Komedonen und sehr wenigen Papeln
2	Milde Akne	Mit < 50 % Gesichtsbeteiligung, wenige Komedonen, Papeln und Pusteln
3	Moderate Akne	Mit > 50 % Gesichtsbeteiligung, viele Papeln, Pusteln, Komedonen und maximal einem Knoten
4	Schwere Akne	Gesamte Gesicht betroffen, bedeckt von vielen Papeln, Pusteln, Komedonen und selten Knoten
5	Sehr schwere Akne	Hochentzündliche Läsionen, die das gesamte Gesicht betreffen und zahlreiche Knoten auf

Tabelle 4: Die Investigator's Global Assessment (IGA) Klassifikation nach Vorgabe der Food and Drug Administration der U.S.A. (7)

Grad	Beschreibung
0	Keine Akneläsionen
1	Beinahe reine Haut mit wenige Komedonen und maximal einer Papel
2	Milde Akne mit einigen Komedonen und nur ein paar wenigen Papeln oder Pusteln
3	Moderate Akne mit vielen Komedonen, einigen entzündlichen Läsionen und maximal einem Knoten
4	Schwere Akne mit vielen Komedonen und entzündlichen Läsionen, aber nur wenigen knotigen Läsionen

Tabelle 5: Klassifikation der Gesichtsakne nach dem Investigator's Static Global Assessment (10)

Grad	Beschreibung
0	Normale Haut ohne Akneläsionen
1	Fast normale Haut, vereinzelte Komedonen (auch postinflammatorische pigmentierte Makulae dürfen vorhanden sein)
2	Einige Komedonen und einzelne entzündliche Papeln/Pusteln
3	Disseminierte Komedonen, die das Krankheitsbild dominieren, und multiple entzündliche Läsionen; eine einzelne kleine knotige zystische Läsion darf vorhanden sein
4	Prominente entzündliche Läsionen, viele Komedonen und Papulopusteln; einige knotige zystische Läsion dürfen vorhanden sein
5	Prominente stark entzündliche Läsionen, unterschiedliche Zahl von Komedonen, viele Papulopusteln und knotige-zystische Läsionen

1.7 Diagnostik

Akne ist eine klinische Diagnose und wird anhand ihrer vorliegenden Effloreszenzen mit ihrem Verteilungsmuster eingeteilt. Unterschieden werden die nicht-entzündlichen Komedonen und die entzündlichen Effloreszenzen wie Papeln, Pusteln, Knötchen und Knoten. Prädilektionsstellen für diese Hautveränderungen sind talgdrüsenreiche Areale, wie das Gesicht, aber auch der Rücken, Schultern

und die Brust (23). Ein obligatorisches Merkmal, um eine Acne vulgaris zu diagnostizieren, ist jedoch das Vorhandensein von Komedonen (7). Klinisch können zudem zystische Hautveränderungen, erythematöse Makel, Pigmentveränderungen der Haut, Exkorationen und Vernarbungen imponieren (23).

Zur Evaluierung des Schweregrads empfiehlt die europäische S3-Akne-Leitlinie von 2012 die klinische Klassifikation. Andere Klassifikationssysteme werden im zugehörigen Kapitel genauer beschrieben. Schwere Erkrankungsverläufe sind häufiger bei Personen mit einer familiären Akneneigung (21). Eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer Akne und das frühe Auftreten einer Acne comedonica können auf einen schweren Verlauf der Erkrankung hinweisen (1).

Das Erheben der Krankengeschichte umfasst die Altersangabe, den Beginn der Erkrankung und bei weiblichen Individuen die Zyklusanamnese. Zusätzlich kann eine Laboruntersuchung inklusive Hormonstatus hilfreich sein. Eine Biopsie ist meist nicht erforderlich (7). Zum Ausschluss anderer Erkrankungen, wie einer bakteriellen Follikulitis, oder zum Erreger- und Resistenznachweis im Rahmen einer diagnostizierten Akne kann ein mikrobiologischer Abstrich nötig sein (24).

Eine Hormondiagnostik wird vor allem bei Zeichen der Virilisierung, Störungen des Menstruationszyklus, plötzlichen Entwicklung bzw. akuten Verschlechterung einer Akne beim weiblichen Geschlecht, aber auch bei Kindern und erwachsenen Frauen empfohlen. Diese soll pathologisch gesteigerte Androgenspiegel, die durch ein PCOS, eine kongenitale adrenale Hyperplasie, einen androgenproduzierenden Tumor oder eine Insulinresistenz bedingt sein können, ausschließen. Hierfür sollten die Hormonspiegel von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S), Gesamttestosteron, freiem Testosteron, Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), Prolaktin und Luteinisierendes Hormon (LH) bzw. Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und ggf. Androstendion bestimmt werden (24).

Neben der klassischen Diagnostik bieten technische Innovationen, wie künstliche Intelligenz oder Fotodokumentationen, neue Möglichkeiten für die Diagnostik, Verlaufskontrollen und Klassifikation der Akne (13).

1.8 Sonderformen der Akne:

In diesem Kapitel soll ein Überblick über die wichtigsten Sonderformen der Akne erfolgen, wobei nur die wichtigsten Entitäten kurz beschrieben werden.

Acne neonatorum (Neugeborenen-Akne, Acne infantum)

Manche Neugeborene bekommen in den ersten Lebenswochen papulopustuläre Läsionen im Gesicht (bevorzugt an den Wangen) (2). Die dafür verantwortlichen Androgene sind vor der Geburt diaplazentar aus dem mütterlichen Blut in den Körper des Kindes gelangt. Da diese Androgene langsam abgebaut werden und ihre Wirksamkeit verlieren, bildet sich die Akne neonatorum innerhalb mehrerer Wochen bis Monate ohne Behandlung narbenlos zurück. Sehr selten sind auch schwere Verlaufsformen mit Knoten- und Narbenbildung möglich (13). Akne in den ersten Lebensmonaten kann aber auch durch eine vorübergehende Hyperplasie der Nebennierenrinde auftreten. Schwere Verlaufsformen können auf ein Adrenogenitales Syndrom (AGS) hinweisen (2). Auf Androgenisierungszeichen, mit ggf. endokrinologischer Abklärung, sollte insbesondere bei schweren und verlängerten Verläufen geachtet werden (13).

Acne tarda (Erwachsenen-Akne)

Prinzipiell bezeichnet man eine Akne, die sich erstmalig bei über 25-Jährigen ausbildet oder nach längerer Zeit erneut entwickelt, als Erwachsenen-Akne. Prädilektionsort ist hier die sogenannte „U-Zone“ mit Kinn und Unterkiefer. Sowohl endokrine Einflüsse, Genetik und Faktoren, wie Kosmetika, Stress, Nikotin und ein Manipulieren an der Haut, könnten die Erkrankung beeinflussen. Bei Personen, die bereits vor Erreichen des Erwachsenenalters an einer Akne erkrankt sind und diese darüber hinaus bestehen bleibt, spricht man von einer persistierenden Akne (2).

Acne fulminans

Acne fulminans ist eine sehr seltene Erkrankung, die mit plötzlich auftretenden, sehr schmerzhaften, nodulozystischen Hautläsionen imponiert und oft hämorrhagische Ulzerationen, die zu schweren Vernarbungen führen können, ausbildet. Zudem geht die Erkrankung mit erheblichen Systemzeichen, wie Fieber, Leukozytose und einer erhöhten Blutsenkung, einher. Betroffen sind primär männliche Jugendliche und zudem kann eine Systembeteiligung (Knochen, Gelenke, Muskeln) vorliegen (2). Zum klinischen Krankheitsbild zählen auch eine muskuloskelettale Symptomatik, Gewichtsverlust, Arthralgien, Osteolysen und erhöhte Transaminasen im Labor (13).

Die Acne fulminans könnte auch im Rahmen eines SAPHO-Syndroms, bei dem eine dermatologische und muskuloskelettale Beteiligung vorliegen, auftreten. Der Name

des Syndroms ist ein Akronym und beinhaltet eine Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis. Zu den typischen Hauterscheinungen zählen neben der Acne fulminans, eine Acne nodulocystica oder Acne inversa, aber auch eine palmoplantare Pustulose. Eine Knochen- und Gelenkbeteiligung betrifft häufig die vordere Brustwand, das Iliosakralgelenk und Wirbelkörper. Die Diagnose gestaltet sich schwierig, da sich das Syndrom nicht immer vollständig ausbildet und immer unterschiedlich präsentiert (13).

Acne inversa (Hidradenitis suppurativa, Acne tetrade)

Bei dieser chronischen Erkrankung kommt es zu schmerzhaften Akne-ähnlichen, nodulozystischen Hautläsionen sowie Abszess und Fistelbildung vorwiegend in den Hautfalten der axillären, Leisten-, Perianal- und submammären Region zu finden. Betroffen sind vorwiegend erwachsene Männer. Zum schweren Erscheinungsbild kommen die Therapielimitierungen hinzu, da meist nur eine chirurgische Sanierung hilft. Insgesamt ist Hidradenitis suppurativa eine komplexe Erkrankung und die Therapie herausfordernd (2).

Acne excoriée

Zur Acne excoriée kommt es durch selbstständige Manipulation an einer mit Akne vorgeschädigten oder gesunden Haut. Dabei zeigen sich zahlreiche exkorierte Hautveränderungen, die nicht nur im Gesicht, sondern auch an anderen Körperpartien auftreten können. Ein zwanghaftes Verhalten mit wiederholter Verletzung der Haut verhindert einen möglichen Therapieerfolg. Vor allem aber besteht das Risiko, dass die Erkrankung über Jahre bestehen bleibt und Narben zurückbleiben können. Zusätzlich zur dermatologischen Beratung ist es wichtig die psychischen Aspekte der Acne excoriée zu berücksichtigen (13).

Acne tropica

Diese schwere Akneform wird durch starkes Schwitzen getriggert, wodurch eine Superinfektion mit *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) begünstigt wird (2). Gefährdet sind unter anderem Soldaten, die bei tropischen Wetterbedingungen ihren Dienst ableisten (13).

Akne beim Polycystischen Ovarialsyndrom (PCOS)

Typisch für das PCOS sind unregelmäßige Menstruationszyklen, Insulin-Resistenz und Hyperandrogenismus. Relativ erhöhte Androgenspiegel korrelieren mit der

Ausbildung einer schweren Akne und können eine Vermännlichung, u.a. einen Hirsutismus, zur Folge haben. Durch die Insulinresistenz kann sich ein Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht, eine Fettstoffwechselstörung und eine nicht-alkoholische Fettleber ausbilden (13). Als Symptomenkomplex können eine Seborrhoe, Akne, Hirsutismus und androgenetische Alopezie auch als SAHA-Syndrom zusammengefasst werden (10).

Bodybilder-Akne

Die Bodybilder Akne wird durch die Einnahme anaboler Steroide, die zur Leistungssteigerung im Sport und zum Muskelaufbau missbräuchlich eingenommen werden, verursacht. Die Einnahme erhöht die Talgproduktion und kann ein seborrhoisches Hautbild und eine schwere Akne (z.B. Acne fulminans/nodulocystica) auslösen. Oft ist eine narbige Abheilung der Läsionen zu beobachten. Zudem gibt es gesundheitliche Risiken, die u.a. auch zum hypogonadotropen Hypogonadismus mit seinen Folgen führen können (2).

Acne mechanica

Bei der Acne mechanica kommt es aufgrund von Reibung und Druckausübung zur Ausbildung von Hautveränderungen bei einer möglicherweise bereits bestehenden Akne. Jeglicher mechanische Reiz, egal ob Kleidung, Sport oder berufsbedingtes Sitzen, kann diese Läsionen verursachen. Vereinzelt wird auch eine „Folliculitis mechanica“ unterschieden (13).

Acne venenata (Kontaktakne)

Eine Acne venenata wird durch die Applikation und Exposition bestimmter Substanzen, welche die Komedonenbildung beeinflussen, getriggert. Abhängig von der Ursache gibt es verschiedene Unterformen. So können die Inhaltsstoffe handelsüblicher Kosmetika, wie Kakaobutter und Stearylalkohol, eine Acne cosmetica bedingen (6). Häufig ist hier das Kinn betroffen, wobei ein „Herumdrücken“ und „-manipulieren“ zur Ausbildung entzündlicher Effloreszenzen beiträgt (2). Unter anderem entsteht eine Pomadenakne durch fettende Haarprodukte, wie z.B. Pomaden, die an der Haargrenze zur Stirn eine Komedonenbildung hervorrufen können (13). Auch in der Industrie gibt es Stoffe, welche die Ausbildung von Hautveränderungen begünstigen. Diese können

beispielsweise eine Teerakne hervorrufen oder bei Exposition mit Industrieölen eine Ölakne begünstigen (2).

Chlorakne

Die Chlorakne ist bedingt durch eine Exposition mit halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoffverbindungen wie Dioxin welches sich aerogen, per os oder direkt auf die Haut auswirkt. Dioxin ist ein Kanzerogen, welches unter anderem in Zigarettenrauch zu finden ist. Zudem kann es zu Vergiftungserscheinungen mit Organbeteiligung und möglichen Todesfolge kommen. Klinisch imponieren insbesondere im Gesicht und retroaurikulär Komedonen sowie entzündliche Veränderungen, wie Papeln, Pusteln und Abszesse. Ein sehr ausgeprägter Verlauf kann die gesamte behaarte Haut betreffen und zu schweren Vernarbungen führen (2).

Acne medicamentosa (medikamenteninduzierte Akne)

Unter einer Acne medicamentosa versteht man ein durch Medikamenteneinnahmebedingtes Auftreten akneähnlicher Hautveränderungen, jedoch kommt es im Gegensatz zur Acne vulgaris zu keiner richtigen Komedonenbildung (2). Eher zeigt sich ein klinisch monomorphes Bild mit entzündlichen Papeln und Pusteln, die an den oberen Extremitäten und am Körperstamm auftreten (7). Medikamente, die u.a. zu diesem Erscheinungsbild führen können, sind Glukokortikoide, Androgene, Antiepileptika, Antipsychotika, Antidepressiva, Antibiotika, Immunsuppressiva, Zytostatika, Tyrosinkinaseinhibitoren, monoklonale Antikörper, anti-tuberkulose Medikamente und Halogene, wie Iod oder Brom (13). Zudem sind Vitamin B (Vitamin B₂, B₆, B₁₂), eine Kelp-Diät oder Methyldioxyamphetamin (Ecstasy-Pickel) möglicherweise als Ursache zu eruieren (24).

Mallorca-Akne (Acne aestivalis)

Diese Erkrankung ist keine Akne im engsten Sinn, Sie zählt zu den polymorphen Lichtdermatosen und imponiert klinisch u.a. durch erythematöse Papeln und einem möglicherweise ausgeprägten Juckreiz. Betroffen sind meist Frauen, wobei die Hautveränderungen an den sonnenexponierten Stellen, wie Hals, Dekolleté und Armen, auftreten (6).

1.9 Differenzialdiagnosen

Ergänzend zu den Sonderformen der Acne vulgaris sollen nachfolgend wichtige Differenzialdiagnosen dieser häufigen Entität, die klinisch nicht immer eindeutig abzugrenzen sind, gelistet werden.

Bakterielle Follikulitis

Unter einer bakteriellen Follikulitis versteht man eine Entzündung der Haar-Talgdrüseneinheit, die durch Bakterien verursacht wird. Diese kommen sekundär auf die Haut und gehören nicht der Standortflora an. Dafür verantwortlich sind Erreger, wie *S. aureus*, *Streptokokkus pyogenes*, aber auch gram-negative Bakterien. Durch das Fortschreiten des Entzündungsprozesses können sich Furunkel und Karbunkel ausbilden (13). Bei einer gram-negativen Follikulitis kommt es häufig zentrofazial zu schmerzenden, gelblichen Pusteln auf entzündlich erythematösen Grund (6).

Malassezia Follikulitis

Die auch als Pityrosporum-Follikulitis bezeichnete Erkrankung äußert sich durch das Auftreten von Papeln, u.a. auch Pusteln und Juckreiz ausgelöst durch Hefepilzspezies. Gefährdet sind insbesondere immunsupprimierte Personen (6).

Pseudofollikulitis barbae

Die Pseudofollikulitis barbae tritt bei Männern auf und betrifft primär Areale mit Bartwuchs. Die Ausbildung von Papeln, Pusteln, Narben und Hyperpigmentierungen wird primär durch die Bartrasur verursacht und unterliegt nicht primär einer infektiösen Genese, wie bei der Folliculitis barbae. Weiters können das Auszupfen von Haaren, lockiges Haar und genetische Faktoren das Auftreten von Hautveränderungen begünstigen (13).

Periorale Dermatitis

Bei einer perioralen Dermatitis imponieren schuppige erythematöse Effloreszenzen und teilweise auch Papeln. Diese befinden sich häufig perioral und oft ohne eine Beteiligung des den Lippen angrenzenden Areals. Anamnestisch könnten eine umfangreiche Pflegeroutine oder der langfristige Einsatz topischer Glukokortikoide auf die Erkrankung hinweisen (6). Oft spielt hier eine Dysbalance des Mikrobioms der Gesichtshaut eine nicht unwesentliche Rolle (2).

Rosazea

Rosazea tritt bevorzugt bei über 30-jährigen Patient*innen auf und kann klinisch, insbesondere die Rosacea papulopustulosa, mit akneiformen Effloreszenzen imponieren. Diese treten jedoch immer ohne Komedonenbildung und auch ohne Mitbeteiligung der Follikel auf (6).

Autoinflammatorische Syndrome

Dazu zählen spezielle klinische Erkrankungsbilder, bei denen es auch zur Ausbildung einer Akne kommt. Dazu zählen Syndrome deren Namen ein Akronym für die vorliegende Klinik darstellen. So wird das Auftreten einer Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis als SAPHO-Syndrom beschrieben. Weiters findet man eine Akne, ein Pyoderma gangraenosum und eine suppurative Hidradenitis beim PASH-Syndrom bzw. tritt eine Akne, ein Pyoderma gangraenosum und eine pyogene sterile Arthritis beim PAPA-Syndrom auf (2).

1.10 Komplikationen

1.10.1 Bakterielle Superinfektionen

Im Rahmen der Acne vulgaris können bakterielle Superinfektionen mitunter zu schweren Hauterscheinungen führen. Eine Furunkelbildung resultiert beispielsweise aus einer Infektion mit Staphylokokken. Schwere Entzündungsreaktionen mit multipel auftretenden Pusteln können durch gram-negative Erreger, wie z.B. Klebsiellen oder Enterobakterien, hervorgerufen werden. Letzteres Beispiel beschreibt die gram-negative Follikulitis, die durch den langfristigen Einsatz topsicher Antibiotika begünstigt wird (2).

1.10.2 Narben

Jegliche Form der Akne unterliegt dem Risiko Narben zu entwickeln (23,25). Dabei unterscheidet man atrophe, hypertrophe und kolloidale Narben (25). Besonders schwere Verläufe korrelieren mit einem größeren Risiko für Vernarbungen. Es wird mitunter eine genetische Komponente angenommen, da die Neigung für Vernarbungen individuell unterschiedlich ist. Umso wichtiger ist der Beginn einer frühzeitigen Therapie, um Vernarbungen und psychische Probleme bestmöglich zu verhindern (23). Zu den atrophen Narben werden noch die eher schmalen, tieferen

„ice pick scars“ (Eispickelnarben), die breiteren, scharfkantigen „Boxcar“ (Güterwaggon) Narben und die weiten „Rolling“ (Rollende) Narben gezählt (26).

1.10.3 Postinflammatorische Hyperpigmentierung

Postinflammatorische Hyperpigmentierungen (PIHs) können aus Akneeffloreszenzen hervorgehen und imponieren als farbige Makel, die hellbraun, grau, schwarz oder lilafarben erscheinen können. Betroffen sind vor allem dunklere Hauttypen, die einem Hauttyp III–IV nach Fitzgerald entsprechen, und die Betroffenen als etwa ähnlich störend wie die Erkrankung selbst empfinden. Das Manipulieren an den Akneeffloreszenzen steigert nicht nur das Risiko für Vernarbungen, sondern könnte auch PIH begünstigen (27).

1.10.4 Solides Gesichtsödem

Das solide Gesichtsödem, auch Morbihan-Krankheit, wird als seltene Komplikation der Acne vulgaris, aber auch der Rosazea, beschrieben. Klinisch kommt es zu einem chronisch-persistierenden Ödem und Erythem des Gesichts, mit Beteiligung von Wangen, Augenlidern, Nase, Stirn und Glabella. Eine korrekte Diagnostik wird aufgrund der überlappenden Symptomatik mit anderen Erkrankungen erschwert und auch die Therapie kann eine Herausforderung darstellen (28).

1.10.5 Psychische Konsequenzen und Stigmata

Sichtbare Hautveränderungen unterschiedlicher Ausprägung, aber auch Vernarbungen nach dem Abklingen der Erkrankung, können mit psychosozialen Einschränkungen einhergehen. An einer Acne vulgaris erkrankt ein Großteil der Jugendlichen und trotzdem können Gefühle von Scham, Verlegenheit und Angst auftreten. Die Betroffenen befinden sich in einer vulnerablen Entwicklungsphase. Ein eingeschränktes Selbstwertgefühl, sozialer Rückzug, Depressionen, Angststörungen, psychosomatische Symptome und sogar Suizidgedanken könnten mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen. Ein frühzeitiges Gegensteuern mit einer entsprechenden Aknetherapie ist wichtig, um die Lebensqualität möglichst hochzuhalten (23,29,30).

