

Diplomarbeit

**Die Pharmakotherapie von Akne
Zeitgemäße Therapieansätze mit spezieller Berücksichtigung der
schwangeren Frau**

eingereicht von

Dominik Christopher Heusel

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Ulrike Holzer

Graz, am 24.01.2020

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 24.01.2020

Dominik Christopher Heusel eh

Danksagungen

Ein besonderes Dankeschön spreche ich an Frau Prof. Dr. Ulrike Holzer aus. Sie ermöglichte es mir, meine Diplomarbeit über ein sehr spannendes, von mir vorgeschlagenes Thema zu schreiben. Angefangen von den ersten Entwürfen bis hin zur Fertigstellung der Arbeit unterstützte sie mich in vielerlei Hinsicht auf sehr zufriedenstellende Art und Weise. Frau Prof. Dr. Holzer war mir als Betreuerin meiner Diplomarbeit eine große Hilfe.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern Heike und Martin Heusel, die mir das Medizinstudium ermöglichen und mir dabei stets zur Seite stehen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Akne ist eine multifaktorielle, chronische Erkrankung der Haar-Talgdrüsen-Einheiten der Haut. Die Prävalenz dieser Hautkrankheit bei Jugendlichen ist mit über 80 % angegeben. Akne vermag die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einzuschränken und geht mit starken psychischen Belastungen einher, wie geringem Selbstwertgefühl, sozialen Ängsten, Depressionen bis hin zu suizidalen Absichten. Durch eine adäquate topische und/oder systemische medikamentöse Therapie kann den Leidenden in aller Regel gut weitergeholfen werden und unerwünschte Spätfolgen wie Narben und Pigmentierungsstörungen können so verhindert werden. In dieser Arbeit werden verschiedene Aknemittel vorgestellt und es wird auf ihre Rolle in der nach Erkrankungsschwere orientierten Therapie eingegangen. Im Speziellen werden dabei die Besonderheiten der Anwendung in der Schwangerschaft beleuchtet.

Methoden: Die Diplomarbeit ist auf Grundlage einer ausgiebigen Literaturrecherche entstanden. Sie stellt eine Übersichtsarbeit über die pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten bei Akne dar. Für die Wissensgewinnung wurden in erster Linie Suchoberflächen wie PubMed, ScienceDirect, Ovid und Google Scholar verwendet. Des Weiteren wurden aktuelle Guidelines, insbesondere die „Europäischen evidenzbasierten (S3) Guidelines für die Behandlung von Akne“, herangezogen.

Schlussfolgerung: Zu den klassischen topisch applizierten Therapeutika in der Aknetherapie gehören Benzoylperoxid und Azelainsäure, sowie Retinoide und Antibiotika. Bei den Retinoiden ist Adapalen gegenüber Tretinoin und Isotretinoin der Vorrang zu geben. Bei milden Krankheitsverläufen wie bei Acne comedonica ist das antikomedogen wirksame Adapalen empfohlen, während bei schwerer Akne orales Isotretinoin das Mittel der Wahl ist. Alternativ kann hier ein systemisches Antibiotikum in Kombination mit einem Topikum empfohlen werden. Für Frauen kann als weitere therapeutische Option eine Therapie mit Antiandrogenen oder kombinierten oralen Kontrazeptiva in Betracht gezogen werden. Ebenso relevant wie die medikamentöse Therapie als solche sind Maßnahmen, welche die Adhärenz der zumeist jungen Aknepatientinnen und -patienten steigern können.

Abstract

Background: Acne is a multifactorial chronic disease, which affects the pilosebaceous units of the skin. The prevalence of acne is declared to be over 80 % for adolescents. Acne can reduce the quality of life of those affected significantly and is often associated with low self-esteem, social anxiety, depression and suicidal ideation. Adequate topical and/or systemic drug therapy can generally help acne sufferers and prevent unwanted long-term consequences such as scars and pigmentation disorders. In this thesis different acne remedies are presented and their role in a therapy oriented towards the severity of the disease is discussed. In particular, the peculiarities of the application during pregnancy will be examined.

Methods: The diploma thesis is based on an extensive literature research. It provides an overview of the pharmacological intervention options in acne. For the acquisition of knowledge digital search interfaces such as PubMed, ScienceDirect, Ovid and Google Scholar were used primarily. Furthermore, current guidelines, in particular the „European Evidence based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne”, were used.

Conclusion: Common topically applied therapeutics include benzoyl peroxide and azelaic acid, as well as retinoids and antibiotics. In the case of retinoids, adapalene should be given priority over tretinoin and isotretinoin. In mild courses of disease, such as acne comedonica, anticomedogenic adapalene is recommended, while in severe acne oral isotretinoin is the drug of choice. As an alternative, a systemic antibiotic in combination with a topical agent can be recommended. Anti-androgens or combined oral contraceptives can be considered a further therapeutic option for women. As relevant as the drug therapy itself are measures that help increase the adherence of the mostly young acne patients.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	IV
INHALTSVERZEICHNIS	V
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 DEFINITION	1
1.2 EPIDEMIOLOGIE	1
1.3 ÄTIOPATHOGENESE	2
1.3.1 Pathogene Einflussfaktoren in der Entstehung von Akne	2
1.3.2 Akne: Eine Frage der Ernährung?	4
1.4 KLINIK	5
1.4.1 Graduierung der Akne nach Erkrankungsschwere bzw. Effloreszenztyp	5
1.4.2 Sonderformen	8
1.4.3 Folgen & Komplikationen	10
2 MATERIAL UND METHODEN	12
3 ERGEBNISSE - RESULTATE	13
3.1 TOPISCHE THERAPEUTIKA	13
3.1.1 Topische Retinoide	13
3.1.2 Benzoylperoxid	16
3.1.3 Azelainsäure	17
3.1.4 Topische Antibiotika	17
3.1.5 Chemical Peels	18
3.1.6 Zink	21
3.2 SYSTEMISCHE THERAPEUTIKA	22
3.2.1 Systemische Retinoide	22
3.2.2 Systemische Antibiotika	25
3.2.3 Antihormontherapie	27
3.3 DIE AKNETHERAPEUTIKA UND IHRE ANGRIFFSPUNKTE	36
3.4 STARTSCHUSS FÜR EINE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	36
3.5 STADIENGERECHTE MONO- ODER KOMBINATIONSTHERAPIE	37
3.5.1 Therapie der Acne comedonica	38
3.5.2 Therapie der Acne papulopustulosa	38
3.5.3 Therapie der Acne conglobata/nodosa	39
3.6 BEWÄHRTES IN DER ERHALTUNGSTHERAPIE	40
3.7 THERAPEUTISCHE BESONDERHEITEN IN DER SCHWANGERSCHAFT	41
3.8 ANTIBIOTIKARESISTENTE PROPIONIBAKTERIEN	45
3.9 PHYSIKALISCHE THERAPIEMODALITÄTEN UND ANDERE SUPPORTIVE MAßNAHMEN	47
3.9.1 Photo- und Lasertherapie	47
3.9.2 Extraktion von Komedonen	49
3.9.3 Diätische Maßnahmen	50
3.9.4 Phytopharmaka	50
3.10 DIE PATIENTENADHÄRENZ ALS PROBLEMPUNKT	51
4 DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN	54
5 LITERATURVERZEICHNIS	56

Glossar und Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ALA	Aminolevulinsäure
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BPO	Benzoylperoxid
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CPA	Cyproteronacetat
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DALY	Disability-adjusted life year
DHT	Dihydrotestosteron
DLGI	Dermatology Life Quality Index
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GBD	Global Burden of Disease
GnRH	Gonadotropin Releasing-Hormon
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
LH	Luteinisierenden Hormon
LKGS	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
MAL	Methylaminolevulinat
MeSH	Medical Subject Headings
NNH	Number needed to harm
OTC	Over-the-counter
P. acnes	Propionibacterium acnes
PCO-Syndrom	Polyzystisches Ovar-Syndrom
PDT	Photodynamische Therapie
PIH	Postinflammatorische Hyperpigmentierung
QOL	Quality of Life
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
S. aureus	Staphylococcus aureus
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DIE HAAR-TALGDRÜSEN-EINHEIT [2].....	2
ABBILDUNG 2: ACNE COMEDONICA [5]	7
ABBILDUNG 3: ACNE PAPULOPUSTULOSA [5].....	7
ABBILDUNG 4: ACNE CONGLOBATA [5]	7
ABBILDUNG 5: SUBTYPEN DER ATROPHEN AKNENARBEN	10
ABBILDUNG 6: STRUKTURFORMEL VON BPO [1]	16
ABBILDUNG 7: STRUKTURFORMEL VON AZELAINSÄURE [3]	17
ABBILDUNG 8: FUNKTIONELLER TEIL EINER α -HYDROXYSÄURE [4].....	19
ABBILDUNG 9: STRUKTURFORMEL VON SALICYLSÄURE [4].....	20
ABBILDUNG 10: STRUKTURFORMEL VON ISOTRETINOIN [1]	22

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: FÜR DIE THERAPIE VON AKNE ZUGELASSENE RETINOIDE	13
TABELLE 2: SYSTEMISCHE ANTIBIOTIKA	25
TABELLE 3: NEBENWIRKUNGEN DER ANTIBIOTIKA NACH BIENENFELD ET AL. [87].....	27
TABELLE 4: ANDROGENE UND ANTIANDROGENE WIRKUNG DER PROGESTINE [103, 104]	30
TABELLE 5: ANGRIFFSPUNKTE DER AKNETHERAPEUTIKA NACH [16].....	36
TABELLE 6: THERAPIEMPFEHLUNGEN FÜR DIE INDUKTIONSTHERAPIE NACH DEN EUROPÄISCHEN GUIDELINES [80]	37
TABELLE 7: DIE SCHWANGERSCHAFTSRISIKOKATEGORIEN DER FDA [121].....	43
TABELLE 8: EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE PATIENTENADHÄRENZ NACH [110].....	52

1 Einleitung

1.1 Definition

Unter Akne werden nicht ansteckende Hauterkrankungen zusammengefasst, die von Haarfollikeln bzw. Talgdrüsen ausgehen und durch den Komedo (Mitesser) als Primäreffloreszenz charakterisiert sind. [6, 7] Sekundär können Effloreszenzen wie Papeln, Pusteln, Knoten, Zysten und Narben zutage treten.

Unter Haarfollikeln versteht man zylindrische Epidermiseinstülpungen in denen die Haare entstehen. [8] Jedem Haarfollikel ist eine Talgdrüse zugeordnet (siehe Abb. 1). [8] Als Ganzes betrachtet spricht man von einer sogenannten pilosebaziösen Einheit. Akne gilt als eine multifaktorielle chronische Erkrankung, welche sich wesentlich an diesen Haar-Talgdrüsen-Einheiten der Haut abspielt. [9]

Innerhalb des Formenkreises Akne ist die gewöhnliche Akne, die unter dem Namen Acne vulgaris bekannt ist, die bei Weitem häufigste Erkrankung. [10] Es wird angenommen, dass der Begriff Akne etymologisch auf das altgriechische Wort ἀκμή zurückgeht, was so viel wie Spitze bedeutet. [11]

1.2 Epidemiologie

Akne ist eine Erkrankung, welche ungeachtet des sozioökonomischen Status, der Nationalität und des Geschlechts in vielen Ländern dieser Welt prävalent ist. [12]

Mit einer geschätzten Prävalenz von 9,4 % ist Akne weltweit betrachtet die häufigste Dermatose. [13, 14] Demnach ist sie die achthäufigste Erkrankung der Welt. [14] Typischerweise sind junge Frauen und Männer in der späten Adoleszenz betroffen. Das Institut GBD (Global Burden of Disease) gibt die Prävalenz für die Altersgruppe 12 bis 25 Jahre mit ~85 % an. [12] Allerdings ist nur bei rund 40 % der Betroffenen eine ärztliche Behandlung erforderlich. [15] Sechzig Prozent der Erkrankten zeigen milde Krankheitsverläufe, die mit OTC-Produkten selbst gut in den Griff zu bekommen sind. [15] Die Gründe für eine steigende Inzidenz von Acne vulgaris werden diskutiert, konnten bisher aber nicht eindeutig geklärt werden. [12]

Bildet sich die Erkrankung bis zum 25. Lebensjahr nicht zurück, wird von persistierender Akne gesprochen. [16] Im Allgemeinen sind Frauen hiervon häufiger betroffen. [17]

Akne kann für die Betroffenen in vielerlei Hinsicht sehr belastend sein, was erneut durch die GBD bestätigt wird. Demnach ist Acne vulgaris in entwickelten Ländern der zehnthäufigste Grund für DALYs in der späten Adoleszenz. [12]

1.3 Ätiopathogenese

Um effektive und patientenindividuelle Therapiekonzepte entwerfen zu können, ist ein gutes Verständnis pathogener Prozesse und Einflussfaktoren unabdingbar. Allerdings konnte die multifaktorielle Pathogenese von Akne bis dato nicht vollständig entschlüsselt werden. Im Folgenden werden anerkannte Einflussfaktoren der Aknepathogenese vorgestellt.

1.3.1 Pathogene Einflussfaktoren in der Entstehung von Akne

Die Orte der Krankheitsentstehung von Acne vulgaris sind Talgdrüsenfollikel der Haut. Da die Haut des Gesichtes und des oberen Rumpfes besonders talgdrüsenreich ist, sind Gesicht und die V-förmigen Areale von Brust und Rücken bevorzugt von Akne befallen. [18]

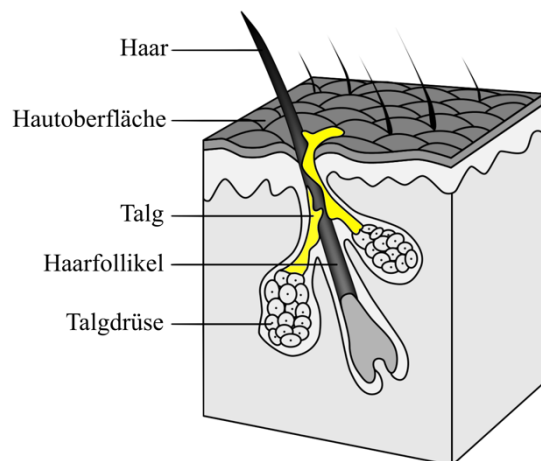


Abbildung 1: Die Haar-Talgdrüsen-Einheit [2]

Vererbung: Akne tritt familiär gehäuft auf. Haben beide Elternteile eine Akne-positive Krankengeschichte, so erkrankt statistisch gesehen jedes zweite Kind ebenfalls an Akne. [16] Außerdem besteht im Falle einer positiven Familienanamnese die Tendenz zu früherem Krankheitsbeginn und schwereren Verlaufsformen. Im Hinblick auf den erblichen Aspekt der Pathogenese sind insbesondere diejenigen Gene relevant, die den Androgen-Rezeptor, Enzyme der Steroidhormonsynthese, $\text{TNF}\alpha$ und IGF-1 betreffen. [18]

Überblicksmäßig werden nun die vier wesentlichen pathophysiologischen Prozesse angeführt, die in der Entstehung des Krankheitsbildes maßgeblich sind. Dabei gilt es zu beachten, dass diese nicht für sich stehen, sondern sich gegenseitig beeinflussen. [16]

1. Gesteigerte Talgproduktion (Seborrhoe)
2. Follikuläre Hyperkeratose
3. Propionibacterium acnes (P. acnes)
4. Entzündungsprozesse

1. **Gesteigerte Talgproduktion:** Talg (Sebum) entsteht in Sebozyten und wird durch holokrine Sekretion an das follikuläre Infundibulum und schließlich an die Hautoberfläche abgegeben. Die drei wesentlichsten Bestandteile von Talg sind Triglyceride, Fettsäureester und Squalene. Die Talgproduktion als solche wird durch Androgene, insbesondere durch Dehydroepiandrosteron (DHEA), gesteuert. Unter anderem kann dieses sebozytär durch enzymatisch katalysierte Reaktionen weiter zu potenteren Androgenen wie Testosteron und DHT umgewandelt werden. [18] Der typisch pubertäre Erkrankungsbeginn von Acne vulgaris und die physiologisch erhöhte Androgenproduktion in ebendieser Zeit legen eine starke Korrelation zwischen der Akneentstehung und Androgenen nahe. [19]

Androgene üben ihren pathogenen Beitrag vor allem in der initialen Aknepathogenese aus. Durch vermehrte Sebozytenproliferation sowie gesteigerte Talgproduktion der Sebozyten selbst, verursachen Androgene in erster Linie eine Seborrhoe. [15] Talg akkumuliert und okkludiert die Follikel. Akkumulierter Talg führt nach und nach zur Bildung von Komedonen (Mitesser). [19] Es wäre allerdings zu kurz gedacht, das Problem auf talgverstopfte Follikel zu reduzieren. Vielmehr konnten in der Vergangenheit auch Veränderungen in der Talgzusammensetzung beobachtet werden. [20] Darüber hinaus bietet Talg auch ein ideales Nährmedium für P. acnes. [19]

Im Hinblick auf den geschilderten Zusammenhang zwischen Androgenen und Talgproduktion ist es leicht nachzuvollziehen, dass Erkrankungen, die mit Hyperandrogenismus einhergehen, mit Akne assoziiert sind. Hierzu gehören beispielsweise das Polyzystische Ovarsyndrom oder die Nebennierenhyperplasie. [21] Nichtsdestotrotz gilt es anzumerken, dass bei den meisten Aknepatientinnen respektive Aknepatienten normale Androgen-Serumspiegel vorherrschend sind. Die erhöhte Talgproduktion durch Androgene wird stattdessen mit einer erhöhten Rezeptorempfindlichkeit auf ihre Liganden erklärt. [19]

2. **Follikuläre Hyperkeratose:** Die bei Akne präsente follikuläre Differenzierungsstörung ergibt sich aus einer gesteigerten Keratinozytenproliferation und einer verstärkten Adhäsion der Keratinozyten untereinander. [18] Als Auslöser dieser Differenzierungsstörung werden u. a. Veränderungen in der Talg-Lipid-Zusammensetzung, bakterielle Stoffwechselprodukte

und Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 angeführt. [16] Die genauen Gründe, die zur Entstehung dieser sogenannten Proliferations-Retentions-Hyperkeratose führen, sind bislang jedoch weitestgehend ungeklärt. [18] Durch Okklusion der Follikelostien kommt es letztendlich zur Bildung von Mikrokomedonen und im weiteren Verlauf zu geschlossenen und offenen Mitessern. [16]

3. Propionibacterium acnes: Das grampositive P. acnes ist Bestandteil des normalen Hautmikrobioms und spielt eine wesentliche Rolle in dessen Homöostase. [22, 23]

Ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen dem P. acnes und Akne wird bereits seit vielen Jahrzehnten postuliert. [22] Das Mikrobiom der pilosebaziösen Einheiten wird entscheidend von P. acnes bestimmt. [23] Des Weiteren beobachtet man häufig eine Biofilmbildung durch diese Bakterien. [23] Dieser Biofilm könnte auch in der Entstehung der zuvor erwähnten follikulären Hyperkeratose mitwirken. [18]

In der Initialphase scheint das Propionibacterium unwesentlich zu sein, da sich dieses nicht immer aus Akneläsionen isolieren lässt. Vielmehr scheint die Sekretion von proinflammatorischen Enzymen und Stoffen (Lipasen, Proteasen, Hyaluronsäure, Chemokine etc.) die Akne zu intensivieren. [18]

4. Entzündungsprozesse: Entzündliche Prozesse tragen zur Entstehung von entzündlichen Läsionen bei. Daran beteiligt sind wiederum die zuvor erwähnten Propionibakterien. Sie vermögen es, über Toll-like Rezeptoren die Cytokinproduktion zu triggern bzw. das unspezifische Abwehrsystem zu aktivieren. [18, 24]

1.3.2 Akne: Eine Frage der Ernährung?

Im Hinblick auf die Entstehung von Akne sind immer wieder bestimmte Lebensmittel in den Fokus geraten. Hierbei wird insbesondere eine westliche Ernährungsweise kritisch beäugt. [25] Unter anderem stehen in Milch vorkommende Hormone und andere bioaktive Stoffe im Verdacht, Akne zu begünstigen. Darüber hinaus wird extensiver Milchkonsum mit einem erhöhten IGF-1 Serumspiegel in Verbindung gebracht. [21] Der Wachstumsfaktor IGF-1 vermag im Weiteren die Sebumproduktion zu steigern. [25] Als ein weiteres Merkmal westlicher Ernährung gilt der Verzehr von Lebensmitteln hoher glykämischer Last wie z.B. weißer Reis oder Pommes frites. Solche Nahrungsmittel vermögen über einen erhöhten Insulin- und IGF-1-Spiegel die Synthese von Androgenen anzukurbeln. [26] Umgekehrt

zeigt eine randomisierte, kontrollierte Studie [27], dass eine Diät mit geringer glykämischer Last die Anzahl von Akneläsionen signifikant verringert.

