

# Therapie der Acne vulgaris

Andreas W. Arnold<sup>a</sup>, Peter Itin<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel

<sup>b</sup> Medizinische Klinik, Dermatologische Abteilung, Kantonsspital Aarau



## Quintessenz

- Akne ist die häufigste Krankheit in der Adoleszenz. Sie verursacht, vor allem für sogenannte «over-the-counter»-Medikamente, hohe Kosten und hat somit eine grosse wirtschaftliche Bedeutung. Sie besitzt, besonders beim jugendlichen Patienten, einen klaren Krankheitswert.
- Zur Diagnose ist das Vorhandensein von Komedonen gefordert. Es können je nach Schweregrad zusätzlich Papeln, Pusteln, Zysten und Knoten sowie Narben auftreten.
- Die Pathogenese setzt sich aus vier verschiedenen Mechanismen zusammen: Überproduktion von Talg, abnormale Desquamation des Follikel epithels, Proliferation von *Propionibacterium acnes* und Entzündungsreaktion.
- Nach dem heutigen Wissensstand hat die Ernährung keinen Einfluss auf das Entstehen der Akne.
- Die Therapieform richtet sich nach der Stärke der Akne und dem Leidensdruck des Patienten. Topisch kommen Retinoide, Antibiotika und Benzoylperoxid, systemisch ebenfalls Retinoide und Antibiotika sowie bei spezieller Indikation Androgenantagonisten zur Anwendung.
- Wenn möglich, sollten verschiedene Therapeutika kombiniert werden, da sie an unterschiedlichen Ansatzpunkten in der Pathogenese wirksam sind.
- Bevor eine Änderung der Strategie vorgenommen wird, muss ausreichend lange (zwei bis drei Monate) therapiert worden sein.
- Nach einer erfolglosen Therapie über drei bis vier Monate sollte die Überweisung an einen Dermatologen evaluiert werden.
- Nach der Abheilung der akuten Effloreszenzen sollte eine Erhaltungstherapie mit einem topischen Retinoid erfolgen.
- Differentialdiagnostisch müssen Rosazea, periorale Dermatitis, Folliculitis (barbae), Pseudofolliculitis barbae, polymorphe Lichtdermatose (Mallorca-Akne) oder medikamentös bzw. hormonell ausgelöste Akne abgegrenzt werden.

## Summary




### Management of acne vulgaris

- *Acne is the commonest disease of adolescence. It generates high costs, especially for so called "over-the-counter drugs", and is thus of great economic importance. It possesses, particularly in young people, clear-cut clinical significance.*
- *Diagnosis requires the presence of comedones. Depending on the degree of severity, papules, pustules, cysts, nodules and scars may also be present.*
- *The pathogenesis consists of four different mechanisms: overproduction of sebum, abnormal desquamation of the follicular epithelium, proliferation of Propionibacterium acnes and an inflammatory reaction.*
- *As far as is known at present, diet is not a factor in the pathogenesis of acne.*
- *The form of therapy depends on the severity of the acne and the patient's suffering pressure. Retinoids, antibiotics and benzoyl peroxide are available*

## Einleitung


Akne ist einer der häufigsten Gründe für eine Konsultation beim Dermatologen. Es sind vor allem Teenager betroffen. Man geht in dieser Altersgruppe von einer Prävalenz von ungefähr 85% aus. Die Akne persistiert aber häufig bis ins mittlere Erwachsenenalter. Das durchschnittliche Alter bei der Erstvorstellung liegt bei 24 Jahren. Die sozialen, psychischen und emotionalen Probleme, die sich mit dem Auftreten einer Akne ergeben sind beträchtlich und haben bei starker Ausprägung klaren Krankheitswert. Deshalb ist es oft nicht adäquat, dem jugendlichen Patienten zu vermitteln, dass es sich um eine Erkrankung der Pubertät handle und diese sicherlich wieder verschwinden werde. Die wirtschaftliche Bedeutung wird durch die jährlichen Therapiekosten, welche in den USA beispielsweise über eine Milliarde Dollar betragen, unterstrichen. Davon werden ungefähr 100 Millionen Dollar für sogenannte «over-the-counter»-Medikamente ausgegeben. Die Akne ist keine lebensbedrohliche Erkrankung, sie kann aber bei starker Ausprägung entstellend sein (z.B. Acne conglobata) oder in anderen Fällen zu einem dermatologischen Notfall mit Systemzeichen werden (Acne fulminans).

