

Akne – Pathogenetische Grundlagen und Konsequenzen für die Therapie

W. Meigel, Hamburg

Seit nunmehr 34 Jahren veranstaltet Hermal die bekannten Reinbeker Kolloquien, um über aktuelle Themen der Dermatologie zu informieren und den Dialog zwischen Klinikern und niedergelassenen Kollegen zu fördern. Am 23. November 2002 fand das mittlerweile 60. Reinbeker Kolloquium in Mannheim statt. Unter der Leitung von Professor Dr. W. Meigel, Hamburg, waren ausgewiesene Experten als Referenten geladen. Diese präsentierten kompetent und umfassend das Spektrum der Ursachen der Akne sowie die aktuellen topischen und systemischen Therapiemöglichkeiten. Anlässlich der Einführung von Aknenormin® war die besondere Stellung des Isotretinoin in der Aknebehandlung ein zentrales Thema. Aber auch Aspekte der Pharmako-Ökonomie wurden eingeschlossen. Redner waren die Professoren Dr. med. K. Degitz, Dr. med. D. Abeck, Dr. med. Meigel sowie Priv.-Doz. Dr. med. M. Augustin, Freiburg, und Dr. med. T. Jansen, Bochum. Durch ein interaktives Quiz zu Beginn und am Ende jedes Vortrags konnten die Zuhörer ihren Wissenstand und vor allem den individuellen Zugewinn an Erkenntnis überprüfen. In den sich anschließenden regen Diskussionen holten die Dermatologen kollegialen Rat zu wichtigen Fragen des Praxisalltags ein. Kontroverse Meinungen zeigten sich beim Thema „Diätetische Empfehlungen für Aknepatienten“.

Neben der Wissenserweiterung wurden alte Kontakte aufgefrischt und neue geknüpft. Zusätzlich konnten fünf Fortbildungspunkte der DDA mit nach Hause genommen werden.

Pathogenese der Akne

K. Degitz, München

Nach heutiger Auffassung wirken bei der Entstehung der Akne folgende pathogenetische Faktoren zusammen: Follikuläre Hyperkeratose, Seborrhoe, mikrobielle Besiedlung und Entzündung. Diese Faktoren beeinflussen sich gegenseitig. Follikuläre Hyperkeratose und Seborrhoe schaffen im Haarfollikel ein Milieu, das den zur Standortflora zählenden Propionibakterien ein exzessives Wachstum erlaubt. Bakterielle Stoffwechselprodukte wirken chemotaktisch auf Leukozyten und initiieren so die follikulären und perifollikulären Entzündungen, die bis zur Abszedierung und Fistelgangbildung führen können. In den Akneläsionen gebildete Entzündungsmediatoren fördern wiederum die follikuläre Hyperkeratose.

Die Seborrhoe ist eine *Conditio sine qua non* für die Akne. Androgene, Talgbildung und Akne sind eng miteinander verbunden. Das Vorkommen von Seborrhoe und Akne bei normalen Androgen-Serumspiegeln wird auf eine erhöhte Androgensensitivität der talgproduzierenden Sebozyten zurückgeführt (individuelle Aktivität des Enzyms 5 α -Reduktase). In anderen Fällen liegt der Seborrhoe und Akne eine Überproduktion von Androgenen zugrunde. Wichtige Ursachen für erhöhte Androgen-Blutkonzentrationen sind das komplexe gynäkologische Krankheitsbild der polyzystischen Ovarien, androgenproduzierende Tumoren und das in leichter Ausprägung nicht seltene adrenogenitale Syndrom. Akne kann aber nicht nur durch ein endogenes Überangebot an Androgenen, sondern auch durch exogen zugeführte Androgene hervorgerufen werden. Dies geschieht iatrogen bei Hypogonadismus oder bei Hochwuchs zur Einleitung des vorzeitigen Epiphysenschlusses. Zu beachten, so Degitz abschließend, sei auch die Einnahme von androgen wirksamen Anabolika durch Bodybuilder.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Meigel · Hautklinik – Krankenhaus St. Georg · Lohmühlenstraße 5 · 20099 Hamburg

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 99–101 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

Die topische Aknetherapie unter besonderer Berücksichtigung der Antibiotika

D. Abeck, München

„Die topische Aknetherapie stellt zu Recht noch immer die erste Wahl dar“, so D. Abeck einleitend. Bei *Acne comedonica* sowie einer milde verlaufenden *Acne papulopustulosa* ist sie therapeutisch ausreichend. Entscheidend für die Akzeptanz der Therapie ist die aktive Einbindung des Patienten in das Behandlungsmanagement, ein möglichst geringes Irritationspotenzial des Therapeutikums und ein schneller und vor allem sichtbarer Behandlungserfolg.