2 Material und Methoden

Ziel dieser Arbeit war es die Behandlungsmodalitäten der Akne für Allgemeinmediziner*innen zusammenzufassen und anhand der gewonnenen Informationen einen möglichen Behandlungsalgorithmus zu erstellen. Hierfür erfolgte eine systematische Literaturrecherche in PubMed, mit dem Suchbegriff „((therapy) OR (treatment)) AND (acne vulgaris[Title/Abstract])“. Um die Suche einzuschränken wurde der Suchzeitraum auf zehn Jahre begrenzt, sprich Ergebnisse von Jänner 2011 bis Dezember 2021 wurden verwendet. Die Suche erfolgte im Jänner 2022 und lieferte 1835 Ergebnisse. Diese wurden vorab, nach Durchsichtung von Titel und Zusammenfassung, ausgeschlossen, falls keine Relevanz oder eine Sprachbarriere vorlag. Inkludiert wurden nur englisch- und deutschsprachige Artikel. Fraglich relevante Ergebnisse der Suche wurden für die Recherche (aus-)sortiert. Zur Verfassung der Arbeit wurden 104 Publikationen verwendet, darunter auch die europäische S3-Leitlinie. Ergänzend wurde die S2k-Leitlinie zur Behandlung der Akne von 2010 (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) und ausgewählte Fachliteratur (insgesamt drei Lehrbücher) verwendet. Die in Österreich für Akne zugelassenen Arzneimittel wurden online über das Arzneyspezialitätenregister und den Austria-Codex abgerufen. Dies ermöglichte auch eine möglichst praxisnahe Recherche. Über diese Websites erfolgte auch der Zugriff auf die Fachinformationen bestimmter Arzneimittel, woraus zusätzliche Informationen gewonnen wurden. Die Inhalte konnten anhand des verwendeten Suchbegriffs großteils abgedeckt und kritisch evaluiert werden. Anhand der gewonnenen Informationen konnte ein Therapiealgorithmus für Hausärzt*innen erstellt werden.

Eine in Österreich gängige Therapie, nämlich die „Louis Widmer® Acne Plus Creme“ erforderte eine spezifischere Suche. Diese erfolgte zuletzt im April 2024 anhand des Suchbegriffs „(miconazole AND benzoylperoxide) OR (miconazole AND acne)“ und lieferte 21 Ergebnisse, davon wurden fünf verwendet.

Die bereitgestellten Abbildungen der klinischen Erscheinungsbilder wurden vom Fotolabor der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz zur Verfügung gestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines zur Therapie

Acne vulgaris ist eine chronische entzündliche Hauterkrankung, die vor allem Jugendliche und junge Erwachsene betrifft (31). Damit einhergehend sind emotionaler Stress, psychische Probleme und später ggf. auch Narbenbildung (31). Es kann auch einen Einfluss auf den Selbstwert haben und zur sozialen Isolierung führen (30). Psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen können daraus resultieren. Es konnte auch eine Korrelation zwischen der Ausprägung einer Akne und dem Auftreten einer z.B. Depression oder Angststörungen gezeigt werden (30). Folglich kam es zu einer Reduktion der Lebensqualität (30,32). Wichtig ist, dass sowohl Ärzt*innen als auch Patient*innen bzgl. der chronischen Komponente der Erkrankung geschult werden. Nach dem Auftreten von Läsionen ist eine zeitnahe Vorstellung bei den betreuenden Ärzt*innen essenziell, um einen früheren Behandlungsbeginn zu ermöglichen (29). Vor allem auf die Ausprägung der Läsionen, Narben bzw. postinflammatorische Rötung und Hyperpigmentierung soll geachtet werden, um die geeignete Therapie zu wählen (33). Eine frühzeitige Erkennung und intensive Therapie können das Hautbild verbessern (29), aber auch die Narbenbildung und negative psychische Effekte reduzieren (33). Langfristig kann die Therapieadhärenz durch Zusammenarbeit von diversen Disziplinen (z.B. Dermatolog*innen, Allgemeinmediziner*innen, Ernährungsberater*innen) erhöht werden. Es ist wichtig die Akne richtig einzuordnen bzw. zu erkennen (29).

3.1.1 Therapieprinzipien (Targets)

Für ein besseres Verständnis der Therapien der Acne vulgaris können vier pathogenetische Haupt-Angriffspunkte (Targets) definiert werden (6). Das Erfassen mehrerer dieser Targets durch eine entsprechende Therapie kann sich positiv auf den Verlauf der Erkrankung auswirken (7).

Tabelle 6: Angriffspunkte der Therapie (34)

	Talgproduktion	Veränderte Keratinisierung	C. acnes Proliferation	Entzündung
Benzoylperoxid		++	++++	
Topische Retinoide		+++		++
Salicylsäure		+		
Azelainsäure		++	++	+
Topische Antibiotika			++	+
Orale Antibiotika		+	+++	++
Orales Isotretinoin	++++	+++	+	+++
Hormonelle Therapie	+++	+		
Anmerkung: ++++ sehr starker Effekt, +++ starker Effekt, ++ mittlerer Effekt, + schwacher Effekt				

3.2 Topische Therapie

Externa sind als Erstmaßnahme und essenzieller Bestandteil aus dem Aknemanagement nicht wegzudenken. Dazu werden u.a. topische Retinoide, Benzoylperoxid (BPO), Alphahydroxysäuren (alpha-hydroxy acids (AHAs)), Betahydroxysäuren (beta-hydroxy acids (BHAs)), Salicyl- und Azelainsäure (AzA), aber auch topische Antibiotika gezählt (7,31). Bei der Anwendung ist zu bedenken, dass topische Therapien nicht von jedem gleich gut vertragen werden, da sie irritativ wirken können, aber potenziell auch allergische Reaktionen, wie eine Kontaktdermatitis (Typ-IV-Allergie), bedingen können. In seltenen Fällen werden auch Allergien des Soforttyps und Anaphylaxien beschrieben (13).

3.2.1 Topische Retinoide

3.2.1.1 Allgemeines

Topische Retinoide sind Abkömmlinge von Vitamin-A (Retinol) und zählen seit vielen Jahren zur Erstlinientherapie der Akne. Ihre komedolytische Wirkung machen sie zu einer ubiquitären Therapie für die Komedonenakne und Akne papulopustulosa (2,7,35). Eine stärker ausgeprägte entzündliche Akne erfordert häufig auch eine Kombination mit antimikrobiellen Wirkstoffen, wie BPO oder topische Antibiotika (2).

Tretinoin (all-trans-Retinsäure) ist das am längsten verfügbare topische Retinoid und zählt mit Isotretinoin (13-cis-Retinsäure) und Alitretinoin (9-cis-Retinsäure) zur ersten Generation der topischen Retinoide. Zur zweiten Generation werden Etretinat und Acitretin, deren chemische Struktur einen aromatischen Ring aufweist, gezählt (35,36). Die dritte Generation der Retinoide, die Polyaromaten Adapalen (ADP) und Tazaroten, besitzen aufgrund ihrer Struktur bestimmte Vorteile, wie eine bessere Verträglichkeit und selektive Bindung an die Retinoid-Rezeptoren. Mit Trifaroten gibt es die topischen Retinoide bereits in der vierten Generation, die ähnlich wie die dritte Generation als selektive Retinoid-Acid-Rezeptor-Agonisten (RAR-Agonisten) fungieren (35-37).

3.2.1.2 Wirkmechanismus

Die Retinoide wirken sowohl keratolytisch als auch antiinflammatorisch. Sie regulieren die Proliferation und Differenzierung der follikulären Zellen, wodurch eine normale Funktion wiederhergestellt werden soll. Die stark antikeratinisierende Wirkung führt zur Öffnung der Follikel, die dadurch ihren Inhalt (vorwiegend Sebum) entleeren können, und verhindert ein erneutes Verstopfen der Follikel (2,35). Dies wirkt sich auf die Komedonenbildung und die präklinisch auftretenden Mikrokomedonen, deren Evolution zu neuen Akneeffloreszenzen führen würde, aus. Somit besitzen Retinoide neben der komedolytischen auch eine antikomedogene Wirkung (7,35).

Gesteuert werden diese Effekte durch die Bindung an Retinoid-Acid-Rezeptoren (RAR) und Retinoid-X-Rezeptoren (RXR) (7,35,37), die jeweils als alpha-, beta- und gamma-Isoform vorliegen. Die Retinoide binden an diese Rezeptoren und steuern so die Genexpression im Zellkern (35,37). ADP und Tazaroten binden selektiv an RAR-beta und RAR-gamma, Trifaroten hingegen selektiv an RAR-gamma (35,37),

der den häufigsten RAR-Isotyp der Haut darstellt (37). Zusätzlich können Retinoide, u.a. über die verminderte Ausbildung von TLR-2 auf den Monozyten, antientzündlich wirken (7,11,36). Der TLR-2 kann auch von *C. acnes* (11,35,38) und durch die Hemmung des Aktivator-Protein-1 aktiviert werden (7,11,37).

Zudem können sich Retinoide positiv auf PIHs auswirken (39) und erleichtern anderen Wirkstoffen die Überwindung der Hautbarriere (38,39).

3.2.1.3 Klinische Anwendung

Verwendung finden topische Retinoide als Mono- oder Kombinationstherapie bei der Komedonenakne und entzündlichen Akneformen, wie der *Acne papulopustulosa* (2,7,35). Von besonderer Bedeutung ist ihre keratolytische Wirkung, die bei 0,1%igem ADP besser ist als jene von BPO (36). Entzündliche Akneformen profitieren von der antientzündlichen Wirkkomponente (1,7,35,37). Zudem eignen sich topische Retinoide als Erhaltungstherapie und gewissermaßen auch als Prophylaxe bei einer bereits gebesserten Akneerkrankung vor neuerlicher Verschlechterung (7).

Es gibt die einzelnen Wirkstoffe in verschiedenen Formulierungen (Gele, Cremes, Lotionen, Schaum). In Österreich sind laut dem Arzneyspezialitätenregister derzeit 0,1%iges ADP Gel als Monotherapie (Differin® 0,1 % Gel) oder eine Fixkombination von Clindamycin und Tretinoin (Acnatac® 10 mg/g + 0,25 mg/g Gel) verfügbar (40). Auf das gesamte Gesicht, nicht nur die Akneläsionen, soll eine etwa erbsengroße Menge des topischen Retinoids dünn aufgetragen werden (41). Dies erfolgt für gewöhnlich ein- bis zweimal täglich über einen Zeitraum von acht bis zwölf Wochen (10), wobei ein verzögerter Wirkeintritt von etwa drei Wochen zu erwarten ist (2).

Prinzipiell ist anzunehmen, dass bei einer höheren Dosierung der topischen Retinoide bessere Ergebnisse erzielt werden können, jedoch ist auch mit mehr Hautirritationen zu rechnen. Bei schweren Reaktionen sollte die Therapie zumindest tageweise ausgesetzt werden (1). Die UAWs sind initial, besonders in der Zeit um die vierte Woche, stärker ausgeprägt und nehmen danach mit der Zeit wieder ab (35,36,41). Etwaige Hautreaktionen, die im Rahmen der Therapie auftreten können, sollten tolerierbar sein bzw. sollte eine langsame Aufdosierung und ggf. eine Dosisanpassung oder Wechsel der Galenik erfolgen. Zu Beginn könnte die Applikation jede zweite Nacht erfolgen und im Verlauf auf eine einmal tägliche Anwendung ausgeweitet werden. Aufgrund der Photosensibilität werden topische

Retinoide bevorzugt nachts aufgetragen (35,41). Die Wirkung der Präparate kann unter Sonnenlicht reduziert sein (35), zusätzlich sind Patient*innen anfälliger für UV-Strahlen (2,36,41). Es sollte somit auf einen entsprechenden Sonnenschutz (41) und bei trockener Haut auf eine nicht-komedogene Feuchtigkeitspflege geachtet werden (35,41). ADP ist, besonders im Vergleich zu älteren Retinoiden, besser verträglich und gegenüber UV-Licht und Oxidation stabiler. Somit ist es eine gängige Erstlinientherapie für Akne (36). Da es sich um potenziell teratogene Substanzen handelt, muss bei Frauen im gebärfähigen Alter eine suffiziente Antikonzeption erfolgen. Retinoide dürfen nicht während einer Schwangerschaft verwendet werden (1).

Bessere Ergebnisse als die alleinige Verwendung von Retinoiden können durch Kombinationstherapien mit antimikrobiellen Wirkstoffen, wie jene von ADP mit BPO oder Tretinoin mit Clindamycin, erzielt werden (39). Ein Vorteil der gemeinsamen Anwendung von ADP und BPO über einen längeren Zeitraum ist, dass hierdurch keine Antibiotikaresistenzen verursacht werden (42).

3.2.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)

Bei der Anwendung von Retinoiden ist dosisabhängig mit Hautirritationen zu rechnen, weshalb an die korrekte Dosierung und Therapieaufklärung geachtet werden muss, damit die Therapie von den Patient*innen nicht frühzeitig beendet wird. Man spricht auch von einer Retinoiddermatitis, die mit Schuppung, Rötung und Brennen der Haut einhergeht (2). Die Therapie kann auch zu Austrocknung und Juckreiz führen (41). Ein plötzliches Aufflammen (sog. „flare-up“) der Akneeffloreszenzen kann in den ersten Wochen der Therapie auftreten, da eine therapiebedingte Evolution der Komedonen induziert wird (2,43). Weiters ist durch die Ausdünnung des Stratum corneum der Haut eine gesteigerte UV-Sensibilität der Patient*innen möglich (36,41).

3.2.1.5 Kontraindikationen

Aufgrund ihrer potenziellen Teratogenität sind topische Retinoide während einer Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (1,41). Eine Nutzen-Risiko-Abwägung für ADP und Tretinoin könnten für deren Einsatz sprechen, Tazaroten ist in jedem Fall kontraindiziert (41). Ob topische Retinoide auch teratogen wirken, ist unklar. Die endogenen Retinoide werden jedoch bspw. durch Nahrungsmittel stärker beeinflusst als durch topisches Tretinoin (35) oder durch ADP (44).

3.2.1.6 Wirksamkeit

3.2.1.6.1 Adapalen

ADP ist ein synthetisch hergestellter Abkömmling der Naphthoesäure, der drei aromatische Ringstrukturen aufweist. Die lipophile Struktur vermindert Hautirritationen durch die direkte Wirkung an den Follikeln (37) und ist insgesamt besser verträglich als andere Retinoide (36). Zudem ist es stabiler gegen UV-Licht (37) und Oxidation, wodurch es gemeinsam mit BPO eingesetzt werden kann (35). ADP vermindert die Ausbildung von Mikrokomedonen und führt zu keinen Antibiotikaresistenzen von *C. acnes* (42). Stärkere Dosierungen von ADP führen zwar zu einer umfangreicheren Reduktion der Akneeffloreszenzen jedoch öfter zu UAWs. Neuere Formulierungen könnten die Verträglichkeit und Effizienz weiter verbessern. Diese Effekte werden auch in der Literatur beschrieben, wie eine bessere Verträglichkeit von 0,1%igem ADP verglichen mit anderen Retinoiden oder eine Abnahme der UAWs nach einer initialen Zunahme in den ersten Wochen der Therapie (36). Dies wirkt sich dementsprechend positiv auf die Compliance der Behandelten aus (2).

Aktuelle Studienlage

Die Bedeutung adäquater Aknetherapien für erwachsene Frauen nimmt zu. Besonderheiten wie ein Nicht- bzw. verzögertes Ansprechen auf lokale oder systemische Antibiotika (ca. 80 %) und das Risiko für eine vaginovaginale Candidiasis, unter oralen Antibiotika, gilt es zu berücksichtigen. In einer Subgruppenanalyse wurden aus zwei Studien die Ergebnisse von 117 erwachsenen Teilnehmer*innen (Alter 18 bis 41 Jahre) mit einer moderaten bis schweren Akneform, die über zwölf Wochen entweder ein 0,3%iges ADP Gel oder einen Trägermedium erhielten, verglichen. Unter dem 0,3%igen ADP Gel wurde ein signifikanter Rückgang IL und NIL (61 % und 51 %) erreicht. Als Nebeneffekt der Therapie kam es primär zu unangenehmen Hautreaktionen wie einer trockenen Haut, jedoch wurde eine ähnlich gute Verträglichkeit wie jene von 0,1%igem ADP Gel beschrieben (45).

In einer mexikanischen RCT erhielten mexikanische Patient*innen mit einem Hauttyp von III–IV 0,1%iges ADP Gel, 0,3%iges ADP Gel oder 0,05%iges Tretinoin bzw. die Kontrolle. Bei den 164 inkludierten erwachsenen Teilnehmer*innen kam es unter den Arzneimitteln innerhalb von 90 Tagen zu einer signifikanten Reduktion

der Gesamtläsionen. Unter Tretinoin waren es 80 % und unter ADP als 0,3%iges Gel 70 % bzw. als 0,1%iges Gel 59 %. Das 0,1%ige ADP war zwar weniger effektiv als die beiden anderen Substanzen, wurde dafür deutlich besser vertragen. Am häufigsten kam es unter Tretinoin (62 %) zu den milden bis moderaten UAWs, bei über einem Drittel ist es zu Hautirritationen und PIHs gekommen (je 35%). Unter 0,3%igem ADP waren es 28 % und 19 % (40 % gesamt UAWs) und seltener unter 0,1%igem ADP mit 12 % und 7 % (19 % gesamt UAWs). Weitere UAWs waren Schuppung, trockene Haut, Juckreiz und Brennen (46).

Eine Studie verglich eine Teebaumöl Nanoemulsion, die 0,1%iges ADP enthielt, mit 0,1%igem ADP Gel. Teebaumöl besitzt antimikrobielle Eigenschaften und die Nanoemulsion soll die Verfügbarkeit und damit die Wirkung des verabreichten Präparats in den Follikeln erhöhen. Von den 100 Studienteilnehmer*innen wurden nach zwölf Wochen keine Akneeffloreszenzen bei 71,69 % unter der Nanoemulsion bzw. 6,38 % unter dem ADP Gel verzeichnet. Die Reduktion der Akneläsionen des ADP Gels war mit anderen Studien vergleichbar und lag bei insgesamt 49 %, jene der NIL betrug 49,3 % und jene der IL 47,9 %. In beiden Gruppen traten in den ersten vier Wochen vermehrt UAWs auf, jedoch häufiger unter dem Nanogel. Dieses führte anfangs zu signifikant mehr Hautirritationen, am häufigsten kam es jedoch zur Austrocknung der Haut und zwar bei 68,8 % unter der Nanoemulsion bzw. bei 53,2 % in der Vergleichsgruppe (47).

3.2.1.6.2 Tretinoin

Seit über 50 Jahren ist Tretinoin ein Bestandteil der topischen Aknetherapeutika. Es bindet nicht-selektiv an RAR-Isotypen und an den RXR, wodurch Hautirritationen begünstigt werden. Abhängig von der Dosierung und Formulierung kommt es zudem häufiger zu trockener Haut, Schuppung und Erythemen. ADP ist vergleichsweise besser verträglich und zeigt eine schnellere Wirkung (37).

PIHs können, insbesondere bei Personen mit einer entsprechenden Neigung dazu (besonders Hauttyp III–IV nach Fitzgerald), durch die Tretinoin bedingten Hautirritationen getriggert werden. Diese unerwünschten Effekte könnten durch neuere Arzneispezialitäten verringert werden (48). Einen weiteren Nachteil stellt die Photosensibilität von Tretinoin, die einen Abbau des Wirkstoffes in UV-Licht um bis zu 50 % in zwei Stunden bedingen kann, dar (37). Eine Studie beschreibt, dass hier Tretinoin als Nanogel eine bessere UV-Stabilität aufweist (49).

Aktuelle Studienlage

Eine indische Studie mit 207 erwachsenen Teilnehmer*innen verglich ein konventionelles Tretinoin Gel mit einem Tretinoin Nanogel, jeweils mit einer Konzentration von 0,025 %. Die Formulierung als Tretinoin Nanogel 0,025 % zeigte einen signifikanten Unterschied zum konventionellen Gel in der Gesamtreduktion der Akneläsionen und bei den entzündlichen Effloreszenzen. Nach zwölf Wochen konnte bei täglicher Anwendung des Tretinoin Gels ein Rückgang von 65,0 % und beim Nanogel von 72,9 % der Gesamtläsionen erzielt werden. Zudem führte das Nanogel lokal zu signifikant weniger UAWs wie einer trockenen Haut. Eine Hautschuppung, ein Brennen und eine Photosensibilität traten hingegen nur beim konventionellen Tretinoin Gel auf (49).

Die Ergebnisse für das konventionelle Tretinoin Gel lassen sich mit ähnlich aufgebauten Studien, darunter auch eine Europäische, vergleichen (49).

In Post-hoc Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit einer Tretinoin Lotion in bestimmten Gruppen evaluiert. Die Daten wurden aus zwei groß angelegten, randomisierten, doppelt-verblindeten Phase-III-Studien, mit insgesamt 1640 Teilnehmer*innen, zur Tretinoin 0,05 % Lotion bezogen. Bei der Formulierung handelt es sich um eine polymerisierte Emulsion, wodurch die Wirkung, Wirkstoffverteilung und Hydrierung verbessert werden sollen (48,50).

