Essenzielles aus der Akneleitlinie

Essentials of the Acne Guidelines

Autor F. R. Ochsendorf

Institut Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Frankfurt am Main

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326063
Akt Dermatol 2013; 39: 14–18
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Falk R. Ochsendorf
Zentrum Dermatologie und Venerologie
Klinikum der J. W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
ochsendorf@em.uni-frankfurt.de

Zusammenfassung

Die Akne ist die häufigste Hauterkrankung. Zur Behandlung gibt es zahlreiche externe und systemische Therapeutika. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung mit Wechsel von abheilenden und neu auftretenden Hautveränderungen ist es im Einzelfall schwierig, die tatsächliche Wirkung eines speziellen Wirkstoffs zu beurteilen. Deshalb sind systematisch erstellte Leilinien sehr hilfreich zur Festlegung der am besten geeigneten Therapie. Die Leitlinien wurden nach intensiver Diskussion erstellt, welche die Ergebnisse umfangreicher Literaturanalysen sowie die persönliche Erfahrung der beteiligten Fachleute integrierte. In Deutschland gibt es derzeit eine unter Federführung der „Deutschen Dermatologischen Gesellschaft“ (DDG) erstellte „S2“- und eine über das „European Dermatology Forum“ (EDF) erstellte „S3“-Leitlinie. Die wesentlichen Empfehlungen dieser Leitlinien werden im Artikel vorgestellt.

Einleitung

Akne ist die häufigste Erkrankung der Haut, denn sie betrifft nahezu jeden. Eine behandlungsbedürftige Akne findet sich bei 15–30% der Adoleszenten. Zur Behandlung gibt es zahlreiche Therapien [1]. Die „Rote Liste“ enthält in den Kapiteln „10“ und „32“ Antibiotika zur Behandlung der Akne bzw. spezielle Aknemittel (siehe **Tab. 1**). Insgesamt stehen 19 Wirkstoffe bzw. Kombinationen in Form von 59 Präparaten zur Verfügung. Nicht berücksichtigt sind dabei die Hormonpräparate.

Bei dieser Auswahl stellt sich die Frage: Welche Substanzen sind wofür am besten geeignet? Dies gilt umso mehr, als bei der Akne ständig neue Hautveränderungen auftreten und gleichzeitig vorhandene abheilen. So kann sich der Befund unabhängig vom verwendeten Präparat spontan bessern. So nahmen in einer kürzlich veröffentlichten kontrollierten Studie unter topischer Plazebobehandlung nach 3 Monaten nicht-entzündliche und entzündliche Läsionen um 25 bzw. 35% ab [2]: Die tatsächliche Wirkung definierter Therapeutika lässt sich daher nur in kontrollierten Studien erfassen. Leitlinien versuchen, diese Studienergebnisse und die Erfahrungen von Fachleuten als für die tägliche Arbeit umsetzbare Handlungsempfehlungen zu formulieren.

Akneleitlinien

Die Behandlungsmöglichkeiten der Akne wurden in zahlreichen Übersichten dargestellt (z. B. [1]). Derartige Zusammenstellungen der eigenen Erfahrungen mit einer mehr oder weniger umfassenden Literaturauswertung münden in eine „S1-Leitlinie“. Hier erarbeitet eine Expertengruppe einen informellen Konsens. Bis 2010 gab es eine derartige Akne-Leitlinie der „Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)“ [3]. Demgegenüber wird bei einer S2- bzw. S3-Leitlinie nach klaren Regeln vorgegangen. Entweder findet eine formale Konsensfindung (S2k) oder eine systematische „Evidenz“-Recherche (S2e) statt. Für das konkrete Vorgehen gibt die „Arbeitsgemeinschaft medizinisch wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF)“ definierte Handlungsanweisungen vor, also eine „Leitlinie zur Erstellung von Leitlinien“ (http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html). In Deutschland wurde von der DDG im Dezember 2010 eine S2k-Leitlinie zur Behandlung der Akne veröffentlicht (http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-017.html; [4]). Von verschiedenen Fachgesellschaften nominierte Experten bewerteten die Literatur zu den verschiedenen verfügbaren Therapeutika (siehe **Tab. 1**) und verabschiedeten dann in einer formalen Konsenskonferenz