## Klinik

Die Diagnose der Akne ist aufgrund der Klinik normalerweise einfach zu stellen, obwohl es für das unerfahrene Auge einige diagnostische Fallen gibt (siehe weiter unten). Die Akne ist charakterisiert durch offene («blackheads») oder geschlossene («whiteheads») Komedonen (Acne comedonica) (Abb. 1, 2 ). Diese können die einzige Manifestation darstellen. Ist die Akne weiterentwickelt, bilden sich Papeln und Pusteln (Acne papulopustulosa) (Abb. 3–6 ). Treten Zysten, Knoten und Fistelgänge auf, sprechen wir von der Acne nodulocystica bzw. Acne conglobata (Abb. 7, 8 ). Die Verteilung der Effloreszenzen widerspiegelt die Anordnung der Talgdrüsenfollikel. Die sogenannten seboreischen Areale Gesicht, oberer Rücken und Dekolleté sind die Hauptmanifestationsorte, da die Talgdrüsen in diesen Bereichen besonders aktiv sind. Der Schweregrad der Akne richtet

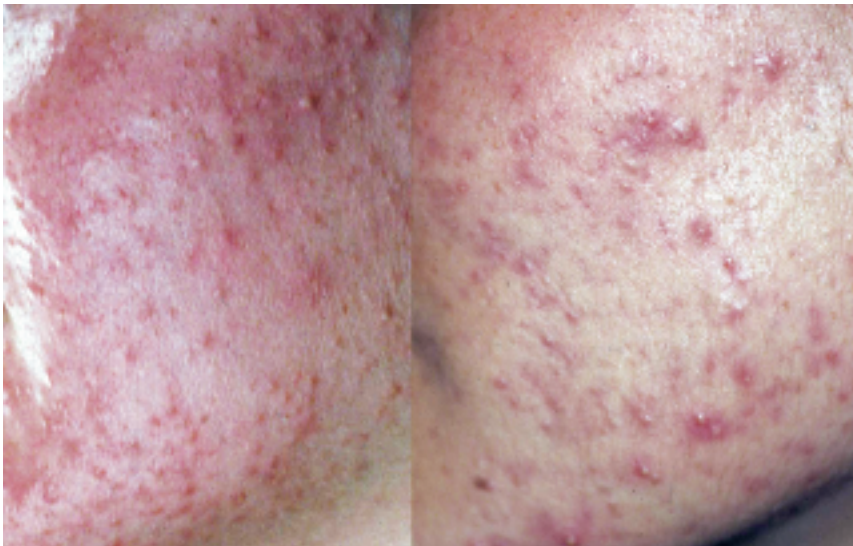
for topical application, retinoids and antibiotics are given systemically, and androgen antagonists can be given for special indications.

- Where possible different therapies should be combined, since they exert their effect at various points in the pathogenesis.
- Therapy must be continued for an adequate length of time (two or three months) before any change of strategy is undertaken.
- Where therapy fails to produce a result over three or four months, reference to a dermatologist should be evaluated.
- When the acute skin lesions have healed, maintenance therapy with a retinoid should be initiated.
- In differential diagnosis rosacea, perioral dermatitis, folliculitis (barbae), pseudofolliculitis barbae, polymorphous sunlight-induced dermatosis (Mallorca acne) or drug-induced or hormonally triggered acne must be considered.

sich nach der Art der Effloreszenz, ihrer Anzahl und ihrer Verteilung (Tab. 1 ). Der Schweregrad stellt grundsätzlich die Weichen für die Wahl der Therapie. Der entzündlichen Phase kann je nach Tiefe der Inflammation und der mechanischen Traktierung durch den Patienten eine Narbenbildung folgen. Auf zwei spezielle



**Abbildungen 1 und 2**  
Acne comedonica (leicht).



**Abbildungen 3 und 4**  
Acne papulopustulosa (mässig).

Formen, nämlich die Acne inversa mit Knoten und Fisteln im Genital-, Perianal-, Inguinal- und Axillarbereich und die Acne fulminans mit ihrem akuten Auftreten ulzeröser Akneeffloreszenzen, welche mit Allgemeinsymptomen wie Fieber und Arthralgien verbunden ist, soll in diesem Artikel nicht näher eingegangen werden. Differentialdiagnostisch müssen einige morphologisch ähnliche Krankheitsbilder abgegrenzt werden. So sind dies vor allem die periorale Dermatitis, die Rosazea, die Follikulitis (sei das die eosinophile, die bakterielle oder die Pityrosporum-Follikulitis), sowie die Folliculitis barbae bzw. die Pseudofolliculitis barbae. Die Mallorca-Akne (Acne aestivalis) ist keine Akne, sondern eine Lichtdermatose. Weiter gibt es medikamentös ausgelöste Formen von Akne bzw. akneiforme Dermatosen wie z.B. die Steroidakne. Die Anamnese und die klinische Erfahrung für die Beurteilung und Diagnosestellung sind entscheidend.