Von besonderem Interesse waren u.a. die Unterschiede der jeweiligen Altersgruppen (50,51). Nach der zwölfwöchigen Therapie mit der 0,05%igen Tretinoin Lotion konnte durchschnittlich ein Rückgang um 49,5 % der entzündlichen Effloreszenzen bzw. 44,0 % der nicht-entzündlichen Effloreszenzen bei den Präadoleszenten (≤ 13 Jahre) erreicht werden (50,51). Die Adoleszenten (14–17 Jahre) konnten einen Rückgang um 50,5 % (entzündliche Effloreszenzen) und 41,2 % (nicht-entzündliche Effloreszenzen) erzielen. Dies stellte einen signifikanten Unterschied beider Gruppen, verglichen mit dem Trägermedium, dar. Der vordefinierte Studienerfolg wurde von 23,7 % der Präadoleszenten und 17,5 % der Adoleszenten erreicht. Die neue Formulierung wurde als wirksam für eine milde bis moderate Acne papulopustulosa eingestuft (51).

Beide Altersgruppen zeigten zu den therapiebezogenen UAWs ähnliche Ergebnisse wie die Gesamtpopulation (8,1 %), wobei es insgesamt vor allem zu Schmerzen (3,1 %) und Austrocknung (3,7 %) des behandelten Areals kam. Ähnlich ausgeprägt waren die Schmerzen und Austrocknung der Haut mit 3,2 % und 3,6 % bei den

Adoleszenten bzw. mit 5,6 % und 2,8 % bei den Präadoleszenten. Zudem kam es zu einer Exfoliation, Pruritus, Hautirritationen (je 1,4 % Präadoleszenten, < 1 % Adoleszenten) und Erythemen (1,8 % der Adoleszenten). Beispielhaft wurde eine Vergleichsstudie mit 0,05 % Tretinoin Gel (30 % trockene Haut) und 0,1 % Tretinoin Gel Microsphere (16 % trockene Haut) angeführt, die häufiger zu den genannten Effekten führten (51).

3.2.2 Benzoylperoxid

3.2.2.1 Allgemeines

BPO wird wie die topischen Antibiotika zu den topischen antimikrobiellen Aknetherapien gezählt und wirkt in einem geringeren Ausmaß auch antiinflammatorisch und komedolytisch (7,13,41). Es wirkt jedoch vorwiegend bakterizid und führt zur Reduktion von *C. acnes*, welches mitunter eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von Akneeffloreszenzen spielt. Im Gegensatz zu einer Antibiotikatherapie kommt es unter BPO zu keinen Resistenzbildungen, zudem reduziert BPO antibiotikaresistente *C. acnes* Stämme. Dies sollte man beim Einsatz topischer Antibiotika, die besser mit BPO kombiniert werden sollen, berücksichtigen. Die Kombination topischer Antibiotika mit BPO ist, bezogen auf die Keimreduktion einschließlich resistenter Stämme, ähnlich effektiv wie eine BPO-Mono- bzw. einer BPO-ADP-Kombinationstherapie (52).

3.2.2.2 Wirkmechanismus

Bei der topischen Anwendung von BPO kommt es zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die wiederum zur Abtötung von Bakterien führen. Die Kolonisierung mit *C. acnes* reduziert sich durch den Einsatz von 5%igem BPO bereits nach zwei Tagen deutlich (um ca. 2-log₁₀) (52). BPO wirkt zudem antiinflammatorisch und gering komedolytisch (41).

3.2.2.3 Klinische Anwendung

In Österreich ist BPO als Benzaknen® 5%iges bzw. 10%iges Gel (Benzaknen®) und Benzaknen® 5%ige Suspension oder als Kombination mit Clindamycin als Clienzo® oder mit Miconazol als Acne Plus Creme (Louis Widmer®) verfügbar (40).

BPO wird als Monotherapie für die weniger stark ausgeprägte Acne papulopustulosa verwendet. Bei schwereren Formen wird eine Kombinationstherapie, bei der sowohl topische als auch systemische Wirkstoffe

allein oder gemeinsam verwendet werden können, etabliert. BPO wird, an die individuelle Situation angepasst, über acht bis zwölf Wochen und maximal zweimal täglich angewendet (10).

Stärkere Dosierungen von BPO haben keine signifikanten Vorteile gegenüber niedrigeren Dosierungen, wie 2,5%igem oder 5%igem BPO. Dosisabhängig kann es sogar zu signifikant mehr UAWs kommen, wobei sich der Wirkungsgrad nicht wesentlich von schwächeren Formulierungen unterscheidet (7,53). Empfehlenswert ist deshalb auch zur Verbesserung der Compliance eine niedrigere Dosierung (53). In einer japanischen Studie gab es zwischen 2,5%igem und 5%igem BPO Gel keine Unterschiede hinsichtlich Effektivität und UAWs. Beide Dosierungen verminderten nach zwei Wochen die entzündlichen Effloreszenzen um etwa ein Drittel (54). Zu Bedenken gilt bei der Anwendung von BPO, dass es Wäsche bleichen kann (41).

3.2.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig kommt es im Rahmen der Therapie meist dosisabhängig zu Hautirritationen mit Rötung, Schuppung und trockener Haut. Diese können anfangs stärker ausgeprägt sein und klingen in der Regel nach der Therapie wieder ab (41). Durch schwächere Dosierungen, Anwendungen mit Pausetagen, die Verwendung abwaschbarer Formulierungen (41) oder therapiebegleitender Hautpflege (55) kann die Verträglichkeit verbessert werden. Selten führt BPO zu einer allergischen Kontaktdermatitis. Systemische UAWs gab es bislang keine (41).

3.2.2.5 Kontraindikationen

BPO soll nicht bei irritativen und allergischen Kontaktdermatitiden verwendet werden (41).

Prinzipiell wird die Verwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen (41,56). Es wird jedoch angenommen, dass die systemische Absorption prinzipiell nur ein gering teratogenes Potenzial aufweisen würde (56).

3.2.2.6 Wirksamkeit

Kawashima et al. hielt die klinisch relevanten Ergebnisse von vier westlichen und zwei japanischen Studien zu BPO als Monotherapie für vergleichbar. Herausgestellt hat sich, abzüglich der Ergebnisse für die Placebopräparate, jeweils für westliche und japanische Studien eine Reduktion der Akneeffloreszenzen von 15 % bzw. 29–30 % für die Gesamtzahl der Läsionen, 13–34 % bzw. 28–29 % für IL und 13–41 %

bzw. 28–30 % für NIL. In der japanischen Population kam es zwar häufiger zu milden UAWs, insbesondere zu Hautirritationen, jedoch waren diese gleich ausgeprägt bei westlichen Patient*innen und traten vermehrt zu Therapiebeginn auf. In Japan wurde BPO erst 2014 zugelassen (57).

Zu den Studien zählte auch eine japanischen Phase-II/III-Studie mit 609 Aknepatient*innen zu 2,5%igem BPO und 5%igem BPO. Es gab keine dosisabhängigen Unterschiede hinsichtlich Effektivität oder den auftretenden UAWs und bereits nach zwei Wochen zeigte sich eine Besserung der Akne. Nach zwölf Wochen kam es zu einer signifikanten Reduktion der Akneeffloreszenzen von insgesamt 62,2 % bzw. 67,9 %, durch das 2,5%ige bzw. 5%ige BPO Gel, verglichen mit einer 28,6%igen Senkung in der Placebogruppe. Dieser signifikante Unterschied zeigte sich unter 2,5%igem bzw. 5%igem BPO sowohl bei IL mit 72,7 % bzw. 75,0 % als auch NIL mit 56,5 % bzw. 68,2 % verglichen mit einer Reduktion von 41,7 % (für IL) bzw. 21,9 % (für NIL) durch das inerte Trägergel. BPO ist somit sowohl für IL als auch NIL wirksam (54).

3.2.3 Azelainsäure

3.2.3.1 Allgemeines

AzA ist chemisch gesehen eine Dicarbonsäure, welche ebenso im Körper vorhanden ist (2,58). Die AzA wirkt auf verschiedenen Ebenen der Akneentstehung, hat anti-keratinisierende, antiinflammatorische, antibakterielle, antioxidative sowie Tyrosinase-hemmende Eigenschaften. Die Substanz besitzt kein phototoxisches oder photoallergisches Potential, induziert keine Antibiotikaresistenzen, hat auch keine systemischen UAWs und ist nicht teratogen. Wegen seiner bleichenden Eigenschaften kommt AzA auch in der Behandlung von PIH zur Anwendung (58,59).

3.2.3.2 Wirkmechanismus

Der Wirkstoff beeinflusst die Hyperproliferation und Entzündungsprozesse in den Follikeln. Antibakterielle Effekte werden vermutlich durch die Verminderung der bakteriellen Proteinsynthese bewirkt. Hyperpigmentierungen sollen u.a. durch die kompetitive Hemmung der Tyrosinase und Reduktion freier Radikale reduziert werden (59).

3.2.3.3 Klinische Anwendung

Verwendet wird AzA bei der Acne comedonica und Acne papulopustulosa. In Kombination mit anderen Wirkstoffen wird sie auch bei schwerer Ausprägung angewendet (2,59).

Laut dem österreichischen Arzneyspezialitätenregister ist AzA als Skinoren® 15 % Gel, Skinoren® 20 % Creme oder Finacea® 15 % Gel verfügbar (40). Bei guter Verträglichkeit wird es für gewöhnlich zweimal täglich angewendet (13) und soll für mindestens zwölf Wochen erfolgen (10). Um Irritationen zu vermeiden, sollten weder Augen noch Schleimhäute in Kontakt mit AzA kommen (59). Ein fraglich therapeutisch assoziiertes Auftreten von Hypopigmentierungen sollte gerade bei dunkleren Hauttypen, die ein erhöhtes Risiko für diesen Nebeneffekt haben berücksichtigt werden (41). Wie schon erwähnt kann dieser Effekt therapeutisch gegen Hyperpigmentierungen genutzt werden (41,59).

3.2.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In klinischen Studien konnte erhoben werden, dass etwa ein Drittel der Patient*innen, besonders innerhalb der ersten ein bis zwei Monate, UAWs anführen. Jedoch besserte sich mit Dauer der Anwendung auch die lokal auftretende Symptomatik (58). Dazu zählen Brennen, Stechen, Juckreiz, Rötung, Schuppung und Austrocknung der Haut. Andererseits werden die UAWs gut toleriert (59). Es gibt keine Hinweise für systemische UAWs (41,59).

3.2.3.5 Kontraindikationen

Lokaltherapien können Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen (13). Kontraindiziert ist die Verwendung bei Vorliegen einer Überempfindlichkeit gegen AzA oder andere Bestandteile des verwendeten Arzneimittels (60).

3.2.3.6 Wirksamkeit

Die Effektivität von AzA für Komedonenakne und Acne papulopustulosa ist mit jener anderer topischer Mittel vergleichbar (58). Zudem führt AzA zu einer hohen Patient*innenzufriedenheit und wird gut vertragen (59), vermutlich besser als BPO, ADP oder Tretinoin. Verglichen mit BPO können ähnliche Ergebnisse beim Rückgang entzündlicher Effloreszenzen erzielt werden, eine geringere Abnahme war bei den NIL zu verzeichnen (61).

In einer Studie von Kainz et al. erfolgte der Einsatz einer 20%igen AzA Creme bei 241 erwachsenen Frauen mit einer milden bis moderaten Akne. Nach vier bis acht Wochen war bereits eine Besserung der Akne sichtbar. Nach einer insgesamt zwölfwöchigen Therapie verbesserte sich diese signifikant. Dies zeigte sich nicht nur im Gesicht, sondern auch im Bereich der Brust und des Rückens (58). Mitunter wird eine ähnliche Wirkung von 15%igem Gel bei milder bis moderater Akne gegenüber 0,1%igem ADP oder BPO und topischem Clindamycin erreicht (7).

3.2.4 Topische Antibiotika

3.2.4.1 Allgemeines

Akne ist per se keine Infektionskrankheit sondern eine entzündliche Erkrankung (52). Topische Antibiotika haben als Monotherapien an Bedeutung verloren, da sie resistente Bakterien begünstigen. Um dies einzudämmen, wird regelrecht die Verwendung von Kombinationstherapien empfohlen. Bei einer Akne sind es vorwiegend resistente Stämme von *C. acnes*, die Behandelnde vor therapeutische Herausforderungen stellen können (7,52,61). Auch eine Bakteriämie oder tiefer gehende Infektionen sind durch *C. acnes* möglich (62). Resistenzen gibt es zudem bei *S. epidermidis*, einem weiteren potenziellen Akteur der Akne (52,63), oder bedingt durch topische Antibiotika bei *S. aureus* (52).

Verschiedene Antibiotika werden für die Therapie der Akne verwendet. Dazu zählen die gängigeren Wirkstoffe wie Clindamycin (Lincosamid), Erythromycin (Makrolid) und Alternativen wie Metronidazol (Nitroimidazol) und Nadifloxacin (Fluorchinolon). Chinolone werden häufig für systemische Infektionen eingesetzt und haben sich aufgrund möglicher Resistenzbildung eher zu keiner gängigen Aknetherapie etabliert (2).

3.2.4.2 Wirkmechanismen

Die topischen Antibiotika wirken antientzündlich und vermutlich direkt gegen die Kolonisation von *C. acnes* in den Follikeln und auf der Haut (31,61). Dies beeinflusst die Komedogenese, die auch über *C. acnes* bedingte Entzündungsprozesse angetrieben wird (61). Entzündliche Veränderungen der Akne werden eingebremst. Die Proteinsynthese von *C. acnes* wird auf ähnliche Weise von Lincosamiden (Clindamycin) oder Makroliden (Erythromycin) durch ihre Bindung an die 50S-

Untereinheiten der bakteriellen Ribosomen gehemmt (31,52). Clindamycin wirkt bakterizid und Erythromycin bakteriostatisch (62).

3.2.4.3 Klinische Anwendung

In Österreich ist zur topischen Aknetherapie laut Arzneyspezialitätenregister primär nur Clindamycin als Gel (Zindaclin® 1 % Gel) bzw. Lotion (Dalacin® - Lotio) verfügbar oder als Fixkombination mit BPO (Clienzo®) oder Tretinoin (Acnatac®) (40).

Verwendung finden topische Antibiotika als Kombinationstherapie mit BPO oder topischen Retinoiden bei milder bis moderater Akne und wirken besonders gegen die entzündlichen Effloreszenzen (31,34,41). Die Kombination mit AzA ist ebenso möglich (10). Eine Therapie mit topischen Antibiotika soll wegen dem erhöhten Risiko der Resistenzbildung nicht länger als zwölf Wochen erfolgen (31) und mit BPO und Retinoiden kombiniert werden (7,31,62,64). Innerhalb von vier bis sechs Wochen wurden resistente *C. acnes*- und *S. epidermidis*-Stämme festgestellt (8).

3.2.4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unter topischen Antibiotika kommt es am häufigsten zu Irritationen im Anwendungsgebiet mit Brennen, Austrocknung und Erythem. Neben lokalen Reaktionen kommt es in seltenen Fällen zu systemischen UAWs wie einer pseudomembranösen Colitis und Diarrhoe, besonders unter Clindamycin. Zur Vermeidung von potenziellen gastrointestinalen Beschwerden sollte auf eine großflächige Anwendung verzichtet werden. Antibiotikaresistenzen sind möglich (41).

3.2.4.5 Kontraindikationen

Clindamycin ist während der Schwangerschaft und Stillzeit und Erythromycin bei Lebererkrankungen kontraindiziert (10). Zudem sollte Clindamycin nicht als Aknetherapie angedacht werden, falls zeitgleich eine Enteritis oder Colitis besteht (41).

3.2.4.6 Wirksamkeit

Aktuell wird eine Kombination mit anderen Wirkstoffen empfohlen, um Resistenzbildungen von *C. acnes* zu hemmen und um eine bessere Wirkung gegen resistente und sensible *C. acnes* Stämme erzielen zu können. Topische Antibiotika erzielen in Kombination mit BPO bereits nach einer Woche eine 99,7%ige

Reduktion von resistenten und nicht-resistenten *C. acnes*. Auch bei der alleinigen Anwendung von 5%igem BPO wurde *C. acnes* bereits nach zwei Tagen um etwa 2-log_{10} reduziert (52). Clindamycin und Erythromycin führen nach einer zwölfwöchigen Therapie bei den entzündlichen Effloreszenzen jeweils zu einer ähnlichen Abnahme von etwa 40 bis 60 % (62).

Erythromycin- und Clindamycin-resistente *C. acnes* sind global weit verbreitet (62,64,65), weshalb nicht nur die Therapie der Akne gefährdet ist, sondern auch jene anderer Infektionskrankheiten (52,64). Eine eingeschränkte Wirksamkeit wird auch auf Resistenzen gegen diese Wirkstoffe zurückgeführt. Die Kombination von ADP und BPO stellt eine bedeutende Alternative dar und kann das Risiko für die Ausbildung resistenter Bakterienstämme reduzieren (52,61).

3.3 Topische Kombinationstherapien

Zum therapeutischen Repertoire der Akne werden neben den klassischen Monotherapien, auch vermehrt Kombinationstherapien gezählt. Die einzelnen Substanzen können u.a. durch unterschiedliche Wirkmechanismen die therapeutische Wirksamkeit additiv oder synergistisch erweitern, die Verträglichkeit verbessern und Resistenzbildungen vorbeugen (38,66,67). BPO mit topischen Retinoiden ist eine gängige Kombination, aber auch Retinoide und topische Antibiotika können gemeinsam für milde und moderate Akneformen verwendet werden (68). Darüber hinaus können sich für die Komedonenakne Zusammenstellungen aus Retinoiden und antientzündlichen Wirkstoffen gut eignen (69). Verglichen mit topischen Retinoiden allein, können topische Retinoide in Kombination mit BPO oder topischen Antibiotika raschere und bessere Ergebnisse erzielen (61). Generell wird empfohlen, topische Antibiotika mit BPO zu kombinieren, um das Risiko für die Ausbildung antibiotikaresistenter Bakterien zu reduzieren (52,62,67). Andererseits könnte aufgrund potenzieller Resistenzbildungen durch topische Antibiotika eher eine Kombination mit BPO und ADP bevorzugt werden, welches womöglich auch für schwerere Ausprägungen der Akne geeignet ist (70).

Zu den in Österreich zugelassenen Fixkombinationen zählen Acnatac[®] 10 mg/g + 0,25 mg/g Gel (10 mg/g Clindamycin und 0,25 mg/g Tretinoin (71)), Clienzo[®] 10 mg/g + 50 mg/g Gel (10 mg/g Clindamycin und 50 mg/g BPO (72)) und die „Louis Widmer[®] Acne Plus Creme“ (50 mg/g BPO und 20 mg/g Miconazol (73)) (40).

3.3.1 Benzoylperoxid und Adapalen

Die Kombination von ADP und BPO wird insgesamt als wirksamer beschrieben als die jeweiligen Wirkstoffe allein (52). ADP lässt sich mitunter aufgrund seiner stabilen Struktur mit BPO, im Gegensatz zu anderen topischen Retinoiden, kombinieren. Empfohlen wird 0,1%iges ADP in Kombination mit 2,5%igem BPO besonders für moderate Akneformen (36,38).

Es ist eine rasch wirksame, effektive Therapie, die auch über längere Zeiträume verabreicht werden kann, da keine Antibiotikaresistenzen begünstigt werden (38,42). In einer Studie wurde meist nach drei Wochen eine subjektive Besserung wahrgenommen. Dabei reduzierte die Kombinationstherapie die Mehrzahl mittelschwerer Akneeffloreszenzen, jedoch konnte bei den schwereren Formen ein größerer Effekt erzielt werden. Bei milderer Formen wurden weniger starke Hautreaktionen verzeichnet, wobei initial vermehrt damit zu rechnen ist. Temporär sollten bei schweren Ausprägungen einer Akne zusätzlich orale Antibiotika eingesetzt werden. Aufgrund der Chronizität der Akne kann an eine mögliche Erhaltungstherapie gedacht werden, wodurch nachhaltige Verbesserungen erzielt werden könnten (38).

Aus einer länderübergreifenden Analyse von drei RCTs ging hervor, dass eine Kombination (= Epiduo®) von ADP (0,1 %) mit BPO (2,5 %) signifikant besser als die jeweiligen Monotherapien war. Ein signifikanter Unterschied wurde bereits in der ersten Woche verzeichnet. Da der Therapieeffekt der einzelnen Wirkstoffe zusammen geringer war als jener der ADP-BPO-Kombination, wurde für letztere eine synergistische Wirkung angenommen. Bei einem Großteil der insgesamt 3855 Studienteilnehmer lag eine moderate Akne vor (97,3 %), wenige hatten eine milde (2,1 %) oder schwere Akneform (0,6 %). Nach zwölf Wochen zeigte sich in der globalen Beurteilung, nach dem IGA, ein größerer Erfolg von 33,1 % in der ADP-BPO-Gruppe mit kaum bis keine Läsionen im Vergleich zu den ADP- und BPO-Monotherapien (20,0 % und 23,1 %) oder der Kontrollgruppe (14,2 %). Die Zahl der Gesamtläsionen unter der ADP-BPO-Kombination reduzierte sich um 59 %, jene der IL und NIL Läsionen um 66 % bzw. 59 % (66). Nebeneffekte unter den laufenden Therapien waren in allen Gruppen als milde bis moderate Hautreaktionen (Irritation, Austrocknung, Erythem, Schuppung, Stechen bzw. Brennen) und besonders innerhalb der ersten zwei Wochen zu verzeichnen. Häufiger jedoch in der Gruppe mit der Kombinationstherapie (21,6 %) im Vergleich zur ADP-Gruppe

(15,3 %), BPO-Gruppe (8,5 %) oder Kontrolle (6,0 %). Diese sind nach Absetzen der Behandlung wieder vollständig abgeklungen (66).