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Kategorie	Details	Wirkstoff	Präparate (n)
Chemisch definierte Aknemittel zur systemischen Anwendung	Einzelstoffe	Isotretinoin	5
Chemisch definierte Aknemittel zur lokalen Anwendung	Einzelstoffe	Peroxide (Benzoylperoxid)	10
		Retinoide	4
		Schieferölsulfonate	2
		asndere (u. a. Azelainsäure)	3
	Kombinationen	u. a. Adapalen/BPO	3
Chemisch definierte Antibiotika/ Antiinfektiva	Einzelstoffe	Erythromycin	8
		Tetrazyklin	1
		Clindamycin	1
		Nadifloxacin	1
	Kombinationen	Erythromycin plus Zink bzw. Tretinoin bzw. Isotretinoin	3
		Clindamycin plus BPO	1
		Miconazol plus BPO	1
Chemisch definierte Antibiotika zur Systemtherapie	Einzelstoffe: Tetracycline	Doxycyclin	7
		Minocyclin	5
		Tetrazyklin	2
	Makrolide	Erythromycin	2

Tab. 1 Übersicht über in der „Roten Liste“ aufgeführte, zur Aknetherapie zugelassene Therapeutika (aus „Rote Liste Online“, Suche am 20. 10. 2012).

die Behandlungsempfehlungen für die verschiedenen Ausprägungsgrade der Akne.

Die Anforderungen an eine S3-Leitlinie verbindet S2k- und S2e-Leitlinien: Zunächst werden wissenschaftliche Studien nicht nur willkürlich ausgewählt, sondern systematisch nach klaren, vorgegebenen Kriterien gesucht, analysiert und bewertet. Danach erfolgt die formale Konsensusfindung. 2012 wurde eine durch das „European Dermatology Forum (EDF)“ (http://www.euroderm.org/) initiierte S3-Leitlinie zur Behandlung der Akne veröffentlicht, die genau diesen Prozess durchlaufen hat. Die Leitlinie ist auf der Homepage des EDF zu finden (http://www.euroderm.org/index.php/edf-guidelines) und wurde inzwischen auch publiziert [5]. Um den aufwendigen formalen Prozess transparent darzustellen, wurden zudem die Einzelheiten der Methodik veröffentlicht (http://www.euroderm.org/index.php/edf-guidelines) [6]. Dort lassen sich sämtliche Details des Vorgehens nachlesen.

Die Empfehlungen für bestimmte Behandlungen werden dabei in beiden Leitlinien standardisiert wie folgt formuliert:

starke Empfehlung	= wird empfohlen
mittlere Empfehlung	= kann empfohlen werden
schwache Empfehlung	= kann erwogen werden
negative Empfehlung	= wird nicht empfohlen
Kontraindikation	= darf nicht angewendet werden
offene Empfehlung	= kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden

Im Gegensatz zu den bisher existierenden Leitlinien ging man bei der Erarbeitung der Behandlungs-Empfehlungen der S3-Leilinie von Anfang an vom zu behandelnden klinischen Bild aus. Vorher stand bei der Leitlinienerarbeitung die Beurteilung der einzelnen Substanzen im Vordergrund. In einem zweiten Schritt wurden dann geeignete Substanzen den entsprechenden klinischen Ausprägungsgraden der Akne zugeordnet.

Vergleich der S2k- und S3-Leitlinie

Es existieren parallel zahlreiche Einteilungen der Akne-Schwere (Übersicht bei [4, 5]). Für die S3-Leitlinie wurden folgende Akne-Zustände definiert:

- Acne comedonica
- milde bis moderate Acne papulopustulosa
- schwere Acne papulopustulosa/moderate noduläre Akne
- schwere noduläre Akne/Acne conglobata

In der S2k-Leitlinie werden dagegen 4 unterschiedlich schwere entzündliche Stadien differenziert.