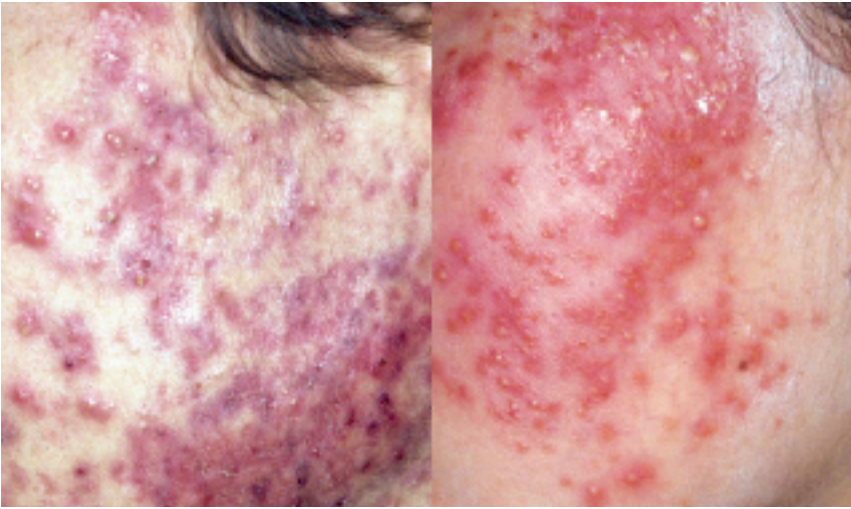
## Pathogenese

Die Pathogenese der Akne basiert auf vier Mechanismen: 1. Der Überproduktion von Talg, 2. der abnormalen Desquamation des Follikel-epithels, 3. der Proliferation von *Propionibacterium acnes* und 4. der Entzündungsreaktion [2]. Akne beginnt in der präpubertären Periode, in welcher die Nebennieren wachsen und eine vermehrte Produktion von Androgenen einsetzt. Mit der Entwicklung der Gonaden kommt es zu einem weiteren Anstieg der Androgene. Dadurch werden die Talgdrüsen zu einer gesteigerten Aktivität angeregt. Da nicht jeder Jugendliche eine Akne ausbildet, geht man von der Annahme aus, dass wahrscheinlich zusätzlich eine erhöhte Empfindlichkeit der Talgdrüsen gegenüber Androgenen vorhanden sein muss [2]. Durch die zusätzliche abnorme Desquamation des Follikel-epithels kommt es zu einer Retention von keratinhaltigem Material im Follikel und damit zur Ausbildung der Komedonen. In diesem Milieu findet der zur normalen Hautflora gehörende Anaerobier *Propionibacterium acnes* optimale Bedingungen vor, um sich zu vermehren. Da der Keim Chemokine produziert, welche neutrophile Granulozyten anlockt, kommt es zu einer Reaktion des Immunsystems auf diese exzessive Vermehrung, und es bildet sich eine entzündliche Papel bzw. Pustel.

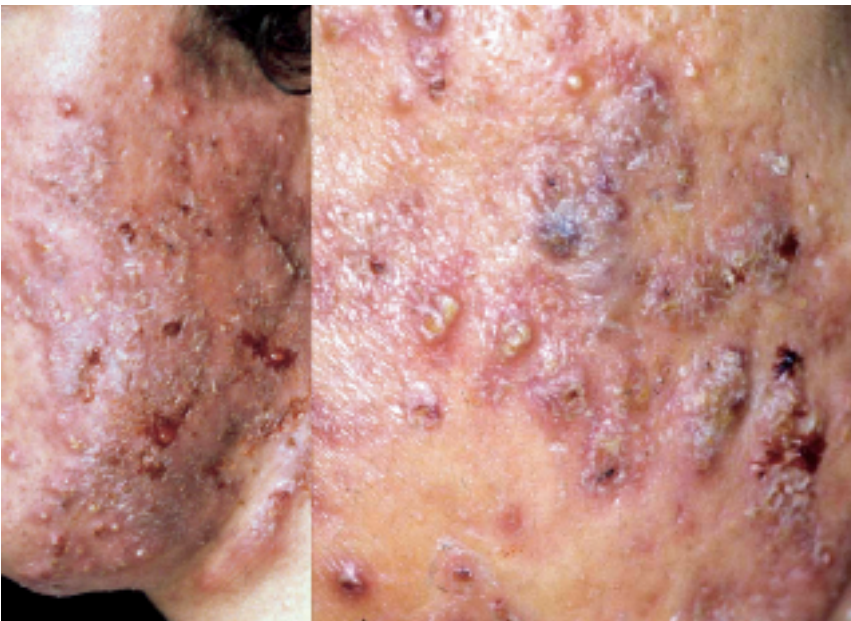
## Irrmeinungen

Bevor eine Therapiestrategie mit den meist jugendlichen Patienten evaluiert wird, sollten einige gängige, sich hartnäckig haltende Irrmeinungen mit dem Patienten geklärt werden. Zum einen handelt es sich bei der Akne nicht um





**Abbildungen 5 und 6**  
Acne papulopustulosa mit starker Entzündung und Knoten (mittelschwer).



**Abbildungen 7 und 8**  
Acne conglobata (schwer).

**Tabelle 1. Schweregrade der Acne vulgaris (modifiziert nach James [1]).**

Schweregrad	Klinik
Mild (Acne comedonica)	Vorwiegend Komedonen Evtl. wenige Papeln und Pusteln (<10)
Mässig (Acne papulopustulosa)	Komedonen (10–40) Papeln und Pusteln (10–40) Evtl. geringe Beteiligung des Stammes
Mittelschwer (Acne papulopustulosa mit Knoten und Stammbeteiligung)	Komedonen (40–100) Papeln und Pusteln (40–100) Noduli (0–5) Beteiligung des Stammes
Schwer (Acne nodulocystica, Acne conglobata)	Multiple Noduli und Zysten (>5) Multiple Komedonen, Papeln und Pusteln Ausgedehnte Beteiligung des Stammes