Milchkonsum und Nahrungsmittel hoher glykämischer Last gelten als die bedeutendsten diätischen Triggerfaktoren von Akne. Ungeachtet dessen ist zu beachten, dass die meisten zum Thema Akne und Ernährung durchgeführten Studien von niedrigem Evidenzgrad sind, wie die systemische Übersichtsarbeit "Acne and Nutrition: A Systematic Review" anschaulich vermittelt. Außerdem wird in dieser Arbeit dem weit verbreiteten Irrglauben, dass Schokolade Akne verursache, der Wind aus den Segeln genommen. [26]

1.4 Klinik

1.4.1 Graduierung der Akne nach Erkrankungsschwere bzw. Effloreszenztyp

Die Dermatose Akne zeigt hinsichtlich der Verlaufsform eine große Variationsbreite der Erkrankungsschwere. [28] Bisher sind über 20 verschiedene Methoden zur Graduierung beschrieben. Im Wesentlichen bestehen für die Graduierung aber zwei Ansätze: Zum einen wird versucht, die Erkrankungsaktivität anhand der Art und Anzahl der Effloreszenzen zu bestimmen. Zum anderen besteht die Möglichkeit, eine Graduierung anhand QOL (Quality of Life) - Scores vorzunehmen. Dabei wird mit Hilfe von Fragebögen die Lebensqualität quantifiziert. [29]

Beispielhaft sei die Klassifikation nach Plewig erwähnt, welche sich gut bei Acne papulopustulosa anwenden lässt. Hierbei werden die entzündlichen Läsionen pro Gesichtshälfte numerisch bestimmt und auf Grundlage dessen vier Schweregraden zugeteilt: Grad I: < 10, Grad II: < 20, Grad III: < 30, Grad IV > 30. [18]

Obwohl eine Schweregradeinteilung unter therapeutischen Gesichtspunkten von großem Interesse ist, besteht bis dato auch unter Experten keine Einigkeit über die Methode der Wahl.

Die europäische Guideline schlägt die Einteilung in vier klinische Schweregrade vor: [29]

1. Acne comedonica
2. Milde bis mäßige Acne papulopustulosa
3. Schwere Acne papulopustulosa, mäßige Acne nodulosa
4. Schwere Acne nodulosa, Acne conglobata

Auf oben genannte Erscheinungsformen soll nun gesondert eingegangen werden. Dabei gilt es festzuhalten, dass die Formen nach zunehmender Schwere gereiht sind.

- **Acne comedonica:** Die bereits erwähnte folliculäre Hyperkeratose und Seborrhoe bringt eine Anhäufung von Hornzellen mit konsekutivem Verschluss der Follikelostien mit sich. Daraus folgend entstehen zunächst für das menschliche Auge nicht sichtbare Mikrokomedonen. Im weiteren Verlauf werden aus Mikrokomedonen sogenannte geschlossene Komedonen von weißlicher bis hautähnlicher Farbe. Durch weiteres Wachstum dilatieren die Follikelostien, woraufhin schwärzlich gefärbte offene Komedonen in Erscheinung treten. Die zentrale Schwarzfärbung beruht auf Einlagerung von Melaninpigmenten und nicht, wie fälschlicherweise vielfach angenommen, auf Schmutzpartikeln. [18] Kurz gesagt ist Acne comedonica durch multiple offene und geschlossene Komedonen charakterisiert. [30]
- **Acne papulopustulosa:** Komedonen, die von einer entzündlichen Reaktion begleitet werden, manifestieren sich als erythematöse Papeln und Pusteln („Pickel“). [18, 31] Zumeist prägen genau jene Papeln und Pusteln das klinische Bild der an Akne leidenden Patientinnen und Patienten. Die entzündlich-immunologische Komponente ist hierbei demzufolge maßgeblich. [18]
- **Acne nodulosa:** Ein Nodulus (Knötchen) ist eine Hautveränderung, der ebenso wie der Papel eine epidermale und/oder dermale Substanzvermehrung zugrunde liegt, die sich aber durch einen größeren Durchmesser (5-10 mm) auszeichnet. [16]
Die Läsionen dieser Akneform präsentieren sich hart und können bei Berührung mitunter schmerzhaft sein. Die Knötchen reichen verhältnismäßig tief in die Haut hinein. Sie entwickeln keinen weißen Kopf wie übliche Pickel, sondern erscheinen als hautfarbene oder rötliche, entzündete Beule. [32]
Die Abheilung ist langwierig und dauert Wochen bis Monate an. Gewöhnliche OTC-Produkte sind nicht ausreichend, um mit den Läsionen fertig zu werden. Die Acne nodulosa gilt nicht umsonst als eine schwere Manifestationsform von Akne. [32]
- **Acne conglobata:** Die Acne conglobata ist selten [29], gilt jedoch als die schwerste aller Akneformen. [33] Sie betrifft vorzugsweise Männer. [21] Die bei dieser Form auftretenden Follikelrupturen führen zu Fremdreaktionen, die durch in das

umliegende Gewebe gelangende Follikelbestandteile, wie Hornzellen oder Haare, hervorgerufen werden. [18] Die Acne conglobata imponiert durch Zysten, Fisteln, Abszesse und Knoten. [16, 18] Jene Effloreszenzen finden sich eher selten am Gesicht, sondern reichen vielmehr über die üblichen Prädilektionsstellen hinaus. [16, 29]



Abbildung 2: Acne comedonica [5]



Abbildung 3: Acne papulopustulosa [5]



Abbildung 4: Acne conglobata [5]

1.4.2 Sonderformen

Die Erkrankung Akne kennt einige Sonderformen, die im Folgenden überblicksmäßig beleuchtet werden.

Acne neonatorum: Rund 20 % der Neugeborenen entwickeln bereits nach der Geburt vereinzelt Akneeffloreszenzen, die sich innerhalb weniger Monate spontan zurückbilden. [34, 35] Das männliche Geschlecht ist dabei häufiger betroffen. [35] Im Zuge der Ätiologie spricht man von einer durch mütterliche Androgene angeregte intrauterine Talgdrüsenstimulation. [31, 34]

Acne infantum: Die Kleinkindakne ist eine seltene Sonderform, deren Krankheitsbeginn zwischen dem 3. Lebensmonat und 1. Lebensjahr liegt. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. Die Läsionen sind insbesondere im Wangenbereich angesiedelt. Im Normalfall bilden sich die Effloreszenzen nach ein bis zwei Jahren zurück, eine Persistenz bis in die Pubertät ist unüblich. Bei der Diagnosestellung ist es wichtig, auch eine mögliche endokrinologische Ursache wie z.B. hyperplastische Nebennieren in Betracht zu ziehen. [36]

Acne tarda: Diese auch als Altersakne bekannte Form tritt jenseits des 25. Lebensjahres auf bzw. persistiert über das klassische Erkrankungsalter hinaus. [15] Typischerweise sind Frauen davon häufiger als Männer betroffen. [30] Die Acne tarda wird im Grunde genommen wie die klassische Adoleszenzakne therapiert. [18]

Acne fulminans: Unter Acne fulminans versteht man eine komplizierte, schwere Verlaufsform, die fast ausschließlich bei männlichen Jugendlichen auftritt. Sie kann sich aus einer gewöhnlichen, leicht verlaufenden Acne vulgaris entwickeln. Sie ist ein seltenes Krankheitsbild, welches perakut bis akut auftritt und eine akute Lebensbedrohung darstellt. Allgemeinsymptome, wie Fieber und Arthralgien sind charakteristisch. Ein weiteres Merkmal sind hämorrhagische Ulzerationen. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist oftmals erhöht. Die Therapie der Wahl ist in diesem Fall intravenös verabreichtes Isotretinoin in Kombination mit Corticosteroiden. [37]

Acne inversa: Die Acne inversa zeichnet sich durch Entzündungen aus, die von den Terminalhaarfollikeln ausgehen. Prädilektionsstellen sind die Achseln und Leisten. [16]
Die Diagnose wird klinisch per Blickdiagnose gestellt. Auffällig sind schmerzhafte Knoten, die optisch Furunkeln ähneln. Eine bakterielle Superinfektion durch *S. aureus* oder Streptokokken kann vorkommen und stellt einen komplizierenden Faktor dar. [38]

Acne aestivalis: Die auch als Mallorca-Akne bekannte Acne aestivalis gehört im engeren Sinn nicht zum Formenkreis Akne. [16] Durch das Zusammenspiel verschiedener Auslöser, zu denen fettreiche Sonnencremes, Schwitzen und UV-Strahlung gehören, treten stecknadelkopfgroße Papeln in Erscheinung. [31]

Acne medicamentosa: Akne, die durch Androgene, Anabolika, Progestine, Glukokortikoide, Psychopharmaka, Vitamin 6, EGF-Rezeptor-Antagonisten oder andere Medikamente getriggert ist, erhält den Beinamen „medicamentosa“. [18]

Chlorakne: Durch Hautkontakt, orale Aufnahme oder Inhalation halogener bzw. chlorierter Kohlenwasserstoffe können akneähnliche Läsionen zutage treten. [16, 39]
Nicht zu verwechseln ist diese Sonderform mit einer Chlorallergie, welche klassischerweise mit einem Schwimmbadbesuch einhergeht. [39] Häufig wird Chlorakne berufsbedingt durch die beständige Exposition mit chlorhaltigen Chemikalien hervorgerufen. [39]

Acne venenata: Kontaktakne bzw. Kosmetikakne entsteht nach Hautkontakt mit komedogen wirkenden Substanzen. [31] Hierzu zählen beispielsweise Halogene (Chlor, Brom), Teer und fette/ölige Grundlagen von Externa. [18, 31]

Acne mechanica: Reibungskräfte und Druckeinwirkungen durch bestimmte Kleidungsstücke oder Ähnlichem können unter Umständen Irritationen der Haut hervorrufen, welche in eine mechanisch bedingte Sonderform der Akne münden. [40] Auf molekularer Ebene könnte bei Acne mechanica dem Botenstoff Interleukin-1 die entscheidende Rolle zukommen. [18]

Acne excoriee: Unter Acne excoriee versteht man im weiteren Sinn eine psychologische Komplikation, die Frauen häufiger betrifft als Männer. [41] Kratzen und habituelles Ausdrücken von Pickeln führt zur Abschürfung (Exkoration) der Haut. [31, 41]

1.4.3 Folgen & Komplikationen

Die Erkrankung Akne geht mit einigen in vielerlei Hinsicht belastenden Folgen einher. Diese zum Teil irreversiblen Komplikationen gilt es durch eine adäquate medikamentöse Therapie und anderweitige Maßnahmen zu verhindern.

Zu Beginn sei der physische Aspekt erwähnt. Man spricht hierbei gerne von sogenannten Post-Akne-Zuständen. Unter den Begriff fallen zum einen narbige Abheilungen und zum anderen Pigmentierungsstörungen, die infolge von Akne auftreten können. [18]

Obwohl die Ausbildung von Narben individuell sehr verschieden ist, sind insbesondere bei schweren Verlaufsformen wie der Acne conglobata Narben zu erwarten. Narben können jedoch bei jeder Form und Schwere auftreten. [18, 42] Sie entstehen bei der Abheilung einer aktiven Akne, wenn die Haut unterdessen geschädigt ist. [43]

Bis zu 95 % der an Acne vulgaris Erkrankten sind von dieser unerwünschten Folge betroffen. Die Prävalenz von Aknenarben in der Allgemeinbevölkerung wird mit 1 % bis 11 % angegeben. [42]

Je nach Kollagengehalt unterscheidet man atrophische von hypertrophen Narben. Atrophische Narben sind bei Akne die häufigere Variante mit einer Ratio von 3:1. Man kann die atrophischen

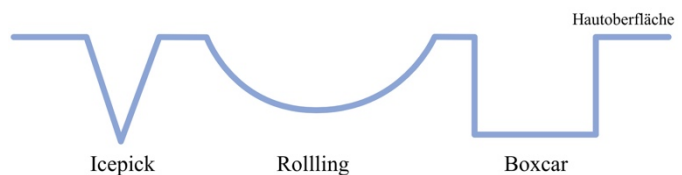


Abbildung 5: Subtypen der atrophischen Aknenarben

Narben dem Phänotyp entsprechend in die Subtypen Icepick, Rolling und Boxcar unterteilen (Abb. 5). [43] Durch eine übermäßige Proliferation von Fibroblasten kann es darüber hinaus auch zur Bildung von hypertrophem Narbengewebe in Form von Keloiden kommen. [44] Narben sind eine ernst zu nehmende Komplikation, da sie auch noch Jahre nach Ausheilung der Erkrankung die Lebensqualität von Betroffenen schwer beeinträchtigen können. [5, 18]

Unter den durch Akne bedingten Pigmentierungsstörungen ist die postinflammatorische Hyperpigmentation (PIH) die häufigste Variante. Dunkle Menschen haben im Speziellen eine besondere Disposition PIHs zu entwickeln. [45] Im Zuge der Wundheilung kommt es auf Mikroebene während der Inflammationsphase zur Stimulation der Melanogenese. [43] An den Orten ehemaliger Läsionen bleiben von Papeln und Pusteln als Folge der gesteigerten Melaninproduktion braun gefärbte Maculae übrig. [46] Die dunklen Hautstellen können mit

der Zeit wieder verschwinden, können unbehandelt aber auch Monate bis Jahre persistieren. [46] Da für die Entwicklung einer PIH schon geringste Intensitäten von UV-Licht ausreichen [46], empfiehlt es sich für Betroffene, UV-Expositionen zu meiden und Lichtschutzprodukte mit einem Sonnenschutzfaktor von mindestens 15 zu verwenden. [45, 47]

Obwohl die Mehrheit der Patientinnen und Patienten durch Acne vulgaris physisch nicht beeinträchtigt ist, bringt die Dermatose dennoch zum Teil erhebliche psychische und soziale Konsequenzen mit sich. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass jeder Patient, der sich aufgrund von Akne vorstellt, leidet. Eine Korrelation zwischen Schweregrad der Akne und objektivem Leidensdruck besteht dabei nicht. [18]

Beschriebene psychische Folgen sind u. a. verringertes Selbstwertgefühl, Zwangsstörungen, soziale Ängste, Depressionen und nicht zuletzt suizidale Absichten. [18, 28, 48]

Verallgemeinert treten suizidale Absichten bei von schwerer Akne Betroffenen häufiger auf als bei Betroffenen mit milden Verlaufsformen. Eine Studie konnte zeigen, dass innerhalb der Gruppe an schwerer Akne erkrankten Adoleszenten einer von vier Betroffenen suizidale Intentionen angab. Das weibliche Geschlecht wies, ungeachtet der Erkrankungsschwere, bezüglich der Suizidabsichten höhere Prävalenzen auf. [49]

Die negativen psychologischen Ausmaße können mit jenen verglichen werden, wie sie bei chronisch an Arthritis, Asthma oder Epilepsie Erkrankten vorkommen. [50] Im Hinblick darauf wird die Tragweite der Beeinträchtigung greifbarer.

In Anbetracht dessen kann in der Anfangsdiagnostik eine systematische Erhebung der Lebensqualität unter Zuhilfenahme von validierten Fragebögen, wie beispielsweise der DLGI (Dermatology Life Quality Index), empfohlen werden. [45]

2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit ist auf Basis einer ausführlichen Literaturrecherche entstanden. Die Arbeit stellt eine Übersichtsarbeit zu den pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten bei Akne dar.

Für die Wissensgewinnung wurden in erster Linie medizinische und wissenschaftliche Suchoberflächen wie PubMed, ScienceDirect, Ovid und Google Scholar verwendet. Bei der Auswahl und Bewertung der gefundenen Studien, Reviewarbeiten und Metaanalysen, wurde besonderer Wert auf Qualität und junges Erscheinungsjahr gelegt. Bei der Suche auf PubMed, wurden mitunter präzise Recherchen anhand von MeSH-Schlagwörtern vorgenommen. Zu den verwendeten MeSH-Begriffen zählten unter anderem "Acne Vulgaris/epidemiology"[Mesh]; "Acne Vulgaris/psychology"[Mesh]; "Acne Vulgaris/diet therapy"[Mesh]; ("Acne Vulgaris/drug therapy"[Mesh]) AND "Isotretinoin"[Mesh]; ("Acne Vulgaris/drug therapy"[Mesh]) AND "Anti-Bacterial Agents"[Mesh]. Darüber hinaus war für die Erstellung dieser Arbeit etabliertes Wissen aus Fach- bzw. Lehrbüchern in gedruckter und digitaler Form nicht unerheblich. Zu den für die Arbeit herangezogenen Guidelines gehörten in erster Linie die europäischen S2k und S3 Guidelines.

Außerdem wurde die Suchmaschine Google verwendet, um auf relevante Internetquellen wie beispielsweise das Deutsche Ärzteblatt oder die Pharmazeutische Zeitung zu stoßen.

Hierbei waren häufig verwendete Stichworte: „Aknetherapie“, „Leitlinien Akne“, „topische Aknetherapie“, „Retinoide Akne“ und „Antibiotika Akne“.

Hinsichtlich der Literaturbeschaffung nahm die Universitätsbibliothek einen großen Stellenwert ein. Es wurde sowohl von deutsch- als auch von englischsprachigen Fachbüchern Gebrauch gemacht. Ebenso wurde der von der Bibliothek zur Verfügung gestellte Zugang zum evidenzbasierten Wissensportal UpToDate genutzt.

Der Austria-Codex wurden über die Internetadresse univadis.at aufgerufen. Die in Österreich zugelassenen Arzneispezialitäten wurden mit Hilfe von Indikationsschlüsseln ausfindig gemacht.

Die Fachinformationen der Arzneispezialitäten wurden vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen über die Seite aspregister.basg.gv.at bezogen.

3 Ergebnisse - Resultate

3.1 Topische Therapeutika

3.1.1 Topische Retinoide

Retinoide sind strukturell mit Retinol (Vitamin A) verwandt. In der Therapie von Akne werden diese Vitamin-A-Derivate bereits seit mehr als 30 Jahren eingesetzt. [51]

Darüber hinaus spielen sie in der Behandlung von Psoriasis eine Rolle.

Im menschlichen Organismus kommt Retinol noch in Form der Oxidationsprodukte Retinal und Vitamin-A-Säure, auch Retinsäure genannt, vor. Therapeutische Wirkung besitzen dabei Retinol und die Carbonsäure bzw. Retinsäure. Für die Erzielung der gewünschten Effekte sind allerdings hohe, unphysiologische Konzentrationen erforderlich. [52]

Bislang wurden drei verschiedene Generationen an Retinoiden entwickelt. Für die Akne-Therapie stehen Retinoide der 1. und 3. Generation zur Auswahl, wie folgende Tabelle zeigt.