Nicht jede Therapie, die zur Anwendung über kurze Zeiträume gut geeignet ist, eignet sich auch für eine Langzeitanwendung. Es können sich UAWs ausbilden bzw. verstärken oder aber Resistenzen gegen bestimmte Bakterienstämme entstehen, wie man das von Antibiotika kennt (42). Langzeitstudien, wie die beiden folgenden, tragen dazu bei mögliche Bedenken zu klären.

Eine nicht-interventionelle Langzeitstudie aus Deutschland mit 6036 Teilnehmer*innen, davon wurden 5131 inkludiert, beschrieb die Anwendung einer Fixkombination von ADP 0,1 % und BPO 2,5 % über einen längeren Zeitraum (neun Monate) als sicher und effektiv für moderate bis schwere Akne. Der Anteil für moderate Formen, entsprechend Grad vier bis sieben nach dem Leeds Revised Grading System, lag bei 86,3 %. Bereits nach drei Monaten zeigte sich eine signifikante Besserung im Vergleich zur Ausgangssituation mit 8,2 % der Teilnehmer*innen ohne sichtbare Akneeffloreszenzen. Nach neun Monaten waren es 25,8 %. Eine subjektive Besserung wurde meist erst nach drei Wochen erreicht (38).

In der Studie war jeder Phototyp vertreten, insbesondere Phototyp II (45,6 %) und Typ III (36,2 %), aber auch Typ IV (9,6 %). Die Therapie wurde von Frauen und Männern gleich gut toleriert und führte bei ca. 50 % zu überwiegend milden bis moderaten Hautirritationen, wie Austrocknung (30,7 %), Erythem (24,3 %) und Schuppung (22,4 %), während der Therapie. Allerdings reagierten drei Personen (0,1 %) auf BPO allergisch. Bei milderer Formen wurde die Therapie zwar besser vertragen, jedoch wurde eine effektivere Reduktion des Schweregrads bei den schwereren Formen erreicht. Dabei korrelierte der ursprüngliche Schweregrad mit dem Besserungsgrad. Patient*innen mit einer schwereren Akne und in Fällen, in denen zusätzlich zur Gesichtsakne ein Rücken- und Brustbefall vorlag (43,1 %), kamen häufiger orale Antibiotika zum Einsatz. In der praxisnahen Studie wurde die Therapie in 21,2 % häufig mit topischen oder systemischen Antibiotika (je ca. 9 %) ergänzt (38).

Eine Fixkombination von 0,1%igem ADP und 2,5%igem BPO wurde in einer 24-wöchigen RCT als Erhaltungstherapie eingesetzt. Studienteilnehmer*innen waren jene 243 Personen die mindestens eine 50%ige Besserung nach einer

zwölfwöchigen Therapie erreichten. Hierfür wurde die ursprünglich schwere Akne (nach IGA: Grad vier) mit Doxycyclin per os (100 mg) und einer ADP-BPO-Fixkombination bzw. dessen Trägermedium behandelt. Anschließend erfolgte eine Erhaltungstherapie mit der ADP-BPO-Fixkombination bzw. dem Trägermedium. Eine anhaltende Stabilisierung der Erkrankung durch die Fixkombination erfolgte bei 78,9 % der Teilnehmer*innen bezogen auf die Gesamtläsionen, bei NIL und IL waren es je 78,0 %. Signifikant weniger Teilnehmer*innen blieben in der Kontrollgruppe auf einem ähnlichen Erkrankungsniveau (bezogen auf Gesamtläsionen: 45,8 %, NIL: 43,3 % und IL: 48,3 %). Dieser signifikante Unterschied wurde auch in der globalen Beurteilung der Erkrankung (nach IGA) festgestellt, da nach 24 Wochen 70,7 % in der Gruppe mit der Fixkombination und nur mehr 34,2 % der Kontrollgruppe stabil waren. Die Fixkombination wurde insgesamt gut vertragen und führte zur Verbesserung der Erkrankung. Bis Studienende waren bei 45,7 % kaum bis keine Akneeffloreszenzen mehr vorhanden. Unter der Fixkombination dauerte es bis zur neuerlichen Verschlechterung der Akne deutlich länger als in der Kontrollgruppe. Zu Studienende war das bei einem Viertel der Gruppe mit der Fixkombination der Fall. Die unerwünschten Effekte (Hautirritationen mit Erythem, Schuppung, Austrocknung und Stechen/Brennen) waren in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt (74,3 % bei der ADP-BPO-Gruppe zu 72,3 % in der Kontrollgruppe), tolerierbar und etwa gleichbleibend über die Studiendauer. Zudem blieb bei der Fixkombination die Kolonisierung mit *C. acnes* auf einem stabilen Niveau und verbesserte bei Personen mit Phototyp IV–VI PIHs, die in der Kontrollgruppe anstiegen (42).

3.3.2 BPO und Clindamycin

Verglichen mit den jeweiligen Monotherapien wirken BPO und Clindamycin in Kombination besser (67-69). Ähnliche Ergebnisse werden bei Kombinationen von ADP mit BPO erreicht (44,69). In Studien konnte erwiesen werden, dass Kombinationsbehandlungen mit Clindamycin und 2,5%igem BPO die Komedonenzahl deutlich stärker reduzieren als jene Kombination mit 5%igem BPO (68,69). Letzterer Effekt wäre mitunter durch geringere UAWs und die einhergehende Therapietreue erklärbar (69). Für die Nebeneffekte der Kombinationstherapie wird BPO verantwortlich gemacht, da diese jenen von BPO ähnlich sind (z.B. Hautirritationen, mildes Erythem und Schuppung) (67). Nach etwa

zwei bis vier Wochen können erste Therapieerfolge sichtbar werden (62). Zudem ist die Reduktion resistenter und nicht-resistenter *C. acnes* dadurch möglich (52).

3.3.3 Clindamycin und Tretinoin

Für milde bzw. moderate Akneformen zeigten Studien deutlich bessere Ergebnisse nach Anwendung eines Gels mit 1,2%igem Clindamycin und 0,025%igem Tretinoin als unter den jeweiligen Monotherapien (69). Noch bessere Ergebnisse werden unter Kombinationen von Clindamycin mit neueren topischen Retinoiden beschrieben (68). Ein breites Wirkspektrum mit antikomedogener, komedolytischer, antientzündlicher und antibakterieller Wirkung wird erreicht und könnte auch für schwerere Akneformen vorteilhaft sein (70). Weitere Vorzüge für die Kombination sind das Ausbleiben von „flare-ups“, die unter Retinoiden auftreten können, und verglichen mit BPO-ADP-Kombinationen kann auch eine bessere Verträglichkeit bei ähnlicher Wirkung verzeichnet werden (43).

3.3.4 BPO und Miconazolnitrat

Die Kombination von BPO und Miconazol ist bereits seit vielen Jahren eine gängige Aknetherapie und in Österreich als „Louis Widmer® Acne Plus Creme“ verfügbar (40).

Topisches Miconazol ist prinzipiell ein Antimykotikum und wird zur Therapie von Dermatomykosen eingesetzt. Es zählt zur Gruppe der Azole und wirkt sowohl gegen Dermatophyten, Hefe- und Schimmelpilze (2). In der Behandlung der Akne dient es vermutlich dazu die Standort-Hefepilz-Flora in normale Bahnen zu lenken (24). Mitunter spielen Hefepilze bei den Entzündungsprozessen der Akne eine Rolle (9,17). In vitro konnte gezeigt werden, dass Miconazol sowohl gegen resistente und nicht-resistente *C. acnes* wirkt (74).

Für die Kombination von Miconazol und BPO gibt es keine aktuelle Literatur zum Einsatz bei einer Akne. Frühe Studien (u.a. Publikationen aus den Jahren 1982–1989) zeigten bei der Kombination von 5%igem BPO und 2%igem Miconazol im Vergleich zu einer 5%igen BPO-Monotherapie eine signifikant bessere Reduktion der Akneeffloreszenzen bei Personen mit einer moderaten bis schweren Akne (75) bzw. einer entzündlichen *Acne vulgaris*, nicht jedoch bei der *Acne comedonica* (76). In einer anderen Studie konnten sowohl entzündliche Effloreszenzen als auch Komedonen reduziert werden, rascher als unter BPO (77). Die UAWs waren ähnlich

(76) oder weniger stark ausgeprägt (75) bzw. wurde diese besser toleriert (77,78) als jene unter der BPO-Monotherapie (75-78). Die Aussagekraft der vorliegenden Studien ist limitiert durch das Alter der Studien und durch die geringe Zahl an Studienteilnehmer*innen (maximal 60 (77)).

3.4 Systemische Therapie

3.4.1 Systemische Retinoide (Isotretinoin)

3.4.1.1 Allgemeines

Retinoide sind sowohl zur topischen als auch zur systemischen Anwendung verfügbar. Isotretinoin (= 13-cis-Retinsäure), der für die Akne verwendete Wirkstoff, kann als systemisches Retinoid Akne nicht nur deutlich verbessern, sondern ermöglicht eine anhaltende Restitutio des Hautbildes. Dieser Effekt ist aktuell ein Alleinstellungsmerkmal des systemischen Retinoids. Leider werden diverse UAWs mit der Therapie assoziiert (31,79). Eine Abwägung von Nutzen und Risiko muss erfolgen, damit jene, die von der Therapie profitieren würden, diese auch erhalten (2). Jedenfalls müssen die Patient*innen über die teratogene Wirkung und die Notwendigkeit der konzeptionellen Verhütung aufgeklärt werden (79).

3.4.1.2 Wirkmechanismen

Isotretinoin kann alle auslösenden Faktoren der Akne beeinflussen: es hemmt die Talgproduktion und Talgdrüsenaktivität, reguliert die Keratinisierung des Follikel­epithels, wirkt antiinflammatorisch und gegen *C. acnes*. Diese Effekte werden u.a. durch bestimmte Rezeptoren (RAR, RXR), die im Kapitel zu den topischen Retinoiden erklärt werden, vermittelt und können so die Gen­transkription steuern (80,81). Dabei dürften auch FoxO-Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle spielen (80). Isotretinoin soll zudem auf die Sebozyten antiproliferative und Apoptose-begünstigende Wirkung haben (80). Es wird angenommen, dass die Apoptose mit der verabreichten Dosis korreliert. Die verminderte Talgsekretion, aber bei längerer Anwendung auch die Größenabnahme der Talgdrüsen, kann das Wachstum von *C. acnes* einschränken. Damit werden auch Entzündungsprozesse, die u.a. in Zusammenhang mit *C. acnes* stehen, gehemmt (81).

3.4.1.3 Klinische Anwendung

Primär wird systemisches Isotretinoin zur Behandlung der nodulozystischen Akne eingesetzt. Es ist jedoch auch bei vernarbenden und therapieresistenten Formen indiziert (61,79,81). Zum Einsatz kommen sie somit neben einer nodulozystischen auch bei einer schweren papulopustulösen und moderaten bis schweren nodulären Akne (61,79).

Eine schwere Akne wird abhängig von der Verträglichkeit mit initial 0,5 mg/kg Körpergewicht (KG) Isotretinoin behandelt und kann auf bis zu 1 mg/kg KG täglich eskaliert werden (79,82). Bei gutem Ansprechen im Verlauf von einigen Wochen bis Monaten wird die Dosis langsam reduziert (83). Zur Steigerung der Bioverfügbarkeit kann Isotretinoin zu einer fetthältigen Mahlzeit eingenommen werden (81,84).

Eine niedrige Initialdosis mit 0,1 mg/kg und anschließender Dosissteigerung ist eine gängige Vorgangsweise, die erfahrungsgemäß zu weniger Nebenwirkungen führt. Eine entsprechende Therapiedauer ist relevant und kann individuell etwa drei bis zwölf Monate dauern (83). Bei schweren Formen kann die Behandlung gemeinsam mit oralen Glucocorticoiden begonnen werden (41,79).

In etwa einem Fünftel der Fälle ist nach dem Absetzen erneut mit Akneeffloreszenzen zu rechnen. Sollte es dazu kommen, sind weitere Zyklen mit Isotretinoin möglich (79,82). Als Erhaltungstherapie können topische Retinoide (z.B. jeden zweiten Tag), ggf. in Kombination mit BPO und bei Bedarf mit einem oralen Antibiotikum, oder alternativ AzA verwendet werden (82).

Ein wichtiger Bestandteil der Therapie ist eine hydrierende bzw. rückfettende Pflege von Haut, Lippen, Nase und Augen. Topische Wirkstoffe, die potenziell zu Hautirritationen führen, sollten nicht zeitgleich mit systemischem Isotretinoin angewendet werden. Die Haut kann auch nach der Behandlung noch empfindlich sein. Nach Abklingen dieses Zustandes, etwa nach ein bis zwei Monaten, sollte an eine Erhaltungstherapie gedacht werden (79).

Aufgrund der Teratogenität (fruchtschädigende Wirkung) von Isotretinoin muss bei Frauen vor Beginn einer systemischen Therapie eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Hierfür sollen einmal im Monat, sprich ein Monat vor und zu Behandlungsbeginn, Schwangerschaftstests durchgeführt werden (85). Zudem muss bei jeder weiteren Verordnung ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen (2). Zusätzlich wird eine suffiziente, doppelte Verhütung, zumindest ein Monat vor, während und ein Monat nach der Therapie, vorausgesetzt (79) bzw. muss eine

Antikonception noch für weitere drei Monate nach Isotretinoingabe weitergeführt werden (2). Mindestens eine sehr zuverlässige Methode kann alternativ zu den zwei nutzerabhängigen Verhütungsmethoden eingesetzt werden. Ob dies bei sexueller Inaktivität erforderlich ist, bleibt eine individuelle Entscheidung. Die genauen Anforderungen an die Therapie werden im Schwangerschaftsverhütungsprogramm verdeutlicht, u.a. auch die Maßnahmen und Risiken unter der Therapie. Diesem muss schriftlich zugestimmt werden (ggf. durch einen Elternteil oder gesetzlichen Vertreter), die darin enthaltenen Vorgaben sind einzuhalten (85).

Im Rahmen der Therapie sollen laborchemische Kontrollen der Leberfunktion (Gamma-Glutamyltransferase, Alanin- und Aspartat-Aminotransferase) und Serumlipide (2,79), Blutbild und Nierenfunktionsparameter (2) und ggf. der Kreatininkinase (besonders bei körperlicher Aktivität) erfolgen (79). Bei sonst gesunden Personen ist dies zu Beginn der Therapie und bei Erreichen der gewünschten Tagesdosierung indiziert, oder alternativ nach zwei Monaten (79) bzw. im Intervall von drei bis sechs Monaten (2). Bei auffälligen Werten sind ggf. medikamentöse bzw. nicht-medikamentöse Maßnahmen zu treffen oder eine Therapieadaption oder -abbruch notwendig (79). Mit niedrigeren Dosierungen sollte mitunter bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz begonnen werden (85).

Unter Isotretinoin reagiert die Haut etwas sensibler auf UV-Licht. Die Behandlung ist jedoch unter Beachtung konsequenter UV-Schutzmaßnahmen auch in den Sommermonaten möglich (2,86). Zu vermeiden ist die gemeinsame Einnahme von Tetrazyklinen und systemischem Isotretinoin, da dies einen Anstieg des Hirndrucks begünstigen und so zu Kopfschmerzen führen kann (2,41).

3.4.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Isotretinoin ist eine teratogen wirkende Substanz und kann initial zu einer Verschlechterung der Akne („flare-up“) führen (41,79). Die auftretende Symptomatik ähnelt oft jener einer Vitamin-A-Intoxikation (31,79). Temporär und dosisabhängig kommt es fast immer zu trockenen Lippen und Cheilitis, aber auch Haut, Mund- und Nasenschleimhaut und Augen neigen zur Austrocknung (79). Eine Blepharokonjunktivitis tritt eher bei höheren Dosierungen auf (87). Eine Irritation der Augen, Photophobie, Kontaktlinsenunverträglichkeit sind möglich (86) und andere Auswirkungen auf die Augen werden beschrieben (86,87). Weiters treten bei über

zehn Prozent der Behandelten Arthralgien und Myalgien auf (41,79). Hiervon sind besonders sportlich aktive Personen betroffen. Folglich kann dies in einer Erhöhung der Kreatininkinase-Werte resultieren (2,41). Diese gelten eher als benigne Veränderungen, sollten jedoch gerade bei Muskelschmerzen kontrolliert werden, da in der Literatur Rhabdomyolysen (selten) beschrieben wurden (2,86). Dermatitisen, Epistaxis und ein telogenes Effluvium können ebenso auftreten (2,41).

Unter Isotretinoin können laborchemisch die Triglyceride, welche ein Risikofaktor für Atherosklerose sind, erhöht sein. Abhängig vom Ausmaß der Auslenkung sollte eine Lebensstilmodifikation, Dosisanpassung, Therapiestopp, nicht-medikamentöse (ggf. Omega-3-Fettsäuren) oder medikamentöse (wenn über 500 mg/dl) Senkung der Blutfette erfolgen. Auch die Leberfunktionsparameter können erhöht sein, weshalb jedenfalls zeitnahe Kontrollen der Laborparameter erfolgen sollten (41,79). Sehr selten bildet sich eine Pankreatitis durch das Medikament bzw. eine Hypertriglyceridämie aus (79).

Für Isotretinoin sind zahlreiche UAWs bekannt, u.a. können Veränderungen des Blutbilds, wie eine Anämie, Auslenkung der Thrombozyten und Leukozyten (85,86) (Neutropenie) und auch eine gesteigerte Blutsenkung, auftreten (85). Laut Fachinformation zu Ciscutan® sind eine Erhöhung der Blutzuckerwerte, Hämaturie und Proteinurie möglich (85).

In der Literatur wird beschrieben, dass im Rahmen einer Isotretinointherapie psychische Störungen auftreten können (41,79). Akne und das vulnerable Alter der Patient*innen sind Faktoren, die affektive Störungen mit depressiven Episoden, Suizidgedanken oder Angststörungen begünstigen können (79). Ob all dies tatsächlich mit Isotretinoin in Zusammenhang gebracht werden kann, wird kontrovers diskutiert, so wie auch, ob Isotretinoin das Risiko für chronisch entzündliche Darmerkrankungen erhöht (41,79).

3.4.1.5 Kontraindikationen

Kontraindiziert ist Isotretinoin bei Allergien gegen den Wirkstoff oder seine Bestandteile, bei Vorliegen einer Lebererkrankung, sehr hohen Serumlipiden, Schwangerschaft und Stillzeit, Hypervitaminose A (keine Vitamin A-Präparate einnehmen) und gleichzeitiger Tetrazyklin Einnahme (81). Präparate könnten Soja oder Erdnüsse enthalten (81) und sollten entsprechenden Allergien nicht eingesetzt werden (85). Hinzuzufügen ist, dass eine Kombination von Tetrazyklin und

Isotretinoin vor allem aufgrund der Gefahr einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension nicht verabreicht werden soll (2,81,86). Zudem gilt das Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Frauen als Voraussetzung für eine Behandlung. Bei Kindern unter zwölf Jahren sollte keine Isotretinointherapie erfolgen (85). Blutspenden sind während (2) und kurz nach der Therapie untersagt (85,86). Allen Ärzt*innen wird empfohlen, sich mit den therapieassoziierten Risiken auseinanderzusetzen (85).

3.4.1.6 Wirksamkeit

Das systemische Retinoid wird als die wirksamste Therapiemodalität der Akne beschrieben und kann für die Patient*innen eine hohe Lebensqualität bedeuten (61,79,88). Zahlreiche Studien determinieren Isotretinoin als wirksame und sichere Therapie (61). Angenommen wird, dass Isotretinoin zur Apoptose der Sebozyten und auch der Stammzellen der Talgdrüsen führt. Dieser Effekt soll besonders durch höhere Dosierungen erreicht werden. Eine Hemmung der Talgdrüsen durch niedrig dosiertes Isotretinoin könnte womöglich durch längere Anwendungen ähnlich ausfallen (83). In älteren Studien wurden meist für sechs Monate bestimmte Dosierungen untersucht. Mittlerweile wird die Medikation in Studien über einen längeren Zeitraum (bis zu zwölf Monate) und lediglich mit einer Dosierung von 0,1–0,2 mg/kg verabreicht. Eine individuelle Therapieanpassung ist jedenfalls einer fixen Dosierung vorzuziehen, wobei die individuelle Abheilung der Akne unterschiedlich lange dauern kann (83). Besser verträgliche niedrige Fixdosierungen konnten ähnlich gute Ergebnisse wie höhere Dosierungen erzielen (82,89). Das Erreichen einer festgelegten kumulativen Zieldosis von 120–150 mg/kg in einem Zeitraum von vier bis zu sechs Monaten, wie es ursprüngliche empfohlen wurde, gilt als obsolet (79,82).

Das Risiko für die erneute Ausbildung einer Akne könnte durch eine höhere Kumulativdosis (über 220 mg/kg) reduziert werden (79,88).

Die Compliance profitiert von der Senkung der UAWs (82,89). Verschiedene Faktoren, die ein adäquates Therapieansprechen verhindern oder ein erneutes Ausbilden einer Akne begünstigen könnten, werden beschrieben. Dazu zählen ein zu frühes Stoppen der Therapie, Erkrankungsschwere, Rauchen, ausgeprägte Seborrhoe nach der Therapie, jünger als 14 Jahre, über 25-jährige Frauen, PCOS und Makrokomedonen (83) (entsprechen über 1 mm großen Komedonen (31)). Mit

systemischem Isotretinoin vergleichbare Effekte wurden bei einer Kombination von ADP, BPO und oralem Doxycyclin beschrieben (82).