ein Problem der Hygiene, die schwarzen Punkte sind also nicht Schmutz, sondern Melanin. Dies muss dem verunsicherten Pubertierenden klargemacht werden. Zum anderen liess sich bis jetzt noch nicht beweisen, dass gewisse Nahrungsmittel wie Schokolade, Nüsse oder Salami die Akne hervorrufen bzw. verstärken. Zuletzt muss die topische Therapie relativiert werden: Sie bringt weniger die bestehenden Effloreszenzen zum Verschwinden, vielmehr verhindert sie das Auftreten neuer Läsionen. Demzufolge sollte die topische Therapie nicht nur im Bereich der aktuell betroffenen Areale appliziert werden, sondern alle Regionen erreichen, die befallen werden können, das heisst, es muss zum Beispiel das gesamte Gesicht behandelt werden [3].

## Therapie

Grundsätzlich sollte die Therapie so einfach wie möglich gestaltet werden, um die Compliance der Patienten erhalten zu können. Man unterscheidet zwischen topischer und systemischer Therapie, die, eventuell auch in Kombination, gemäss dem Schweregrad der Akne eingesetzt werden sollen. Sollte eine Therapie innerhalb von zwei bis drei Monaten trotz konsequenter Anwendung keinen gewünschten Erfolg zeigen, gilt es, die Therapiestrategie zu ändern und die Überweisung an einen Dermatologen zu evaluieren. Es ist entscheidend, die Compliance des Patienten durch Aufklärung zu steigern, da Therapieversager oft nicht durch die fehlende Wirksamkeit eines Produktes, sondern durch Nachlässigkeit in der Anwendung oder vermeintliche Allergien (cave: meist irritativer Effekt und keine allergische Reaktion) hervorgebracht werden. Sollte eine Änderung der Behandlung unumgänglich sein, empfiehlt es sich, die bestehende Therapie nicht einfach um ein weiteres Produkt zu ergänzen, sondern sie vollständig zu modifizieren [3]. Die Wirkstoffe haben unterschiedliche Angriffspunkte. Es sind dies die Hauptmechanismen der Pathogenese, nämlich die Reduktion der Talgproduktion und der Desquamation des Follikel epithels, die Hemmung der Proliferation von *Propionibacterium acnes* sowie die Entzündungshemmung. Im folgenden werden die topischen und systemischen Therapeutika hinsichtlich Wirkmechanismus, Nebenwirkungen und Einsatzmöglichkeiten besprochen.

### Topische Therapie

Keine der topischen Therapeutika reduzieren die Talgproduktion, sie setzen alle an anderen Angriffspunkten an. Seifen reduzieren zwar den Talg auf der Hautoberfläche, vermindern aber die Talgproduktion nicht, so dass sie keinen Stellenwert in der Aknetherapie haben. Die topischen Aknemittel dienen hauptsächlich zur Prävention neuer Läsionen. So ist es ausser-

ordentlich wichtig, die Patienten auf die Notwendigkeit einer Erhaltungstherapie, auch bei blanden Hautverhältnissen, aufmerksam zu machen (z.B. mit topischen Retinoiden). Parallel zu den verordneten Topika sollten keine anderen Substanzen angewandt werden, insbesondere keine komedogenen Fettcremes.

### Topische Retinoide

Die Retinoide wirken sowohl in der Prävention als auch in der Therapie auf die primären Läsionen der Akne, die Komedonen. So sollten sie aus pathophysiologischer Sicht bei jeder Akneform angewandt werden. Sie korrigieren die pathologischen Vorgänge in den follikulären Keratinozyten, indem sie die Desquamation des Follikel-epithels verlangsamen. Damit verhindern sie letztlich das Entstehen entzündlicher Papeln. Manche Retinoide reduzieren auch die Entzündung, indem sie mit dem Toll-ähnlichen Rezeptor 2 und Produkten von *Propionibacterium acnes* auf antigenpräsentierenden Zellen interagieren [4]. Weiter unterstützen Retinoide die Penetration anderer topischer Medikamente und reduzieren die postinflammatorische Hyperpigmentierung. Eine milde Acne comedonica lässt sich mit topischen Retinoiden als Monotherapie behandeln. Für mässiggradige Formen sollten sie in Kombination mit einem topischen Antibiotikum oder Antiinfektiosum eingesetzt, bei einer mittelschweren Akne gegebenenfalls mit einem systemischen Antibiotikum kombiniert werden. Der grösste therapeutische Effekt wird nach zwölf Wochen beobachtet. In der Schweiz ist Tretinoin (z.B. Retin-A®) bzw. Isotretinoin (z.B. Roaccutan®) und Adapalen (Differin®) für die Therapie der Acne vulgaris zugelassen. In den USA kann auch Tazaroten (Zorac®) gegen Akne eingesetzt werden, in der Schweiz darf dieses Retinoid jedoch nur für topische Therapie der Psoriasis verwendet werden. Es ist das am stärksten wirkende Retinoid, verursacht aber auch am meisten Irritationen. Diese Gefahr besteht bei allen Retinoiden. Sie führen zu einer ausgeprägten Xerodermie und damit Irritation («Sonnenbrand aus der Tube»). Nach zwei Wochen wird bei allen topischen Retinoiden ein sogenanntes «hardening» beobachtet, das heisst, eine mögliche initiale Exazerbation der Akne sowie die irritative Wirkung nehmen ab. Bei bestehender Schwangerschaft ist die Applikation topischer Retinoide kontraindiziert. Für die Wirksamkeit der topischen Retinoide konnte nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EBM) Evidenzgrad A nachgewiesen werden [8]. Für die systemische Therapie besteht Evidenzgrad B. Die topischen Retinoide eignen sich hervorragend für eine Erhaltungstherapie nach dem Abheilen der Akneeffloreszenzen, sozusagen als Prophylaxe.