Wirkstoff	Handelsnamen	Anwendung	Dosierung
<i>1. Generation (nicht aromatisch)</i>			
Tretinoin	Acnatac® - Gel	topisch	0,025 %
Isotretinoin	Ciscutan® - Kapseln	Systemisch (p.o.)	0,5 - 1 mg/kg KG
	ISOTREX® - Gel	und topisch	0,05 % - 0,1 %
<i>3. Generation (polyaromatisch)</i>			
Adapalen	Differin® - Gel	topisch	0,1 %
	EPIDUO® - Gel		0,1 % - 0,3 %
	(Kombinationspräparat)		(+ 2,5 % BPO)

Tabelle 1: Für die Therapie von Akne zugelassene Retinoide

Pharmakodynamik: Die Retinoide binden an Retinsäurerezeptoren und verändern so im Weiteren die Genexpression. In der Folge wird u. a. die epitheliale Differenzierung gefördert. [53]

In höheren Konzentrationen weisen die Retinoide eine keratolytische Wirkung auf. Die keratolytische Eigenschaft spielt - nebenbei erwähnt - eine wesentliche Rolle in der Psoriasis-Therapie. Bei Akne ist die durch diese Stoffklasse hervorgerufene verminderte Talgproduktion und antiphlogistische Wirkung besonders relevant. Es ist zu erwarten, dass

die beschriebenen positiven Effekte sich erst nach mehrmonatiger Therapie bemerkbar machen. [52]

Pharmakokinetik:

- Tretinoin: Die perkutane Absorption von topisch appliziertem Tretinoin ist sehr gering, rein faktisch sind es je nach Formulierung 1-2 Prozent. Der Blutspiegel der (endogenen) Retinoide bleibt nach dermalen Tretinoin-Anwendung unverändert. [54]
- Isotretinoin: Ein systemischer Isotretinoinspiegel einschließlich dessen Metaboliten war, den Ergebnissen zweier Studien [55, 56] zufolge, nach mehrmaligem dermalen Auftragen von Isotretinoin nicht messbar. In einer der beiden Studien [55] wurde ein 0,05 %-iges Gel, in der andern [56] eine 0,1 % Creme-Formulierung verwendet. Die schlechte Resorptionsrate bekräftigt die Vermutung eines eher geringen teratogenen Risikos für das ungeborene Kind schwangerer Aknepatientinnen.
- Adapalene: Das Retinoid Adapalene dringt besonders gut in Haarfollikel ein und reichert sich in den pilosebaziösen Einheiten an. [54] Dieser Sachverhalt könnte laut Allec et al. [57] einen therapeutischen Vorteil darstellen. Ein in vitro Versuch zeigt, dass nur 0,01 % der applizierten Adapalene-Dosis die Haut penetriert. [57] Das schlechte Penetrationsvermögen erklärt hohe gefundene Adapalene-Konzentrationen in der Epidermis, und im Gegensatz dazu niedrige in der Dermis. [58] Die verhältnismäßig geringe dermale Adapalene-Konzentration könnte auch die im Vergleich zu den anderen Retinoiden bessere Verträglichkeit von Adapalene im Sinne von geringeren irritativen Nebenwirkungen erklären. [54]

Anwendung und Dosierung: Mit Bezug auf die europäischen S3 Guidelines sollte in der topischen Anwendung Adapalene den beiden anderen Retinoiden Isotretinoin und Tretinoin vorgezogen werden. Die drei genannten Wirkstoffe sind zwar ähnlich gut gegen inflammatorische Läsionen wirksam, Adapalene hat jedoch das bessere Sicherheitsprofil und erfährt eine höhere Patientenakzeptanz. [29] Adapalene und andere lokal angewandten Retinoide werden typischerweise am Abend dünn auf die betreffenden Hautareale aufgetragen, da die Vitamin-A-Derivate durch Exposition mit UV-Licht zerstört werden würden. [54]

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Nebenwirkungen sind unter Therapie mit Retinoiden sehr häufig und in vielen Fällen nicht vermeidbar. [53] Folgende UAWs sind beschrieben:

- Topisch angewandt kann es zu Hautrockenheit und Rötung kommen. Photosensibilität und Schuppung sind weitere hautbezogene UAWs. [53]
- Initiale Symptomverschlechterung durch Zunahme entzündlicher Hautsymptome [52]
- Transaminaseanstiege [53]
- Fettstoffwechselstörungen (Triglyceride↑, HDL↓) [53]
- Retinoide zeigen insbesondere im ersten Trimenon der Schwangerschaft eine ausgeprägte teratogene Wirkung (Thymusaplasie, kraniofaziale Fehlbildungen etc.). Ungeachtet der geringen Resorptionsraten beherbergt auch die topische Applikation von Retinoiden ein teratogenes Risiko. [53]

Kontraindikationen: Topische Retinoide sollten in der Schwangerschaft vermieden werden. Sowohl Adapalen als auch Tretinoin werden von der FDA als „Risiko C“ eingestuft (siehe Tab. 7). Zwar treten laut einer neueren Metaanalyse Spontanaborte, Fehlgeburten und schwerere kongenitale Malformationen unter topischer Retinoidtherapie nicht signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe von Nichtexponierten. [59]

Die wenigen existierenden Berichte über aufgetretene Malformationen sind jedoch insofern alarmierend, als dass sie von ihrer Erscheinung her ähnlich zu entstandenen Missbildungen sind, die durch systemische Isotretinoingabe hervorgerufen wurden. [60]

Eine prospektive, kontrollierte Kohortenstudie [61] mit 235 Schwangeren, welche im ersten Trimester topischen Retinoiden ausgesetzt waren, kam zu dem Ergebnis, dass die Häufigkeit von milderen und schwereren Fehlbildungen des Ungeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe um das Zwei- bis Dreifache erhöht ist. Allerdings war diese Feststellung statistisch nicht signifikant. Obwohl diese Studie eine der größten ihrer Art ist, geben die Autoren an, dass die Stichprobengröße zu klein gewesen sein könnte. Obgleich statistisch gesehen kein eindeutiges Studienergebnis erbracht werden konnte, sind die oben genannten Beobachtungen klinisch sehr wohl relevant. [61]

Demzufolge bzw. dem fragwürdigen Nutzen-Risiko-Verhältnis geschuldet, sollten topische Retinoide in der Schwangerschaft vermieden werden. [51] Zudem gehen auch die Hersteller der in Österreich zugelassenen topischen Retinoide auf Nummer sicher und vermerken

Schwangerschaft als eine Kontraindikation. Tritt unter laufender Therapie eine Schwangerschaft ein, empfiehlt es sich, das Retinoid abzusetzen.

Die Kombination Retinoid plus Tetracyclin beherbergt ein pharmakodynamisches Interaktionspotential. Aus dem Risiko für erhöhte Hirndrücke ergibt sich die Gegenanzeige für die simultane Anwendung beider Stoffe. (39)

3.1.2 Benzoylperoxid

Benzoylperoxid (BPO) ist ein lipophiles Peroxid, das andere Stoffe zu oxidieren vermag. BPO gehört zu den klassischen Aknemitteln, dessen Wirkung vor allem auf der Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies beruht.

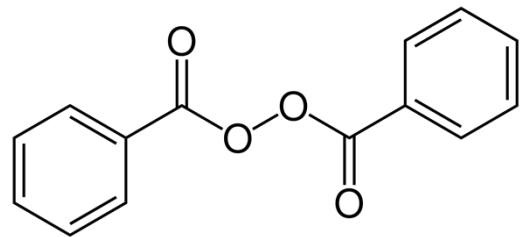


Abbildung 6: Strukturformel von BPO [1]

Pharmakodynamik: Benzoylperoxid hat antimikrobielle, leicht schälende und antiseborrhoische bzw. komedolytische Eigenschaften. [62]

Pharmakokinetik: Lokal verabreichtes BPO wird nach dermalen Resorption noch intrakutan zu Benzoesäure metabolisiert, welches nach Konjugation renal ausgeschieden wird. [52, 62]

Anwendung und Dosierung: Benzoylperoxid steht für die Behandlung von Akne in Form von Gelen oder aber als 5- bis 10-prozentige Lösungen zur Verfügung. Die Medikamente werden nach gründlicher Reinigung und Trocknung ein- bis zweimal täglich dünn auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen. [62]

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Nach Anwendung von BPO können Nebenwirkungen wie initiale Hautreizung, Rötung und Hautaustrocknung auftreten. [52, 62]

3.1.3 Azelainsäure

Azelainsäure ist eine natürlich vorkommende Säure, die von den zur Hautflora gehörenden Hefepilzen gebildeten 1,7-Heptan-Dicarbonsäure entspricht. [63]

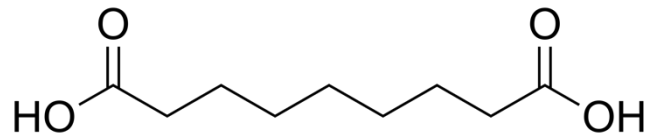


Abbildung 7: Strukturformel von Azelainsäure [3]

Pharmakodynamik: Sie wirkt komedolytisch, entzündungshemmend und in hohen Konzentrationen antibakteriell. [45, 64] Die antibakterielle Wirkung ist weniger stark als die von BPO. [64] Die aknefördernde Hyperseborrhoe bleibt durch die Anwendung der Säure unbeeinflusst. [45]

Pharmakokinetik: Topisch applizierte Azelainsäure wird lediglich zu 5 % resorbiert. Aufgrund der geringen Resorptionsrate und der schlechten Plazentadurchgängigkeit darf die Säure in Schwangerschaft und Stillzeit zum Einsatz kommen. [52] Darüber hinaus ist keine mutagene oder teratogene Wirkung des Wirkstoffes bekannt. [45]

Anwendung und Dosierung: Die Creme bzw. das Gel wird zweimal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen auf die erkrankte Haut aufgetragen. [45]

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Nebenwirkungen treten bei ca. 10 % der Patienten auf und präsentieren sich als lokale Irritationen im Sinne von Rötungen, Schuppung und Brennen. [64] Diese klingen allerdings bei den meisten Patienten innerhalb von 4 Wochen wieder ab. [45]

3.1.4 Topische Antibiotika

Für die lokale antibiotische Therapie gibt es einige gut wirksame Antibiotika, die im Allgemeinen gut vertragen werden. [65] Sie vermindern die Kolonisationsdichte von *P. acnes* in Talgdrüsenfollikeln. [45]

Die am häufigsten verwendeten topischen Antibiotika sind Erythromycin und Clindamycin. [66] Sie haben neben der antibiotischen Wirkung auch antiphlogistische Eigenschaften und

erhalten demzufolge häufig den Vorzug. [65] Eine Alternative mit österreichweiter Zulassung ist der Gyrasehemmer Nadifloxacin.

Die topischen Antibiotika sind als Gel, Creme, Lotion oder Lösung für die äußerliche Anwendung erhältlich.

Ihren therapeutischen Stellenwert haben die antimikrobiellen Topika in milden bis mittelschweren Krankheitsverläufen. Dabei sollten sie stets in Kombination mit Benzoylperoxid, Retinoiden oder Azelainsäure verwendet werden, da hierdurch zum einen die therapeutische Effizienz gesteigert und zum anderen das Risiko für die Bildung resistenter Bakterienstämme minimiert wird. [66] Inzwischen sind auch einige fixe Kombinationspräparate auf dem Markt. Hierzulande ist beispielsweise „Acnatac 10 mg/g + 0,25 mg/g-Gel“ erhältlich, welchem neben Clindamycin 0,25 mg/g Tretinoin beigemischt sind.

Im Allgemeinen werden die Medikamente ein- bis zweimal täglich appliziert. Die Therapiedauer sollte vier bis acht Wochen nicht überschreiten. Nebenwirkungen sind selten. Sie umfassen Symptome wie Brennen, Rötung und Pruritus. Bei den Gyrasehemmern ist mit phototoxischen Reaktionen zu rechnen. [65]

3.1.5 Chemical Peels

Das chemische Peeling beinhaltet die Applikation exfoliativ wirkender chemischer Substanzen mit dem Ziel, die Hauttextur zu glätten und superfizielle Läsionen zu beseitigen. Die Praktik, äußere Hautschichten (Epidermis, oberflächliche Dermis) durch Salzpeelings oder Bäder in saurer Milch abzutragen, geht bis in die Zeit des antiken Ägyptens zurück. Heutzutage kann für die Behandlung von Akne aus einer Vielfalt an Säuren ausgewählt und therapeutisch erwogen werden. [67]

Chemische Peels lassen sich, gemessen an der Eindringtiefe, in sehr oberflächliche, oberflächliche, halbtiefe und tiefe Peels einteilen. Die nun zur Erwähnung kommenden α -Hydroxysäuren und Salicylsäure zählen zu den sehr oberflächlichen bis oberflächlichen chemischen Peels. [45]

3.1.5.1 α -Hydroxysäuren

Alpha-Hydroxysäuren sind Carbonsäuren, die am α -C-Atom eine Hydroxygruppe aufweisen (siehe Abb. 8). Unter den in der Natur vorkommenden Fruchtsäuren finden sich einige α -Hydroxysäuren, darunter Glykolsäure, Milchsäure und Zitronensäure.

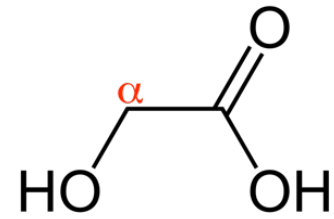


Abbildung 8: Funktioneller Teil einer α -Hydroxysäure [4]

Glykolsäure hat von allen Fruchtsäuren das kleinste Molekulargewicht und wird für Peelingbehandlungen vielfach verwendet. Infolge der kleinen Molekülgröße kann es die Epidermis gut durchdringen, was sich vorteilhaft auswirkt. [45] Für den Hausgebrauch sind Lösungen mit einer Konzentration von bis zu 15 % erhältlich. Erfahrene Kosmetiker/innen verwenden Konzentrationen in der Größenordnung von 20 bis 70 %. Die einzelnen Behandlungseinheiten werden in aufsteigender Konzentration und im Abstand von 2-4 Wochen durchgeführt. [68]

Im Anschluss an die ein- bis zweiminütige Einwirkdauer des Fruchtsäure-Peelings wird die Haut mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Die Neutralisation ist im Gegensatz zum Peeling mit Salicylsäure unverzichtbar, da es andernfalls zu Epidermolysen kommen kann. Unter anderem deshalb sind chemische Peels unter ärztlicher Aufsicht durchzuführen. [45]

Als profitabel hat sich die Behandlung mit Fruchtsäuren in der Erhaltungstherapie bei oberflächlichen postinflammatorischen Hyperpigmentierungen erwiesen. [45] Drei Studien [69-71] konnten darüber hinaus eine signifikante Reduktion der Anzahl von Komedonen durch Peeling mit Glykolsäure darlegen.

Hauttypabhängig besteht das vor allem auf die Azidität zurückzuführende Risiko für Irritationen bis hin zu Epidermolysen. Bei dunklen Hauttypen kann es im Zuge eines unerwünschten Nebeneffekts zu Hyperpigmentierungen kommen. Bei vorherrschender ekzematöser Erkrankung oder aktiver Virusinfektion darf kein Peeling erfolgen, ebenso wenig bei Allergien gegen die zur Behandlung kommenden Alpha-Hydroxysäuren. Besondere Vorsicht ist auch bei einer bestehenden Vortherapie mit Isotretinoin geboten. Oberflächliche Peels mit α -Hydroxysäuren stellen keine Kontraindikation in der Schwangerschaft dar. [45]

3.1.5.2 Salicylsäure

Bei Salicylsäure handelt es sich, rein chemisch betrachtet, um Benzoesäure mit einer Hydroxygruppe am C2-Atom. Aufgrund des aromatischen Benzolrings weist die Salicylsäure lipophile Eigenschaften auf. Diese lipophile Stoffeigenschaft ermöglicht, zusammen mit der keratolytischen Wirkung der Salicylsäure, ein gutes Eindringen in folliculäre Strukturen. In der Praxis werden hier Konzentrationen von 20 bis 30 % verwendet, wohingegen 2-%ige Produkte für den Privatgebrauch zur Verfügung stehen. Die Behandlung mit Salicylsäure sollte in Abständen von 2-4 Wochen erfolgen. [45]

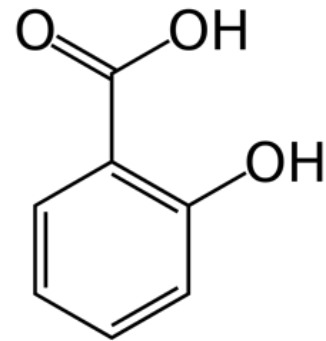


Abbildung 9:
Strukturformel von
Salicylsäure [4]

Salicylsäure hat einen pigmentaufhellenden Effekt und stellt daher eine Behandlungsoption bei postinflammatorischer Hyperpigmentierung dar. Außerdem ist die Säure eine geeignete Behandlungsvariante bei Akne-Formen mit stark ausgebildeter Hyperkeratose und kann darüber hinaus bei Post-Akne-Zuständen mit folliculärer Verhornung und Vernarbungen in Erwägung gezogen werden. Bei zarter Haut muss allerdings mit Reizung und Rötung gerechnet werden. [45]

Bezüglich der Kontraindikationen gilt es anzumerken, dass die topische Behandlung mit Salicylsäure auf kleine Flächen beschränkt bleiben sollte, da Salicylsäure zu den phenolischen Substanzen zählt und bei großflächiger Applikation Intoxikationen möglich sind. [45] Salicylate werden an die Muttermilch abgegeben. [54] Stillende Mütter und Menschen mit Gerinnungsstörungen sollten aufgrund etwaiger Plättchenfunktionsstörungen keine Salicylsäure-Peelings bekommen. [45]

Die Verwendung in der Schwangerschaft betreffend, gehört Salicylsäure der FDA-Risikokategorie C an. Bis heute existieren keine humanen Studien bezüglich der topischen Anwendung in der Schwangerschaft. Andere Studien, die eine niedrige Dosierung in oraler Verabreichung untersuchten, zeigten kein erhöhtes Risiko für Malformationen, Frühgeburtlichkeit oder geringes Geburtsgewicht. [72]

Da die systemische Absorption zudem relativ gering ist (9-25 %), ist von einem geringen teratogenen Potential auszugehen. Praktisch gesehen bedeutet dies, abgesehen von einem eher kurz gewählten Behandlungszeitraum, die Säure allenfalls kleinflächig aufzubringen

und von Kleidung bedeckte Hautpartien auszusparen, da solche Partien den Wirkstoff gegebenenfalls besser resorbieren. [73]

3.1.6 Zink

Das Spurenelement Zink wird in Form von Zinksalzen wie etwa Zinkoxid und Zinksulfat bereits seit den 70ern Jahren in der topischen Aknetherapie eingesetzt. [74] Zink ist in Form von OTC-Produkten frei verkäuflich und weist ein exzellentes Sicherheitsprofil auf. [75] Mittlerweile sind auch Kombinationspräparate mit Erythromycin erhältlich. Cervantes et al. [75] zeigt in einer Übersichtsarbeit, in der die Rolle von Zink in der Aknetherapie thematisiert wird, dass gemäß den Ergebnissen einiger Studien sowohl Einzelsubstanzpräparate als auch Kombinationspräparate effektiv sind, um Akne zu behandeln. Im Kontrast dazu verweisen die Autoren auf vergleichbare Studien mit konträren Ergebnissen.

Zink kann darüber hinaus auch in der systemischen Therapie zur Anwendung kommen. Die europäische S2k Leitlinie empfiehlt: "Orales Zink kann bei Unverträglichkeit oder bei Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber systemischer Standardtherapie in Kombination mit topischer Therapie und oder bei Frauen mit systemischen hormonellen Antiandrogenen bei mittelschwerer entzündlicher Akne erwogen werden." [76] Das günstige Sicherheitsprofil von Zink legt auch die Verwendung bei Schwangeren nahe. [77]

Die genauen Wirkmechanismen, die den beobachteten positiven Effekten zugrunde liegen, sind bislang jedoch wenig verstanden bzw. erforscht. [78] Die bekannte antiinflammatorische Wirkung von Zink scheint u. a. auf eine Inhibierung der Chemotaxis zurückzugehen. [74] Zu den auf Akne günstig einwirkenden Faktoren gehört die Fähigkeit, einerseits die Anzahl von *P. acnes* zu reduzieren und andererseits die Talgproduktion zu vermindern. [78] Die Einflussnahme auf die Talgproduktion wird auf die Hemmung der 5 α -Reduktase und damit auf die antiandrogene Wirkung von Zink zurückgeführt. [45]

Topisch angewandt können unerwünschte Effekte wie Irritation, Erythem, Brennen und Jucken in Erscheinung treten. [75] Oral verabreichtes Zink kann in erster Linie Übelkeit und andere gastrointestinale Beschwerden hervorrufen. [75]

Es gilt anzumerken, dass nicht wenige der zu diesem Thema angelegten Studien Limitationen aufweisen. Darunter finden sich Probleme, wie zu geringe Stichprobenumfänge und unzureichend lang durchgeführte Nachbeobachtungen. Der niedrige Evidenzgrad dieser Studien und das Fehlen randomisierter, kontrollierter Studien im Doppelblind-Design lässt es derzeit nicht zu, Zink als einen Standard der adjuvanten Therapiemodalität anzusehen. [75]

3.2 Systemische Therapeutika

3.2.1 Systemische Retinoide

Der in der systemischen Retinoidtherapie von Akne zum Einsatz kommende Wirkstoff ist das vielbekannte Isotretinoin, welches der ersten Retinoidgeneration angehört. Das oral verabreichte

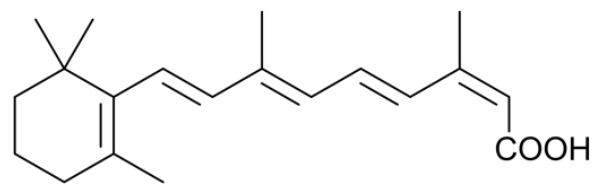


Abbildung 10: Strukturformel von Isotretinoin [1]

Isotretinoin hat von allen Aknetherapeutika den größten Effekt. Diese Tatsache lässt sich dadurch erklären, dass Isotretinoin der einzige Wirkstoff ist, welcher an allen vier primären Pathogenitätsfaktoren ansetzt. [16] Die Größe der Talgdrüsen nimmt ab und die Talgproduktion wird gehemmt. Isotretinoin wirkt darüber hinaus entzündungshemmend, hemmt die Proliferation von Keratinozyten und vermindert über die reduzierte Talgproduktion die Besiedlung von Propionibakterien. [79]

Anwendung und Dosierung: In Österreich ist Isotretinoin unter dem Handelsnamen Ciscutan® bekannt und als 5, 10, 20, 30 oder 40 mg Kapseln erhältlich. Diese Präparate sind für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene mit schwerer Akne (Acne conglobata und noduläre Akneformen) zugelassen. Für gewöhnlich werden zu Beginn der Behandlung die Tagesdosen auf 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht titriert. Im Verlauf erfolgt eine individuelle Dosisanpassung auf bis zu 1 mg/kg täglich. Die Kapseln werden ein bis zweimal pro Tag zu den Mahlzeiten eingenommen.