Bei *Acne comedonica* sind topische retinoide Mittel der ersten Wahl. Sie verfügen über die stärkste komedolytische Wirksamkeit. Topische Retinoide stehen in unterschiedlichen Konzentrationen und galenischen Zubereitungen zur Verfügung. Unterschiede bestehen in der Wirksamkeit der einzelnen Substanzen. Laut Abeck hemmt Tretinoin die folliculäre Hyperkeratose wirksamer als das synthetische Retinoid Adapalen. Noch schwächer wirken Azelainsäure und Salizylsäure.

Eine *Acne papulopustulosa* sollte immer mit einer Kombination von zwei Wirkstoffen behandelt werden. Topisches Retinoid und zusätzlich ein topisches Antibiotikum. Dabei stellen Erythromycin und Clindamycin geeignete Antibiotika dar, um synergistische Effekte zu erreichen. Sie verfügen zusätzlich über antiinflammatorische Eigenschaften und erhöhen somit die Verträglichkeit des Retinoids. Topische Retinoide wiederum verbessern die Penetration der topischen Antibiotika in den Follikelgrund.

Studien zeigen keine Überlegenheit der oralen gegenüber der topischen Antibiotikabehandlung. Aufgrund des geringeren Nebenwirkungsrisikos ist der topische Einsatz von Antibiotika zu bevorzugen. Im Zusammenhang mit der Antibiotikatherapie bei Akne wird immer wieder die Frage einer möglichen Resistenzinduktion diskutiert. Abeck rät deshalb neben einem zeitlich begrenzten Einsatz topischer Antibiotika immer zur Kombination mit Benzoylperoxid oder Zink. Obwohl entsprechende klinische Untersuchungen zur Resistenzinduktion derzeit noch fehlen, empfiehlt Abeck auch die Kombination topisches Retinoid und topisches Antibiotikum. Klinisch ist an das Vorliegen einer Resistenz immer dann zu denken, wenn der Einsatz der topischen Anwendung nicht zu einer Besserung der Akne führt.

Die systemische Therapie – Indikationsstellung und Möglichkeiten

T. Jansen, Bochum

Die Therapie der Akne beruht im Wesentlichen auf drei Ansätzen: Verringerung der Talgproduktion (z.B. durch systemische Therapie mit Isotretinoin oder Antiandrogenen), Beeinflussung der Verhornungsstörung (z.B. durch lokale oder systemische Therapie mit Retinoiden), sowie Hemmung von *P. acnes* (z.B. durch lokale oder systemische Gabe von Antibiotika).

Systemisch gegebene Antibiotika hemmen das Bakterienwachstum, wirken antiinflammatorisch und haben einen Einfluss auf die Enzymproduktion. Jansen empfiehlt die Behandlung in voller

Dosierung zu beginnen, bis sich eine deutliche Besserung zeigt. Danach wird die Dosis bis zu einer möglichst niedrigen Erhaltungsdosis reduziert, die wesentlich vom Schweregrad der Erkrankung abhängt. Da der spontane Verlauf einer Akne variiert, ist die Antibiotikadosierung klinisch zu kontrollieren und entsprechend anzupassen. Zu den generellen Problemen der systemischen Antibiotikatherapie gehören die typischen Folgen durch Veränderungen der physiologischen Mikroflora (z.B. Diarrhöen, Candidiasis) und die Resistenzinduktion. Eine seltene Komplikation der systemischen Langzeittherapie der Akne mit Antibiotika, insbesondere mit Tetracyklinen, ist die gram-negative Follikulitis. Wegen der besseren Compliance sind Doxzyklin und Minozyklin dem Tetracyklin vorzuziehen, da die gesamte Tagesdosis auf einmal eingenommen werden kann. Zusätzlich kann die höhere Lipophilie von Doxzyklin und Minozyklin als Vorteil angesehen werden. Bei einer Verordnung von Doxzyklin muss auf die Phototoxizität der Substanz hingewiesen werden. Bei Minozyklin ist zu beachten, dass dieses Tetracyklinderivat Schwindelzustände hervorrufen kann. Darüber hinaus kann Minozyklin zu blau-schwarzen Verfärbungen zahlreicher Gewebe führen. Angesichts der Publikationen [1,2] über seltene, aber schwere Nebenwirkungen nach Behandlung mit Minozyklin (Serumkrankheit-ähnliche Reaktion, Induktion eines Lupus erythematoses) sollte die Indikation zur Minozyklintherapie der Akne streng gestellt werden. Bei schwersten entzündlichen Formen der Akne ist eine Antibiotikatherapie meist nicht ausreichend.