### Topische antimikrobielle Substanzen

Für die entzündlichen Läsionen der Akne, also die Papeln und Pusteln, können zusätzlich zu den Retinoiden antimikrobielle Substanzen eingesetzt werden. Zum einen sind hier die unspezifischen Antiinfektiosa wie Benzoylperoxid (z.B. Lubexyl®), zum anderen die lokalen Antibiotika wie Clindamycin (Dalacin® T) oder Erythromycin (z.B. Eryaknen®) zu nennen. *Propionibacterium acnes* ist in vitro gegenüber vielen antimikrobiellen Substanzen empfindlich. Ein Problem ergibt sich durch die fettreiche Umgebung im Talg, wodurch die Penetration vieler Substanzen behindert wird. Das lipophile Benzoylperoxid 2,5–10% (EBM-Evidenzgrad A) ist sehr effektiv gegen *Propionibacterium acnes*, und Resistenzen sind keine beschrieben, zudem reduziert es die freien Fettsäuren und wirkt somit indirekt antientzündlich. Der Nachteil ist, dass es zu Hautirritationen sowie Kontaktekzemen (selten!) kommen kann, welche häufig zum Absetzen des Medikaments führen. Entgegenwirken kann man mit einer tieferen Konzentration oder einem anderen Vehikel, zum Beispiel einer Cremeformulierung anstatt eines Gels oder einer Lösung bzw. einer intermittierenden Behandlung (z.B. Anwendung nur jeden zweiten Tag). Zu beachten gilt es, dass Benzoylperoxid bleichend auf Textilien und Haare wirkt. Antibiotische Topika wie Clindamycin und Erythromycin sind bezüglich ihrer Wirkstärke mit Benzoylperoxid gleichzusetzen (EBM-Evidenzgrad A). Der Nachteil der antibiotischen Monotherapie ist die zunehmende Resistenzentwicklung. Es wird empfohlen, die lokalen Antibiotika deshalb nach dem Verschwinden der inflammatorischen Läsionen abzusetzen. Die Therapiedauer einer Monotherapie sollte drei bis vier Wochen nicht überschreiten [5]. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei einer Kombinationstherapie von Antibiotika und Benzoylperoxid deutlich weniger Resistenzen entwickeln. Bei einer Therapiedauer von mehr als vier Wochen sollte auf jeden Fall eine Kombinationstherapie erfolgen.

### Andere

In erster Linie sind hier die Azelainsäure (EBM-Evidenzgrad A) und die salicylsäurehaltigen Topika (EBM-Evidenzgrad B) zu nennen. Beide Präparate sind weniger effektiv als die oben diskutierten. Azelainsäure (Skinoren®), eine gesättigte Dicarbonsäure, chemisch eng verwandt mit körpereigenen Fettsäuren, wirkt einerseits antiproliferativ auf *Propionibacterium acnes*, andererseits auch auf die Desquamation im Follikel-epithel und hat somit einen antikomedogenen sowie antientzündlichen Effekt. Sie lässt sich entweder als Alternative oder in Kombination mit Retinoiden oder Antibiotika einsetzen. Salicylsäurehaltige Formulierungen können «over-the-counter» in Konzentrationen von 0,5–2% in hydroalkoholischen Lösungen bezogen werden.


Sie sind deutlich weniger antikomedogen wirksam als Retinoide, stellen aber aufgrund des besseren Nebenwirkungsspektrums doch eine Alternative dar [1].

## Systemische Therapie

Die Indikation zur oralen Therapie hängt vom Schweregrad der Akne und vom Leidensdruck des Patienten ab. Eine Acne comedonica sollte wenn immer möglich topisch behandelt werden. Alle übrigen Formen lassen sich bei Bedarf systemisch therapieren, insbesondere, wenn eine Narbenbildung droht.