Die Fachinformation von Ciscutan® gibt eine Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten an. [79] Die aktuelle europäische Guideline empfiehlt eine Dauer von mindestens 6 Monaten. [80] Nach einigen Wochen Therapie mit oralem Isotretinoin sollten die meisten Patienten/innen von Akne vollständig geheilt sein. [65] Für den Fall, dass dennoch Rezidive

auftreten, kann eine weitere Behandlungsphase erwogen werden. Diese wird erst acht Wochen nach Beendigung der ersten Behandlungsphase begonnen, da es verzögert noch zu Linderungen kommen kann. [79]

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Die mit der Verwendung von Isotretinoin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen sind dosisabhängig und verschwinden im Allgemeinen nach Dosisanpassung bzw. Therapieabbruch. [79] Zu den häufigsten UAWs gehören:

- Zu Behandlungsbeginn kann eine Exazerbation der Akne-Erkrankung beobachtet werden, die in der Regel ohne Dosisadaptation nach einer Woche abklingt. [79]
- Trockenheit der Haut und der Schleimhäute [79]
- Cheilitis, Epistaxis, Blepharitis und Konjunktivitis [79]
- Anämie, BSG[↑], verminderte oder erhöhte Thrombozytenzahl [79]
- Arthralgie, Myalgie sowie Rückenschmerzen [79]
- Die Leber betreffend kommt es unter oraler Isotretinointherapie sehr häufig zu vorübergehenden, reversiblen Erhöhungen der Transaminasen. [79] Eine Studie [81] konnte zeigen, dass unter der Therapie die Mehrheit der Patienten zwar signifikante ALT- und AST-Erhöhungen verzeichneten, diese Anstiege jedoch in Anbetracht der CTCAE-Kriterien den Normalbereich (AST oder ALT ≤ 40 IU/L) selten verließen. Bei Patienten/innen mit Erhöhungen über den Normalbereich hinaus, bewegen sich die ALT und AST-Werte i.d.R. im Bereich zwischen 41 und 100 IU/L. [81] Das entspricht nach den CTCAE-Kriterien Grad 1 und stellt eine milde Laborveränderung dar. [81] Die Fachinformation von Ciscutan® klärt über die ärztliche Pflicht auf, die Leberenzyme vor Beginn der Behandlung, einen Monat nach Beginn der Behandlung und dann fortlaufend im dreimonatigen Intervall zu bestimmen. [79] Laut T. Hansen et al. [82] sei es bei sonst gesunden Patienten mit initial normalen Leberfunktionsparametern bzw. Transaminasenwerten ausreichend, die AST/ALT-Werte einmalig zwei Monate nach Ersteinnahme erneut zu bestimmen.
- Zu den häufigen und sehr häufigen UAWs, die sich im Labor zeigen, zählen Alterationen in den Fettstoffwechselfparametern. So kann es zu Anstiegen der Triglyceride und des Serumcholesterins kommen. [79] Die HDL-Spiegel können erniedrigt sein. [79] Analog zu den Leberenzymen liegen auch hier die Laborwerte

meist im Bereich der Norm (Triglyceride <150 mg/dL, Gesamtcholesterin <200 mg/dL). [81]

Kontraindikationen: Orales Isotretinoin ist bei Leberinsuffizienz, stark erhöhten Blutfettwerten und Hypervitaminose A kontraindiziert. Eine weitere Gegenanzeige ist die gemeinsame Gabe mit Tetracyclinen, da die ein erhöhtes Risiko für einen Pseudotumor cerebri birgt. [79] Jene Erhöhung des Schädelldrucks ist reversibel und die zugehörigen Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Sehstörungen klingen nach Absetzen relativ zügig wieder ab. Als Grund für die beschriebene Interaktion wird ein additiver pharmakodynamischer Effekt angenommen, da sowohl Isotretinoin für sich als auch Tetracycline in seltenen Fällen den Hirndruck zu steigern vermögen.

Im Folgenden soll nun auf die Problematik der Schwangerschaft eingegangen werden. Retinoide zählen, zusammen mit dem durch den Contergan-Skandal bekannt gewordenen Thalidomid, zu den stärksten teratogenen Substanzen und sind demzufolge in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Nach der FDA-Risikobewertung gehört Isotretinoin der Kategorie X an (siehe Tab. 7). Die u. a. als Wachstumsfaktor fungierende Retinsäure spielt in der Embryonalperiode bei der Entwicklung von Gehirn und Wirbelsäule eine wesentliche Rolle. Das Fehlbildungsrisiko ist im ersten Trimeon mit ca. 25 % am größten. [83] Bei Tagesdosen von 25.000 IU und mehr treten retinoidsyndromtypische Anomalien auf. [79] Dazu zählen u. a. Agenesie oder Stenose des Gehörganges, kardiovaskuläre Anomalien, gestörte Gesichts- und Gaumenbildung, Fehlentwicklung des Thymus, Augenschäden bis hin zum Hydrocephalus. [79, 84]

Aufgrund der ausgeprägten Teratogenität ist die Verwendung von Isotretinoin für Frauen im gebärfähigen Alter, sofern die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogrammes nicht erfüllt sind, strengstens untersagt. Das heißt konkret, dass für jene Patientinnen der Einsatz von zuverlässigen, kontinuierlich angewandten Verhütungsmethoden verpflichtend ist, sofern die sexuelle Abstinenz keine Option darstellt. Die Relevanz der Sicherheitsvorkehrungen wird auch an dem amerikanischen Programm iPLEDGE deutlich, welches speziell ins Leben gerufen wurde, um eine fetale Exposition mit Isotretinoin zu verhindern. [85] Diese von der FDA gestartete Initiative geht sogar so weit, die Verwendung zweier Kontrazeptiva zu empfehlen, wovon eine Form primärer Art sein muss (Sterilisation, Vasektomie beim Mann oder hormonelle Empfängnisverhütung). [86] Die

Verhütungsmaßnahmen werden bereits einen Monat vor Therapiestart begonnen und bis einen Monat nach Therapieende fortgeführt. [79]

Bevor die Behandlung mit Isotretinoin eingeleitet werden darf, muss die/der verschreibende Ärztin/Arzt eine Schwangerschaft durch zwei negative Schwangerschaftstests ausschließen. [86] Der erste der beiden wird bereits einen Monat zuvor eingebracht. Zur Überwachung der Patientin sind weitere Schwangerschaftstests erforderlich. Laut Fachinformation werden diese idealerweise im Abstand von einem Monat durchgeführt. Im Falle einer eingetretenen Schwangerschaft muss die Therapie unverzüglich abgebrochen werden. [79]

3.2.2 Systemische Antibiotika

Für die systemische Aknetherapie gibt es eine gute Auswahl effektiver Antibiotika. In der untenstehenden Tabelle sind die Wesentlichen aufgelistet. Die Einzelsubstanzen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Wirksamkeit kaum voneinander. Die Wahl des Antibiotikums richtet sich daher vielmehr nach Nebenwirkungsprofil, Resistenzlage, Preis und nach praktischen Gesichtspunkten. [45, 87]

Systemische Antibiotika kommen insbesondere für Aknepatientinnen respektive -patienten mit mittlerer bis schwerer Erkrankungsschwere und ausgeprägter inflammatorischer Komponente in Betracht. [87]

Wirkstoff	Tagesdosis	Bemerkung
<i>Tetracycline</i>		
Doxycyclin	100 mg [45]	
Lymecyclin	300 mg [87]	
Tetracyclin-HCL	2x 500 mg [45]	
Minocyclin	2x 50-100 mg [88]	
<i>Makrolide</i>		
Erythromycin	2x 250-500 mg [87]	Schlechte Resistenzlage der Makrolide → 2. Wahl [87]
Azithromycin	500 mg [89]	
<i>Lincosamide</i>		
Clindamycin	2x 75-100 mg [88]	Wird hauptsächlich topisch verwendet [88]
<i>Diaminopyrimidine</i>		
Trimethoprim	2x 160-800 mg [87]	Teils schwerwiegendere UAWs [87]

Tabelle 2: Systemische Antibiotika

Die Tetracycline, Makrolide und Lincosamide hemmen jeweils die Proteinsynthese. Im Speziellen binden die Makrolide wie auch Clindamycin an die 50S-Untereinheit der Ribosomen. Die Tetracycline binden an die kleine 30S-Untereinheit und verhindern so die Anlagerung der Aminoacyl-tRNA. Auf diese Weise ist die Interaktion zwischen Codon der

mRNA und Anticodon der tRNA gestört. Trimethoprim hingegen greift in den bakteriellen Folsäuremetabolismus ein, indem es das Enzym Dihydrofolatreduktase hemmt. Das Antibiotikum wird in aller Regel, so auch bei Akne, in Kombination mit dem Sulfonamid Sulfamethoxazol angewandt. Die fixe Kombination im Dosisverhältnis 1:5 ist unter dem Namen Cotrimoxazol bekannt.

Tetracycline beeinflussen, ebenso wie im geringeren Maße auch Makrolide, die Chemotaxis, Cytokinsynthese und die Funktion der Makrophagen. [87] Heute wird angenommen, dass der positive Effekt von Tetracyclinen auf Akne multifaktoriell zu verstehen ist und er nicht allein auf der Reduktion der Bakteriendichte beruht. Vielmehr scheint auch die Einflussnahme auf die zugrundeliegende Entzündung bedeutend zu sein. Diese Annahme legen auch einige Studien [90-92] mit Tetracyclin und Doxycyclin nahe, in denen, obwohl sich die Hautflora nicht signifikant änderte, von klinischen Verbesserungen gesprochen wurde. [87] Tetracycline werden gerade darum gerne verschrieben, da sie neben der Fähigkeit die Kolonisation von *P. acnes* in Talgdrüsenfollikeln zu vermindern auch zusätzlich gute antiinflammatorische Eigenschaften aufweisen. (18, 34)

Anwendung und Dosierung: Die europäische Guideline empfiehlt, Doxycyclin und Lymecyclin den beiden Antibiotika Minocyclin und Tetracyclin vorzuziehen. Tetracyclin ist weniger praktikabel und stößt auf weniger Patientenakzeptanz. Unter Therapie mit Minocyclin treten häufiger schwerwiegendere Nebenwirkungen auf als mit anderen Tetracyclinen. [29] Systemische Antibiotika sollten für bessere Resultate und unter dem Aspekt der bakteriellen Resistenzbildung immer mit topischen Retinoiden, Benzoylperoxid oder Azelainsäure kombiniert werden. [45, 87] Eine sinnvolle Therapiedauer ist zwischen einem und drei Monaten. [45, 87] Behandlungen über drei Monate hinaus erhöhen das Risiko für Resistenzen. [45] Bezüglich der jeweiligen Dosierung findet man unterschiedliche Angaben. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die höhere Dosierung laut Simonart et al. [93] nicht zwangsläufig die effektivere ist.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

	Doxy- cyclin	Lyme- cyclin	Tetra- cyclin	Mino- cyclin	Erythro- mycin	Azithro- mycin	Clinda- mycin	Trimetho- prim
Gastro- intestinale Beschwerden	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Phototoxizität								
Pigment- einlagerungen								
Autoimmun- ologische Phänomene				Lupus- ähnliche Symptome				
Vaginale Candidiasis								
Vestibuläre NW				Tinnitus, Schwindel				
Kardiale Erregungsleitun- gsstörungen								
Arzneimittel- exanthem				SJS, DRESS		Kutane Hyper- sensitivität	DRESS	SJS, DRESS
Pseudotumor cerebri								
Störungen der Hämatopoese								Neutro- und Thrombopeni e, aplastische Anämie
Hepato- toxizität								

Tabelle 3: Nebenwirkungen der Antibiotika nach Bienenfeld et al. [87]

Wechselwirkungen: Tetracycline bilden mit Calciumionen, Antazida und Eisensalzen unlösliche Chelatkomplexe, was die enterale Resorptionsrate beeinträchtigt. Dem geschuldet sollte die Einnahme von Antibiotika dieser Stoffklasse im zweistündigen Abstand zum Konsum calciumhaltiger Milchprodukte erfolgen. [94]

3.2.3 Antihormontherapie

Die Aussage „Keine Hormone, keine Akne“ ist ebenso eindringlich wie wahr. [95] Hohe Androgenspiegel und/oder eine gesteigerte Sensibilität der Talgdrüsen auf diese führen zu Hyperseborrhoe. [24] Ziel dieser, mit einer Ausnahme (siehe Kapitel 3.2.3.3) dem weiblichen Geschlecht vorbehaltenen Therapiestrategie ist es, die Wirkung körpereigener Androgene auf die Talgdrüsen zu unterdrücken. [19] Um dies zu erreichen gibt es pharmakodynamisch gesehen verschiedene Ansatzpunkte. Zum einen gibt es klassische Antiandrogene, welche die Androgenrezeptoren blockieren. Daneben besteht die

Möglichkeit, die endogene Androgensynthese in Nebennieren und Ovarien zu drosseln. Letzteres wird durch orale Kontrazeptiva, niedrig dosierte Glukokortikoide und GnRH-Agonisten erreicht. [24] Ein weiterer Ansatz besteht darin das unter anderem in der Haut vorkommende Enzym 5 α -Reduktase, welches am Androgenmetabolismus beteiligt ist, zu hemmen. [96]

Für welche Patientinnen und Patienten ist diese Therapie nun indiziert? Der hormonbasierte Therapiemodus kommt zunächst einmal für Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Akne in Frage. [19] Darüber hinaus kann eine antihormonelle Behandlung für Frauen, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprechen, zielführend sein. [24] Die antihormonelle Therapie kann auch im Sinne einer kontrazeptiven Begleitung in Form von Antibabypillen während laufender Isotretinointherapie erfolgen. [45] An ovariell oder adrenal bedingtem Hyperandrogenismus Leidende profitieren in besonderem Maße. Antiandrogene gehören hierbei zur Therapie der ersten Wahl. [19] Das mit dem PCO-Syndrom assoziierte SAHA-Syndrom (Seborrhoe, Akne, Hirsutismus, Alopezie) ist eine weitere Indikation dieser Therapieform. [45] Acne tarda ist die letzte hier zur Erwähnung kommende Indikation. [24]

Antihormontherapien gelten für sich genommen als sehr effektiv, werden jedoch in der Regel mit anderen Wirkstoffklassen wie z.B. Retinoiden oder Benzoylperoxid kombiniert. Dahinter steht die Absicht, neben der Hyperseborrhoe weitere pathogenetische Faktoren wie z.B. die folliculäre Hyperkeratose zu beeinflussen und auf diese Weise bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen. [97]

Bei der antihormonellen Therapie ist es wichtig, die Patientinnen bzw. Patienten über eine verhältnismäßig lange Therapiedauer aufzuklären, ehe sich zufriedenstellende Resultate bemerkbar machen. [98]

Alle in diesem Kapitel beschriebenen antihormonell wirksamen Medikamente dürfen nicht an Schwangere abgegeben werden, da ein Defizit von männlichen Sexualhormonen zu Fehlbildungen bei männlichen Föten führt. [96]

3.2.3.1 Orale Kontrazeptiva

Die oralen Kontrazeptiva, umgangssprachlich als Pille oder Antibabypille bekannt, werden von der Mehrheit der Anwenderinnen als Schwangerschaftsverhütung eingenommen. Vierzehn Prozent der Frauen nehmen orale Kontrazeptiva jedoch in nicht-kontrazeptiver Absicht ein. [99] Die Pille gibt es in zwei verschiedenen Ausführungen.

Einerseits die sogenannte Minipille, die als Einzelstoffpräparat nur ein Gestagen enthält und welche nebenbei erwähnt die Ovulation nur unzuverlässig hemmt. Sie hat bisher keine Relevanz in der Therapie von Akne, da es einerseits an Studien mangelt und andererseits durch die Einnahme der Minipille Akne-Exazerbationen beschrieben wurden. [19, 100]

Neben der Minipille gibt es Kombinationspräparate, die sowohl Östrogene als auch Gestagen enthalten. Das sind jene Pillen, die in der Aknetherapie Verwendung finden. [19]

Östrogene: Der durch Östrogene (und Gestagene) ausgelöste negative Rückkopplungsmechanismus auf Hypothalamus und Hypophyse setzt die Freisetzung von Gonadotropin und in der weiteren Konsequenz die Androgensynthese in den Ovarien herab. Zusätzlich sorgt Östrogen für eine verstärkte SHBG-Synthese in der Leber. Viel sexualhormonbindendes Globulin führt zu niedrigeren Serumspiegeln freier, biologisch wirksamer Androgene. [96] Die klassischen Kontrazeptiva enthalten heutzutage fast ausschließlich Ethinylestradiol als Östrogen und das, verglichen mit früher, in verhältnismäßig geringer Konzentration. [96, 101]

Gestagene: Die synthetischen Gestagene werden auch Progestine genannt und lassen sich in zwei Hauptgruppen unterteilen. Die eine Gruppe hat Progesteron als Stammverbindung, während die anderen Progestine Derivate des Nortestosterons sind. [101] Die Progestine werden abhängig vom Zeitpunkt ihrer Markteinführung in vier Generationen unterteilt.

Progestine besitzen die Fähigkeit, die 5α -Reduktase-Aktivität zu reduzieren. Des Weiteren werden weniger Testosteron-Rezeptoren exprimiert. Ebenso wie die Östrogene sorgen die Progestine für niedrigere LH-, FSH- und ACTH-Levels. Geringere LH- und FSH-Spiegel gehen mit weniger ovariell gebildeten Androgenen einher. Ein geringeres ACTH-Level bedeutet eine verminderte Androgensynthese in den Nebennieren. [102]

Überdies sind Progestine für ihr intrinsisches androgenes Potential bekannt. Das gilt im besonderen Maß für jene der ersten Generation. Neuere Progestine, wie die der zweiten

Generation angehörigen Norgestrel und Levonorgestrel, sind bereits weniger androgen wirksam als die der ersten Generation. Analog dazu sind Progestine der dritten Generation weniger androgen wirksam als Progestine zweiter Generation. Unter den Gestagenen gibt es auch solche ohne androgene Eigenschaft. Manche von ihnen vermögen sogar die Androgen-Rezeptoren zu blockieren, u. a. Cyproteron acetat, Dienogest und Drospirenon. [100]

Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die androgenen bzw. antiandrogenen Progestine.