3.4.2 Systemische Antibiotika

3.4.2.1 Allgemeines

Die zunehmende Problematik resistenter Bakterien durch Antibiotika erfordert eine restriktive Indikationsstellung, um ihren Nutzen für bestimmte Akneformen bzw. -ausprägungen und andere Infektionskrankheiten aufrechtzuerhalten. Ihr Einsatz bei Acne vulgaris wird mitunter als kritisch angesehen, da es sich um eine nicht-infektiöse Erkrankung handelt und *C. acnes* nicht der alleinige Auslöser der Erkrankung ist (64). Hingegen sind Infektionskrankheiten durch resistente Erreger, wie der Erythromycin-, Methicillin-, oder Clindamycin-resistenter *S. aureus*, ein gegenwärtiges medizinisches Problem (52). Bei einer Akne werden bei systemischer Antibiose meist Wirkstoffe aus der Gruppe der Tetracycline verwendet. Zu den Alternativen zählen Makrolide und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) (52,90,91) Man macht sich hier die antiinflammatorische nicht die antibiotische Wirkung zunutze (34,90,91). Es folgt ein kurzer Überblick über die bei Akne häufiger verwendeten oralen Antibiotika.

3.4.2.2 Wirkmechanismus

Die in der Aknebehandlung zur Anwendung kommenden Antibiotika sind lipophile Substanzen (52), die mitunter in von *C. acnes* kolonisierten Follikeln ihre Wirkung entfalten können (36). Tetrazykline und Makrolide wirken antientzündlich und antibakteriell, indem sie die Proteinsynthese der Bakterien, die wiederum durch die Bindung des Wirkstoffs an eine bestimmte ribosomale Untereinheit beeinflusst wird, hemmen. Damit werden auch *C. acnes*-vermittelte Entzündungsprozesse gebremst. Insbesondere Tetrazykline hemmen weitere inflammatorische Mechanismen, wie die Chemotaxis neutrophiler Granulozyten, Produktion proinflammatorischer Zytokine (90,91) sowie Matrixmetalloproteinasen (34,91). Zudem können sie den Kollagenabbau und freie Sauerstoffradikale eindämmen (34). Die Kombination von Trimethoprim und Sulfamethoxazol wirkt hingegen über die Hemmung des bakteriellen Folsäuremetabolismus (90,91).

3.4.2.3 Klinische Anwendung

Orale Antibiotika sind bei moderaten bis schweren entzündlichen Akneformen in Kombination mit Lokaltherapien indiziert. Hierfür eignen sich topische Retinoide oder BPO jeweils allein oder zusammen, um potenzielle Resistenzbildungen vorzubeugen (34,90,91). Weiters kann an eine orale Antibiose bei Nichtansprechen einer initial durchgeführten Lokaltherapie bei entzündlichen Akneformen oder bei großflächiger Anwendung des Wirkstoffs (z.B. Stammbeteiligung) gedacht werden (34,64).

In Österreich sind zur Anwendung bei Akne sind 50 mg Präparate von Doxycyclin (Doxyderm[®], Vibramycin[®]) und Minocyclin (Minostad[®]) verfügbar (40,92).

Die orale Tagesdosis für Doxycyclin liegt laut der Fachinformation zu Doxyderm[®] bei 100 mg (für ein bis maximal drei Monate). Alternativ wären 50 mg für drei Monate und länger möglich (93). Als lösliche 50 mg Tablette wird Vibramycin[®] täglich für sechs bis zwölf Wochen eingenommen (94). Von Minocyclin werden über sieben bis 21 Tage zweimal täglich 50 mg Tabletten eingenommen (95). Erst ab einer Tagesdosis von etwa 50 mg wirkt Doxycyclin antimikrobiell. Niedrigere Dosierungen könnten sich durch ihre anti-entzündliche Wirkung positiv auf eine Akne auswirken ohne dabei Antibiotikaresistenzen zu verursachen (34).

Mit Minocyclin werden potenziell schwere UAWs in Verbindung gebracht, weshalb seine Bedeutung abgenommen hat. Doxycyclin bleibt unter den Tetracyclinen die erste Wahl (34). Azithromycin wird nur verwendet, wenn Tetracycline kontraindiziert sind. Durch die Zunahme resistenter *C. acnes* wurde Erythromycin obsolet (34,91). Trimethoprim mit Sulfamethoxazole wird off-label für Akne eingesetzt, kann schwere UAWs hervorrufen und gilt als Reservemedikation für Infektionen mit Methicillin-resistentem *S. aureus* (91).

Die Verwendung oraler Antibiotika bei schwereren Akneformen sollte aufgrund möglicher Resistenzbildungen nicht länger als drei Monate andauern und anschließend eine topische Erhaltungstherapie mit Retinoiden, BPO oder deren Kombination erfolgen (34,90)

Bis sich erste Therapieerfolge zeigen dauert es etwa ein bis zwei Monate (90). Tetracycline sollten zumindest 30 Minuten vor dem Hinlegen und gemeinsam mit einer Mahlzeit und ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Dies sollte zur Vermeidung gastrointestinaler Beschwerden (besonders unter Doxycyclin) und einer medikamenteninduzierten Ösophagitis beachtet werden (41,91). Bei

phototoxischen Wirkstoffen werden UV-Licht schützende Maßnahmen empfohlen und eine UV-Exposition sollte während der Therapie gering gehalten werden (41).

3.4.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Tetrazykline können gastrointestinales Beschwerden und bei entsprechender Prädisposition vaginale Candidosen, aber auch Zahnverfärbungen hervorrufen. Zudem sind sie latent phototoxisch (41,91). Gravierendere, jedoch seltene UAWs sind das „Sweet Syndrom“ und die idiopathische intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri) (41). Zu vermeiden ist die gemeinsame Einnahme von Tetrazyklinen und systemischen Isotretinoin, da dies einen Anstieg des Hirndrucks begünstigen kann (2).

Doxycyclin führt häufiger zu phototoxischen Reaktionen und gastrointestinales Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Andererseits können schwerere UAWs eher unter Minocyclin auftreten, welches die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Dazu zählen zentralnervöse Symptome wie Schwindel, Autoimmunerkrankungen wie ein medikamenteninduzierter Lupus erythematoses oder Hepatitis, Hypersensitivitätssyndrom, Steven-Johnson-Syndrom und Hyperpigmentierungen. Letztere können mitunter dosisabhängig und bei Langzeitanwendung auftreten (41,90). Unter Tetracyclin treten vaginale Candidosen und Zahnverfärbungen häufiger auf. Zudem sind acneiforme Hautveränderungen, Arzneimittelreaktionen mit Juckreiz, Hautausschlag oder fixe Arzneimittelexantheme möglich. Azithromycin wird zwar gut vertragen, steigert jedoch bei gefährdeten Personen das kardiovaskuläre Risiko bedingt durch therapiebezogene Arrhythmien. Sollte es im Rahmen der Therapie zu einer Systembeteiligung mit UAWs kommen, so ist diese zu stoppen (41).

Der Antibiotika Einsatz kann zur Ausbildung von Antibiotikaresistenzen führen, falls diese nicht bereits vorhanden sind, und die Therapie einschränken. Das Risiko erhöht sich bei Langzeitanwendung, wobei sowohl die Haut-, als auch die Darmflora gefährdet sind. Andere problematische Infektionskrankheiten, wie eine Endokarditis oder septische Arthritiden, können zudem durch resistente *C. acnes* bedingt sein (90). Neben resistenten *C. acnes* können u.a. resistente *S. aureus*, *S. epidermidis* oder *Streptokokkus pyogenes* entstehen (52,64).

3.4.2.5 Kontraindikationen

Tetrazykline sind während einer Schwangerschaft und bei Kindern unter acht Jahren kontraindiziert, da sie sich mitunter auf deren Knochenwachstum auswirken (41). Die Verwendung des zuvor genannten Vibramycin® ist laut der zugehörigen Fachinformation erst ab dem zwölften Lebensjahr möglich (94). Bei Kindern unter acht Jahren können prinzipiell Makrolide oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol eingesetzt werden (90). Während der Schwangerschaft und Stillzeit könnte Azithromycin eine Therapieoption darstellen (91).

3.4.2.6 Wirksamkeit

Bessere Ergebnisse können bei moderaten bis schweren entzündlichen Akneformen durch die Kombination oraler Antibiotika mit topischen Wirkstoffen erreicht werden. Dabei wird auch das Risiko für Resistenzbildungen reduziert (90). Bei der individuellen Therapieentscheidung sollen die Risikoprofile der Wirkstoffe berücksichtigt werden, da diese unterschiedlich sind und bislang keine Vorzüge hinsichtlich Wirkung für eines der verwendeten oralen Antibiotika beschrieben wurden (31,90,91). Sie können insbesondere entzündliche Effloreszenzen mindern, jedoch wird für die Tetrazykline, die sowohl antientzündlich als auch antibakteriell wirken, ein größeres Potenzial angenommen (90,91). Zur Verminderung möglicher Resistenzbildungen und UAWs könnte der Einsatz oraler Antibiotika über kürzere Zeiträume, in Kombination mit topischen Wirkstoffen ausreichend sein (52). Weiters können neuere Wirkstoffe und Formulierungen, wie das Sarecyclin (91) und „subantimicrobial modified-release“ Doxycyclin, beschrieben werden (34,90). Die Verwendung bei milder bis moderater Akne ist prinzipiell nicht sinnvoll, hier werden topische Präparate bevorzugt (61,68).

3.4.3 Hormonelle Regulation, Antikonzeptiva

3.4.3.1 Allgemeines

Orale Antikonzeptiva, die Östradiol und idealerweise ein Antiandrogen enthalten, eignen sich prinzipiell zur Behandlung der Akne bei Frauen ab der Menarche bis zur Menopause (7) ohne aktuellen Kinderwunsch (96). Die Entscheidung für eine primäre hormonelle Behandlung der Akne ist individuell zu treffen, oft wird sie adjuvant mit anderen Therapiemodalitäten eingesetzt (96,97). Ihre konventionelle Aufgabe erfüllen sie als Verhütungsmethode, z.B. auch im Rahmen einer

systemischen Isotretinointherapie (96). Zur Anwendung bei Akne kommen Kombinationen aus Östrogenen und Gestagenen (96,97).

3.4.3.2 Wirkmechanismen

Östrogene wirken gegen die Lipogenese und Proliferation der Talgdrüsen (96,97). Androgene hingegen steigern die Talgdrüsenaktivität. Durch die Östrogene kommt es zu einer verminderten Ausschüttung des FSH und LH von der Hypophyse, wodurch die Ovulation und ovarielle Androgensynthese gehemmt wird. Zusätzlich ist das frei zirkulierende Testosteron vermindert, da die Leber vermehrt steroidhormonbindendes Globulin (SHBG) bildet (96-98). Eine eingeschränkte Funktion der 5-Alpha-Reduktase und die Hemmung der Androgenrezeptoren soll mitunter für die antiandrogene Wirkung der Gestagene verantwortlich sein. Zudem wird eine kompetitive Bindung an die Androgenrezeptoren beschrieben (96).

Gestagene in oralen Antikonzeptiva können, im Gegensatz zu den endogenen Gestagenen (41), androgene Effekte haben und damit in manchen Fällen zu einer Verschlechterung der Akne führen (41,82). Cyproteronacetat, ein Gestagen und Antiandrogen, hemmt die Umwandlung von DHEA in Androstendion (97), einer Vorstufe des Testosterons (96). Weiters werden zur Senkung des Risikos für ein Endometriumkarzinom, Östrogene mit Gestagenen kombiniert (97).

3.4.3.3 Klinische Anwendung

In Österreich stehen Kombinationspräparate mit Östrogen (Ethinylestradiol) und antiandrogen wirkendem Gestagen, dem Cyproteronacetat oder Dienogest, zur Verfügung (92). Die aktuell zur Behandlung der Akne eingesetzten Arzneimittel beinhalten meist 0,03 mg oder 0,035 mg Ethinylestradiol (96). Cyproteronacetat ist häufig die Gestagenkomponente oraler Antikonzeptiva (97).

Bei Acne nodulocystica bleibt jedoch systemisches Isotretinoin die erste Wahl (7,21,82,97,99). Auf eine Kombination mit einer suffizienten Verhütung ist bei Frauen zu achten (82,96). Als zweite Wahl stehen systemische Antibiotika und AZA (21,99), oder eine Kombination von ein bis zwei Topika (21,99), auch als Fixkombination (21,82,99), mit systemischen Antibiotika und ggf. antiandrogenen Hormontherapie, sprich oralen Antikonzeptiva, zur Verfügung (7,21,82,97,99). Frauen könnten bei schweren Formen topische Fixkombinationen entweder mit einem oralen Antibiotikum oder oralen Antikonzeptivum kombinieren (82).

Als primäre Voraussetzung für eine orale Antikonception gilt es abzuklären, dass aktuell kein Kinderwunsch und keine Kontraindikationen bestehen. Nutzen und Risiko müssen individuell beurteilt werden. Hinsichtlich ihrer antikonzeptiven Verwendung könnten die Geschlechtsreife und sexuelle Aktivität die Entscheidung beeinflussen (96). Bei Akne werden sie aufgrund ihres verzögerten Wirkeintritts von etwa drei bis vier Monaten mit topischen Therapien kombiniert (96,97). Für eine stark von Androgenen beeinflussten Akne ist klinisch ein plötzlicher Beginn mit großflächig verteilten Effloreszenzen, Knoten- und Zystenbildung typisch (97). Fragliche Androgenisierungszeichen sollten weiter abgeklärt werden, da die zugrundeliegende Ursache auch für die Akne verantwortlich sein könnte (96,97)

3.4.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Eine innerhalb der ersten drei Monate auftretende Blutung ist meist unbedenklich und auf die Hormonumstellung zurückzuführen (96). Unter der Therapie kann es häufiger Metrorrhagien, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und einem Spannungsgefühl in der Brust kommen (41). Stimmungsschwankungen werden ebenfalls beschrieben (96,98).

Die UAWs lassen sich mitunter auf Östrogene und Gestagene zurückführen. Letztere können Androgenisierungszeichen hervorrufen, weshalb bei Betroffenen eher auf Präparate ohne androgene Wirkkomponente zurückgegriffen werden sollte (82). Besonders Norgestrel und Levonorgestrel können entsprechend eine androgenetische Alopezie, Hirsutismus oder Verschlechterung der Akne hervorrufen (96). Eine geringere androgene Wirkung haben neuere Gestagene, wie die dritte Generation mit Norgestimate und Desogestrel (41,97,98).

Die Einnahme oraler Antikonceptiva ist mit bestimmten Risiken verbunden. Neben einer VTE kann u.a. auch eine koronare Herzerkrankung entstehen, wobei für beides eine Risikoreduktion mit der Einführung niedrig-dosierter Präparate (d.h. unter 0,05 mg Ethinylestradiol) erreicht werden konnte (96). Das Risiko für eine VTE kann somit durch geringere Östrogendosierungen reduziert werden, hängt aber auch vom eingesetzten Gestagen ab. Levonorgestrel hat hier das niedrigste VTE-Risiko (41). Sollten erstmalig orale Antikonceptiva zur Anwendung kommen, wird empfohlen Präparate, die z.B. Levonorgestrel enthalten, zu favorisieren (96). Verglichen mit Präparaten, die Gestagene der dritten Generation oder Drospirenon enthalten, verdoppelt (96) sich das VTE-Risiko und ist, verglichen mit Nichtnutzern,

um das sechsfache erhöht (41,96). Alter, hoher Body-Mass-Index, Immobilität, Rauchen und Vaskulitis sind zusätzliche Risikofaktoren für VTEs unter einer oralen Antikonzeption. Während der Schwangerschaft und postpartalen Zeit ist das Risiko deutlich höher für eine VTE. Östrogene spielen hier eine bedeutende Rolle (96). Myokardinfarkte und Insulte stellen eine weitere mögliche Komplikation der Therapie dar. Diese treten jedoch vorwiegend bei Raucherinnen unter der Therapie auf. Zusätzlich sollten auch im Allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren bedacht werden (98). Die Ausbildung einer arteriellen Hypertension ist unter oralen Antikonzeptiva möglich (41,96). Aufgrund fehlender Kenntnisse kann prinzipiell die Ausbildung eines Mammakarzinoms nicht ausgeschlossen werden, jedoch wird dieses Risiko als eher gering eingeschätzt (96,98). Eine Therapie könnte auch andere Tumoren begünstigen (96) oder aber das Risiko senken und einen protektiven Effekt haben (98).

3.4.3.5 Kontraindikationen

Es gibt für die Einnahme oraler Antikonzeptiva zahlreiche Kontraindikationen, die nach Abwägung des vorliegenden Risikos eingestuft werden. Kontraindiziert sind sie laut der World Health Organization u.a. bei Schwangerschaften und zu Beginn der Stillzeit, d.h. nicht in den ersten sechs Wochen postpartal. Im Allgemeinen sind Antikonzeptiva für die ersten sechs Stillmonate bzw. 21 Tage postpartal nur mit Vorsicht anzuwenden (82). Raucherinnen sollten altersabhängig und nach Ausmaß des Zigarettenkonsums keine oralen Antikonzeptiva erhalten. Nicht empfohlen wird der Einsatz bei tiefen Venenthrombosen, diversen Herz- und Lebererkrankungen, Malignomen, längeren Immobilisationen, stattgehabten VTEs oder zerebrovaskulären Ereignissen. Dabei sollte immer auch die Krankengeschichte berücksichtigt werden. Zudem könnten Kopfschmerzen, das Vorliegen einer arteriellen Hypertension (z.B. ≥ 160 mmHg systolisch oder ≥ 100 mmHg diastolisch) oder Diabetes mellitus gegen eine Therapie sprechen (82,96). Ebenfalls als kontraindiziert gelten genetisch bedingte Thrombophilien (96).

3.4.3.6 Wirksamkeit

Es handelt sich prinzipiell um eine wirksame Aknetherapie, die u.a. aufgrund ihrer verzögerten Wirkung parallel zu einer Lokalthherapie bei Akne begonnen wird (82,97). Der Therapieerfolg ist nach sechs Monaten mit jenem systemischer Antibiotika vergleichbar (82,100). Prinzipiell wurden für keines der oralen

Antikonzeptiva eindeutige Vorzüge beschrieben (98). Die Kombination mit 0,02 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest verzeichnete in einer Studie mit 120 erwachsenen Frauen und milder bis moderater Akne eine Verringerung der Akneeffloreszenzen um 92 % nach sechs Monaten bzw. um 94 % nach einem Jahr (101).

3.5 Adjuvante Therapiemöglichkeiten

Unterstützende Maßnahmen können dabei helfen, das Behandlungskonzept für die Patient*innen zu vervollständigen. In einer Podiumsdiskussion zu nicht verschreibungspflichtigen Therapiemodalitäten, dazu zählen auch verschiedene adjuvante Aknetherapien, wurde mitunter festgehalten, dass diese die Verträglichkeit steigern und für Erhaltungstherapien, aber auch sehr milde Akneformen vorteilhaft sein können. Diese Schlussfolgerungen wurden mit besonderer Rücksicht auf erwachsene Frauen mit einer Akne beschrieben (55).

Exfoliative Therapien, photodynamische Therapie (PDT) und Laser werden neben anderen Methoden sowohl für die Akne (31), als auch für Aknenarben eingesetzt (82).

3.5.1 Hautpflege

Die therapiebegleitende Hautpflege ist aus mehreren Gründen wichtig. Häufig wird sie benötigt, um irritative Nebeneffekte der Therapie besser zu tolerieren, was wiederum die Compliance der Patient*innen stärkt und damit einen größeren Therapieerfolg verspricht (55,102). Sie könnte auch präventiv wirken und zur Erhaltung des Hautbildes nach einer Aknetherapie beitragen (55). Eine Hautpflege erfüllt hierfür wichtige Funktionen, nämlich die Haut mit Feuchtigkeit zu versorgen und sorgt dafür, die Hautbarriere bestmöglich aufrechtzuerhalten bzw. wiederherzustellen (103). Normalerweise schützen die eigenen Hautfette vor Dehydrierung (102), welche würde wiederum Hautirritationen begünstigen (55). Zur Hautpflege einer Akne eignen sich besonders nicht-komedogene Produkte, die keine Irritationen verursachen. Das Angebot ist diesbezüglich sehr groß, aber nicht jedes Produkt sollte gemeinsam mit den bei Akne verschriebenen Arzneimitteln verwendet werden, da sich dies negativ auswirken könnte (102). Verwendet werden sowohl nicht-komedogene Reinigungsmittel (sog. Cleanser) und feuchtigkeitsspendende Produkte (sog. Moisturizer) (55).

Prinzipiell können topische Aknetherapeutika die Hautbarriere schädigen, eine Xerosis cutis und Hautirritationen hervorrufen (55,102). Aus diesem Grund wird empfohlen, dass topische Retinoide oder BPO, bevorzugt abends aufgetragen werden. In der Früh wird, zur Aufrechterhaltung der Integrität der Hautbarriere, die Verwendung nicht-komedogener Moisturizer angeraten (103). Im Rahmen einer systemischen Isotretinointherapie ist die Hautpflege besonders wichtig (79).