### Orale Antibiotika

Sollten topische Therapiemassnahmen nicht zum Erfolg geführt haben oder werden sie nicht toleriert, können bei einer mittelschweren bis schweren Akne, insbesondere wenn der Stamm betroffen ist und vorwiegend entzündliche Läsionen vorliegen, orale Antibiotika in Erwägung gezogen werden. Sie sollten aber grundsätzlich wegen einer zunehmenden Resistenzentwicklung sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Um letztere zu vermindern, sollte die Kombination mit topischem Benzoylperoxid erfolgen. Es ist aus pathophysiologischer Sicht zudem sinnvoll, topische Retinoide hinzuzugeben, da die Komedonenbildung der Anfang der entzündlichen Akne darstellt. Nie sollte eine Kombinationstherapie mit einem topischen und einem systemischen Antibiotikum eingesetzt werden. In der Schweiz stehen mehrere wirksame systemisch einsetzbare Antibiotika zur Verfügung: Doxycyclin (z.B. Doxycilin®), Minocyclin (z.B. Minocin Akne®), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (z.B. Bactrim®). Systemisch weniger gebraucht wird Clindamycin (Dalacin® C), das vor allem topisch angewandt wird. Weiter einsetzbar ist das klassische Tetracyclin, welches aber in der Schweiz nicht erhältlich ist, sowie Erythromycin (z.B. Erythrocin®), das systemisch wegen seiner Resistenzentwicklung praktisch nicht mehr zum Ein-

satz kommt. Erythromycin hat seinen Platz insbesondere in der topischen Therapie. Doxycyclin und Minocyclin werden aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils Trimethoprim-Sulfamethoxazol und aufgrund der höheren Lipophilie und damit besseren Wirkung Clindamycin vorgezogen. Es sollte mit einer eher hohen Dosierung begonnen werden, da der therapeutische Erfolg frühestens nach sechs Wochen beurteilt werden kann, der volle Effekt sogar erst nach drei Monaten [1]. Wenn sich nach zwei Monaten eine Verbesserung der Akne einstellt, kann eine Dosisreduktion im Sinne einer Erhaltungstherapie erwogen werden, besser ist unseres Erachtens aber, nach dem Abheilen der inflammatorischen Läsionen die Therapie vollständig zu sistieren. Die Gesamtdauer kann vier Monate erreichen. Stellt sich nach sechs Wochen kein Erfolg ein, muss die Therapie geändert werden. Glücklicherweise ist *Propionibacterium acnes* hochsensibel auf die meisten Antibiotika, so dass Resistenzen selten sind. Dennoch war in den letzten Jahren eine Zunahme zu verzeichnen. Resistenzen stellen sich üblicherweise nach 12–24 Wochen ein. Es besteht oft eine Kreuzresistenz gegenüber Erythromycin und Clindamycin, so dass bei einer Exazerbation der Akne während der Therapie oder bei einem Nichtansprechen auf Doxycyclin umgestellt werden sollte. Weder Clindamycin noch Erythromycin werden allerdings häufig systemisch in der Aknetherapie eingesetzt. Bei einer Resistenz auf Doxycyclin kann auf Minocyclin gewechselt werden, da hier Kreuzresistenzen selten sind [1]. Bei einer Therapiedauer von mehr als zwei Monaten sollte auch bei systemischer Antibiotikaaanwendung Benzoylperoxid zur Resistenzreduktion hinzugegeben werden. Bei einem Relaps ist das bereits verabreichte Antibiotikum einem neuen Antibiotikum vorzuziehen. Bei einer Langzeittherapie von mehr als sechs Monaten wurde bei 85% der behandelten Patienten eine Überwucherung der Nares mit gramnegativen Keimen beobachtet. Rund 4% dieser Patienten entwickelten in der Folge Pusteln im Mittelgesicht und perioral mit dem Nachweis gramnegativer Bakterien, welche identisch waren mit denjenigen, welche in der Nase nachgewiesen werden konnten. Die beste Therapie dieser quasi «superinfizierten» Akne, einer gramnegativen Follikulitis, sind orale Retinoide. Wichtig ist, dass man die relativ seltenen jedoch äusserst unangenehmen Nebenwirkungen der oralen Antibiotika, welche in der Aknetherapie zum Einsatz kommen, kennt (Tab. 2 .

### Hormontherapie

Frauen, welche Zeichen der Virilisierung (z.B. unregelmässige Menses, Hirsutismus, androgenetische Alopezie) aufweisen und unter einer Akne leiden, die gegenüber topischer oder systemischer Therapie resistent ist bzw. ein rasches

**Tabelle 2. Nebenwirkungen der in der Aknetherapie verwendeten oralen Antibiotika (modifiziert nach Katsambas / Papakonstaninou [6]).**

Medikament	Dosierung	Nebenwirkungen	Kommentar	Evidenzgrad
Doxycyclin	50–100 mg 1–2×/d	Phototoxizität	Nur antiinflammatorischer Effekt bei niedrig dosierter Therapie (20 mg/d), keine Resistenzen	B
Minocyclin	50–100 mg 1–2×/d	Hyperpigmentierung (Haut, Schleimhaut, Zähne), Schwindel, Autoimmunerkrankung	Relativ teuer, wenig Resistenzen	B
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	160/800mg 1–2×/d	Allergische Reaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom)	Second line	B