Bei Frauen mit Seborrhoe und zu Entzündung neigenden Effloreszenzen können Antiandrogene, die zugleich kontrazeptiv wirken, verordnet werden. Eine alleinige Behandlung mit oralen Kontrazeptiva genügt jedoch nicht. Sie sollte immer mit anderen Aknetherapeutika kombiniert werden. Der Erfolg in der Aknetherapie beruht auf einer kompetitiven Hemmung der Androgenrezeptoren, die eine Reduktion der Talgproduktion um 25 bis 35% bewirkt.

Jansen betonte am Ende seines Vortrags, dass niedrigdosierte, reine Gestagenpräparate („Minipille“, 3-Monats-Spritze, Implantat) keine geeigneten Kontrazeptiva für Frauen darstellen, die mit Isotretinoin behandelt werden. Die Kombination von systemischen Retinoiden mit niedrigdosierten, reinen Gestagenpräparaten kann die Wirksamkeit des Gestagenpräparates abschwächen.

Isotretinoin: Systemische Therapie und Nutzen-/Risikoprofil

W. Meigel, Hamburg

Die systemische Therapie mit Isotretinoin hat die Heilungschancen der *Acne vulgaris*, vor allem ihrer schweren Verlaufsformen, dramatisch verbessert. „Auch nach 20 Jahren stellt die systemische Therapie mit Isotretinoin den Goldstandard einer erfolgreichen Aknetherapie dar“, betonte Meigel. Isotretinoin ist der derzeit einzige Wirkstoff, der alle wichtigen pathogenetischen Faktoren der Akne beeinflusst. Langzeitremissionen bis hin zur völligen Abheilung aller Akneerscheinungen werden in 70–89% der Fälle gesehen.

Die Zulassung beschränkte sich zunächst auf schwere Fälle von nodulozystischer Akne und auf *Acne conglobata*. Im Lauf der Jah-

re wurden jedoch weltweit mehr und mehr auch mittelschwere Akneformen behandelt, um der Tendenz zur Vernarbung und Entstellung frühzeitig entgegenzuwirken. Heutzutage werden auch junge Akne-Patienten mit positiver Familienanamnese für schwere Krankheitsverläufe und klinisch leichtere Fälle von Akne mit ausgeprägter psychosozialer Belastung behandelt. Die tägliche Dosis beträgt 0,5 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht (KG). Die Therapiedauer liegt zwischen 16 und 24 Wochen. In zahlreichen Studien ist belegt, dass eine kumulative Dosis von 120 mg/kg KG erreicht werden sollte, um die Rezidivquote niedrig zu halten.

Das Nebenwirkungsprofil ist inzwischen gut bekannt und entspricht in weiten Teilen einer Hypervitaminose-A. Mukokutane Nebenwirkungen werden bei praktisch allen Patienten beobachtet. Sie zwingen jedoch nur in wenigen Fällen zum Abbruch der Therapie. Arthralgien und Cephalgien sind mit nichtsteroidalen Antiphlogistika gut behandelbar. Leber- und Fettstoffwechselstörungen sind selten und werden durch Laborkontrollen vor und während der Therapie und entsprechende Dosisreduktion beherrscht. Isotretinoin ist, wie alle übrigen Retinoide, in therapeutischen Dosen teratogen. Weibliche Aknepatienten im gebärfähigen Alter müssen deshalb ohne Ausnahme einen Monat vor Therapiebeginn, während der Therapie und einen Monat nach Therapieende eine zuverlässige Antikonzeption durchführen. Schwangerschaftstests vor und während der Therapie sind zwingend. Die Therapie mit Isotretinoin ist laut Meigel auch bei folgenden Begleiterkrankungen möglich: Diabetes mellitus, entzündliche Darmerkrankungen wie M. Crohn, chronische Niereninsuffizienz, Multiple Sklerose und unter einer Therapie mit Immunsuppressiva bzw. nach Organtransplantationen, um nur einige zu nennen. Die Therapie solcher Risikopatienten sollte jedoch Spezialisten vorbehalten bleiben, da hier engmaschige Kontrollen und besondere Dosisanpassungen sowie Spiegelbestimmungen des Isotretinoins erforderlich sind.