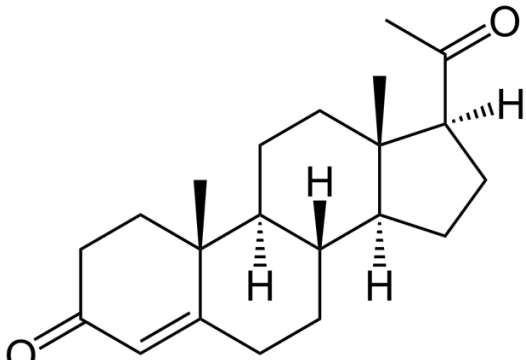
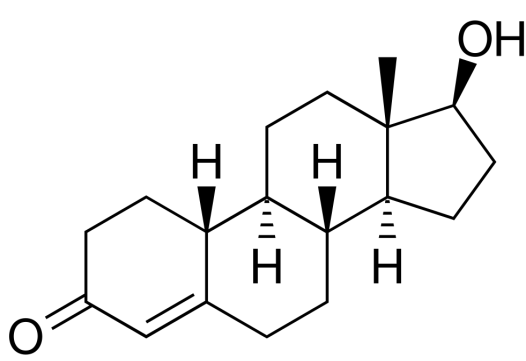
Stammverbindung	Verbindung	Androgene Wirkung	Antiandrogene Wirkung
 <p>Progesteron</p>	Progesteron	–	Schwach vorhanden
	Medroxyprogesteron	Schwach vorhanden	–
	Cyproteronacetat	–	+
	Chlormadinonacetat	–	+
	Medrogeston	–	–
	Megestrol	–	–
 <p>19-Nortestosteron</p>	Norethisteronacetat	+	–
	Levonorgestrel	+	–
	Gestoden	+	–
	Norgestimant	+	–
	Etonogestrel	+	–
	Dienogest	–	+
	Drospirenon	–	+

Tabelle 4: Androgene und antiandrogene Wirkung der Progestine [103, 104]

Da die Östrogen-Komponente in den kombinierten oralen Kontrazeptiva überwiegt, können ohne weiteres auch Pillen, die ein androgen wirksames Gestagen enthalten, verschrieben werden. Nichtsdestotrotz gibt es einige Studien, die Gestagene mit antiandrogenen Stoffeigenschaften für die Aknetherapie präferieren. [19]

Wie eingangs bereits erwähnt, sind die oralen Kontrazeptiva sehr effiziente und gut tolerierte Medikamente in der Aknetherapie. Über einen längeren Zeitraum von sechs Monaten hinweg ist die Pille, verglichen mit oralen Antibiotika, gemäß einer Metaanalyse hinsichtlich der Reduktion von Akneläsionen genauso effizient. Laut den Autoren könnten orale Kontrazeptiva für Frauen sogar die bessere Alternative sein. [105]

In Österreich sind laut Austria-Codex 2019 die kombinierten oralen Kontrazeptiva Dienorette®, Dienovel®, Exeltis®, Kappanogest®, Mayra®, Motion®, Sibilla®, Sienima® und Viola® für die systemische Aknetherapie zugelassen. Sie enthalten jeweils Ethinylestradiol und Dienogest in der Dosierung 0,03/2 mg pro Filmlinientablette/Dragee. Alisma®, Bellgyn®, Diane mite®, Midane® und Minerva® sind weitere zugelassene Medikamente, deren Wirkstoffe Ethinylestradiol und das Progestin Cyproteronacetat sind. Die Cyproteronacetat-Kombinationspräparate haben eine Dosierung von jeweils 0,035/2 mg pro Tablette.

Anwendung und Dosierung: Die Pillen werden jeweils an 21 aufeinanderfolgenden Tagen zu etwa gleicher Uhrzeit eingenommen. Daran anschließend folgt eine siebentägige Einnahmepause. Zwei bis vier Tage nach Ingestion der letzten Pille setzt in aller Regel die Entzugsblutung ein. Mit einer neuen Blisterverpackung beginnt der neue Einnahmezyklus. Prinzipiell werden orale Kontrazeptiva für einen längeren Zeitraum verschrieben. Im Zuge der Aknebehandlung mit oralen Kontrazeptiva sind im Normalfall nach drei Monaten die ersten Verbesserungen ersichtlich. Nichtsdestotrotz sollte die Akne der Anwenderinnen nach 3 bis 6 Monaten in regelmäßigen Abständen ärztlich evaluiert werden, um die Notwendigkeit der weiteren Einnahme abklären zu lassen. [106]

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Die Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöht das Risiko für thromboembolische Ereignisse. Die tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie gehören zu den bedrohlichsten und damit wesentlichsten Nebenwirkungen. Die erhöhte Gerinnungsbereitschaft ist im Wesentlichen auf die Östrogenkomponente

zurückzuführen. Aber auch die Progestine, hier insbesondere die der dritten und vierten Generation, sind dabei involviert. [63] Das zur vierten Generation gehörende Cyproteronacetat ist Thrombosen betreffend eines der risikoreichsten Progestine. Das relative Risiko für eine Thrombose wird bei Einnahme/Nichteinnahme von CPA mit 6,35 % angegeben. [102] Von 890 Personen, die über einen Zeitraum von einem Jahr CPA einnehmen, erkrankt statistisch gesehen eine Person (NNH = 890). [102]

Unter möglichen Zyklusanomalien gehört die Metrorrhagie zu den häufigeren unerwünschten Nebeneffekten. Daneben wird oft über Brustspannen, Übelkeit/Erbrechen, Kopfschmerzen, Beinödeme und Gewichtszunahme geklagt. Die zuletzt beschriebenen Symptome treten in der Regel in den ersten Monaten nach Therapiebeginn auf und klingen schließlich ab. [24, 63]

Kontraindikationen: Frauen mit Gerinnungsstörungen, Thrombophlebitis, cerebrovaskulären Erkrankungen und Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit oralen Kontrazeptiva therapiert werden. Ebenso sollte bei Patientinnen, die rauchen und über 35 Lebensjahre alt sind, aufgrund der Gerinnungsproblematik von einer Therapie mit oralen Kontrazeptiva abgesehen werden. [24] Obwohl kombinierte orale Kontrazeptiva im Allgemeinen nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert werden (Ovarial- und Endometriumkarzinome treten sogar weniger häufig auf), ist bei Patientinnen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko Vorsicht geboten. Sie sollten diese Präparate nicht erhalten. [24, 63]

Im Zusammenhang mit oralen Antibiotika wird immer wieder von einer möglichen Interaktion im Sinne einer ineffektiven Verhütung gesprochen. Die derzeit vorliegenden Studien sprechen mit Ausnahme der Rifamycine gegen diese Befürchtung. [107]

3.2.3.2 Antiandrogene

Antiandrogene bzw. Androgen-Rezeptor-Blocker hemmen die Wirkung der Androgene auf die Talgdrüsen. Spironolacton, Cyproteronacetat und Flutamid sind die gängigsten Antiandrogene, die therapeutisch erwogen werden können. [96] Antiandrogene werden typischerweise zusammen mit einem Retinoid oder Antibiotikum verordnet. [19] Eine Monotherapie wird nicht empfohlen. [45]

3.2.3.2.1 Spironolacton

Spironolacton ist das am meisten verwendete Antiandrogen in den USA, obgleich keine Zulassung für Akne seitens der FDA besteht. [96] Der Wirkstoff ist vielfach als Aldosteronantagonist oder kaliumsparendes Diuretikum bekannt und weniger als Aknemittel im Off-Label-Gebrauch. Bisher existieren nur unzureichend gute randomisierte Studien, die den Nutzen von Spironolacton quantitativ erfassen. [28] Ungeachtet dessen erwies sich Spironolacton in einigen Beobachtungsstudien und in der klinischen Praxis als hoch effektiv. Spironolacton vermag die Effizienz der oralen Kontrazeptiva sogar zu übertreffen. [98]

Spironolacton ist in höheren Dosen (50–100 mg pro Tag) suffizient antiandrogen wirksam, indem es auf kompetitive Weise Dihydrotestosteron (DHT) von dessen Rezeptoren verdrängt. [21, 98] Außerdem verhindert es die Konversion von Testosteron zu dem potenteren DHT, indem es das zugrundeliegende Enzym, die 5 α -Reduktase, inhibiert. [19] Die beiden Wirkmechanismen können die Talgproduktion um 30 bis 50 Prozent reduzieren. [21]

Bislang erhielt Spironolacton auch in Österreich keine Zulassung als Aknetherapeutikum. Bedeutung hat es somit als Off-Label-Medikament für Patientinnen, deren Akneform nicht auf eine konventionelle Therapie anspricht. [24]

Anwendung und Dosierung: Spironolacton wird als orale Darreichungsform in einer Dosierung von bis zu 200 mg pro Tag verschrieben. [21] Obwohl der therapeutische Effekt dosisabhängig ist [98], ist gemäß retrospektiven Beobachtungen eine Dosis von 50-100 mg pro Tag therapeutisch suffizient und mit weniger Nebenwirkungen assoziiert. [21] Das Spironolacton wird gleich den oralen Kontrazeptiva für mindestens drei bis sechs Monate verschrieben. [19] Um Zyklus anomalies und Brustspannen zu vermeiden, ist es Usus die Pille mit zu verschreiben. [28, 98]

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Spironolacton ist grundsätzlich ein relativ sicheres und gut toleriertes Medikament. [98] Niedrige Dosen von 50 mg pro Tag werden von jungen, gesunden Frauen sehr gut vertragen. [96] Zu den Nebenwirkungen zählen die bereits erwähnten Zyklus anomalies und Brustspannen, darüber hinaus Kopfschmerzen,

orthostatische Hypotension, gastrointestinale Symptome und erhöhte Serumkalium-Spiegel. [21, 96] Die Änderungen im Kaliumspiegel sind bei jungen, gesunden Patientinnen unwesentlich und im Gegensatz zu über 45-Jährigen und Patientinnen, die in der Nieren- oder Herzfunktion beeinträchtigt sind, nicht kontrollpflichtig. [21, 98]

Kontraindikationen: Für Antiandrogene gilt im Allgemeinen, dass sie für Schwangere, Stillende und männliche Patienten kontraindiziert sind. [24] Bei Männern angewandt führen sie zu Feminisierung, Gynäkomastie und sexueller Dysfunktion. [21] Spironolacton ist ein potentiell Teratogen und führt bei Einnahme in der Schwangerschaft zu Feminisierung und Hypospadie männlicher Föten. [98]

3.2.3.2.2 Cyproteronacetat

Cyproteronacetat ist ein Progesteronderivat, das als solches die Ovulation hemmt, aber auch auf potente Weise die Androgenrezeptoren blockiert. [98] Es ist somit das einzige Antiandrogen, das auch die Freisetzung der Gonadotropine FSH und LH vermindert. Darüber hinaus hemmt CPA die 5 α -Reduktase. [24] CPA kann in der Aknetherapie auf zwei verschiedene Arten verwendet werden: Entweder niedrig dosiert (2 mg) in Kombination mit einem oralen Kontrazeptivum oder nicht kombiniert, dafür aber hochdosiert (50-100 mg/Tag). [96] Bei der Solovariante erfolgt die Gabe in der ersten Hälfte des Menstruationszyklus, beginnend am ersten Tag des Zyklus. [24, 96, 98]

3.2.3.2.3 Flutamid

Flutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen, welches vor allen Dingen als Therapeutikum in der Behandlung von Prostatakarzinomen Anwendung findet. Der Androgen-Rezeptor-Blocker Flutamid wird in Tagesdosen von 250 bis 500 mg verordnet. Seiner Hepatotoxizität geschuldet kommt es als Aknemittel selten zum Einsatz. [98] Für Akne-Patientinnen, welche an einem Hyperandrogenismus leiden, könnte die Therapie mit Flutamid gemäß den Ergebnissen von Fulghesu et al. [108] erfolgsversprechend sein.

3.2.3.3 Glukokortikoide

Die Therapie mit oralen Glukokortikoiden ist eine wenig angewandte Möglichkeit, Akne zu behandeln. Sie ist vornehmlich Patientinnen und Patienten mit gesichertem adrenalen Hyperandrogenismus vorbehalten. Unter dieser Voraussetzung können Dexamethason oder Prednisolon Erleichterung verschaffen. [24] Dabei wird über einen negativen Rückkopplungsmechanismus die exzessive Ausschüttung der Hormone CRH und ACTH gedrosselt und die Androgensynthese supprimiert. [21]

3.2.3.4 Gonadotropin Releasing-Hormon Agonisten

Glukokortikoide hemmen die adrenale Androgensynthese. GnRH-Analoga wie Buserelin oder Nafarelin zielen auf die ovarielle Androgensynthese ab. Die zyklische Freisetzung der gonadotropen Hypophysenhormone FSH und LH wird durch diese Wirkstoffe beeinträchtigt. Die als Nasenspray und Injektionslösung verfügbaren Substanzen sind hochpreisig und aufgrund parallel herabgesetzter Östrogensynthese nebenwirkungsreich. Von besonderer Bedeutung sind Nebenwirkungen menopausaler Art und Knochendichteminderungen. [96]

3.2.3.5 5 α -Reduktasehemmer

Das Enzym 5 α -Reduktase katalysiert die Bildung des biologisch zwei- bis zehnfach wirksameren DHT aus Testosteron. Im menschlichen Organismus kommen drei Isoformen dieses Enzyms vor. Der Typ 1 ist vor allen Dingen in der Haut zu Hause und hier vorrangig an Talgdrüsen anzutreffen. Interessanterweise kommt dieses Isoenzym an den Prädilektionsstellen von Akne in besonders hoher Konzentration vor. [24]

In der Theorie erscheint es erfolgsversprechend, die lokale DHT-Konversion in der Haut zu hemmen. Aktuell wird der Einsatz von 5 α -Reduktaseinhibitoren nicht empfohlen. In einer randomisierten, kontrollierten Studie konnte nach dreimonatiger Therapie mit einem potenten, Typ-1-selektiven 5 α -Reduktase-Hemmer keine statistisch signifikante quantitative Abnahme entzündlicher Akneläsionen erzielt werden. [109]

3.3 Die Aknetherapeutika und ihre Angriffspunkte

Die in den beiden vorherigen Kapiteln angeführten Aknetherapeutika setzen an unterschiedlichen Stellen der Pathogenese an. Die Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die jeweiligen Angriffspunkte.

	Seborrhoe	Follikuläre Hyperkeratose	Bakterielle Besiedelung	Entzündung
Topische Retinoide	-	++	-	+
Azelainsäure	-	+	+	(+)
Benzoylperoxid	-	+	++	+
Antibiotika	-	(+)	++	+
Antiandrogene	++	(+)	(+)	+
Orales Retinoid (Isotretinoin)	+++	++	+	++

Tabelle 5: Angriffspunkte der Aknetherapeutika nach [16]

3.4 Startschuss für eine medikamentöse Therapie

Der richtige Zeitpunkt, um der Akne medikamentös den Kampf anzusagen, ist im Allgemeinen früh. Treten Akneläsionen in Erscheinung, so ist eine baldige Therapieeinleitung anzudenken. Ein rascher Behandlungsbeginn ist wichtig, da die von Akne-Patienten eingeschätzte Erkrankungsschwere und die damit einhergehende Minderung der Lebensqualität oft nicht mit der von Ärzten objektiv erhobenen Schwere der Erkrankung einhergeht. Die psychischen Auswirkungen auf die Leidenden können wie eingangs bereits erwähnt auch bei milden Verlaufsformen beträchtlich sein. Um die mit der Erkrankung für viele Betroffenen einhergehenden psychischen Belastungen abzumildern, gilt es frühzeitig zu therapieren. Auf physischer Ebene besteht das Bestreben, bestehende Läsionen zu beseitigen, das Auftreten neuer Läsionen und allen voran Narbenbildungen zu verhindern. [110]

3.5 Stadiengerechte Mono- oder Kombinationstherapie

Die europäischen S3 Guidelines aus dem Jahr 2016 sprechen in Abhängigkeit von Verlaufsform bzw. Erkrankungsschwere Therapieempfehlungen aus. Die Tabelle fasst jene Empfehlungen für die Induktionstherapie überblicksmäßig zusammen.

	Acne comedonica	Milde bis mäßige Acne papulopustulosa	Schwere Acne paulopustulosa/Mäßige Acne nodosa	Schwere Acne conglobata/nodosa
Hoher Empfehlungsgrad	-	BPO + Adapalen; BPO + Clindamycin	Isotretinoin	Isotretinoin
Mittlerer Empfehlungsgrad	Retinoide (topisch)	BPO; Retinoid (topisch); Azelainsäure; Topisches Clindamycin + Tretinoin; Systemisches Antibiotikum + Adapalen	Systemisches Antibiotikum + Adapalen; Systemisches Antibiotikum + Azelainsäure; Systemisches Antibiotikum + Adapalen + BPO	Systemisches Antibiotikum + Azelainsäure; Systemisches Antibiotikum + Adapalen + BPO
Niedriger Empfehlungsgrad	Azelainsäure; BPO	Blaulicht; Zink (oral); Systemisches Antibiotikum + Azelainsäure; Systemisches Antibiotikum + Adapalen + BPO; Systemisches Antibiotikum + BPO; Erythromycin (topisch) + Isotretinoin oder Tretinoin	Systemisches Antibiotikum + BPO	Systemisches Antibiotikum + Adapalen; Systemisches Antibiotikum + BPO

Tabelle 6: Therapieempfehlungen für die Induktionstherapie nach den europäischen Guidelines [80]

3.5.1 Therapie der Acne comedonica

Die Tatsache, dass es bislang nur eine Studie gibt, die sich konkret mit der Acne comedonica befasst, ist der Grund, warum in den S3 Guidelines keine Therapie mit hohem Empfehlungsgrad angegeben wird. Es fehlen schlichtweg Evidenzen. [29]

Da Acne comedonica in den meisten Fällen mild bis mäßig verläuft, ist in den Augen der Autoren eine topische Behandlung ausreichend. [29] Azelainsäure, Benzoylperoxid und topische Retinoide erwiesen sich effizient und sind allesamt als Monotherapie empfohlen. [29] Die topischen Retinoide werden im Allgemeinen gleich gut wie BPO vertragen. Azelainsäure hat im Vergleich dazu eine etwas bessere Verträglichkeit und weist ein vorteilhafteres Sicherheitsprofil auf. [29]

Nun zu den Gründen, warum in den Empfehlungen den Retinoiden der Vorrang gegenüber den anderen Topika gegeben wurde. Aus Tierversuchen ist der exzellente komedolytische Effekt dieser Stoffklasse bereits seit Jahrzehnten bekannt. Auch aus klinischen Studien weiß man, dass Retinoide die Anzahl der Mikrokomedonen signifikant reduzieren. Zudem stützen in vitro Beobachtungen zur Pathophysiologie das Vorhaben, für Retinoide einen höheren Empfehlungsgrad auszusprechen. [29, 45]

3.5.2 Therapie der Acne papulopustulosa

Die Behandlung der papulopustulösen Akneform mit BPO in fixer Kombination mit Adapalen oder BPO zusammen mit Clindamycin zeigte sich in Studien effektiver darin, die Zahl entzündlicher Läsionen zu reduzieren als eine Monotherapie mit den zugrundeliegenden Topika allein. [29]

Vergleicht man die Topika Azelainsäure, BPO und Retinoide hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untereinander, so zeichnen sich kaum Unterschiede ab. Die These, dass BPO dem lokal angewandten Isotretinoin überlegen sei, lässt sich mit Berücksichtigung eines eingeschränkten Evidenzlevels (Level 3) aufstellen. Hierbei ist es sehr wahrscheinlich, dass weitere Investigationen zu diesem Thema einen erheblichen Einfluss auf die derzeitige Einschätzung haben. [29]

Für Frauen können alternativ auch Antiandrogene/kombinierte orale Kontrazeptiva in Kombination mit einer topischen Behandlung erwogen werden. [80]

Im Falle schwerer Verläufe der Acne papulopustulosa hat die Therapie mit oralem Isotretinoin den höchsten Stellenwert. [29] Die Dosierung wird mit 0,3 bis 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht angegeben. [80]

3.5.3 Therapie der Acne conglobata/nodosa

Für die Empfehlungen ergibt sich hinsichtlich der Therapie der schweren Akneformen ein ähnliches Problem wie bei der zuvor beschriebenen Acne comedonica. Nur sehr wenige der in die Guidelines eingeschlossenen Studien haben sich konkret mit diesen Formen auseinandergesetzt. Man behelft sich, indem man Studien mit an schwerer Acne papulopustulosa Leidenden heranzog und die prozentuale Reduktion von Noduli und Zysten auswertete. Die so erlangte indirekte Evidenz schlägt sich allerdings in der Graduierung der Evidenzstärke nieder. [29]

Die systemische Isotretinointherapie ist, was die Effektivität anbelangt, ähnlich hoch wie die der systemischen Antibiotika, sofern diese mit den Topika Azelainsäure, Adapalen oder BPO kombiniert verordnet wurden. Das Evidenzlevel ist mittelmäßig. Dieser Therapieansatz kann empfohlen werden. [29, 80]

Bei Acne conglobata/nodosa ist im Hinblick auf die Wirksamkeit, systemisch verabreichtes Isotretinoin der Einzelsubstanzanwendung von systemischen Antibiotika oder Topika überlegen. [80]