Rezidiv nach dem Absetzen der oralen Retinoide zeigt, oder Frauen, die unter einer fulminant verlaufende Akne leiden, sollten hinsichtlich eines Hyperandrogenismus abgeklärt werden. Diese Abklärungen sollten mindestens eine Blutentnahme am ersten bis fünften Zyklustag morgens mit der Bestimmung von Dehydroepiandrosteron, freiem Testosteron, LH und FSH beinhalten. Die Höhe der Blutspiegel korreliert nicht mit dem Schweregrad der Akne. Bei einem positiven Resultat kommen differentialdiagnostisch endokrinologisch-gynäkologische Erkrankungen wie das polyzystische Ovarsyndrom, das adrenogenitale Syndrom sowie androgenproduzierende Tumoren des Ovars oder der Nebennierenrinde in Frage. Weiter kann die Akne auch iatrogen durch eine Antikonzeption mit der sogenannten Minipille, die nur Gestagen und kein Östrogen enthält (z.B. Cerazette®), der Dreimonatsspritze (z.B. Depo Provera 150®), dem subkutanen Implanon® oder der Spirale (z.B. Mirena®) hervorgerufen werden. Die Therapie besteht in diesen Fällen im Absetzen der entsprechenden Präparate und dem Ersatz durch ein östrogenhaltiges Medikament. Die Talgproduktion wird durch Androgene gesteigert, weshalb es nicht verwunderlich ist, dass Antiandrogene und Östrogene (Senkung des freien Testosterons durch die Erhöhung des SHBG [sex hormone binding globuline]) zu einer Verminderung der Talgproduktion führen. Zur Therapie der hormonell bedingten Akne stehen einige Präparate zur Verfügung. In erster Linie bieten sich die kombinierten oralen Kontrazeptiva wie Diane-35®, Feminac 35®, Minerva®, Belara®, Yasmin®, Cilest® oder Gracial® an (EBM-Evidenzgrad A). Spezifische Therapien können bei einem Hyperandrogenismus mit Virilisierung mit den Androgenantagonisten Cyproteronacetat, 2–100 mg/d (2 mg sind enthalten in Diane-35®, Feminac 35® oder Minerva®, 10 mg in Androcur-10® und 50 mg in Androcur®), oder Spironolacton (Aldactone®), 25–200 mg/d (EBM-Evidenzgrad B), durchgeführt werden. Vor Beginn der Therapie muss bei beiden Präparaten ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und eine Antikonzeption durchgeführt werden, da es durch die Verwendung der entsprechenden Präparate bei männlichen Föten zu einer Feminisierung kommen kann [7]. Die Wirkung der Therapie lässt sich erst nach zwei bis vier Monaten beurteilen. Nach sechs bis neun Monaten Behandlung mit einem östrogen- und/oder progesteronhaltigen oralen Antikonzeptivum stellt sich in 50–90% der Fälle eine Verbesserung der Akne ein. Sollte sich nach dieser Zeit kein Erfolg zeigen, kann Cyproteronacetat oder Spironolacton hinzugegeben werden. Diese lassen sich beliebig mit topischen oder oralen Antibiotika kombinieren.

### Orale Retinoide

Grundsätzlich gehört die Therapie mit systemischen Retinoiden (EBM-Evidenzgrad B) in die Hände des Dermatologen. Es braucht viel Erfahrung, um die richtige Dosierung bei dieser wirkungsvollen Therapieform zu wählen, damit möglichst keine non-responder vorkommen oder die Behandlung nicht wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden muss. Für die Therapie der Akne ist Isotretinoin (z.B. Roaccutan®), die 13-cis-Retinsäure (ein natürlicher Metabolit von Vitamin A), zugelassen. Seine Wirkung bei der Akne beruht vor allem auf der ausgeprägten Verminderung der Talgproduktion, aber auch auf der Reduktion der Epitheldesquamation im Follikel. Des Weiteren besitzt Isotretinoin einen leichten antientzündlichen Effekt und hemmt indirekt die Proliferation von *Propionibacterium acnes*. So wirkt Isotretinoin auf alle vier pathogenetisch bedeutsamen Faktoren, was seine ausserordentliche Stellung in der Aknetherapie erklärt. Gut 40% der mit Isotretinoin behandelten Patienten sind nach einem Zyklus von der Akne vollständig geheilt, bei weiteren 40% ist eine verminderte Ausprägung festzustellen, und nur bei 20% kommt es zu einem Rezidiv, was zu einem erneuten Therapiezyklus führen kann [1]. Patienten unter 16 Jahren, Patienten mit sehr schwerer Akne im Bereich des Stammes und erwachsene Frauen neigen eher zu einem Rezidiv. Isotretinoin wird bei schwerer Akne, insbesondere Acne conglobata bzw. nodulocystica eingesetzt. Es sollte mit einer tiefen Dosierung (z.B. mit 20 mg/d) begonnen werden. So kann, vor allem bei den sehr schweren Formen der Akne, ein flare-up verhindert werden. Gelegentlich müssen bei sehr schweren Formen initial zusätzlich orale Steroide eingesetzt werden. Je nach Therapieeffekt und Nebenwirkung kann die Dosis gesteigert werden. Eine Cheilitis ist fast obligatorisch. Weitere häufige Nebenwirkungen sind: Xerodermie, Xerostomie und Conjunctivitis sicca bzw. Rhinitis sicca, was hier mitunter zu einer Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* und damit zu Pyodermien führt, welche als Relaps einer Akne fehlgedeutet werden könnten. Die Therapie bestünde in einem solchen Fall in der Anwendung von Mupirocin Nasensalbe (Bactroban Nasal®), zweimal täglich während zehn Tagen. Regelmässige Blutkontrollen sind notwendig, um eine Erhöhung der Leberwerte bzw. der Blutfette frühzeitig zu erkennen. Bei einer Erhöhung dieser Parameter sollte Isotretinoin abgesetzt oder mindestens eine Pause bis zur Normalisierung der Werte eingeschaltet werden. Bei einer Erhöhung der Blutfette kann bei strenger Indikation die Therapie unter Zugabe eines Lipidsenkens fortgeführt werden. Weitere Nebenwirkungen sind: diffuses Effluvium, Myalgien, Pseudotumor cerebri (v.a. bei einer Kombination mit Tetracyclinen = Kontraindikation) und Nachtblindheit. Ob ein ursächlicher Zusammenhang mit unter Isotretinoin aufgetre-