In der S2k-Leitlinie werden bei den leichteren Formen Mono- bzw. Kombinationstherapien mit sogenannten topischen Basistherapeutika, d.h. topischen Retinoiden oder Benzoylperoxid, bzw. Kombinationen mit topischen Antibiotika empfohlen. Hier empfiehlt die S3-Leitlinie in erster Linie die topischen Fixkombinationen Adapalen/BPO und Clindamycin/BPO.

Bei den schwerer entzündlichen Akneformen wird in der S2k-Leitlinie in erster Linie ein orales Antibiotikum in Kombination mit topischen Basistherapeutika, in der S3-Leitlinie orales Isotretinoin empfohlen.

Während sich die S3-Leitlinie ausschließlich auf die Gesichtsakne konzentriert, werden in der deutschen S2k-Leitlinie auch weitere Aspekte der Akne-Therapie dargestellt. Neben einer ausführlicheren Darstellung der aktuellen Kenntnisse zur Pathophysiologie, zur Differenzialdiagnose akneiformer Erkrankungen, Indikationen und Interpretationen weiterer Diagnostik (wie Hormonanalysen, mikrobielle Diagnostik) findet man Empfehlungen [4] zu:

- Patientenmanagement zur Verbesserung von Compliance/ Adhärenz
- Behandlung mit oralen Anti-Androgenen inklusive einer ausführlichen Besprechung der einzelnen Substanzen
- sonstigen Systemtherapien (Glukokortikoide, Dapson, Zink)
- Peeling und manueller Aknetherapie
- physikochemischen Verfahren der Erhaltungstherapie
- Management von Aknenarben/postinflammatorischen Hyperpigmentierungen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

- Verhinderung von Antibiotika-Resistenz
- Behandlung der Akne in der Schwangerschaft und Stillzeit

Konkrete Therapieempfehlungen für die verschiedenen Akneformen

Die Studien zeigen insgesamt eine Überlegenheit von Kombinationstherapien. Zur Verbesserung der Adhärenz sind möglichst einfache Regimen zu empfehlen. Eine tabellarische Übersicht über die erarbeiteten Empfehlungen zur Behandlung der genannten Akneformen findet sich in **Tab. 2**.

Acne comedonica

Wegen des Fehlens von Studien zur Behandlung der Komedonen-Akne konnte nur indirekt auf die Wirksamkeit verschiedener Substanzen auf Komedonen geschlossen werden. Hierzu wurde die Abnahme nicht-inflammatorischer Läsionen in Studien mit Patienten mit entzündlicher Akne herangezogen. Deshalb wurde die Stärke der Empfehlung jeweils um eine Stufe herabgesetzt.
Generell wird eine topische Therapie empfohlen. Alle im Folgenden erwähnten Substanzen sind besser als Plazebo. Bezüglich ihrer Wirkung im direkten Vergleich sind die Daten nicht immer eindeutig.
Zusammenfassend können topische Retinoide zur Behandlung der Komedonen-Akne empfohlen werden, Benzoylperoxid und Azelainsäure können erwogen werden. Die topische Fixkombination Clindamycin/BPO war bei nicht-entzündlichen Läsionen nicht wirksamer als die Mono-Substanzen, diejenige mit Adapalen/BPO war zwar tendenziell etwas wirksamer, hatte aber auch tendenziell mehr Nebenwirkungen.
Topische Antibiotika werden nicht zur Behandlung der Acne comedonica empfohlen.
Es gibt keine Standardprotokolle, Erfahrungen oder klinischen Studien zur Behandlung der Komedonenakne mit Laser oder künstlichem Licht. Topische Antibiotika werden nicht zur Behandlung der Acne comedonica empfohlen [5].