Auch laut Expertenmeinungen lässt sich bei Acne conglobata/nodosa der größte Effekt durch oral verabreichtes Isotretinoin erzielen. Obwohl diese Ansicht nur unzureichend durch publizierte Studien belegt ist, ist das Retinoid gemäß der S3 Leitlinie [80] in Dosen von 0,5 mg/kg und mehr in der Therapie von Acne conglobata/nodosa sehr zu empfehlen. Die Experten betrachten die mit der Therapie verbundenen Risiken als beherrschbar. Der Nutzen für die Patientinnen und Patienten überwiege gegenüber den unerwünschten Arzneimittelwirkungen. [80]

Analog zur Behandlung von Acne papulopustulosa können für Frauen Antiandrogene/kombinierte orale Kontrazeptiva in Kombination mit Topika zur Therapie erwogen werden. [80]

3.6 Bewährtes in der Erhaltungstherapie

Die entzündliche Hauterkrankung Akne gilt als eine chronische Erkrankung [111], die nach heutigem Ansehen eine fortlaufende Therapie zur Remissionserhaltung erforderlich macht. Da die Symptome bei Akne in der Regel über Jahre hinweg rekurren [66], ist für diesen Zeitraum eine Erhaltungstherapie erforderlich. [112]

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass nach Ende einer initialen achtwöchigen Behandlungsphase mit Adapalen (kombiniert mit BPO), die Anzahl der Mikrokomedonen zwar deutlich zurück ging, nach einer anschließenden zwölfwöchigen Vehikel-kontrollierten Erhaltungstherapie jedoch in der Placebogruppe bzw. bei nicht fortgesetzter Therapie erneut anstieg. [113]

Diese Beobachtungen unterstreichen die Sinnhaftigkeit einer remissionserhaltenden Therapie. Experten halten es für angemessen, hierfür antikomedogen wirksame Substanzen einzusetzen, welche als präventive Maßnahme die Bildung neuer Mikrokomedonen, die als Vorläuferläsionen der Acne vulgaris gelten, verhindern. [66, 111]

In den aktuellen S3 Guidelines erhalten die für die Erhaltungstherapie angedachten Therapeutika für die jeweiligen Ausprägungsgrade von Akne durchgehend einen niedrigen Empfehlungsgrad. Nicht etwa weil die Erhaltungstherapie als solche in Frage gestellt wird, sondern aufgrund fehlender wissenschaftlicher Evidenzen. [80] Welches Behandlungsprotokoll bzw. welches Medikament für die Erhaltungstherapie das geeignetste ist, ist bislang ungewiss und erfordert weitere Studien. [66]

Für die Erhaltungstherapie am besten untersucht ist das topisch angewandte Retinoid Adapalen. Die zu dieser Fragestellung durchgeführten Studien wiesen mehrheitlich eine Behandlungsdauer von drei bis vier Monaten auf. Mit zunehmender Behandlungsdauer besserte sich auch das Hautbild. Außerdem fiel auf, dass es nach Therapieende zu Rückfällen kam. Jene Beobachtungen führen zu der Überlegung noch längerer Behandlungszeiträume. [29] Die Eignung von dermal appliziertem Adapalen ist in einigen randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen und kann als Therapeutikum in der Erhaltungstherapie empfohlen werden. [45]

Anstelle eines Retinoids kann alternativ Azelainsäure als Rezidivprophylaxe erwogen werden. [29, 45]

Ist zudem ein ausgeprägter antimikrobieller Effekt erwünscht, empfiehlt die europäische Guideline die Lokalanwendung von Adapalen in Kombination mit BPO. [29]

Obwohl eine Antibiotika-Langzeittherapie effektiv wäre, wird aus Resistenzgründen davon abgeraten. [29, 66]

Patientinnen und Patienten, die nach initialer Therapie entzündliche Restzustände aufweisen, können von einer bis zu einem Jahr andauernden Kombinationstherapie mit Adapalen und BPO profitieren. [29, 45]

3.7 Therapeutische Besonderheiten in der Schwangerschaft

Die Mehrheit der an Akne leidenden Frauen erfährt im Falle einer Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, eine Regression der Symptome. [114] Die Kausalität liegt in schwangerschaftsbedingten hormonellen Veränderungen. Die Blutspiegel von Östrogenen steigen bis zur Geburt beständig an. Jene Östrogene üben einen hemmenden Effekt auf die Talgdrüsen aus und vermögen auf diese Weise die Talgproduktion zu reduzieren. [115] Im letzten Trimester der Schwangerschaft kann es wiederum bei manchen Patientinnen aufgrund erhöhter maternaler Androgenspiegel zu einem Aufflammen der Akne kommen. [51] Schwangerschaftsassozierte immunologische Faktoren können zusätzlich eine Rolle spielen. [51, 116]

Auch in der wissenschaftlichen Literatur wird zumeist von einer Verbesserung der Akne unter Einfluss der Schwangerschaft gesprochen. In einigen Studien wurde aber von Gegenteiligem berichtet. [114] In einer Kohortenstudie besserte sich bei 11 von 19 Schwangeren der Aknezustand. Die übrigen 8 erlebten auf der anderen Seite eine Zunahme der Beschwerden. Wie sich die Gravidität auf das Individuum auswirkt, ist dabei nicht vorherzusehen. [117] Eine auf Fragebögen basierte Studie legt allerdings nahe, dass bei Patientinnen mit positiver Aknehistorie die Akne unter Graviditätsumständen häufiger zutage tritt bzw. sich symptomatisch verschlechtert. [118] Der psychologische Aspekt der Akneerkrankung kommt im Besonderen auch in der Schwangerschaft bzw. Peripartalperiode zutage. So können beispielsweise Depressionen und postnatale Blues als ernstzunehmende Folgen auftreten. [85]

In der Schwangerschaft sind die Akneläsionen häufiger entzündlich als nicht-entzündlich. [118] Außerdem sieht man die Läsionen gehäuft an Hautarealen des Rumpfes. [51]

Die Therapie kann sich bei graviden Patientinnen schwierig gestalten, da nicht wenige der üblicherweise verwendeten Aknemittel nicht empfohlen oder kontraindiziert sind. [51] Zu bedenken gilt es dabei auch, dass über 40 % der Schwangerschaften ungeplant sind und

Embryonen unbemerkt mit hochembryotoxischen Substanzen wie Isotretinoin in Berührung kommen können. [119]

Um klare Therapieempfehlungen aussprechen zu können, sind Evidenzen in Form von Studienergebnissen erforderlich. Unter ethischen Gesichtspunkten ist es problematisch Studien mit Schwangeren durchzuführen. Für Aknetherapeutika existieren keine randomisierten, kontrollierten Studien. Die meisten Empfehlungen basieren gezwungenermaßen auf klinischen Beobachtungen und auf Daten aus Tierstudien. [51]

Für die medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft gilt es außerdem, pharmakokinetische Veränderungen zu bedenken. Man beachte die verzögerte Magenentleerung, den erhöhten renalen Blutfluss, ein erhöhtes Plasmavolumen und eine durch Progesteron und Östrogene hervorgerufene Induktion des Cytochrom P450-Systems. [60]

In der Gesamtheit resultieren diese schwangerschaftsbedingten Veränderungen in einer verminderten Resorption und gesteigerten Elimination, woraus sich niedrige Wirkstoffspiegel ergeben. Die schwangerschaftsbedingte Hypoalbuminämie bewirkt allerdings, dass die Plasmaproteinbindung vermindert ist, die freien Medikamentenspiegel erhöht sind und der zuvor beschriebene Effekt zu einem gewissen Grad kompensiert wird. [120] Bei der Verwendung von Topika ist des Weiteren die dermale Resorptionsrate zu bedenken. Unter Umständen können fruchtschädigende Wirkspiegel erreicht werden.

Um das Risiko für embryonale bzw. fetale Schäden abschätzen zu können, besteht die Möglichkeit, sich beispielsweise mit einem von der „Roten Liste“ verwendeten System zu behelfen, welches Medikamente einer von insgesamt elf Risikogruppen zuteilt. In den folgenden Ausführungen wird auf das von der amerikanischen Behörde FDA herausgegebene System Bezug genommen. Es hat einen größeren Bekanntheitsgrad und die Risikokategorisierung ist für Aknemittel vollständiger abgedeckt als das deutsche System. Ein Kritikpunkt des amerikanischen Beurteilungsschemas ist, dass der Fokus, im Vergleich zum deutschen oder australischen System, vermehrt auf Tierstudien liegt und weniger auf humanen Studien. Dass neue Medikamente vorschnell als „B“ kategorisiert werden und damit als „sicher“ eingestuft werden, ist eine weitere, häufig kritisierte Tatsache.

Kategorie	Beschreibung
A	Kontrollierte Studien an schwangeren Frauen haben kein erhöhtes Risiko für den Fetus während des 1. Trimenons ergeben. Hinweise auf ein Risiko zu einem späteren Zeitpunkt liegen ebenfalls nicht vor. Die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung ist sehr gering.
B	Zwar existieren keine kontrollierten Studien an schwangeren Frauen, doch ergaben Tierversuche keinen Anhalt für Teratogenität, oder im Tierversuch beobachtete Schäden konnten in kontrollierten Studien am Menschen nicht reproduziert werden.
C	Tierversuche haben Hinweise auf fetale Schäden ergeben, wobei kontrollierte Studien beim Menschen fehlen.
D	Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für den menschlichen Fetus. Der Nutzen des Medikaments kann jedoch bei zwingender Indikation eine Anwendung auch in der Schwangerschaft rechtfertigen.
X	Untersuchungen bei Tieren und Menschen haben eindeutig einen Zusammenhang mit fetalen Fehlbildungen gezeigt. Das Risiko einer fetalen Schädigung überwiegt jeden möglichen Nutzen, sodass das Medikament bei Kinderwunsch oder in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert ist.

Tabelle 7: Die Schwangerschaftsrisikokategorien der FDA [121]

Bei milder, von nicht-entzündlichen Läsionen bestimmter Akneform kann die Basistherapie mit lokal applizierter Azelainsäure oder Benzoylperoxid empfohlen werden. [51]

Azelainsäure ist der Schwangerschaftsrisikogruppe B zugeordnet, wohingegen BPO der Gruppe C zugeordnet wird. [9] Sowohl Azelainsäure als auch BPO weisen sehr geringe Absorptionsraten (ca. 5 %) auf und können während Schwangerschaft und Stillzeit relativ bedenkenlos eingesetzt werden. [51, 85]

Ist die Verlaufsform vielfach von Entzündungen geprägt, ist es ratsam, mit einem topischen Antibiotikum zu beginnen. Um die bakterielle Resistenzbildung zu minimieren und die Effizienz der Behandlung zu verbessern, empfiehlt sich die Kombination des Antibiotikums mit BPO. Aus der Gruppe der topischen Antibiotika eignen sich Erythromycin und Clindamycin dafür. Beide gehören der Risikogruppe B an und werden für Kurzeitanwendungen als sicher eingestuft. [51]

Bei mäßiger bis schwerer Akne kann ein orales Antibiotikum Abhilfe schaffen. Vorab erwähnt sollten orale Antibiotika in der Schwangerschaft nur zum Einsatz kommen, sofern es unbedingt erforderlich ist. Das Risiko ist gegenüber dem Nutzen abzuwägen. Ebenso gilt es, in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere alternative topische Behandlungsoptionen im Blick zu haben.

Bei der Auswahl eines geeigneten oralen Antibiotikums sollte die Stoffgruppe der Tetracycline wenn möglich unberührt bleiben, da Tetracycline der FDA-Risikogruppe D zugeordnet sind und deren Einsatz in der Schwangerschaft demzufolge risikoreich ist. [51] Jene Antibiotika bilden mit Calciumorthophosphat Komplexe aus und werden in dieser Form in Zähne und Knochen eingebaut. Die Konsequenz dessen sind Mineralisierungsstörungen und irreversible gelbliche Verfärbungen der Zähne. [122, 123] Zudem sind Fälle von Wachstumsstörungen der Knochen und hier insbesondere der Fibula bekannt. [122] Kurz gesagt sind Tetracycline während der Schwangerschaft aus oben angeführten Gründen zu vermeiden. (41)

Das zu der Risikogruppe B gehörende Aminopenicillin Amoxicillin ist, sofern in der frühen Schwangerschaft eingenommen, mit einem erhöhten Risiko für LKGS-Spalten verbunden. [51]

Zu empfehlende Antibiotika sind Erythromycin oder Cefalexin. Beide zählen zur FDA-Schwangerschaftskategorie B. [51]

Sofern ein orales Antibiotikum während einer Schwangerschaft notwendig wird, ist historisch betrachtet Erythromycin das Mittel der Wahl. [85] Es weist eine schlechte Plazentadurchgängigkeit auf und kann im Normalfall problemlos über wenige Wochen hinweg angewandt werden. [51] Ungeachtet dessen existieren Berichte über kardiale Malformationen des Fötus. [85] Für eine über 6 Wochen hinausgehende Langzeitanwendung sind bisher jedoch keine Daten vorhanden. [51]

Das neuere Makrolid Azithromycin, das auch der Schwangerschaftskategorie B angehört, kann bei Therapieversagen in Frage kommen. [51, 85] Die im Vergleich zu Erythromycin wesentlich teurere Alternative hat ein besseres Nebenwirkungsprofil und ist weniger häufig mit bakterieller Resistenz assoziiert. [85] Hinsichtlich des Risikos für das Ungeborene sind weniger Daten vorhanden. [51] Es ist davon auszugehen, dass das Risiko dem von Erythromycin entspricht. [85]

Cefalexin ist ein Cephalosporin der ersten Generation. Cephalosporine werden zur Behandlung von Akne eher selten verwendet, da ihre hydrophile Stoffeigenschaft das Eindringen in Komedonen erschwert und sich die in vitro beobachtete gute antimikrobielle

Wirkung gegen *P. acnes* am Patienten nicht wie erhofft widerspiegelt. Davon abgesehen ist Cefalexin in Schwangerschaft und Stillzeit jedoch als sicheres Medikament etabliert. [85] Eine retrospektive Studie hat es sich zur Aufgabe gemacht, den therapeutischen Effekt von Cefalexin zu untersuchen. Von 93 teilnehmenden Patienten zeigten über einen durchschnittlichen Behandlungszeitraum von knapp neun Monaten hinweg 78 % zumindest eine gewisse klinische Verbesserung. Von diesen 78 % entfallen 45 Prozentpunkte auf Studienteilnehmer/innen, die eine wesentliche Verbesserung erfuhren. [124]

Die Einnahme von oralen Antibiotika sollte bei gegebener Indikation nicht vor abgeschlossener Organogenese, sprich vor dem zweiten Trimester, erfolgen. Es wird angeraten, eine Therapiedauer von vier bis sechs Wochen nicht zu überschreiten. Für schwangerschaftsadaptierte Therapiedauern gibt es bisher allerdings keine guten evidenzbasierten Empfehlungen. [51]

3.8 Antibiotikaresistente Propionibakterien

Antibiotikaresistente Bakterienstämme sind eine sich weltweit zuspitzende Herausforderung. Einer Schätzung zufolge fordert die Infektion mit resistenten Bakterienstämmen in Europa jährlich über 33.000 Menschenleben. Zu den Opfern gehören insbesondere Säuglinge und über 65-Jährige. [125]

Resistente *Propionibacteria acnes* wurden erstmals 1979 beschrieben. Laut einer Studie sind heutzutage über 50 % der Aknepatienten mit Erythromycin- und Clindamycin-resistenten *P. acnes*-Stämmen besiedelt. [126]

Das resistente Propionibacterium gibt seine Resistenzfaktoren für gewöhnlich nicht an andere Bakterien weiter und erwirbt solche von anderen im Regelfall auch nicht. [127] Ebenso relevant zu wissen ist es, dass auch Patientinnen und Patienten, die nicht mit Antibiotika behandelt wurden, von resistenten Stämmen kolonisiert sein können. Sie übertragen sich z.B. durch engen Körperkontakt zwischen Geschwistern. Obendrein sind auch Dermatologen im Gesicht gemeinhin mit Erythromycin- und Clindamycin-resistenten Propionibakterien kolonisiert. [128]

Obwohl der therapeutische Erfolg nicht unmittelbar von der Reduktion der Propionibakteriendichte abhängt, wie von Skidmore et al. [92] gezeigt, ist dennoch davon auszugehen, dass antibiotikaresistente *P. acnes* klinisch relevant sind. [87] In diesem Sinne ist mit einem verzögerten oder gar fehlenden Ansprechen der Therapie zu rechnen. Forthin

ist von einer verlängerten Krankheitsdauer sowie längerer Antibiotikabehandlung auszugehen. [87] Jeder entzündete pilosebaziöser Follikel stellt infektiologisch gesehen eine Einheit dar, die von resistenten und/oder nichtresistenten Bakterien besiedelt ist. Basierend auf dieser Überlegung sprechen umso weniger Follikel auf die Antibiotikatherapie an, je mehr Follikel von resistenten Stämmen besiedelt sind. [129]

Der inadäquate Umgang mit Antibiotika kann des Weiteren einen Selektionsdruck auf nicht aknerelevante Bakterien ausüben. Levy et al. [130] fand eine signifikante Erhöhung der Anzahl resistenter *S. pyogenes* im Oropharynx, verglichen mit einer Gruppe von Patientinnen und Patienten, welche keine Antibiotika einnahmen. Im Übrigen gibt es Hinweise darauf, dass Propionibakterien Endokarditiden und chronische Infektionen von Endoprothesen bis hin zu Brustimplantaten verursachen können. [127]

Nachdem auf Gefahren und Risiken der Antibiotikatherapie eingegangen wurde, befassen sich die folgenden Ausführungen mit Vermeidungsstrategien, die das Risiko für die Bildung resistenter Bakterien minimieren.

Zuallererst gilt das Prinzip keine Antibiotika zu verschreiben, wenn durch andere Aknetherapeutika gleiche Ergebnisse zu erwarten sind. [126]

Die grundlegende Regel Antibiotika keinesfalls als Monotherapie zu verordnen findet sich auch in den Guidelines wieder. Sowohl Europäer als auch Amerikaner empfehlen es, diese Medikamente immer zusammen mit BPO oder einem topischen Retinoid zu verschreiben. [9, 80]

Eine weitere Strategie ist es, nach 6-8 Wochen antibiotischer Therapie diese abubrechen, sofern sich die Erkrankung nur noch unwesentlich verbessert oder der Therapieerfolg stagniert. Insgesamt sollte die Therapie jedoch nicht länger als sechs Monate betragen. [126] Darauf zurückgeführt sind Antibiotika grundsätzlich nicht für die Erhaltungstherapie geeignet.

Zu guter Letzt sollte das Wechseln zwischen verschiedenen Antibiotika vermieden werden. Hat sich ein bestimmtes Medikament in der Vergangenheit als wirksam erwiesen, sollte dieses in Zukunft wieder verschrieben werden und in der Therapie zur Anwendung kommen. [51]

Eine weitere in Studien untersuchte Strategie ist es, subantimikrobielle Dosen zu verschreiben. Die Probanden der Interventionsgruppe einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie erhielten über einen Zeitraum von sechs Monaten hinweg zweimal täglich 20 mg Doxycyclin. Die prozentuale Reduktion der Anzahl entzündlicher und nicht-entzündlicher Akneläsionen war in der Interventionsgruppe (-52 %) signifikant

höher als in der Placebogruppe (-18 %). Da Doxycyclin in dieser Dosierung keine antimikrobielle Wirkung zeigt, änderte sich auch wie erwartet die Zusammensetzung der normalen Hautflora nicht signifikant. Der positive Effekt auf Akne scheint auf die Inhibierung sogenannter Matrix-Metalloproteasen durch Tetracycline zurückzugehen. Ferner ergab die Resistenztestung keine verminderte Suszeptibilität gegenüber Antibiotika. Es ist demzufolge davon auszugehen, dass die in dieser Studie untersuchte subantimikrobielle Dosierung erwartungsgemäß keinen Einfluss auf die Resistenzentwicklung nimmt. Zusammenfassend scheint das subantimikrobielle Dosierungsschema von Doxycyclin eine gut verträgliche und effektive Option zur Behandlung mäßiger Akneformen zu sein. [92]

3.9 Physikalische Therapiemodalitäten und andere supportive Maßnahmen

Für die Therapie von Akne gibt es eine Reihe weiterer Strategien, die auf zufriedenstellende Art und Weise Abhilfe verschaffen können. In den Guidelines bleiben diese Ansätze häufig ohne Erwähnung oder erhalten einen geringen Empfehlungsgrad.