tenen Depressionen besteht, ist nicht geklärt. Neuere Arbeiten lehnen einen Zusammenhang eher ab. Auf jeden Fall sollte die Anamnese dahingehend erhoben werden. Die gefürchtetste Nebenwirkung ist die Teratogenität. Frauen im gebärfähigen Alter sind verpflichtet, mindestens einen Monat vor Beginn bis zwei Monate nach Beendigung der Therapie eine Antikonzeption durchzuführen. Zu Beginn der Therapie muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen, auch wenn die Patientin eine Antikonzeption betreibt. Auf die männliche Fertilität hat Isotretinoin keinen ungünstigen Einfluss. Es bestehen Kontroversen darüber, wie lange eine Isotretinointherapie durchgeführt werden soll. Bis anhin galt die Empfehlung, bis zu einer kumulativen Dosis von 120–150 mg/kg KG zu therapieren. Neuere Ansichten tendieren eher zu einer Therapie, welche bis ein oder zwei Monate nach der Abheilung der Akneeffloreszenzen dauert, um bei einem Rezidiv wieder zu beginnen.

**Tabelle 3. Therapiemodalitäten in Korrelation mit dem Schweregrad.**


Schweregrad	Therapie
Mild	Topische Retinoide oder Azelainsäure
Mässig	Topische Retinoide und Benzoylperoxid oder topisches Antibiotikum (z.B. Clindamycin oder Erythromycin) oder Azelainsäure
Mittelschwer	Topische Retinoide und Benzoylperoxid und orales Antibiotikum (z.B. Minocyclin oder Doxycyclin) oder bei Frauen Antiandrogen (z.B. Cyproteronacetat oder Spironolacton)
Schwer	Isotretinoin 0,5–1,0 mg/kg KG Evtl. in Kombination mit Prednison 0,5–1,0 mg/kg KG

Korrespondenz:  
Dr. med. Andreas W. Arnold  
Dermatologische Klinik  
Universitätsspital  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[aarnold@uhbs.ch](mailto:aarnold@uhbs.ch)

#### Literatur

- 1 James WD. Acne. NEJM 2005;352:1463–72.
- 2 Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. NEJM 1997;336:1156–62.
- 3 Webster GF. Acne vulgaris. BMJ 2002;325:475–9.
- 4 Krauthelm A, Gollnik HPM. Acne: Topical treatment. Clin Dermatol 2004;22:398–407.
- 5 Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. Clin Dermatol 2004;22:436–44.

## Therapieentscheidung

Die Wahl der Therapiemodalität richtet sich nach dem Schweregrad der Akne (Tab. 3 ) , der Dauer der Akne, dem Hauttyp (ein dunkler Hauttyp neigt eher zu postinflammatorischer Hyperpigmentierung), der bereits stattgehabten Narbenbildung sowie dem Leidensdruck des Patienten. Weiter muss die erwartete Compliance in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden. Der Patient sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass Papeln und Pusteln nicht ausgedrückt werden sollten, weil dies die Narbenbildung verstärkt.

Grundsätzlich ist nach dem Abheilen der Effloreszenzen eine Erhaltungstherapie indiziert, am besten eignen sind dazu die topischen Retinoide, gegebenenfalls in Kombination mit Benzoylperoxid. Es sollte darauf geachtet werden, dass keine komedogenen Kosmetika eingesetzt werden. In der Schwangerschaft lässt sich Benzoylperoxid oder topisches Erythromycin verwenden. In sehr schweren Fällen darf initial mit oralen Steroiden therapiert werden.

## Danksagung

Wir danken Dr. med. Martin Pletscher (FMH Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Binningen) und Dr. med. Jean-Luc Dreyfus (FMH Innere Medizin, Basel) für die kritische Durchsicht des Manuskripts, ihre Kommentare und Anmerkungen.

- 6 Katsambas A, Papakonstaninou A. Acne. Systemic treatment. Clin Dermatol 2004;22:412–8.
- 7 Thiboutot D. Acne. Hormonal concepts and therapy. Clin Dermatol 2004;22:419–28.
- 8 Cunliffe W. Acne vulgaris. In: Leibold M, Heymann WR, Berth-Johns J, Coulson I, eds. Treatment of skin diseases. 5<sup>th</sup> edition. London: Mosby; 2004. p. 6–13.