Zur Hautreinigung gibt es verschiedene Waschprodukte. Vorzugsweise sollten eher saure Reinigungen genutzt werden (1,55,103), die einen nahezu physiologischen pH-Wert (etwa zwischen vier und sechs) aufweisen (55) und weniger auf alkalische Seifen (z.B. mit pH-Wert von 8,0) zurückgegriffen werden (1,55,103). Idealerweise erfolgt die Anwendung zweimal täglich (103). Die exzessive Reinigung kann aber eine verstärkte Talgproduktion verursachen und so zu Komedonenbildung und Verschlechterung einer bestehenden Akne führen (1). Zusätzlich sollte täglich morgens ein Produkt mit UV-Filter aufgetragen werden (102,103) um post-Akne-Hyperpigmentierungen vorzubeugen (103). Zu beachten gilt es, nicht-komedogene Präparate mit mindestens Lichtschutzfaktor 30 zu verwenden. Sowohl topisch applizierte Feuchtigkeitspflege und UV-Schutz könnten eine protektive Funktion gegen Luftschadstoffe haben (103).

3.5.2 Chemische Exfoliation - Peelings

3.5.2.1 Salicylsäure

Salicylsäure ist eine Beta-Hydroxysäure (7,31,61), sie wirkt keratolytisch und wird als topische Therapie (31,41), vor allem bei milden Akneformen (31) wie etwa der Komedonenakne (41), angewendet. Auch eine leichte antientzündliche Wirkung wird der Salicylsäure zugeschrieben. Sie erlaubt auch, dass manche Substanzen leichter durch die Hautbarriere gelangen. In geringeren Konzentrationen wirkt es auch fungi- und bakterio-statisch (31). In der Behandlung von PIHs wird der Salicylsäure zugesprochen, dass es zu einer rascheren Hauterneuerung und Melanin-Verteilung führt (82). Salicylsäure findet ihre Verwendung in rezeptfrei erhältlichen aknevorbeugenden Pflegeprodukten aus der Drogerie und in chemischen Peelings (31). Betreffend UAWs können lokale Hautirritationen (vor allem bei Konzentrationen über zwei Prozent) auftreten. Die Resorption der Salicylsäure ist bei geschädigter Haut gesteigert und im Allgemeinen höher als bei anderen Lokaltherapien. Um die UAWs einzudämmen wird eine Reduktion der

Gebrauchshäufigkeit empfohlen. Gegebenenfalls muss das Trägermedium oder auch die Formulierung geändert werden. Bei Symptomen einer systemischen Toxizität soll die Therapie sofort gestoppt werden (41).

3.5.2.2 Chemische Peelings

Chemische Peelings sind Methoden zur Hauterneuerung (31,104), indem durch die Entfernung der Epidermis eine Re-Epithelialisierung stimuliert wird (31). Entweder eines oder mehrere Topika werden aufgetragen, um durch Keratokoagulation eine Exfoliation zu induzieren. Dies führt zu einer kontrollierten Zerstörung von Teilen oder der gesamten Epidermis. Es findet also durch eine dosierte oberflächliche Verätzung eine Erneuerung der Haut statt und damit nach entsprechenden Wundheilungszeit zur Verbesserung des Hauterscheinungsbildes (104).

Chemische Peelings werden in der Therapie der Acne vulgaris, aktinischen Keratosen, Melasma und auch im Anti-Aging Bereich angewendet (104). Auch zur Behandlung von Aknenarben (1,31,104) und bei Hyperpigmentierung werden chemische Peelings eingesetzt (31), als Goldstandard gilt die Trichloressigsäure (TCA) (41). Zu den relativen Kontraindikationen für chemische Peelings zählen entzündliche Dermatosen (z.B. Rosazea, atopische Dermatitis), Strahlentherapie und rezente Gesichtsverjüngungsoperationen (104). Chemische Peelings können in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden (10).

Oberflächliche Peelings führen zu einer partiellen oder kompletten Nekrose, indem sie eine Verringerung der Adhäsion der Hornzellen, Epidermolyse und vermehrte Kollagenablagerung verursachen. Das Resultat ist eine Verdickung der Epidermis aber Verdünnung des Stratum corneums und auch eine vermehrte Melaninverteilung. Diese Form der Peelings ist bei allen Hauttypen und außerhalb des Gesichts, wie etwa an den oberen Extremitäten, im Bereich des Halses und Dekolletés, anwendbar (104). Wie oben bereits beschrieben, werden oberflächliche Peelings in der Aknebehandlung genutzt (41).

Zu den Substanzen, welche für oberflächliche Peelings verwendet werden, gehören z.B. die Gruppe der AHAs, Gruppe der BHAs, Jessner-Lösung, Milchsäure. Zu den AHAs werden z.B. die Glykolsäure und Fruchtsäuren gezählt. Die Salicylsäure ist einer der bekanntesten Vertreter der BHAs (104). Die Jessner-Lösung ist zusammengesetzt aus Salicylsäure, Resorcin und Milchsäure in Ethanol (2,104). Bei oberflächlichen Peelings finden vor allem die 10–30%ige Salicylsäure, 20–

70%ige Glykolsäure, Jessner-Lösung und auch < 20%ige TCA eine Anwendung. Eine wiederholte Behandlung ist notwendig (104).

Mitteltiefe Peelings führen zu einer Koagulationsnekrose in den jeweiligen Hautschichten durch eine Denaturierung von Proteinen. Es kommt folglich zu einem Ödem und einer Homogenisierung der papillären Dermis. Die Abschuppung dauert ca. fünf Tage. Diese Form der Therapie erfolgt nach einem on-off Schema. Die TCA mit meist 35–50%iger Konzentration ist die am häufigsten verwendete Peeling-Substanz dieser Gruppe. Eine Möglichkeit ist auch die 35%ige TCA mit 70%iger Glykolsäure oder Jessner-Lösung zu kombinieren (104).

Zusammenfassend wurde die Wirksamkeit der oberflächlichen chemischen Peelings bei Akne in einigen Studien nachgewiesen, allerdings waren es meist niedrige Patientenpopulationen und gibt es nur wenige Studien, welche die Peelings direkt mit anderen Aknetherapien vergleichen (41,61).

3.5.3 Glucocorticoide

Glucocorticoide zählen zu den Substanzen, wie z.B. Vitamin B12, die eine Akne verschlechtern können (13). Im Rahmen der Aknebehandlung werden sie wegen ihrer antiinflammatorischen, antiproliferativen, vasokonstriktiven und immunsuppressiven Wirkung kurzzeitig systemisch z.B. bei Acne fulminans (2) oder schwerer zystischer Akne eingesetzt (41,79). Topische Glucocorticoide werden in der Aknebehandlung praktisch nie angeordnet (105).

Intraläsionelle Applikationen wirken gut gegen entzündliche Knoten (31), aber auch zystische Effloreszenzen (1,13), und können das Risiko für Kelloidbildungen verringern (31). Hautatrophien und Schmerzen könnten auftreten (31). Das Glucocorticoid, z.B. Trimcinolonacetonid, wird dabei direkt in die Läsion injiziert (1,31).

3.5.4 Phototherapie und Laser

In der Aknetherapie werden sowohl Rot- (106) und Blaulichttherapie, PDT, diverse Laser und Intensed pulsed light (IPL) eingesetzt (2,106). Die Evidenzlage für die genannten Therapiemodalitäten ist jedoch gering (61,99,107). Als Limitierung werden das Fehlen von klinischen Erfahrungen und standardisierten Behandlungsprotokollen (61,106), aber auch fehlende Informationen zur Vergleichbarkeit mit konventionellen Aknetherapien und Langzeitanwendung

gesehen (1,61). Aufgrund der meist nur temporären Erfolge sind wiederholte Behandlungen notwendig (82), die u.a. mit höheren Kosten verbunden sind (61,82). Auch die PDT wird zur Behandlung von Akne eingesetzt (2,31). Diese Methode ist zwar relativ aufwändig (2) – kann aber mit topischen Therapien bzgl. Wirksamkeit mithalten (106).

3.5.4.1 Rot- und Blaulicht

Blaulicht soll antibakterielle und antientzündliche Eigenschaften haben. *C. acnes* kann Porphyrine bilden, die unter Blaulicht zur Produktion freier Sauerstoffspezies führen, die wiederum in einer Zerstörung von *C. acnes* resultieren (106,108). Unter Rotlicht ist dieser Effekt deutlich geringer ausgeprägt, dringt dafür tiefer in die Haut ein. Auch für Rotlicht werden antientzündliche Eigenschaften beschrieben. Die Prophyrine absorbieren Wellenlängen mit 407 nm bis 420 nm besonders gut (106). Blaulicht liegt mit Wellenlängen zwischen 400 nm und 500 nm noch im sichtbaren Bereich des Lichtspektrums (400–760 nm). Somit wird prinzipiell keine UV-Strahlung (280–400 nm) appliziert (108).

Für entzündliche Akneeffloreszenzen und zur Reduktion der Gesamtläsionen konnten unter Blaulicht deutlich bessere Ergebnisse als unter Placebo erreicht werden (61). Diese Effekte konnten unter Rotlicht nicht gezeigt werden, jedoch könnte eine Kombination von Blau- und Rotlicht einen größeren Effekt bringen (61,106). Die Kombination konnte bei Kurzeitanwendung größere Effekte als 5%ige BPO-Creme erzielen (7,106). Neben den positiven Effekten (Reduktion der Akneeffloreszenzen) der Blaulichttherapie, wurde die Therapie meist gut vertragen. Trockene Haut wurde als häufigste UAW angegeben (106).

3.5.4.2 Photodynamische Therapie

Die PDT ist eine nicht-invasive Therapieform (109), bei der es über die Bildung von Protoporphyrin IX nach Lichtexposition zur Bildung von aggressivem Sauerstoff kommt (110). Als Sensibilatoren werden 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und Methyl-5-amino-4-oxopentaoat (MAOP) verwendet (109,111). Beide sind Vorläufer von Protoporphyrin IX. Sie reichern sich in den Talgdrüsen an und produzieren dann vermehrt Protoporphyrin IX (111). Vermutlich kommt es dabei durch oxidativen Stress zur Schädigung von Talgdrüsen, Reduktion von Bakterien und Vorbeugung von Hyperkeratosen(110). Als Lichtquellen können gewisse Laser, IPL, LEDs, Blau-/Rotlicht und auch Tageslicht genutzt werden (109). Eine Rotlicht-PDT wird

aufgrund der wirksamen Reduktion der Akneläsionen empfohlen (111). Der genaue Wirkmechanismus der PDT im Rahmen der Aknebehandlung ist noch unklar. Es besteht jedoch die Hypothese, dass es durch die PDT zu einer Reduktion der Größe und Aktivität von Talgdrüsen kommt. Es besteht auch die Vermutung, dass das Immunsystem herunterreguliert wird (u.a. durch die verminderte Expression von TLR-2 und TLR-4) und zusätzlich antiinflammatorische Effekte bestehen. Antimikrobielle Effekte werden ebenso diskutiert, auch wenn *C. acnes* nicht reduziert werden konnte (111).

Die PDT kann bei allen Akne-Ausprägungen eingesetzt werden. Inflammatorische Akneformen zeigen ein besseres Ansprechen als Komedonenakne (111). Eine Verwendung ist aber auch für eine nicht-inflammatorische Akne möglich (61,111). In einem Review wurden 69 klinische Studien, zwei retrospektive Studien und vier Fallberichte miteinander verglichen und die PDT als zusätzliche Therapie zur üblichen Aknetherapie bei Non-Response oder etwaigen Unverträglichkeiten empfohlen (111). Im Allgemeinen wird die Behandlung gut vertragen und es kommt zu gering ausgeprägten UAWs, wie etwa Schmerzen während der Bestrahlung, Rötung und Ödembildung (für drei bis fünf Tage nach Behandlung) und Abschuppung (111). Es kann auch zur Krustenbildung kommen (109).

3.5.4.3 Laser

Ein besonderes Merkmal der Laser ist nicht nur die Konfigurierbarkeit des erzeugten Lichts (Wellenlänge, Energie, Pulszeit), das kohärent, gebündelt und monochromatisch ist, sondern auch ihr Aufbau. Zur Verstärkung des Lichtes haben sie ein sog. „Gain-Medium“, das flüssig, fest oder gasförmig sein kann und die Wellenlänge des Lasers bestimmt. Verschiedene Strukturen (z.B. Oxyhämoglobin, Melanin, endogene Pigmente, Wasser) absorbieren unterschiedliche Wellenlängen, weshalb bestimmte Laser für ihre jeweiligen Einsatzzwecke oft besser geeignet sind als andere (2).

Prinzipiell werden ablative und nicht-ablative Laser unterschieden, die wiederum in traditionelle und fraktionierte Laser unterteilt werden können (26,112). Zu den ablativen Lasern zählen der Kohlenstoffdioxid-Laser (CO₂-Laser) und der Erbium:Yttrium-Aluminium-Granat-Laser (Er:YAG-Laser) (2). Diese können auch als fraktionierte Laser eingesetzt werden (26). Fraktioniert bedeutet, dass diese Laser lediglich eine punktuelle im Vergleich zur flächenhaften Abtragung der oberen

Hautschicht zeigen. Durch die rasterförmige Anwendung mit mikroskopischen Laserpunkten sind fraktionierte Laser die gewebeschonenderen ablativen Laser (2). Ganz allgemein kann erwähnt werden, dass bei ablativen Verfahren die oberflächlichen Hautschichten in unterschiedlicher Ausprägung zerstört werden (2). Als ablativer Laser kann der fraktionierte CO₂-Laser die oberen Hautschichten, Epidermis und teilweise die Dermis perforieren (2,106). Das umliegende Gewebe wird dabei koaguliert und auch die Talgdrüsen erliegen der induzierten Photothermolyse (106). Bei der Photothermolyse wird die Energie des Laserstrahls in Wärme umgewandelt, wodurch das umliegende Gewebe geschädigt wird (106). Ablative Lasersysteme werden vor allem zur Behandlung von Aknenarben eingesetzt (106).

3.5.5 Lebensstilmodifikation

Es wird angenommen, dass sich verschiedene Faktoren auf das Erkrankungsalter, die Dauer und Schwere einer Akne auswirken können. Neben der Genetik könnten z.B. Ernährung, Stress und aggressive Hautpflege eine Rolle spielen (55,103).

Akne wird mit bestimmten Ernährungsweisen (u.a. die westliche Ernährung) assoziiert. Dafür soll der nahrungsmittel-bedingte Insulin und IGF-1 Anstieg, welcher wiederum verschiedene Prozesse (u.a. Androgenynthese, FoxO1- und mTOR-Signalwege) der Akneentstehung beeinflusst, verantwortlich sein. Dies fördert die Sebumproduktion, Komedogenese, sowie Inflammation (14,113). Aus diesem Grund wird die Vermeidung einer Ernährung mit hohem glykämischen Index und hoher glykämischer Last empfohlen. Dies gilt bedingt auch für Milch und Proteinergänzungsmitteln auf Milchbasis, aber auch für die gesättigten Fette, Transfette und Zucker. Die steinzeitliche Ernährungsweise, auch als Paleo-Diät bezeichnet, ähnelt diesen Vorgaben und beinhaltet weniger akneigene Lebensmittel, dafür mehr Gemüse, Fisch und dadurch u.a. vermehrt auch antientzündliche Omega-3-Fettsäuren (14). Letztere senken zudem IGF-1 (84). Der glykämische Index zeigt das Potenzial eines Lebensmittels, wie stark es den Blutzuckerspiegel in zwei Stunden erhöhen kann und nimmt als Referenzwert jenen von Glucose. Die glykämische Last spiegelt hierbei die mit der Nahrung zugeführte Menge an Kohlenhydraten, die anhand des Blutzuckerspiegels gemessen wird, wider (84). Die Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren und Gamma-Linolensäuren (14,84), aber auch die Aufnahme pflanzlicher Substanzen wie

Epigallocatechin-3-Gallat und Resveratrol, könnten sich positiv auf Akne auswirken (14). Eine Senkung von IGF-1 und Entzündungsmarkern wird im Rahmen einer ketogenen Diät erreicht (84).

Die Art der Nahrungszufuhr kann sich aber auch auf die Wirksamkeit der Aknetherapie auswirken. Beispielsweise wird nach Genuss fetthaltiger Speisen die Bioverfügbarkeit von Isotretinoin erhöht, wohingegen die Absorption von Antibiotika erhöht wird, wenn diese auf nüchternen Magen eingenommen werden (84).

Generell wird eine kalorienbewusste Ernährung angeraten (14). Wie stark die Akne durch Lebensmittel beeinflusst wird, unterliegt vermutlich auch einer genetischen Prädisposition. Personen mit Insulinresistenz, Hyperinsulinämie oder Hyperandrogenämie sind prädestiniert Akne zu entwickeln (14). Ernährungsempfehlungen werden vielmehr als Hilfestellung für interessierte Patient*innen gesehen (84,113), da sie aufgrund der fehlenden Evidenz nicht belegt werden können (55,84,113).

Für Akne wurden weitere begünstigende Umwelteinflüsse deklariert, jedoch die Zusammenhänge oft noch nicht verstanden. Dazu zählen Rauchen, berufliche Faktoren (aggressive Hautpflege, komedogene Kosmetika und Haarpflege Produkte), mechanische Faktoren (z.B. durch Reibung), Industrie- und Luftschadstoffe, klimatische Bedingungen (u.a. Hitze, Feuchtigkeit und UV-Strahlung), psychosoziale Faktoren und Medikamente, wie orale Antikonzeptiva (v.a. erste und zweite Generation), anabole Steroide, Glucocorticoide, Vitamin B12, etc. (103).

3.5.6 Manuelle Behandlungsmethoden

Ergänzend zur medizinischen Aknetherapie ist die kosmetische Komedonenentfernung im Rahmen einer „Aknetoilette“ (24) eine wirksame Methode um Makrokomedonen (> 1 mm groß) zu entfernen (31). Dabei wird bei geschlossenen Komedonen die Epidermis etwas angeritzt und anschließend unter sanfter Druckausübung mit einem Komedonenextraktor („Komedonenlöffel“), am oberen Pol des Komedos, dieser aus dem Follikel ausgedrückt (31). Diese Vorgehensweise führt bei korrekter Durchführung zu keiner Narbenbildung (31) und wirkt meist nur gering traumatisch auf die Haut (1).

3.6 Therapieaussichten

3.6.1 Trifaroten

Trifaroten ist ein Retinoid der vierten Generation (35,37) zur topischen Anwendung als 0,005%ige Creme (33). Die Substanz bindet selektiv an RAR-gamma (35,37,114). Trifaroten wirkt vor allem komedolytisch und antientzündlich (35) und wurde für die Anwendung im Gesichts- und Stammbereich entwickelt (37). Es imponiert in den Keratinozyten stabiler (114), soll dadurch im Vergleich zu früheren Generationen der Retinoide besser wirksam sein und weniger Hautirritationen verursachen (35,37). Es wird auch diskutiert, dass Trifaroten eine depigmentierende Wirkung hat und somit auch als Therapie für PIHs und Narben interessant ist (35). In zwei doppelt-verblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien konnte gezeigt werden, dass es nach zwölf wöchiger Anwendung zu einer signifikanten Reduktion von (entzündlichen) Akneläsionen gekommen ist (37,114). An UAWs sind vor allem Rötung, Hautrockenheit (33,114), Abschuppung, Brennen (114), Juckreiz (37) und Hautirritationen (33) zu nennen. Die meisten UAWs treten innerhalb der ersten drei Monate auf und sind eher mild bis moderat (37). Schwere UAWs sind z.B. Schmerzen (37), Photosensitivität und sehr selten auch eine allergische Kontaktdermatitis (33).

3.6.2 Clascoteron

Clascoteron wird aufgrund seiner antiandrogenen und antiinflammatorischen Wirkung (114) zur topischen Aknebehandlung als 1%ige Creme zweimal täglich propagiert (33). Clascoteron ist in den U.S.A. als 1%ige Creme zugelassen (114). In zwei Multicenter Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien konnte bei raschem Wirkeintritt, nach ca. zwei Wochen (114) und nach zwölf Wochen Therapie, die (entzündlichen) Akneläsionen bei guter Verträglichkeit signifikant reduziert werden (114,115).

3.6.3 Spironolacton

Spironolacton ist ein nicht selektiver Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist, welcher sowohl für Progesteron- als auch Androgenrezeptoren eine gewisse Affinität zeigt (116). Es wirkt antiandrogen (31,114) und reduziert die Talgproduktion (114,116). Spironolacton gilt als off-label Aknetherapie (114) und könnte besonders für Frauen eine nützliche Therapie darstellen. Aufgrund ihrer antiandrogenen Wirkung eignen

sich hormonelle Therapien meist nicht für Männer (110). Bei hormonell bedingter Akne kann eine Kombination mit oralen Antikonzeptiva erfolgen (31) und zeigte auch eine Reduktion von Akneläsionen (117), entzündliche Formen profitieren vermutlich mehr von der Therapie (31). Der Nutzen und auch die potenziellen Schäden von Spironolacton im Rahmen der Aknetherapie bei Patientinnen sind noch ungenügend belegt (116,118). Spironolacton, als potenziell teratogener Wirkstoff, könnte ggf. in Kombination mit oralen Antikonzeptiva und in niedriger Dosierung eine sichere und Therapieoption sein. Zudem wäre es eine Alternative zu oralen Antibiotika, mit ähnlicher Wirksamkeit (119).