3.9.1 Photo- und Lasertherapie

Für die adjuvante Therapie eines aktiven Erkrankungsstadiums von Akne mittels ultraviolettem Licht, sichtbarem Licht, photodynamischen Therapieverfahren (PDT) oder Laserverfahren gibt es wenig Evidenz. [24] Lediglich eine Therapiemodalität hat es in die europäischen Akneguidelines geschafft: „Die Blaulicht-Monotherapie kann für die Behandlung von milder bis mäßiger Akne erwogen werden.“ [60, 131] Für die Behandlung von Postaknezuständen wie Narben sind Photo- und Lasertherapien besser etabliert und die Evidenzen überzeugender. [24] Die unerwünschten Nebeneffekte sind, verglichen mit den pharmakologischen Aknetherapeutika, milder einzuschätzen bzw. gar nicht vorhanden. [132]

Blaulicht: Im unsichtbaren Spektrum führt UV-Bestrahlung über eine ungezielte Radikalreaktion zur Zerstörung von Propionibakterien. Eine ähnliche Wirkung zeigt auch sichtbares Licht (Blaulicht, Rotlicht). [133] Blaues Licht im Wellenlängenbereich von 420 bis 480nm ist wohl von besonderem Nutzen. In diesem Bereich werden Sauerstoffradikale

freigesetzt, die zu einer konsekutiven Zerstörung von *P. acnes* führen. Daneben wird die Synthese bakterieller Porphyrine stimuliert. [24]

Das Propionibacterium ist vor allem im Talg beheimatet. Es ernährt sich von diesem und lagert lipophile Substanzen wie Porphyrine, sogenannte Photosensibilisatoren, ein. Sie werden von Bakterienzellen auch endogen synthetisiert. Die Einwirkung von Licht, dessen Wellenlänge dem Absorptionsspektrum des Photosensibilisators entspricht, zerstört die Bakterienzelle. Die antiinflammatorische Wirkung wird von der Bereitschaft der therapiebedingten Neubildung frischer Mikrokomedonen negativ überschattet. Die Phototherapie nimmt keinen Einfluss auf Verhornungsstörung und Talgproduktion. Nach zehn Bestrahlungseinheiten gilt das Therapieoptimum als erreicht. [133]

Eine kontrollierte Studie [134] mit 31 Probanden belegt eine statistisch relevante, wenn auch moderate Wirksamkeit von blauem Licht. Die an symmetrischer Gesichtsakne leidenden Studienteilnehmer/innen wurden zweimal die Woche über vier aufeinanderfolgenden Wochen an einer Gesichtshälfte bestrahlt. Die zu bestrahlende Gesichtshälfte wurde zufällig bestimmt. Die andere, nicht bestrahlte Gesichtshälfte diente als Kontrolle. Den Ergebnissen zufolge scheinen papulopustulöse Läsionen auf diese Art der Lichteinwirkung am besten anzusprechen. Negativ scheint sich das Licht hingegen auf zystische und knötchenhafte Akneläsionen auszuwirken.

Photodynamische Therapie: Diese lichtbasierte Behandlung beruht auf topisch aufgetragenen Photosensibilisatoren. [133] Dazu kann man u. a. Aminolevulinsäure (ALA) und deren Methylesterform Methylaminolevulinat (MAL) verwenden. Die veresterte Form ist lipophiler und weist daher ein besseres Penetrationsvermögen auf. Intrazellulär muss MAL allerdings enzymatisch zurück zu ALA konvertiert werden. [135] Aminolevulinsäure ist ein exogener Precursor, der im weiteren Verlauf zu Protoporphorin IX metabolisiert wird, welches sich relativ selektiv in Talgdrüsen anreichert. [24]

In der praktischen Routine wird nach einer Einwirkzeit von ungefähr 30 Minuten überschüssiges ALA von der Haut abgewischt und die betreffende Hautstelle mit Licht bestrahlt. Die Wellenlänge des Lichts liegt im Absorptionsspektrum von Protoporphorin IX. [24] Folglich werden ROS (im Speziellen Singulett-Sauerstoff) freigesetzt, die selektiv diejenigen Zellen zerstören, welche den Photosensibilisator zuvor aufgenommen hatten. [135]

De facto werden durch den bakteriotoxischen Effekt *P. acnes* und *S. aureus* im Follikelkanal zerstört. Die lokale Leukozytotoxizität mindert das entzündliche Geschehen. Unter hohen Bestrahlungsintensitäten kann es auch zur Destruktion der Talgdrüsen kommen. [24, 116] Zu den Nebeneffekten gehört zum einen eine transiente Hyperpigmentation, die durch Stimulierung der Melanogenese entsteht. Zum anderen ruft die reduzierte Talgproduktion eine temporär trockene Haut hervor. Einen Monat nach photodynamischer Behandlung erreicht die Talgproduktion ein normales Niveau. [24]

Laser: Im Gegensatz zur aktiven Akne gibt es gute evidenzbasierte Studien, die einen therapeutischen Nutzen von Laser bei Postaknezuständen belegen. Laser im sichtbaren Spektrum könnten einen ähnlichen Effekt wie Blaulicht auf die bakteriellen Porphyrine haben. Infrarotlaser wirken antiinflammatorisch und erzielen eine Talgdrüsendestruktion. [24]

Da die Anwendung nicht weniger traditioneller Arzneyspezialitäten in der Schwangerschaft kritisch betrachtet wird, wird häufig nach alternativen Methoden gesucht. Lichtbasierte Therapieformen sind aufgrund ihrer exzellenten Sicherheit im Allgemeinen eine gern verwendete lindernde Maßnahme in der Schwangerschaft. [136]

Die PDT ist die Ausnahme, welche bei schwangeren Frauen nicht zum Einsatz kommen sollte, da die verwendeten Photosensibilisatoren ALA und MAL gemäß FDA der Risikokategorie C angehören und deren Anwendung während der Schwangerschaft demzufolge als riskant einzustufen ist. [116]

Sowohl Licht- als auch Laseranwendungen können jeweils die Folsäurelevels reduzieren, was wiederum für das Kind mit Neuralrohrdefekten enden kann. Die behandelnde Ärztin respektive der behandelnde Arzt ist dazu angehalten, die Folsäurespiegel im Blut zu bestimmen und wenn nötig Folsäure zu supplementieren. [136]

3.9.2 Extraktion von Komedonen

Nach Desinfektion der Haut erfolgt die Extraktion unter Zuhilfenahme von sogenannten Komedon-Extraktoren. Durch leichte Druckapplikation wird verstopfendes Zellmaterial aus der pilosebaziösen Einheit entfernt. [137] Werden Mitesser ausgedrückt, verbessert sich die Wirkung der dermal applizierten komedolytischen Therapeutika. [138]

3.9.3 Diätische Maßnahmen

Der Verzicht auf bestimmte Lebensmittel erwies sich in Studien von keinem großen Nutzen. [60] Davon abgesehen können diätische Maßnahmen in der Schwangerschaft zu Problemen führen und sind daher nicht empfohlen. [136]

3.9.4 Phytopharmaka

Zur topischen Behandlung von Akne ist Teebaumöl wohl das bekannteste pflanzliche Arzneimittel. Das aus den Blättern des australischen Teebaumes durch Dampfdestillation gewonnene Öl hat starke antimikrobielle und antiinflammatorische Eigenschaften. [139] Die Wirkung wird in erster Linie auf den Inhaltsstoff Terpinen-4-ol zurückgeführt. [74]

In einer randomisierten, kontrollierten Studie [140] mit 124 Studienteilnehmern wurde 5 %-iges Teebaumöl-Gel mit einer BPO-Lotion derselben Dosierung verglichen. Beide Präparate erzielten eine signifikante Reduktion der Akneläsionen und waren annähernd gleichermaßen effektiv in der Behandlung von milder bis mäßiger Akne. Verglichen mit BPO stellte sich der therapeutische Effekt mit Teebaumöl weniger schnell ein. Dafür wurden unter der Behandlung mit Teebaumöl weniger Nebenwirkungen beobachtet.

In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie [141] mit jeweils 30 Teilnehmern pro Gruppe wurde 5 %-iges Teebaumöl gegen ein Placebo getestet. Nach einem Behandlungszeitraum von sechs Wochen reduzierte sich die Gesamtzahl der Akneläsionen signifikant um beinahe 44 Prozent. Vergleicht man Interventions- mit Kontrollgruppe, so ist die Reduktion der Läsionen durch Teebaumöl 3,55-mal größer. In der Auswertung der Studie erwies sich dieser Unterschied als statistisch signifikant.

Teebaumöl kann, wenn es in höheren Dosen oral eingenommen wird, toxisch sein. Topisch angewandt kommt es hauptsächlich zu lokalen Irritationen der Haut. [139] Das Risiko für eine allergische Kontaktdermatitis ist kleiner als ein Prozent. [142]

Eine gefahrenlose Anwendung von Teebaumöl in der Schwangerschaft ist derzeit nicht bestätigt. Da für pflanzliche Arzneimittel prinzipiell wenige Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen, sind diese für gravide Patientinnen nicht empfohlen. [60]

3.10 Die Patientenadhärenz als Problempunkt

Eine schlechte Compliance ist bei der Behandlung von Akne der Hauptgrund für Therapieversagen. [143] Sie geht mit einem inadäquaten Ansprechen auf die Therapie und mit einem erhöhten Risiko für Rückfälle einher. [24, 144]

Gemäß den Ergebnissen einer Längsschnittstudie [145] mit 424 inkludierten Studienteilnehmern, hielten sich 44 % der befragten dermatologischen Patientinnen und Patienten nicht exakt an den medikamentösen Therapieplan. Die selbst berichteten Angaben wurden telefonisch durch Interviews drei Tage und vier Wochen nach Besuch eines Dermatologen eingeholt. Der Anteil an nicht-adhärenenten Patienten variierte in Abhängigkeit der dermatologischen Diagnose nur wenig.

Dreno et al. [144] informiert über weltweit gesehene schlechte Adhärenzraten bei Akne. Europa steht als Spitzenreiter mit nur 42 % adhärenenten Patienten am schlechtesten da.

Das Problem Adhärenz ergibt sich besonders bei chronischen Erkrankungen – so auch bei Akne. [144] Bei der Therapie von Akne können insbesondere die Topika eine Herausforderung sein, da diese oft mit unangenehmen Nebenwirkungen verbunden sind und die Therapiedauer verhältnismäßig lange ist. [146]

Ein geringes Patientenalter ist ein weiterer Aspekt der Adhärenz-Problematik. Die Tatsache, dass ein Großteil der Patientinnen und -patienten Teenager sind, macht diesen zu einer besonderen Herausforderung. Darüber hinaus hat die Aknetherapie als solche die Charakteristik, dass klinische Verbesserungen in den meisten Fällen langsam ersichtlich werden. Diese Geduldsprobe schlägt sich im Handumdrehen auf die Patientenzufriedenheit nieder und verschlechtert das Einhalten von Therapieanordnungen. [144]

Es ist entscheidend, die Faktoren, die auf die Adhärenz Einfluss nehmen, zu kennen. Werden sie berücksichtigt, steigt der Behandlungserfolg, damit die Lebensqualität der Patienten und infolgedessen bessert sich die Patientenzufriedenheit. Die nachstehende Tabelle befasst sich mit den Adhärenz-beeinflussenden Faktoren.

	Faktor	Adhärenz
Demografische Faktoren	Junges Alter	Sinkt
	Verheiratet (vs. ledig)	Nimmt zu
	Weibliches Geschlecht	Nimmt zu
	Rauchen	Sinkt
	Genuss von Alkohol	Sinkt
	Arbeitslosigkeit	Sinkt

Medikamente Charakteristiken	Aus eigener Tasche zu entrichtende Kosten	Sinkt
	Topika oder orales Isotretinoin allein	Nimmt zu [144]
	Vorangegangene systemische Therapie	Sinkt [144]
	Gel (vs. andere topische Formulierungen)	Nimmt zu
	Hohe Anwendungshäufigkeit	Sinkt
	Auftreten von Nebenwirkungen	Sinkt [24]
	Fixe Kombination	Nimmt zu [144]
	Fehlende/langsame klinische Verbesserung	Sinkt [144]
Patienten-Präferenzen	Zufriedenheit mit der Therapie	Nimmt zu
	Zufrieden mit Ärztin/Arzt	Nimmt zu
	Schamgefühl	Nimmt zu
	Psychiatrische Morbidität (Depression, Angst)	Sinkt Nimmt zu [144]
	Verwendung zusätzl. Kosmetika (Reiniger ...)	
Krankheitsspezifische Faktoren	Hoher Schweregrad der Akne	Nimmt zu [144]
	Lokalisation der Läsionen auf Rücken/Brust	Sinkt [144]
	Kenntnis über die Behandlung von Akne	Nimmt zu [144]

Tabelle 8: Einflussfaktoren auf die Patientenadhärenz nach [110]

Wie eine Studie zeigt, nimmt auch die Formulierung Einfluss auf die Compliance. Die randomisierte Cross-Over-Studie [147], die anhand von Fragebögen die Patientenvorlieben von vier Antibiotika untersuchte, kam zu dem Schluss, dass die Studienteilnehmer leicht mit dem Finger aufzutragende Gel-Formulierungen bevorzugten.

Laut Zaghoul et al. [148] verringert sich die Adhärenz durch Alkohol- und Zigarettenkonsum im Vergleich zu Nicht-Konsumenten signifikant. Das Konsumverhalten blieb in dieser prospektiven Studie nicht quantifiziert. Ebenso könnten Konfundierungseffekte einen Einfluss auf das Studienergebnis gehabt haben.

Interessanterweise spielt auch Schamgefühl eine Rolle. Es ist denkbar, dass dieses unangenehme Gefühl eine Art Motivator für die regelhafte Einnahme der Medikamente darstellt. [110]

Für andere Erkrankungen, wie beispielsweise Diabetes mellitus, erwiesen sich Kombinationspräparate in fixer Dosierung als vorteilhaft. Mittlerweile sind auch einige Aknetherapeutika in fest kombinierter Dosierung erhältlich, wie z.B. das Epiduo 0,1%/2,5% - Gel. Man tut gut daran, solche Arzneispezialitäten zu präferieren. Sie vereinen idealerweise ein schnelleres Einsetzen der Wirkung mit einer guten Verträglichkeit. Die Patientenakzeptanz erhöht sich. [144]

Um dieses Thema abzuschließen, werden nun praktische Anregungen für Praktizierende vorgestellt. Nachdem ein geeignetes Medikament ausgesucht wurde, ist es zunächst einmal von großer Bedeutung, die Patientin/den Patienten über den Ablauf und die Anwendung der Therapie zu informieren. Die Kunst ist es zwar ausführlich und umfassend aufzuklären, die Patienten jedoch nicht durch eine Flut unwesentlicher Informationen zu überfordern. Zu den wichtigen Informationen gehören beispielsweise, dass die Topika auf die gesamte Hautregion aufzutragen sind und nicht nur auf einzelne Pickel, dass Erythromycin eine Stunde vor Nahrungsaufnahme einzunehmen ist und wie lange die Therapie fortzusetzen ist. Es ist substantiell, die Therapie dem patientenindividuellen Lebensstil anzupassen. Zum Beispiel könnte es für manche Patienten situationsbedingt Sinn machen, Minocyclin, welches auch zu den Mahlzeiten eingenommen werden kann, anstelle von Erythromycin zu verschreiben. Es ist außerdem essentiell, Patientinnen und Patienten darüber aufzuklären, dass sich der Effekt der Aknetherapeutika üblicherweise erst nach mehreren Wochen und Monaten konsequenter Therapie abzeichnet und es in manchen Fällen in den ersten Wochen sogar zu Verschlimmerungen kommen kann. Es ist ratsam anzusprechen, dass unter Umständen das Medikament gewechselt werden muss, ebenso sollte die Rolle von Kosmetika angesprochen werden. Hautpflegeprodukte, wie z. B. Feuchtigkeitscremes, können dem austrocknenden Effekt von topischen Retinoiden und Benzoylperoxid entgegenwirken und auf diese Weise die Therapie komplementieren. Der Arzt tut gut daran, seine Patienten vor komedogenen bzw. fettigen Kosmetika und Make-up-Produkten zu warnen. Zu guter Letzt sind über unerwünschte Arzneimittelwirkungen ausreichend unterrichtete Patienten zufriedene Patienten, welche auch sehr zur Freude der behandelnden Ärzte die Medikamente mit höherer Wahrscheinlichkeit nach ärztlicher Anordnung einnehmen. [143]

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Nach literarischer Auseinandersetzung mit dem Thema dieser Arbeit ist mir eines, mit Bezug auf das von der Medizinischen Universität Graz wertgeschätzte Modell des biopsychosozialen Krankheitsverständnisses, besonders aufgefallen: Die Tragweite der chronischen Hauterkrankung Akne ist weitreichender und komplexer als im ersten Moment naiver Weise angenommen. Aus biologischer Sicht bestehen klarerweise die Bemühungen, pathogene Mechanismen auszuschalten und körperliche Spätfolgen wie Narben und Pigmentierungsstörungen als die klassischen Post-Akne-Zustände zu verhindern. Auf der anderen Seite darf der stets präsente psychologische und soziale Aspekt keineswegs unberücksichtigt bleiben. Geringes Selbstwertgefühl und Depressionen sind eine Sache. Zusätzlich kann Akne auch mit Schwierigkeiten in der Berufswelt verknüpft sein. Auf das Erscheinungsbild der Haut wird in vielerlei Branchen großen Wert gelegt und kann daher einen erheblichen Einfluss auf die individuellen Jobaussichten haben. [149]

Auch die Tatsache, dass Akne zu den häufigsten dermatologischen Diagnosen zählt, motivierte zu einer intensiveren Auseinandersetzung der therapeutischen Möglichkeiten. Zweifellos spielt die Intervention auf pharmakologischer Ebene eine Hauptrolle, wenn es um die Therapie von Akne geht. Heutzutage steht eine ganze Produktpalette gut wirksamer sowohl topischer als auch systemischer Aknemittel zur Verfügung. Den Überblick zu wahren ist in Anbetracht dessen nicht gerade eine leichte Aufgabe. Hinzu kommt eine oft nicht eindeutige Studienlage oder das Fehlen gut kontrollierter, randomisierter Studien. Ferner herrscht auch unter Experten oft keine Einigkeit darüber, welche Therapie für die jeweilige Akneform die passendste ist. Nichtsdestotrotz erschienen mir die evidenzbasierten europäischen Guidelines als eine fundierte und gut nachvollziehbare Hilfe bei therapeutischen Entscheidungen. Da Akne von ihrem Krankheitscharakter keine akut lebensbedrohliche Situation darstellt, ist es in der Praxis ohnehin üblich, patientenindividuell verschiedene Therapeutika auszutesten und bei Nichtansprechen gegebenenfalls zu wechseln.

Unter therapeutischen Gesichtspunkten halte ich es auch für sehr relevant, sich ein genaues Bild von der klinischen Verlaufsform bzw. den unterschiedlichen Effloreszenzen zu machen. Mit Blick auf die unterschiedlichen Ansatzpunkte der Aknemittel auf die zugrundeliegenden pathogenen Mechanismen kann auf diese Weise unter Umständen eine schnellere Linderung herbeigeführt werden. Auch interessant in diesem Zusammenhang ist

die Feststellung, dass ausschließlich Isotretinoin und antihormonell wirksame Pharmaka Einfluss auf die Talgproduktion nehmen (siehe Kapitel 3.3).

Was die antibiotische Therapie anbelangt, ist auch bei der Behandlung von Akne auf das allgegenwärtige und zunehmende Problem der bakteriellen Resistenzentwicklung Rücksicht zu nehmen. Für die Abwendung der Gefahr gibt es eine Reihe wichtiger Prinzipien, die sofern berücksichtigt, das Risiko für Resistenzbildungen maßgeblich reduzieren können. Aufgrund der sich zuspitzenden Resistenz der Propionibakterien auf Makrolide gelten momentan die Tetracycline unter den oralen Antibiotika als die Medikamente der ersten Wahl. [87]

Die Aknetherapie der schwangeren Frau gestaltet sich mit Bezug auf die konventionellen Empfehlungen differenziert. Nicht wenige Arzneimittel fallen aufgrund von teratogenen Stoffeigenschaften oder riskant einzustufenden Ergebnissen aus Tierstudien aus dem üblichen pharmakologischen Arsenal heraus. Dies gilt im Besonderen für die hochembryotoxischen Retinoide. Für Frauen im gebärfähigen Alter ist die Einnahme von Isotretinoin nur unter Sicherheitsvorkehrungen gerechtfertigt. Nichtsdestotrotz kommt es immer wieder vor, dass ungeborene Kinder Retinoiden ausgesetzt sind und diese schwerwiegende Schäden davontragen. Als Konsequenz daraus halte ich es für sinnvoll, sich an den meiner Meinung nach ausreichend strikten Vorkehrungen der FDA-Initiative iPLEDGE zu orientieren und die Brisanz, die von Retinoiden ausgeht, den Patientinnen konsequent und in ausführlicher Weise zu vermitteln.