Acne papulopustulosa

Milde bis moderate Acne papulopustulosa

Zur Behandlung der mild-moderaten Acne papulopustulosa werden die Fixkombinationen Adapalen/BPO und Clindamycin/BPO empfohlen. Letzteres ist tendenziell besser verträglich.
Für eine A. papulopustulosa können Azelainsäure, Benzoylperoxid und topische Retinoide empfohlen werden, diese waren vergleichbar wirksam. Erwogen werden können Blaulicht, die Fixkombination Erythromycin/Tretinoin bzw. Erythromycin/Isotretinoin oder orales Zink. Bei ausgedehnteren Läsionen (Stamm) kann die Kombination aus einem systemischen Antibiotikum und topischem Adapalen empfohlen bzw. eine Kombination aus einem systemischen Antibiotikum mit BPO oder einer Fixkombination Adapalen/BPO erwogen werden, da eine systemische Antibiotika-Monotherapie nicht wirksamer war als eine alleinige topische Therapie.
Nicht empfohlen werden zur Behandlung der mild-moderaten Acne papulopustulosa topische Antibiotika, künstliches UV-Licht, die Kombination Erythromycin/Zink sowie systemische Therapien mit Anti-Androgenen, Antibiotika und/oder Isotretinoin.
Wegen des Fehlens ausreichender Evidenz kann der Einsatz von Rotlicht, IPL, Laser oder PDT bei der Behandlung der mild-moderaten Acne papulopustulosa derzeit nicht beurteilt werden.

Schwere Acne papulopustulosa/moderate noduläre Akne

Zur Behandlung der schweren Acne papulopustulosa wird Isotretinoin empfohlen. Dies steht im Gegensatz zu den bisherigen Empfehlungen der EMEA, die Isotretinoin nur als Mittel der 2. Wahl nach Therapieversagen oraler Antibiotika empfahl. Wegen der guten Wirksamkeit erfolgte jetzt die Empfehlung als Mittel der ersten Wahl. Die gute Wirkung bezüglich klinischem Effekt, Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung von Vernarbungen überwiegt die Nebenwirkungen. Diese sind bei vernünftiger Indikationsstellung und Überwachung des Patienten gut kontrollierbar.
Systemische Antibiotika können in Kombination mit Adapalen, mit der Fixkombination Adapalen/BPO oder Azelainsäure zur Behandlung der schweren Acne papulopustulosa empfohlen werden.
Folgende Substanzen können zur Behandlung der schweren Acne papulopustulosa erwogen werden: orale Anti-Androgene in Kombination mit oralen Antibiotika oder topischen Behandlungen, systemische Antibiotika in Kombination mit BPO.
Nicht empfohlen wird zur Behandlung dieser Akneformen eine topische Mono- oder Kombinationstherapie, eine orale Antibiotika-Monotherapie, orale Anti-Androgene als Monotherapie, sichtbares Licht oder künstliche UV-Bestrahlungen.
Wegen des Fehlens ausreichender Evidenz kann der Einsatz von IPL oder Laser bei der Behandlung der schweren Acne papulopustulosa derzeit nicht beurteilt werden.
PDT ist offensichtlich effektiv bei dieser Akneform, kann aber wegen des Fehlens eines standardisierten Behandlungsschemas, das ein günstiges Nebenwirkungsprofil bezüglich akuter Nebenwirkungen erlaubt, derzeit nicht empfohlen werden.

Noduläre Akne/Acne conglobata

Für diese spezielle Akne-Form gibt es wenige kontrollierte Studien. Für die Acne conglobata wird Isotretinoin empfohlen.
Systemische Antibiotika zur Behandlung der Acne conglobata können in Kombination mit Azelainsäure empfohlen werden, in Kombination mit oralen Anti-Androgenen, mit topischem Adapalen, BPO oder der Fixkombination Adapalen/BPO erwogen werden.
Nicht empfohlen werden für die Acne conglobata eine topische Monotherapie, eine systemische Monotherapie mit oralen Antibiotika, oralen Anti-Androgenen sowie künstliche UV-Bestrahlungen bzw. sichtbares Licht.
PDT ist offensichtlich effektiv bei dieser Akneform, kann aber wegen des Fehlens eines standardisierten Behandlungsschemas, das ein günstiges Nebenwirkungsprofil bezüglich akuter Nebenwirkungen erlaubt, derzeit nicht empfohlen werden.