3.6.4 Sarecyclin

Sarecyclin ist ein Schmalspektrum-Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline. Es wirkt antibakteriell und antientzündlich und wird peroral verabreicht (114,120). Aufgrund der steigenden Antibiotikaresistenzen (120) ist das engere Wirkspektrum im Vergleich zu anderen Tetrazyklinen sehr interessant (114). Durch das enge Wirkspektrum kommt es zu weniger negativen Einflüssen auf die Standortflora des z.B. Darmes. Neben den für Tetrazykline typischen UAWs (z.B. Candidose der Vulva/Vagina, Sonnenbrand) werden z.B. auch Übelkeit, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Erbrechen beschrieben (114). Da es die Blut-Hirn-Schranke geringer passiert, kommt es zu weniger vestibulären Nebenwirkungen (114,120).

3.7 Behandlung von Narben- und Hyperpigmentierungen

Eine effektive Aknetherapie ist essenziell, um Folgeschäden wie Narbenbildung und PIHs zu verhindern. Sollte dies nicht gelingen, gibt es verschiedene Behandlungsoptionen (82). Um Narbenbildungen zu vermeiden, sollte möglichst früh mit einer suffizienten Aknetherapie begonnen werden. Nach schwerem Krankheitsverlauf können jedoch dauerhafte Vernarbungen zurückbleiben. Prädisponiert sind Personen mit positiver Familienanamnese, frühem Erkrankungsalter, stammbetonter Akne, wiederholter Rezidivakne, spezieller Ethnie und Manipulation an den Effloreszenzen (82).

Atrophe Narben stellen die häufigste Form der Narbenbildung dar (26). Die Ausbildung atropher Narben konnte u.a. durch Kombinationen mit ADP und BPO reduziert werden. Therapiemethoden bei atrophen Aknenarben beinhalten u.a. die Hauterneuerung („Resurfacing“), und chirurgische Vorgehensweisen wie z.B. die

Subzision. Vorteilhaft ist häufig die Kombination dieser Methoden (82). Als Therapien kommen bei atrophen Narben ablative und nicht-ablative Laser, Mikroneedling, Radiofrequenztherapie, Dermabrasion und chemische Peelings zur Anwendung. Chirurgische Methoden (z.B. Stanzexzision und Subzision) und Filler sind oft besser geeignet für einzelnstehende Narben (26).

Als Residuum der Akne können neben den Narben auch Erytheme imponieren. Diese werden bevorzugt mit dem gepulsten Farbstofflaser (Pulsed dye laser, PDL) behandelt. Dieser erreicht Strukturen mit Oxyhämoglobin und kann so die in der Dermis liegenden vaskulären Strukturen mittels selektiver Photothermolyse zerstören und induziert eine Ummodellierung des Kollagens (26).

Traditionelle ablative Laser (10 600 nm CO₂-Laser, 2 940 nm Er:YAG-Laser) werden als Goldstandard der Narbentherapie beschrieben, da sie mit einer deutlichen Verbesserung des Hautbildes einhergehen können. Die Nebeneffekte sind verglichen mit nicht-ablativen Lasern groß, da die Patient*innen mit größeren Schmerzen während der Behandlung zu rechnen haben. Aber auch das Risiko für eine längere Heilungsdauer durch Infektionen, Narbenbildung und Depigmentierungen ist erhöht (26).

Hypertrophe Narben und Keloide treten bevorzugt bei dunkleren Hauttypen auf. Als Therapie könnten intraläsionelle Cortison- oder 5-Fluoruracilinjektionen, Kryotherapie, gepulste Farbstofflaser oder fraktionierte Laser und Silikonfolien zur Anwendung kommen. Auch eine chirurgische Sanierung ist möglich (82).

PIHs stellen eine weitere störende Komplikation der Akne, die bevorzugt bei Personen mit dunklem Hauttyp auftreten, dar. Ein Aufkratzen der Läsionen kann PIHs ebenfalls begünstigen. Diese imponieren als diffuse oder lokalisierte hellbraune bis graue bzw. schwarze Maculae. In hellerer Haut können genauso rote und dunkle Flecken entstehen. Die Verfärbungen resultieren aus vermehrten Melanineinlagerungen in Keratinozyten, ausgelöst durch Entzündungsprozesse der Akne (82). Als potenzielle Therapie eignen sich chemische Peelings (31), diverse Lichttherapien und Laser. Bleichende Topika, z.B. AzA, Retinoide, Niacinamide, Flavonoide, Antioxidantien, AHAs, Salicyl- und Linolensäure, können Pigmentierungen verbessern. Für diverse Therapien fehlt jedoch die nötige Evidenz und im Gegensatz zur gewünschten Wirkung könnten sie Hyperpigmentierungen verursachen. Zur Prävention eignet sich der frühe Beginn einer wirksamen

Aknetherapie (v.a. topische Retinoide), UV-Schutz und die Vermeidung des Manipulierens der Läsionen (82).

3.8 Stadiengerechte Therapie

Ein früher Therapiebeginn beim Auftreten einer Akne kann sich auf mehreren Ebenen positiv auf Patient*innen auswirken. Ein rascher Start kann das Hautbild verbessern, Narbenbildung und negative psychische Effekte reduzieren (33).

Zur Auswahl stehen topische, systemische und kombinierte Therapiemodalitäten, wobei abhängig von der individuellen Ausprägung der Erkrankung, der Erwartungshaltung und den Bedürfnissen der Betroffenen ein entsprechender Therapieplan erarbeitet werden sollte (13). Nutzen und Risiken müssen richtig eingeschätzt werden (7).

Verschiedene Faktoren steuern die Therapieentscheidung und können Indikationen für systemisches Isotretinoin oder orale Antibiotika darstellen. Dazu zählt z.B. ob die Betroffenen bereits früh Vernarbungen zeigen, die Erkrankung rasch voranschreitet oder eine Beteiligung des Stammes vorliegt. Eine familiäre Vorgeschichte, bereits durchgeführte Therapien und auch psychosomatische Hintergründe sollten berücksichtigt werden (64).

Ob es sich um eine Acne comedonica, Acne papulopustulosa oder Acne nodulocystica handelt, wird anhand der vorliegenden nicht-entzündlichen und entzündlichen Effloreszenzen entschieden (2). Anhand des klinischen Erscheinungsbildes wird die Akne nach der europäischen S3-Leitlinie in vier Schweregrade unterteilt (21). Zur Beurteilung des Schweregrads können weitere Klassifikationssysteme dienlich sein (siehe Kapitel 1.6), z.B. berücksichtigt Pochi et al. zusätzlich zu den typischen Akneeffloreszenzen auch das Auftreten von Narben, welche wiederum ein Zeichen für schwere Formen sind (2). Für die Entscheidung einer Therapie kann es helfen, die Angriffspunkte (Kapitel 3.1.1) zu kennen.

Für die Acne comedonica eignen sich besonders topische Retinoide (ADP wird bevorzugt verwendet (2)), da diese v.a. komedolytisch wirken (2,7,35). Aufgrund seines Sicherheitsprofils wird BPO auch für milde und moderate Formen eingesetzt, jedoch mehr bei Vorliegen von Papeln und Pusteln (61). Die AzA stellt ebenso eine Alternative dar und wird bei der Komedonenakne und Acne papulopustulosa eingesetzt, wobei die Wirksamkeit mit jener anderer Topika vergleichbar ist (58).

Sie ist zudem eine gute Alternative für schwangere Frauen (56). Salicylsäure könnte als schwächere Alternative zu Retinoiden gesehen werden (7) und wirkt keratolytisch (31).

Für eine milde Acne papulopustulosa eignen sich auch topische Retinoide (7,33) oder BPO als Monotherapie (10,33,61). Letzteres wirkt vorwiegend antimikrobiell, in geringerem Ausmaß antiinflammatorisch und komedolytisch (7,13,41). Es reduziert sowohl inflammatorische und nicht-inflammatorische Akneeffloreszenzen (54,57). Eine mit BPO vergleichbare Reduktion der IL kann durch AzA, die jedoch weniger auf NIL abzielt, erreicht werden (61). Bei milder bis moderater Akne ist 15%iges AzA Gel ähnlich wirksam wie 0,1%iges ADP (7). oder Kombinationen mit Clindamycin und BPO (7,62). Topische Antibiotika werden für eine milde bis moderate Akne in Kombination mit BPO oder topischen Retinoiden eingesetzt und wirken besonders gegen entzündliche Effloreszenzen (31,34,41). Generell sollte für die schwereren Formen an eine Kombinationstherapie gedacht werden (10). Eine bedeutende Alternative zu topischen Antibiotika stellt hier die Kombination von ADP mit BPO dar (52,61,70). Diese wird sogar als Mittel der ersten Wahl jeder Aknetherapie beschrieben (64). Bzw. kommt eine antimikrobielle Therapie in Kombination mit einem topischem Retinoid bei den meisten Formen zur Anwendung, wobei eine milde Komedonenakne und Acne nodulocystica Ausnahmen darstellen (7). Schwerere Ausprägungen sollten zusätzlich zur Kombinationstherapie temporär mit oralen Antibiotika deeskaliert werden (38).

Alternativ können für moderate bis schwere entzündliche Formen orale Antibiotika mit topischen Retinoiden und BPO, bzw. mit nur einem der Topika, kombiniert werden (34,90,91). Bei entzündlichen Formen wird eine orale Antibiose auch bei Nichtansprechen einer initial durchgeführten Lokalthherapie oder großflächiger Anwendung, z.B. bei Stammbeteiligung, verwendet (34,64).

Für die schwere papulopustulöse und moderate noduläre Akneformen sind orale Antibiotika in Kombination mit Lokalthapien indiziert (34,90,91). Frauen können für schwere Formen alternativ Antizeptiva gemeinsam mit topischen Kombinationstherapien verwenden (21,82,99). Bei schweren papulopustulösen und nodulären Akneformen wird auch systemisches Isotretinoin eingesetzt (33,61). Als Indikation wird hierfür primär ein ausbleibendes Therapieansprechen gesehen (33,61,79,81), aber auch moderate therapieresistente Akneformen könnten von

Isotretinoin profitieren (33). Zusätzlich gelten eine starke psychische Belastung (33) und Narbenbildung als mögliche Indikation (33,61,79,81).

Die Acne nodulocystica wird bevorzugt mit systemischem Isotretinoin behandelt (7,21,61,79,81,82,97,99). Während einer Isotretinointherapie wird prinzipiell auf zusätzliche Aknetherapien verzichtet, um die Nebenwirkungen möglichst gering zu halten (35). Man sollte gerade auf Topika die Hautirritationen begünstigen verzichten (79) und eine Kombination mit Tetrazyklinen vermeiden (2,41). Initial ist eine Kombination mit oralen Glucocorticoiden möglich (41,79). Aufgrund seiner potenziell teratogenen Wirkung erfordert Isotretinoin bei gebärfähigen Frauen eine suffiziente Antikonzeption (2,79,82,96). Als Therapie der zweiten Wahl stehen Antibiotika und AzA zur Verfügung. Alternativ stehen eine Kombination von ein bis zwei Topika (21,99), auch als Fixkombination (21,82,99) mit systemischen Antibiotika und ggf. antiandrogenen Hormontherapie, sprich oralen Antikonzeptiva, zur Verfügung (7,21,82,97,99).

Als Erhaltungstherapie eignen sich topische Retinoide (7), oder die Kombination von ADP und BPO (41). Keiner der beiden Wirkstoffe begünstigt Antibiotikaresistenzen (42). Topische Retinoide könnten z.B. anschließend an eine Therapie mit systemischem Isotretinoin, ggf. in Kombination mit BPO und bei Bedarf mit einem oralen Antibiotikum, eingesetzt werden. Für Frauen eignet sich alternativ AzA (82).

3.8.1 Limitationen der Therapie

Akne ist eine chronische Erkrankung, welche die Erstellung einen längerfristigen Behandlungsplans benötigt, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erwirken. Eine realistische Erwartungshaltung und Geduld sind von großer Bedeutung um Therapieadhärenz zu erreichen. Eine ungenügende Compliance beeinflusst das Behandlungsergebnis, führt zu Unzufriedenheit bei Patient*innen und kann auch zu erhöhten Kosten führen (121,122). Die Lebensqualität von Aknepatient*innen korreliert mit der Therapieadhärenz (123).

Oft spielen primär das fehlende Wissen rund um die Erkrankung und Anwendung eine große Rolle (124). Anzumerken ist, dass die Adhärenz mit der Behandlungszufriedenheit korreliert (44,121), die wiederum mit dem

Behandlungsschema zusammenhängt (121). Lebensstilfaktoren und psychiatrische Komorbiditäten sind ebenso Hürden in der Adhärenzerlangung (124). Eine gute Beziehung zwischen Patient*in und Behandler*in fördert die Adhärenz (122,124), da so UAWs minimiert und das Ansprechen auf die Therapie gefördert wird. Wichtig ist auch eine gute Aufklärung über die nötige Länge einer Behandlung (122).

3.8.2 Behandlungsalgorithmus

Als Hilfestellung wird zusammenfassend eine Vorgehensweise zur Beurteilung einer Akne mit einem daraus resultierenden Therapievorschlag (siehe Tabelle 7) beschrieben. Anhand der klinischen Klassifikation lässt sich die Akne verschiedenen Schweregraden zuteilen, ggf. auch unter Zuhilfenahme anderer Klassifikationen wie jener nach Pochi et al. Wenn eine Akne mit Narbenbildung oder zahlreichen entzündlichen Effloreszenzen einhergeht, so ist das ein Zeichen für eine schwere Akne (2).

Eine therapiebegleitende Hautpflege ist aus mehreren Gründen wichtig. Häufig wird sie benötigt, um irritative Nebeneffekte der Therapie besser zu tolerieren, was wiederum die Compliance der Patient*innen stärkt und damit einen größeren Therapieerfolg verspricht (55,102). Sie könnte auch präventiv wirken und zur Erhaltung des Hautbildes nach einer Aknetherapie beitragen (55). Bei der Verwendung topischer Retinoide sollte an eine nicht-komedogene Feuchtigkeitspflege (35,41) und an einen entsprechenden Sonnenschutz werden (41). Systemische Retinoide erfordern meist eine hydrierende und rückfettende Pflege für Haut, Lippen, Nase und Augen (79).

Dieser Algorithmus gilt als Entscheidungshilfe und ist keine allgemeine Therapieempfehlung! Die Entscheidung für eine Therapie unterliegt dem behandelnden Arzt oder der behandelnden Ärztin und sollte unter der Berücksichtigung individueller Begebenheiten erfolgen. Vor der jeweiligen Einnahme sollte der Behandelnde sich mit dem Arzneimittel und zugehörigen Fachinformation vertraut machen, um individuelle Bedürfnisse, Nutzen und Risiken besser einschätzen zu können.

Tabelle 7: Therapiealgorithmus

	Komedonenakne	Milde–moderate papulopustulöse Akne	Schwere Acne papulopustulosa, moderate noduläre Akne	Acne nodulocystica, schwere noduläre Akne
Schweregrad	Mild	Moderat	Schwer	Sehr schwer
1. Wahl	ADP	ADP+BPO od. BPO od. ADP od. AzA	AB+ADP+BPO	ISO±Ako ¹
Alternativ, 1. Wahl bei stärkerer Ausprägung	ADP+BPO	ADP+BPO od. BPO+CL od. TRT+CL	ISO±Ako ¹	ISO ±Ako ¹ ±initial Glucocorticoide*
2. Wahl	BPO od. AzA	AzA	ADP+BPO±Ako ²	AB+AzA od. AB+ADP+BPO±Ako ²
Alternative	Salicylsäure od. Miconazol+BPO	Miconazol+BPO	AB+ADP od. AB+AzA	AB+ADP od. ADP+BPO(±Ako) ²
Erhaltungstherapie	Topische Retinoide oder ADP-BPO-Kombination			
Adjuvant	therapiebegleitende Hautpflege, z.B. nicht-komedogene Feuchtigkeitspflege, ggf. Sonnenschutz zusätzliche Maßnahmen unter Isotretinoin: z.B. Verhütung, rückfettende Pflege (v.a. Lippen, Nase) ggf. PDT, Blaulicht-Therapie			
Anmerkungen:				
¹ Bei Frauen Antikonception bei systemischem Isotretinoin obligat!				
² Alternativtherapie mit Antikonceptivum nur für Frauen geeignet!				
*Glucocorticoide (oral!)				
Abkürzungen: ± = mit/ohne; Ako = Antikonceptiva; AB = systemische Antibiotika; ADP = Adapalen; AzA = Azelainsäure; BPO = Benzoylperoxid; CL = Clindamycin; ISO = systemisches Isotretinoin, od. = oder; TRT = Tretinoin				

Tabelle 8: Graduierung der Akne nach Pochi et al. (Springer Dermatologie Fritsch)
(2)

	Mild	Mäßig	Schwer	Sehr schwer
Komedonen	Wenige (< 20)	Zahlreiche (> 20)	Zahlreiche (> 20)	Fistelkomedonen
Papeln Pusteln	Keine / wenige (< 10)	Wenige bis zahlreiche (10–20)	Zahlreiche bis sehr zahlreiche (> 20)	Sehr zahlreiche (> 30)
Knotige Infiltrate	Keine	Keine	Wenige (< 5)	Wenige bis zahlreiche (> 5)
„Zysten“	Keine	Keine	Wenige (< 5)	Wenige bis zahlreiche (> 5)
Fisteln	Keine	Keine	Wenige (< 5)	Wenige bis zahlreich (> 5)
Narben	Keine	Keine	Vorhanden	Zahlreiche

4 Diskussion

Hausärzt*innen sind häufig die erste Instanz für medizinische Probleme und können Patient*innen oftmals besser erreichen und somit früh auf eine Akne reagieren. Sie übernehmen eine wichtige Rolle als Behandler*innen und Informationsvermittler*innen (29).

Akne ist oft nicht nur ein ästhetisches Problem. Die frühe Etablierung einer wirksamen Therapie gilt als wesentlicher Faktor um Vernarbungen (61,82) und negative psychische Auswirkungen zu verhindern (33).

Eine Entstigmatisierung ist nötig. Es handelt sich um keine Infektionskrankheit (64). Akne ist vielmehr eine chronisch entzündliche Erkrankung multifaktorieller Genese (1,7,11). Neuere Erkenntnisse wie der Einfluss von IGF-1 und Insulin (11,14), aber auch die Dysbiose der Haut, pathogene *C. acnes* und damit einhergehender Entzündungsprozesse, werden beschreiben (11,16).

Die durchgeführte Literaturrecherche konnte zeigen, dass es bereits gut wirksame und verträgliche topische (v.a. ADP, Tretinoin, BPO, AzA, Clindamycin) und systemische Therapien (v.a. Isotretinoin, Antikonzeptiva, Tetracycline) gibt. Neue Wirkstoffe für die Akne werden beschrieben (110,114), sind jedoch bei uns (noch) nicht verfügbar. Eine Therapieentscheidung sollte stets unter Berücksichtigung der vorliegenden Klinik, Nutzen und Risiko, und individuellen Bedürfnissen erfolgen (7,13). Die Adhärenz ist ein wichtiger Faktor für den Therapieerfolg (121,122).

Ein restriktiver Umgang sowohl mit topischen und systemischen Antibiotika ist notwendig. Diese sollten maximal drei Monate verwendet werden (64). Monotherapien mit Antibiotika werden nicht mehr empfohlen (7,31,61,62,64).

Die Erfahrung hat gezeigt, dass niedrig dosierte länger dauernde Behandlungen mit Isotretinoin schonender zu besseren Ergebnissen führt. Es handelt sich zwar um eine äußerst potente Therapie, jedoch gibt es diverse Einschränkungen, wie die Teratogenität (79,83). Die Auseinandersetzung mit dem Wirkstoff, Aufklärung und ggf. eine adäquate Antikonzeption sind erforderliche Maßnahmen im Rahmen einer Isotretinointherapie. Nicht immer reicht ein einmaliger Therapiezyklus (7,13). Unbedenklicher ist die Verwendung topischer Retinoide, denn systemische Auswirkungen sind bei diesen unwahrscheinlich (35). ADP eignet sich ggf. als Erhaltungstherapie, auch in Kombination mit BPO (35,52). AzA wird gerne als Alternative für Frauen gesehen (56). Die Acne Plus Creme (Louis Widmer®) ist eine

gängige topische Therapie. Anzumerken ist an dieser Stelle, dass bei der primär durchgeführten Suche keine aktuellen Publikationen gefunden wurden. Eine separate Suche ergab nur wenige und veraltete Artikel betreffend Aknetherapie. Für die adjuvanten Therapien der Akne fehlt des Öfteren die nötige Evidenz, um diese per se zu empfehlen, jedoch gibt es vielversprechende Studien, die ihren Einsatz rechtfertigen. Adäquate Hautpflege ist eine wesentliche Maßnahme zur besseren Verträglichkeit vieler Therapien (55,102) und Aufrechterhaltung der Hautbarriere (103). PDT, Laser, chemische Peelings sind nicht in jeder Ordination verfügbar, können allgemein aufwändig sein und zusätzliche Kosten verursachen, da eine Erstattung von den Krankenkassen oft nicht gegeben ist. Ähnliches gilt für die Behandlung von Narben und PIHs. Ernährungsempfehlungen können ebenfalls kritisch gesehen werden, denn für sie fehlt die Evidenz. Es gibt jedoch Hinweise, dass u.a. hyperglykämische Kost und Milchprodukte sich negativ auf eine Akne auswirken können (14).