Häufig wird bei Schwangeren nach alternativen, mildereren Maßnahmen gesucht, um das Behandlungsziel zu erreichen. Anders als persönlich vorschnell angenommen, sind diätische Maßnahmen und die Einnahme von Phytopharmaka hierbei nicht zu empfehlen.

Ein wichtiges problembehaftetes Thema im Rahmen der Aknetherapie ist die Adhärenz. Werden die verschriebenen Medikamente nicht nach Vorschrift oder überhaupt nicht eingenommen, so sind auch die besten Medikamente nutzlos. Grundsätzlich ist von schlecht adhärennten Aknepatientinnen und -patienten auszugehen. Die Kenntnis über die Faktoren, welche das Medikamenteneinnahmeverhalten der Patienten beeinflussen, ist essentiell bei der Therapieplanung sowie eine wichtige Grundlage in Patientengesprächen. Auf diese Art und Weise kann mit der Pharmakotherapie den an Akne leidenden Patientinnen und Patienten bestmöglich geholfen werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Wikimedia Commons contributors. File:Isotretinoin.svg. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Isotretinoin.svg>. Accessed June 14, 2019.
2. Wikimedia Commons contributors. File:Hair follicle-en.svg. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hair_follicle-en.svg. Accessed September 23, 2019.
3. Wikimedia Commons contributors. File:Nonanedioic acid 200.svg. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nonanedioic_acid_200.svg. Accessed June 12, 2019.
4. Wikimedia Commons contributors. File:Hydroxycarboxylic acids Structural Formulae V.1.svg. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Hydroxycarboxylic_acids_Structural_Formulae_V.1.svg&oldid=262270981. Accessed June 13, 2019.
5. Nägeli M, Läuchli S. Acne vulgaris. Swiss Medical Forum. 2017;17(39):833–7. Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”
6. Lexikonredaktion des Urban & Fischer Verlags. Roche Lexikon Medizin Sonderausgabe. 5. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag; 2013.
7. Plewig G, Lincke-Plewig H, Kligman AM. Akne: Pathogenese Morphologie Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2013. p. 57.
8. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 6. Ausgabe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
9. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;74(5):945-73.e33.
10. Dr-Gumpert.de Team. Akne vulgaris 2019. Available from: https://www.dr-gumpert.de/html/akne_vulgaris.html. Accessed August 25, 2019.
11. Shalita AR, Rosso JQD, Webster G. Acne Vulgaris. London: CRC Press; 2011.
12. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. Adolescent health, medicine and therapeutics. 2016;7:13-25.
13. Öffentliches Gesundheitsportal Österreich. Akne: Was ist das? 2019. Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/haut-haare-naegel/akne/was-ist-das>. Accessed Mai 27, 2019.

14. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *The British journal of dermatology*. 2015;172 Suppl 1:3-12.
15. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not all acne is acne vulgaris. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014;111(17):301-12.
16. Moll I, Bahmer FA, Bahmer J, Bayerl C, Boonen HPJ. *Duale Reihe Dermatologie*. 8. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
17. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(1):56-9.
18. Degitz K, Ochsendorf F. Acne. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2017;15(7):709-22.
19. Graber E. Hormonal therapy for women with acne vulgaris: UpToDate; 2018. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hormonal-therapy-for-women-with-acne-vulgaris?search=acne&source=search_result&selectedTitle=3~150&u_sage_type=default&display_rank=3. Accessed May 27, 2019.
20. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(5):527-32.
21. Thiboutot D, Zaenglein A. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of acne vulgaris: UpToDate; 2018. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris?search=acne&source=search_result&selectedTitle=2~150&u_sage_type=default&display_rank=2. Accessed May 27, 2019.
22. Evans CA, Smith WM, Johnston EA, Giblett ER. Bacterial Flora of the Normal Human Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 1950;15(4):305-24.
23. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. *F1000Research*. 2018;7(1953).
24. Zouboulis CC, Katsambas AD, Kligman AM. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. Heidelberg: Springer Verlag; 2016.
25. Cooper AJ, Harris VR. Modern management of acne. *The Medical journal of Australia*. 2017;206(1):41-5.
26. Fiedler F, Stangl GI, Fiedler E, Taube KM. Acne and Nutrition: A Systematic Review. *Acta dermato-venereologica*. 2017;97(1):7-9.
27. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;86(1):107-15.

28. Zaenglein AL. Acne Vulgaris. The New England journal of medicine. 2018;379(14):1343-52.
29. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2012;26 Suppl 1:1-29.
30. Goebeler M, Walter P, Westhofen M. Augenheilkunde, Dermatologie, HNO: IN 5 TAGEN. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
31. Sterry W. Kurzlehrbuch Dermatologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
32. DeMedBook Autoren. Noduläre Akne: Definition und Behandlungsmöglichkeiten DeMedBook; 2018. Available from: <https://demedbook.com/nodulaere-akne-definition-und-behandlungsmoeglichkeiten/>. Accessed July 15, 2019.
33. Abeck D. Häufige Hautkrankheiten in der Allgemeinmedizin: Klinik, Diagnose, Therapie. 2. Ausgabe. Berlin: Springer Verlag; 2011.
34. Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2013.
35. Traupe H, Hamm H. Pädiatrische Dermatologie. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2005. p. 622.
36. Blume-Peytavi U, Albrecht-Nebe H, Hillmann K, Sterry W. Atlas der Pädiatrischen Dermatologie. Weinheim: Wiley; 2018.
37. Jansen T, Romiti R, Plewig G. Acne fulminans-Schwere Akne mit ungewöhnlichem klinischen Verlauf. Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A. 2000;97(22):1533-6.
38. Plettenberg A. Infektionskrankheiten der Haut: Handbuch für Dermatologen, Internisten und Pädiater. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
39. Rollmann O. Was ist Chlorakne? : Gesundheit.de; 2018. Available from: <https://www.gesundheit.de/wissen/haetten-sie-es-gewusst/krankheiten/seltene-erkrankungen/was-ist-chlorakne>. Accessed July 6, 2019.
40. Mills OH, Jr., Kligman A. Acne mechanica. Archives of dermatology. 1975;111(4):481-3.
41. Bope ET, Kellerman RD. Conn's Current Therapy. Philadelphia Saunders; 2015
42. Fife D. Evaluation of Acne Scars: How to Assess Them and What to Tell the Patient. Dermatologic Clinics. 2016;34(2):207-13.
43. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. Dermatol Res Pract. 2010;2010:1-13.
44. Levy LL, Zeichner JA. Management of Acne Scarring, Part II. American Journal of Clinical Dermatology. 2012;13(5):331-40.

45. Nast A, Bayerl C, Borelli C, Degitz K, Dirschka T, Erdmann R, et al. S2k-Leitlinie zur Therapie der Akne. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2010;8(s2):s1-s59.
46. Chandra M, Levitt J, Pensabene CA. Hydroquinone therapy for post-inflammatory hyperpigmentation secondary to acne: not just prescribable by dermatologists. *Acta dermato-venereologica*. 2012;92(3):232-5.
47. Callender VD, St. Surin-Lord S, Davis EC, Maclin M. Postinflammatory Hyperpigmentation. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2011;12(2):87-99.
48. Bhate K, Williams HC. What's new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2011–2012. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2014;39(3):273-8.
49. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Impairment Are Increased in Adolescents with Acne: A Population-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131(2):363-70.
50. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *The British journal of dermatology*. 1999;140(4):672-6.
51. Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of Acne in Pregnancy. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(2):254-62.
52. Schmidt H, Estler C-Jr. *Pharmakologie und Toxikologie: Für Studium und Praxis*. 6. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2007.
53. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
54. Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):473-92.
55. Jensen BK, McGann LA, Kachevsky V, Franz TJ. The negligible systemic availability of retinoids with multiple and excessive topical application of isotretinoin 0.05% gel (Isotrex) in patients with acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(3):425-8.
56. Cunliffe WJ, Glass D, Goode K, Stables GI, Boorman GC. A double-blind investigation of the potential systemic absorption of isotretinoin, when combined with chemical sunscreens, following topical application to patients with widespread acne of the face and trunk. *Acta dermato-venereologica*. 2001;81(1):14-7.

57. Allec J, Chatelus A, Wagner N. Skin distribution and pharmaceutical aspects of adapalene gel. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;36(6, Supplement):S119-S25.
58. Shroot B. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of topical adapalene. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;39(2, Supplement 2):S17-S24.
59. Kaplan YC, Ozsarfaty J, Etwel F, Nickel C, Nulman I, Koren G. Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2015;173(5):1132-41.
60. Meredith FM, Ormerod AD. The Management of Acne Vulgaris in Pregnancy. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2013;14(5):351-8.
61. Panchaud A, Csajka C, Merlob P, Schaefer C, Berlin M, De Santis M, et al. Pregnancy outcome following exposure to topical retinoids: a multicenter prospective study. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(12):1844-51.
62. Fachinformation Akneroxid® 10%-Gel. Available from: https://aspreister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-19507&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed June, 11, 2019.
63. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L, Kuschinsky G. *Pharmakologie und Toxikologie*. 18. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
64. Plewig G, Kligman AM. Azelainsäure. *Akne und Rosazea*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1994. p. 606-9.
65. Krauss J. Topische und systemische Therapie der Akne: *Pharmazeutische Zeitung*; 2006. Available from: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-272006/topische-und-systemische-therapie-der-akne/>. Accessed June 12, 2019.
66. Graber E. Treatment of acne vulgaris: UpToDate; 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acne-vulgaris/print?csi=91ff44d1-c90f-4ef9-9df0-b46a1772bf6f&source=contentShare>. Accessed July 9, 2019.
67. Rigel DS, Weiss RA, Lim HW. *Photoaging*. New York: CRC Press; 2004.
68. Altmeyer P. Chemical-Peeling: *Altmeyers Enzyklopädie*; 2017. Available from: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/chemical-peeling-9170#authors>. Accessed June 13, 2019.
69. Wang CM, Huang CL, Hu CT, Chan HL. The effect of glycolic acid on the treatment of acne in Asian skin. *Dermatol Surg*. 1997;23(1):23-9.

70. Atzori L, Brundu MA, Orru A, Biggio P. Glycolic acid peeling in the treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 1999;12(2):119-22.
71. Grover C, Reddu BS. The therapeutic value of glycolic acid peels in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(2):148-50.
72. Bozzo P, Chua-Gocheo A, Einarson A. Safety of skin care products during pregnancy. *Canadian Family Physician*. 2011;57(6):665-7.
73. Tyler KH, Zirwas MJ. Pregnancy and dermatologic therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(4):663-71.
74. Decker A, Graber EM. Over-the-counter Acne Treatments: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(5):32-40.
75. Cervantes J, Eber AE, Perper M, Nascimento VM, Nouri K, Keri JE. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatologic Therapy*. 2018;31(1):e12576.
76. Nast A, Bayerl C, Borelli C, Degitz K, Dirschka T, Erdmann R, et al. S2k-Leitlinie zur Therapie der Akne. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2010;8(s2):26.
77. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatologic Therapy*. 2008;21(2):86-95.
78. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: a review. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:709152-.
79. Fachinformation Ciscutan 10 mg Kapseln. Available from: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-24652&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed June, 14, 2019.
80. Nast A, Dreno 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(8):1261-8.
81. Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatologic Therapy*. 2015;28(3):151-7.
82. Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(2):323-8.
83. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. Isotretinoin: embryotox.de Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/isotretinoin/>. Accessed June 15, 2019.
84. Kainer F. *Facharzt Geburtsmedizin*. Munich: Elsevier, Urban & Fischer; 2006.

85. Kong YL, Tey HL. Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation. *Drugs*. 2013;73(8):779-87.
86. Pile HD, Nicolas D. Isotretinoin. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
87. Bienenfeld A, Nagler AR, Orlow SJ. Oral Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):469-90.
88. Brannon H. Antibiotics Used to Treat Acne: verywellhealth 2019. Available from: <https://www.verywellhealth.com/antibiotics-used-to-treat-acne-1068717>. Accessed August 8 2019.
89. Kus S, Yucelten D, Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2005;30(3):215-20.
90. Marples RR, Kligman AM. Ecological effects of oral antibiotics on the microflora of human skin. *Archives of dermatology*. 1971;103(2):148-53.
91. Cunliffe WJ, Forster RA, Greenwood ND, Hetherington C, Holland KT, Holmes RL, et al. Tetracycline and acne vulgaris: a clinical and laboratory investigation. *Br Med J*. 1973;4(5888):332-5.
92. Skidmore R, Kovach R, Walker C, Thomas J, Bradshaw M, Leyden J, et al. Effects of subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate acne. *Archives of dermatology*. 2003;139(4):459-64.
93. Simonart T, Dramaix M, De Maertelaer V. Efficacy of tetracyclines in the treatment of acne vulgaris: a review. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(2):208-16.
94. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
95. Danby FW. *Acne: Causes and Practical Management*. Hanover: John Wiley & Sons; 2014.
96. Thiboutot D, Chen WC. Update and Future of Hormonal Therapy in Acne. *Dermatology*. 2003;206(1):57-67.
97. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Akne bei erwachsenen Frauen: Physiologische und psychologische Erwägungen und Management. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2018;16(10):1185-96.
98. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *International Journal of Dermatology*. 2012;51(10):1162-74.
99. Cooper DB, Adigun R, Gossman WG. *Oral Contraceptive Pills*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
100. Bosanac SS, Trivedi M, Clark AK, Sivamani RK, Larsen LN. Progestins and acne vulgaris: a review. *Dermatol Online J*. 2018;24(5).

101. Kirschbaum M, Münstedt K, Athanassiou N, Braems G, Brössner-Lang AB. Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Ausgabe Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
102. Słopień R, Milewska E, Rynio P, Męczekalski B. Use of oral contraceptives for management of acne vulgaris and hirsutism in women of reproductive and late reproductive age. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(1):1-4.
103. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie. 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2012.
104. Leidenberger FA, Strowitzki T, Ortmann O. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2009.
105. Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(3):450-9.
106. Fachinformation Dienorette. Available from: https://aspreister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=1-31679&type=DOTC_FACH_INFO. Accessed August, 9, 2019.
107. Simmons KB, Haddad LB, Nanda K, Curtis KM. Drug interactions between non-rifamycin antibiotics and hormonal contraception: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):88-97.e14.
108. Fulghesu AM, Melis F, Murru G, Canu E, Melis GB. Very low dose of flutamide in the treatment of hyperandrogenism. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(5):394-8.
109. Leyden J, Bergfeld W, Drake L, Dunlap F, Goldman MP, Gottlieb AB, et al. A systemic type I 5 α -reductase inhibitor is ineffective in the treatment of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(3):443-7.
110. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(5, Supplement 1):S1-S50.
111. Gollnick HPM, Finlay AY, Shear N, Acne obotGAtIOi. Can We Define Acne as a Chronic Disease? *American Journal of Clinical Dermatology*. 2008;9(5):279-84.
112. Helms RA, Quan DJ. Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
113. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel,

- 0.1%. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(6):747-53.
114. Kern D. Does Pregnancy Cause Acne? : acne.org 2019. Available from: <https://www.acne.org/does-pregnancy-cause-acne.html>. Accessed July 10, 2019.
115. Elling SV, Powell FC. Physiological changes in the skin during pregnancy. *Clinics in Dermatology*. 1997;15(1):35-43.
116. Pugashetti R, Shinkai K. Treatment of acne vulgaris in pregnant patients. *Dermatologic Therapy*. 2013;26(4):302-11.
117. Muzaffar F, Hussain I, Fcps, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. *International Journal of Dermatology*. 1998;37(6):429-31.
118. Dreno B, Blouin E, Moyse D, Bodokh I, Knol AC, Khammari A. Acne in pregnant women: a French survey. *Acta dermato-venereologica*. 2014;94(1):82-3.
119. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended Pregnancy: Worldwide Levels, Trends, and Outcomes. *Studies in Family Planning*. 2010;41(4):241-50.
120. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic Changes During Pregnancy and Their Clinical Relevance. *Clinical Pharmacokinetics*. 1997;33(5):328-43.
121. Schneider H, Husslein PW, Schneider KTM. *Die Geburtshilfe*. 3. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2007. p. 84.
122. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
123. Adam D, Bodmann KF, Elies W, Lebert C, Naber KG, Simons K, et al. *Orale Antibiotika in Klinik und Praxis*. Heidelberg: Springer Verlag; 2009.
124. Fenner JA, Wiss K, Levin NA. Oral Cephalexin for Acne Vulgaris: Clinical Experience with 93 Patients. *Pediatric Dermatology*. 2008;25(2):179-83.
125. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(1):56-66.
126. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Layton A, Mobacken H, Degreef H. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur J Dermatol*. 2004;14(6):391-9.
127. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(3):e23-e33.

128. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *British Journal of Dermatology*. 2003;148(3):467-78.
129. Eady AE, Cove JH, Layton AM. Is Antibiotic Resistance in Cutaneous Propionibacteria Clinically Relevant? *American Journal of Clinical Dermatology*. 2003;4(12):813-31.
130. Levy RM, Huang EY, Roling D, Leyden JJ, Margolis DJ. Effect of Antibiotics on the Oropharyngeal Flora in Patients With Acne. *JAMA Dermatology*. 2003;139(4):467-71.
131. Nast A, Dreno 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(8):1264.
132. Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, Car M, Gunn LH, Layton AM, et al. Light therapies for acne: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(1):61-75.
133. Altmeyer P, Bacharach-Buhles M, Hoffmann K, Jahn S, Kerscher M, Luther H. *Therapielexikon Dermatologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2013.
134. Tzung T-Y, Wu K-H, Huang M-L. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2004;20(5):266-9.
135. Lim H. *Photodermatology*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014.
136. Kern D. *Alternative Treatment Options for Acne During Pregnancy*: acne.org; 2019. Available from: <https://www.acne.org/alternative-treatment-options-for-acne-during-pregnancy.html>. Accessed July 21, 2019.
137. Kartal SP, Gönül M. *Acne and Acneiform Eruptions*. Rijeka: InTechOpen; 2017. p. 128.
138. Rosso JQD, Zeichner JA. *Advances in Acne Management*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016.
139. Pazyar N, Yaghoobi R, Bagherani N, Kazerouni A. A review of applications of tea tree oil in dermatology. *International Journal of Dermatology*. 2013;52(7):784-90.
140. Bassett IB, Barnetson RSC, Pannowitz DL. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne. *Medical Journal of Australia*. 1990;153(8):455-8.
141. Enshaieh S, Jooya A, Siadat AH, Iraj F. The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;73(1):22-5.

142. Aspres N, Freeman S. Predictive Testing for Irritancy and Allergenicity of Tea Tree Oil in Normal Human Subjects. *Exogenous Dermatology*. 2003;2(5):258-61.
143. Katsambas AD. Why and When the Treatment of Acne Fails. *Dermatology*. 1998;196(1):158-61.
144. Dréno B, Thiboutot D, Gollnick H, Finlay AY, Layton A, Leyden JJ, et al. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy. *International Journal of Dermatology*. 2010;49(4):448-56.
145. Renzi C, Picardi A, Abeni D, Agostini E, Baliva G, Pasquini P, et al. Association of dissatisfaction with care and psychiatric morbidity with poor treatment compliance. *Archives of dermatology*. 2002;138(3):337-42.
146. Sevimli Dikicier B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate. *J Int Med Res*. 2019;47(7):2987-92.
147. Kellett N, West F, Finlay AY. Conjoint analysis: a novel, rigorous tool for determining patient preferences for topical antibiotic treatment for acne. A randomised controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2006;154(3):524-32.
148. Zaghoul SS, Cunliffe WJ, Goodfield MJD. Objective assessment of compliance with treatments in acne. *British Journal of Dermatology*. 2005;152(5):1015-21.
149. Cunliffe WJ. *Acne*. London: Taylor & Francis; 1999.