Ein in letzter Zeit vermehrt diskutierter Aspekt des Nebenwirkungsprofils ist die Auslösung von Depressionen bis hin zu suizidalen Ereignissen. Bisher vorgelegte Studien zu diesem Problem lassen jedoch keinen Kausalzusammenhang erkennen [3–6]. Trotzdem wird empfohlen, durch ein Kurz-Screening im Rahmen der Patientenführung während der Therapie gefährdete Patienten herauszufiltern. Dieses Kurz-Screening könne laut Meigel durch die ersten zwei Fragen aus dem so genannten M.I.N.I – International Neuropsychiatric Interview [7] erfolgen:

- Haben Sie sich in den letzten zwei Wochen an den meisten Tagen über jeweils einen längeren Zeitraum traurig oder deprimiert gefühlt?
- Haben Sie in den letzten zwei Wochen das Interesse an Dingen verloren, für die sich früher sehr interessierten?

Werden beide Fragen mit „ja“ beantwortet, kann dies ein erster Hinweis auf das Vorliegen einer Depression sein.

Meigel kam am Ende seines Vortrags zu dem Fazit, dass es keine Alternative zur systemischen Therapie mit Isotretinoin gibt. Die Komplexität von Nutzen und Risiko bei dieser Behandlung sollte jedoch dazu Anlass geben, dass diese nur vom dermatologischen Spezialisten durchgeführt wird, da ein dauerhafter Erfolg untrennbar mit einer kompetenten Patientenführung verbunden ist.

Pharmako-Ökonomische Aspekte der Aknetherapie

M. Augustin, Freiburg

Acne vulgaris ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen. Bei einem Großteil der betroffenen Jugendlichen ist zumindest zeitweise eine dermatologische Therapie notwendig. Die Indikationsstellung zur Therapie – und damit zur Nutzung ökonomischer Ressourcen – ergibt sich in den meisten Fällen aufgrund der kosmetischen und psychischen Belastungen der betroffenen Patienten. Diese Abwägung zwischen dem subjektiv erlebten Krankheitswert und den Behandlungskosten muss auch gegenüber den Kostenträgern überzeugend dargestellt werden. In zunehmendem Maße werden daher Kostenanalysen durchgeführt, die die Effektivität und den Nutzen verschiedener Therapiestrategien bei der *Acne vulgaris* evaluieren. Aus diesen Studien ergibt sich laut Augustin folgende Erkenntnisse:

- Das Ausmaß an subjektiven Krankheitsbelastungen kann bei der *Acne vulgaris* beträchtlich sein.
- Der hieraus resultierende oftmals hohe Krankheitswert rechtfertigt die Kostenerstattung wirksamer Therapieverfahren.
- Die Krankheitskosten der *Acne vulgaris* liegen in Deutschland nach Schätzungen zwischen 300 und 700 Millionen Euro. Hauptkostenfaktor sind die Arzneimittelkosten sowie die vom Patienten selbst aufgebrachtten direkten Kosten.
- Unter Kosten-Nutzen-Gesichtspunkten ist die medikamentöse Behandlung mit Isotretinoin bei der mittelschweren Akne den anderen Therapieverfahren eindeutig überlegen. Die Überlegenheit bezieht sich sowohl auf das Verhältnis zwischen Arzneimittelkosten und klinischem Verlauf (Kosten-Effizienz-Verhältnis) wie auch bezüglich der gewonnenen Lebensqualität (Kosten-Nutzwert-Verhältnis).
- Vermeidbare Kosten ergeben sich aus nötiger, aber auch fehlender Diagnostik und nicht angemessener, meist zögerlicher Therapie.
- Auch aus ökonomischer Sicht erfordert die Therapie der Akne daher eine fachärztliche, qualifizierte Diagnostik und Therapie.

Literatur

- 1 Knowles SR, Shapiro L, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. Arch Dermatol 1996; 132: 934–939
- 2 Eichenfield AH. Minocycline and autoimmunity. Curr Opin Pediatr 1999; 11: 447–456
- 3 Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 515–519
- 4 Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M. Suicide depression, and Isotretinoin: Is there a causal link? J Am Acad Dermatol 2001; 45: 168–175
- 5 Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. Arch Dermatol 2000; 136: 1231–1236
- 6 Ng CH, Tam MM, Celi E et al. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. Australas J Dermatol 2002; 43: 262–268
- 7 Eine englische Version des Fragebogens findet sich unter <http://medical-outcomes.com/Downloads/English/Files/MINI5ES.pdf>