Wie groß das Interesse an der Erkrankung ist, zeigt auch die durchgeführte Recherche. Zahlreiche wissenschaftliche Publikationen mit unterschiedlichen Beleuchtungen, Schwerpunkten und Therapie-Gegenüberstellungen konnten gefunden werden. Die Vergleichbarkeit der Studien wird u.a. durch unterschiedliche Klassifizierungen der Akne und Definitionen des Therapieerfolgs erschwert.

Diese Diplomarbeit soll Hausärzt*innen dabei helfen, ein Grundverständnis für die Erkrankung und die verwendeten Therapien zu erlangen. Es erfolgte weniger die Einbringung neuer Daten als vielmehr die strukturierte Aufarbeitung aktueller Informationen zur untersuchten Thematik. Der Therapiealgorithmus ist zwar unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Publikationen entstanden, soll jedoch primär als Hilfestellung gesehen werden und ist keine offizielle Empfehlung.

Die Zulassung neuer Wirkstoffe und insbesondere auch Applikationsformen, auf die in der Arbeit nicht näher eingegangen wurde, könnten Verträglichkeit, raschere Wirksamkeit und Alternativen mit geringerem Risiko für Antibiotikaresistenzen bringen. Zukünftige Arbeiten könnten weiters verschiedene Patient*innengruppen berücksichtigen, wie erwachsene Frauen mit Akne, oder den Schwerpunkt auf Therapien während Schwangerschaft und Stillzeit legen.

Literaturverzeichnis

- (1) Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet* 2012 Jan 28;379(9813):361-372.
- (2) Fritsch P, Thomas S. *Dermatologie Venerologie*. 3. vollständig überarbeitete Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2018.
- (3) Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep* 2020 Apr 1;10(1):5754-3.
- (4) Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2014 Jun;134(6):1527-1534.
- (5) Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2013 Mar;168(3):474-485.
- (6) Jung EG, Moll I, Augustin M, Bahmer FA, Bahmer JA, Bayerl C, et al. *Duale Reihe Dermatologie*. 8. vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
- (7) Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers* 2015 Sep 17;1:15029.
- (8) Claudel J, Auffret N, Leccia M, Poli F, Corvec S, Dréno B. *Staphylococcus epidermidis: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne?* *Dermatology* 2019;235(4):287-294.
- (9) O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome* 2018 Oct 2;6(1):177-5.
- (10) Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Hautarzt* 2014 Aug;65(8):733-9.
- (11) Cong T, Hao D, Wen X, Li X, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res* 2019 Jul;311(5):337-349.
- (12) Lai J, Chang P, Lai K, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch Dermatol Res* 2012 Sep;304(7):499-510.
- (13) Greydanus DE, Azmeh R, Cabral MD, Dickson CA, Patel DR. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Dis Mon* 2021 Apr;67(4):101103.
- (14) Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015 Jul 15;8:371-388.

- (15) Ferček I, Lugović-Mihić L, Tambić-Andrašević A, Ćesić D, Grginić AG, Bešlić I, et al. Features of the Skin Microbiota in Common Inflammatory Skin Diseases. *Life (Basel)* 2021 Sep 14;11(9):962. doi: 10.3390/life11090962.
- (16) Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 Jun;32 Suppl 2:5-14.
- (17) Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2019 Jun;20(3):335-344.
- (18) Zhao YE, Hu L, Wu LP, Ma JX. A meta-analysis of association between acne vulgaris and Demodex infestation. *J Zhejiang Univ Sci B* 2012 Mar;13(3):192-202.
- (19) Akçınar UG, Ünal E, Doğruman AI F. Demodex spp. as a possible aetiopathogenic factor of acne and relation with acne severity and type. *Postepy Dermatol Alergol* 2018 Apr;35(2):174-181.
- (20) Fotolabor der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz. 2024 April.
- (21) Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Feb;26 Suppl 1:1-29.
- (22) Sterry † W, Drecoll U, Hadshiew I, Kiecker F, Papakostas D, Philipp S, et al. *Kurzlehrbuch Dermatologie. 3., unveränderte Auflage ed.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2023.
- (23) Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *Br J Dermatol* 2021 Feb;184(2):219-225.
- (24) Nast A, Bayerl C, Borelli C, Degitz K, Dirschka T, Erdmann R, et al. S2k-guideline for therapy of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010 Jul;8 Suppl 2:1.
- (25) Clark AK, Saric S, Sivamani RK. Acne Scars: How Do We Grade Them? *Am J Clin Dermatol* 2018 Apr;19(2):139-144.
- (26) Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017 Sep;10(9):12-23.
- (27) Abanmi A, Al-Enezi M, Al Hammadi A, Galadari I, Kibbi A, Zimmo S. Survey of acne-related post-inflammatory hyperpigmentation in the Middle East. *J Dermatolog Treat* 2019 Sep;30(6):578-581.
- (28) Eber AE, Mlacker S, Verne S, Griffith R, Ledon J, Perper M, et al. Morbihan disease complicated by dermatosis neglecta: An unique presentation. *J Cutan Pathol* 2017 May;44(5):470-473.

- (29) Stamu-O'Brien C, Jafferany M, Carniciu S, Abdelmaksoud A. Psychodermatology of acne: Psychological aspects and effects of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2021 Apr;20(4):1080-1083.
- (30) Cortés H, Rojas-Márquez M, Del Prado-Audelo ML, Reyes-Hernández OD, González-Del Carmen M, Leyva-Gómez G. Alterations in mental health and quality of life in patients with skin disorders: a narrative review. *Int J Dermatol* 2022 Jul;61(7):783-791.
- (31) Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules* 2016 Aug 13;21(8):1063. doi: 10.3390/molecules21081063.
- (32) Marron SE, Chernyshov PV, Tomas-Aragones L. Quality-of-Life Research in Acne Vulgaris: Current Status and Future Directions. *Am J Clin Dermatol* 2019 Aug;20(4):527-538.
- (33) Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA* 2021 Nov 23;326(20):2055-2067.
- (34) Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatol Ther* 2016 Sep;29(5):377-384.
- (35) Chien A. Retinoids in Acne Management: Review of Current Understanding, Future Considerations, and Focus on Topical Treatments. *J Drugs Dermatol* 2018 Dec 1;17(12):51.
- (36) Rusu A, Tanase C, Pascu G, Todoran N. Recent Advances Regarding the Therapeutic Potential of Adapalene. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020 Aug 28;13(9):217. doi: 10.3390/ph13090217.
- (37) Kassir M, Karagaiah P, Sonthalia S, Katsambas A, Galadari H, Gupta M, et al. Selective RAR agonists for acne vulgaris: A narrative review. *J Cosmet Dermatol* 2020 Jun;19(6):1278-1283.
- (38) Gollnick HPM, Friedrich M, Peschen M, Pettker R, Pier A, Streit V, et al. Safety and efficacy of adapalene 0.1% / benzoyl peroxide 2.5% in the long-term treatment of predominantly moderate acne with or without concomitant medication - results from the non-interventional cohort study ELANG. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Jun;29 Suppl 4:15-22.
- (39) Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2019 Jun;20(3):345-365.
- (40) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneyspezialitätenregister. 2024; Available at: <https://asprezregister.basg.gv.at>. Accessed 18 Februar, 2024.
- (41) Oudenhoven MD, Kinney MA, McShane DB, Burkhart CN, Morrell DS. Adverse effects of acne medications: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2015 Aug;16(4):231-242.

- (42) Poulin Y, Sanchez NP, Bucko A, Fowler J, Jarratt M, Kempers S, et al. A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011 Jun;164(6):1376-1382.
- (43) Ochsendorf F. Clindamycin phosphate 1.2% / tretinoin 0.025%: a novel fixed-dose combination treatment for acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Jun;29 Suppl 5:8-13.
- (44) Keating GM. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a review of its use in the treatment of acne vulgaris in patients aged ≥ 12 years. *Am J Clin Dermatol* 2011 Dec 1;12(6):407-420.
- (45) Berson D, Alexis A. Adapalene 0.3% for the treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013 Oct;6(10):32-35.
- (46) Tirado-Sánchez A, Espíndola YS, Ponce-Olivera RM, Bonifaz A. Efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and 0.3% and tretinoin gel 0.05% for acne vulgaris: results of a single-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Mexican patients (skin type III-IV). *J Cosmet Dermatol* 2013 Jun;12(2):103-107.
- (47) Najafi-Taher R, Jafarzadeh Kohneloo A, Eslami Farsani V, Mehdizade Rayeni N, Moghimi HR, Ehsani A, et al. A topical gel of tea tree oil nanoemulsion containing adapalene versus adapalene marketed gel in patients with acne vulgaris: a randomized clinical trial. *Arch Dermatol Res* 2021 Jul 12.
- (48) Harper JC, Roberts WE, Zeichner JA, Guenin E, Bhatt V, Pillai R. Novel tretinoin 0.05% lotion for the once-daily treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: assessment of safety and tolerability in subgroups. *J Dermatolog Treat* 2020 Mar;31(2):160-167.
- (49) Chandrashekhkar BS, Anitha M, Ruparelia M, Vaidya P, Aamir R, Shah S, et al. Tretinoin Nanogel 0.025% Versus Conventional Gel 0.025% in Patients with Acne Vulgaris: A Randomized, Active Controlled, Multicentre, Parallel Group, Phase IV Clinical Trial. *J Clin Diagn Res* 2015 Jan;9(1):WC04-9.
- (50) Eichenfield LF, Sugarman JL, Guenin E, Harris S, Bhatt V. Novel tretinoin 0.05% lotion for the once-daily treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in a preadolescent population. *Pediatr Dermatol* 2019 Mar;36(2):193-199.
- (51) St Surin-Lord S, Schlesinger TE, Guenin E. Novel Tretinoin 0.05% Lotion for the Once-daily Treatment of Moderate-to-severe Acne Vulgaris in a Preadolescent and Adolescent Population. *J Clin Aesthet Dermatol* 2019 Sep;12(9):E57-E61.
- (52) Kircik LH. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne. *J Drugs Dermatol* 2013 Jun 1;12(6):73.
- (53) Brandstetter AJ, Maibach HI. Topical dose justification: benzoyl peroxide concentrations. *J Dermatolog Treat* 2013 Aug;24(4):275-277.

- (54) Kawashima M, Sato S, Furukawa F, Matsunaga K, Akamatsu H, Igarashi A, et al. Twelve-week, multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group, comparative phase II/III study of benzoyl peroxide gel in patients with acne vulgaris: A secondary publication. *J Dermatol* 2017 Jul;44(7):774-782.
- (55) Dréno B, Araviiskaia E, Kerob D, Andriessen A, Anfilova M, Arenbergerova M, et al. Nonprescription acne vulgaris treatments: Their role in our treatment armamentarium-An international panel discussion. *J Cosmet Dermatol* 2020 Sep;19(9):2201-2211.
- (56) Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of Acne in Pregnancy. *J Am Board Fam Med* 2016;29(2):254-262.
- (57) Kawashima M, Nagare T, Doi M. Clinical efficacy and safety of benzoyl peroxide for acne vulgaris: Comparison between Japanese and Western patients. *J Dermatol* 2017 Nov;44(11):1212-1218.
- (58) Kainz JT, Berghammer G, Auer-Grumbach P, Lackner V, Perl-Convaletius S, Popa R, et al. Azelaic acid 20 % cream: effects on quality of life and disease severity in adult female acne patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016 Dec;14(12):1249-1259.
- (59) Searle T, Ali FR, Al-Niimi F. The versatility of azelaic acid in dermatology. *J Dermatolog Treat* 2022 Mar;33(2):722-732.
- (60) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Fachinformation zu Skinoren 20% Creme, abgerufen über das Arzneyspezialitätenregister. Available at: https://asprezister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-18823&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed 08 April, 2024.
- (61) Simonart T. Newer approaches to the treatment of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2012 Dec 1;13(6):357-364.
- (62) Leccia MT, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Corvec S, Dreno B. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Aug;29(8):1485-1492.
- (63) Nakase K, Yoshida A, Saita H, Hayashi N, Nishijima S, Nakaminami H, et al. Relationship between quinolone use and resistance of *Staphylococcus epidermidis* in patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2019 Sep;46(9):782-786.
- (64) Gollnick HP, Buer J, Beissert S, Sunderkätter C. Verantwortlicher Umgang mit Antibiotika: Notwendigkeit der Antibiotikareduktion in der Aknetherapie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016 Dec;14(12):1319-1327.
- (65) Gupta T, Sardana K, Kumar B, Gautam HK. Letter to the editor submitted in response to "the extinction of topical erythromycin therapy for acne vulgaris and concern for the future of topical clindamycin". *J Dermatolog Treat* 2018 Feb;29(1):105-106.

- (66) Tan J, Gollnick HP, Loesche C, Ma YM, Gold LS. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat* 2011 Aug;22(4):197-205.
- (67) Nguyen TA, Eichenfield LF. Profile of clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3.75% aqueous gel for the treatment of acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015 Oct 29;8:549-554.
- (68) Gamble R, Dunn J, Dawson A, Petersen B, McLaughlin L, Small A, et al. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2012 Jun 1;13(3):141-152.
- (69) Gold MH, Baldwin H, Lin T. Management of comedonal acne vulgaris with fixed-combination topical therapy. *J Cosmet Dermatol* 2018 Apr;17(2):227-231.
- (70) Feneran AN, Kaufman WS, Dabade TS, Feldman SR. Retinoid plus antimicrobial combination treatments for acne. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011;4:79-92.
- (71) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Fachinformation zu Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g Gel, abgerufen über das Arzneyspezialitätenregister. Available at: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-31861&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed 18 Februar, 2024.
- (72) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Fachinformation zu Clienzo® 10 mg/g + 50 mg/g Gel, abgerufen über das Arzneyspezialitätenregister. Available at: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=140890&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed 18 Februar, 2024.
- (73) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Fachinformation zu Acne Plus Creme Widmer, abgerufen über das Arzneyspezialitätenregister. Available at: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-18281&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed 18 Februar, 2024.
- (74) Sugita T, Miyamoto M, Tsuboi R, Takatori K, Ikeda R, Nishikawa A. In vitro activities of azole antifungal agents against *Propionibacterium* acnes isolated from patients with acne vulgaris. *Biol Pharm Bull* 2010;33(1):125-127.
- (75) Degreef H, Vanden Bussche G. Double-blind evaluation of a miconazole - benzoyl peroxide combination for the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatologica* 1982 Mar;164(3):201-208.
- (76) Mesquita-Guimarães J, Ramos S, Tavares MR, Carvalho MR. A double-blind clinical trial with a lotion containing 5% benzoyl peroxide and 2% miconazole in patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1989 Sep;14(5):357-360.
- (77) Reinel D, Beierdörffer 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 Apr 15;60(8):648-6.

- (78) Flückiger R, Furrer HJ, Ruffli T. Efficacy and tolerance of a miconazole-benzoyl peroxide cream combination versus a benzoyl peroxide gel in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatologica* 1988;177(2):109-114.
- (79) Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol* 2020 Jun;21(3):411-419.
- (80) Melnik BC. Isotretinoin and FoxO1: A scientific hypothesis. *Dermatoendocrinol* 2011 Jul;3(3):141-165.
- (81) Fallah H, Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int J Dermatol* 2021 Apr;60(4):451-460.
- (82) Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018 Feb;78(2 Suppl 1):S1-S23.e1.
- (83) Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2013 Aug;54(3):157-162.
- (84) Baldwin H, Tan J. Effects of Diet on Acne and Its Response to Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2021 Jan;22(1):55-65.
- (85) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Fachinformation zu Cisctuan 10 mg, abgerufen über das Arzneyspezialitätenregister. Available at: https://asprezister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-24652&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed 08 April, 2024.
- (86) Lowenstein EB, Lowenstein EJ. Isotretinoin systemic therapy and the shadow cast upon dermatology's downtrodden hero. *Clin Dermatol* 2011;29(6):652-661.
- (87) Ruiz-Lozano RE, Hernández-Camarena JC, Garza-Garza LA, Bustamante-Arias A, Colorado-Zavala MF, Cardenas-de la Garza JA. Isotretinoin and the eye: A review for the dermatologist. *Dermatol Ther* 2020 Nov;33(6):e14029.
- (88) Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol* 2013 Dec;149(12):1392-1398.
- (89) Sadeghzadeh-Bazargan A, Ghassemi M, Goodarzi A, Roohaninasab M, Najari N, Behrangi E. Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris: Focus on indication, dosage, regimen, efficacy, safety, satisfaction, and follow up, based on clinical studies. *Dermatol Ther* 2021 Jan;34(1):e14438.
- (90) Bienenfeld A, Nagler AR, Orlow SJ. Oral Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* 2017 Aug;18(4):469-490.

- (91) Baldwin H. Oral Antibiotic Treatment Options for Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* 2020 Sep;13(9):26-32.
- (92) Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H. Austria-Codex Online. 2024; Available at: <https://austria-codex.at/>. Accessed 20 Februar, 2024.
- (93) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Fachinformation zu Doxyderm 50 mg, abgerufen über das Arzneyspezialitätenregister. Available at: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-19924&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed 31 März, 2024.
- (94) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Fachinformation zu Vibramycin 50 mg, abgerufen über das Arzneyspezialitätenregister. Available at: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-18778&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed 31 März, 2024.
- (95) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Fachinformation zu Minostad 50 mg, abgerufen über das Arzneyspezialitätenregister. Available at: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-22027&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed 31 März, 2024.
- (96) Lam C, Zaenglein AL. Contraceptive use in acne. *Clin Dermatol* 2014;32(4):502-515.
- (97) Elsaie ML. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016 Sep 2;9:241-248.
- (98) Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *Int J Womens Dermatol* 2017 Mar 30;3(1):44-52.
- (99) Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Aug;30(8):1261-1268.
- (100) Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2014 Sep;71(3):450-459.
- (101) Palacio-Cardona J, Caicedo Borrero DM. Clinical behavior of a cohort of adult women with facial acne treated with combined oral contraceptive: ethinylestradiol 20 µg/dienogest 2 mg. *Int J Womens Health* 2017 Nov 16;9:835-842.
- (102) Bowe WP, Kircik LH. The importance of photoprotection and moisturization in treating acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2014 Aug;13(8):89.
- (103) Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 May;32(5):812-819.

- (104) O'Connor AA, Lowe PM, Shumack S, Lim AC. Chemical peels: A review of current practice. *Australas J Dermatol* 2018 Aug;59(3):171-181.
- (105) Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int* 2014 Apr 25;111(17):301-312.
- (106) Li MK, Liu C, Hsu JTS. The Use of Lasers and Light Devices in Acne Management: An Update. *Am J Clin Dermatol* 2021 Nov;22(6):785-800.
- (107) Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, Car M, Gunn LH, Layton AM, et al. Light therapies for acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Sep 27;9(9):CD007917.
- (108) Sadowska M, Narbutt J, Lesiak A. Blue Light in Dermatology. *Life (Basel)* 2021 Jul 8;11(7):670. doi: 10.3390/life11070670.
- (109) Keyal U, Bhatta AK, Wang XL. Photodynamic therapy for the treatment of different severity of acne: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016 Jun;14:191-199.
- (110) Trivedi MK, Bosanac SS, Sivamani RK, Larsen LN. Emerging Therapies for Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2018 Aug;19(4):505-516.
- (111) Boen M, Brownell J, Patel P, Tsoukas MM. The Role of Photodynamic Therapy in Acne: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* 2017 Jun;18(3):311-321.
- (112) Cohen BE, Brauer JA, Geronemus RG. Acne scarring: A review of available therapeutic lasers. *Lasers Surg Med* 2016 Feb;48(2):95-115.
- (113) Fiedler F, Stangl GI, Fiedler E, Taube KM. Acne and Nutrition: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2017 Jan 4;97(1):7-9.
- (114) Han JJ, Faletsky A, Barbieri JS, Mostaghimi A. New Acne Therapies and Updates on Use of Spironolactone and Isotretinoin: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021 Feb;11(1):79-91.
- (115) Dhillon S. Clascoterone: First Approval. *Drugs* 2020 Nov;80(16):1745-1750.
- (116) Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2017 Apr;18(2):169-191.
- (117) Whitney KM, Ditre CM. Management strategies for acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011;4:41-53.
- (118) Kim GK, Del Rosso JQ. Oral Spironolactone in Post-teenage Female Patients with Acne Vulgaris: Practical Considerations for the Clinician Based on Current Data and Clinical Experience. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012 Mar;5(3):37-50.

- (119) Dhurat R, Shukla D, Lim RK, Wambier CG, Goren A. Spironolactone in adolescent acne vulgaris. *Dermatol Ther* 2021 Jan;34(1):e14680.
- (120) Moore AY, Del Rosso J, Johnson JL, Grada A. Sarecycline: A Review of Preclinical and Clinical Evidence. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2020 Aug 13;13:553-560.
- (121) Hayran Y, İncel Uysal P, Öktem A, Aksoy GG, Akdoğan N, Yalçın B. Factors affecting adherence and patient satisfaction with treatment: a cross-sectional study of 500 patients with acne vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2021 Feb;32(1):64-69.
- (122) Sevimli Dikicier B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate. *J Int Med Res* 2019 Jul;47(7):2987-2992.
- (123) Tan X, Al-Dabagh A, Davis SA, Lin HC, Balkrishnan R, Chang J, et al. Medication adherence, healthcare costs and utilization associated with acne drugs in Medicaid enrollees with acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2013 Jun;14(3):243-251.
- (124) Moradi Tuchayi S, Alexander TM, Nadkarni A, Feldman SR. Interventions to increase adherence to acne treatment. *Patient Prefer Adherence* 2016 Oct 11;10:2091-2096.