Allgemeine Überlegungen zu den empfohlenen Therapien

Wahl des topischen Retinoids

Wie bei der S2k-Leitlinie wird Adpalen wegen des besten Verträglichkeits-/Sicherheitsprofils vor topischem Tretinoin und Isotretinoin empfohlen.

Wahl des systemischen Antibiotikums

Bei gleicher klinischer Wirksamkeit sollte wegen des Nutzen-/Nebenwirkungsrisikos Doxyclin (bzw. das in Deutschland nicht erhältliche Lymecyclin) gegenüber Minocyclin bevorzugt werden

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 2 Synopse der Empfehlungen der S3-Leitlinie[1] (nach [5]).

Empfehlungsgrad	A. comedonica	Mild-moderate A. papulopustulosa	Schwere A. papulo-pustulosa bis moderate noduläre Akne	Schwere noduläre/ A. conglobata[4]
hoch (wird empfohlen)	–	Adapalen + BPO (Fixkombination) *oder* Clindamycin + BPO (Fixkombination)	Isotretinoin	Isotretinoin
mittel (kann empfohlen werden)	topisches Retinoid[2]	Azelainsäure *oder* BPO *oder* topisches Retinoid[2] *oder* systemisches Antibiotikum[3] + Adapalen[10]	systemisches Antibiotikum[5] + Adapalen[10] *oder* systemisches Antibiotikum[5] + Azelainsäure[8] *oder* systemisches Antibiotikum[5] + Adapalen + BPO (Fixkom-bination)	systemisches Antibiotikum[5] + Azelainsäure
gering (kann erwogen werden)	Azelainsäure *oder* BPO	Blaulicht *oder* orales Zink *oder* topisches Erythromycin + Isotretinoin (Fixkombination) *oder* topisches Erythromycin + Tretinoin (Fixkombination) *oder* systemisches Antibiotikum[2,5] + BPO[7] *oder* systemisches Antibiotikum[2,5] + Azelainsäure[10] *oder* systemisches Antibiotikum[2,5] + Adapalen + BPO (Fixkombination)[9]	systemisches Antibiotikum[5] + BPO[7]	systemisches Antibiotikum[5] + BPO[7] *oder* systemisches Antibiotikum[5] + Adapalen[9,10] *oder* systemisches Antibiotikum[5] + Adapalen + BPO (Fixkom-bination)[9]
Alternativen für weibliche Patientinnen	–	–	hormonale Antiandrogene + topische Therapie *oder* hormonale Antiandrogene + systemische Antibiotika[6]	hormonale Antiandrogene + systemische Antibiotika[6]

[1] Bestimmte Rahmenbedingungen können es erforderlich machen, dass eine Behandlung mit einem niedrigeren Empfehlungsgrad als Erstlinien-Therapie eingesetzt werden muss (z. B. finanzielle Ressourcen, Erstattungsregelungen, rechtliche Rahmenbedingungen, Verfügbarkeit, Zulassungsbestimmungen).
[2] Adapalen bevorzugt vor Tretinoin/Isotretinoin
[3] Bei flächenmäßig ausgeprägterer Erkrankung/moderate Schwere kann der Beginn einer Systemtherapie empfohlen werden.
[4] Systemtherapie mit Kortikosteroiden kann erwogen werden
[5] Doxycyclin und Lymecyclin
[6] niedriger Empfehlungsgrad („kann erwogen werden")
[7] indirekte Evidenz von einer Studie, die auch Chlorhexidin enthielt, Empfehlung zusätzlich auf Expertenmeinung gegründet
[8] indirekte Evidenz von nodulärer A./A. conglobata und Expertenmeinung
[9] indirekte Evidenz von schwerer A. papulopustulosa
[10] Es wurden nur Studien zu systemischen Antibiotika plus Adapalen gefunden, Isotretinoin und Tretinoin können nach Expertenmeinung für eine Kombinationstherapie erwogen werden.

[7]. Tetrazyklin wirkt gleich gut, ist aber wegen der Pharmakokinetik weniger praktikabel und hat eine geringere Präferenz durch Patienten.

Isotretinoin-Dosierung

Die Empfehlungen sind eher Expertenempfehlungen, da die Datenlage hierzu teils widersprüchlich ist. Für schwere papulopustulöse/moderate noduläre Akne kann eine Dosis von 0,3 – 0,5 mg/kg empfohlen werden. Für eine Acne conglobata kann eine Dosis > 0,5 mg/kg empfohlen werden. Die Therapiedauer sollte wenigstens 6 Monate betragen, bei unzureichendem klinischen Ansprechen kann die Behandlung auch länger fortgeführt werden.

Erhaltungstherapie

▼

Diese Empfehlungen waren nicht Teil des formalen Prozesses. In vier kontrollierten und zwei unkontrollierten Studien zeigte sich, dass nach einer initialen Kombinationstherapie (systemisches Antibiotikum/topisches Retinoid) eine Fortführung der Behandlung mit Adapalen die Akne weiter bessert und es nach dem Absetzen zu einem Rezidiv kommt. Gleiche Ergebnisse wurden mit topischem Tazaroten erzielt. Alternativ wird Azelainsäure empfohlen. Bei stark entzündlichen Veränderungen kann zusätzlich Benzoylperoxid gegeben werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Schlussfolgerung

Die genannten Leitlinien erlauben für die Aknebehandlung eine gut begründete Auswahl geeigneter Präparate für jede klinische Situation. Es ist zu hoffen, dass durch eine weite Verbreitung und vor allem Umsetzung dieser Empfehlungen die angestrebten Ziele dieser Leitlinien, nämlich

- die Verbesserung der Versorgung der Patienten mit Akne,
- die Abnahme schwerer Akneformen sowie von Narbenbildung,
- Verbesserung der Adhärenz,
- Verminderung der antibiotischen Resistenzen,

erreicht werden können.

Interessenkonflikt

Der Autor erhielt Honorare für Vorträge und Beratungen von Firmen, die Akne-Therapeutika herstellen (Allmiral-Hermal, Galderma, GSK-Stiefel).

Abstract

Essentials of the Acne Guidelines

Acne is the most common skin disease. There are several topical and systemic therapeutics available for its treatment. Due to the natural course with resolving and new developing lesions it is difficult in an individual patient to assess the real effect of a specific compound. Therefore systematic developed guidelines are helpful to choose the optimal treatment. These guidelines were developed after intensive discussion which integrated a comprehensive literature analysis as well as the personal experience of the experts involved. In Germany a “S2” guideline developed under the management of the “Deutsche Dermatologische Gesellschaft” (DDG) exists as well as a “S3” guideline by the “European Dermatology Forum” (EDF). The paper summarizes the most relevant recommendations of these guidelines.

Literatur

1 *Degitz K*, *Ochsendorf F.* Pharmacotherapy of acne. Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 955 – 971
2 *Thiboutot DM*, *Weiss J*, *Bucko A* et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: Results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. J Am Acad Dermatol 2007
3 *Gollnick H* et al., eds. Akne und ihre Subtypen. 6th. ed.; Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft; 2009: 188 – 196
4 *Nast A*, *Bayerl C*, *Borelli C* et al. S2-K-Leitlinie zur Behandlung der Akne. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8: 1 – 59
5 *Nast A*, *Dreno B*, *Bettoli V* et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1 – 29
6 *Nast A*, *Rosumeck S*, *Sammain A* et al. Methods report on the development of the European S3 guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: e1 – 41
7 *Ochsendorf F.* Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. Am J Clin Dermatol 2010; 11: 327 – 341

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.