



Praktische Überlegungen in der Therapie der Akne

von Mario Graf

Akne ist eine ausserordentlich häufige und weit verbreitete, chronisch-entzündliche und multifaktoriell bedingte Erkrankung der Talgdrüsenfollikel. Der Anwendungszeitpunkt von Akne-Therapeutika, aber auch anderer topisch angewandter Wirkstoffe/Medikamente, kann durchaus von praktischer Bedeutung sein.

Allgemeines und Epidemiologie

Die Akne tritt typischerweise in den talgdrüsenfollikelreichen Hautarealen (Gesicht, Brust, Rücken) auf und zeigt sich dort meist erstmals um das 12. Lebensjahr. 85 Prozent der 12- bis 25-jährigen (europäischen) Bevölkerung sind von dieser Hauterkrankung betroffen, wobei sie sich bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig manifestiert. Indes zeigen sich von Patient zu Patient starke Unterschiede bezüglich Ausprägungsgrad der Erkrankung. Bei Knaben ist der Verlauf der Akne meist schwerer. Je früher die Akne einsetzt, desto schwerer ist in der Regel der Verlauf und desto später das allmähliche Abklingen. Die Erkrankung kann sich, insbesondere bei Frauen, auch durchaus bis zum 30. Lebensjahr hin erstrecken. Eine noch später auftretende Form der Akne, die vornehmlich bei Frauen auf-

tritt, wird als «Spätakne» (Acne tarda) bezeichnet. Diese Form der Akne wird vermutlich durch andere (hormonelle?) Sekundärfaktoren verursacht.

Sozioökonomische und psychosoziale Aspekte

Aufgrund der Häufigkeit der Akne macht diese fast 14 Prozent der Gesamtkosten aller Behandlungen von Hauterkrankung aus. Rund 15 bis 30 Prozent aller Aknepatienten bedürfen einer medizinischen Behandlung, und zirka 2 bis 7 Prozent dieser Betroffenen zeigen besonders schwere, teilweise narbig abheilende Akneformen.

Akne ist oft mit schwerem, psychischem Leidensdruck assoziiert. 60 Prozent der Aknepatienten fühlen sich in ihrem Sozialleben stark eingeschränkt oder zumindest beeinträchtigt. Dies kann zu schlechteren Erfolgschancen im Berufsleben (mehr Arbeitslose unter jugendlichen Aknepatienten als bei gleichaltrigen Hautgesunden), aber auch zu psychischer Belastung und Entwicklung von Depressionen führen.

Allgemeines – Grundvoraussetzungen

Wie bei anderen Erkrankungen zweckmässig und üblich, empfiehlt sich zur Abklärung der Akne eine ausführliche, jedoch zielorientierte Anamnese (Tabelle 1). Die anschliessende klinische Untersuchung soll Aufschluss über den Schweregrad, die Lokalisation und die Art der Akne geben. Erst jetzt kann die für den Patienten geeignete Therapie bestimmt werden. Am besten geschieht dies in Form einer Aufklärung des Patienten, indem der Arzt kurz die Gründe darlegt, die ihn eine bestimmte Therapieform bevorzugen und empfehlen lassen. Ein gut informierter Patient, der den Sinn seiner Therapie erkennt, wird diese

Tabelle 1:

Bestandesdauer?
 Familiäre Häufung?
 Auslösende oder verbessernde Faktoren?
 Bisherige Therapie?
 Art der generellen Hautpflege?
 Begleitsymptome? (Juckreiz? Brennen? Schmerzen?
 Anderes?)
 Medikamente? (Hormone?..... Anabolika? etc.)
 Hormonelle Störungen?
 Bei weiblichen Patienten:
 Besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?

viel eher konsequent anwenden (und damit «compliant» sein) als ein Patient, der den Zweck seiner Behandlung nicht erkennen kann. In diesem Sinn soll der Patient auch realistisch über zu erwartende Erfolge und allfällige Nebenwirkungen aufgeklärt sein, wenn er die Praxis verlässt. Ziel einer jeden Akne-Therapie soll es sein, starke Entzündungsreaktionen, und damit die potenzielle Narbenbildung, zu verhindern.

Akne oder akneiforme Dermatose?

Nicht immer lässt sich eine Akne auf den ersten Blick von anderen akneiformen Hauterkrankungen abgrenzen. Aus diesem Grunde sind die bereits eingangs erwähnte Anamnese und eine sorgfältige klinische Hautuntersuchung unabdingbar. Geachtet werden sollte vor allem auf eine allenfalls atypische Lokalisation und Verteilung der «Akne», atypische Begleitsymptome (wie z.B. Juckreiz), bzw. feh-

lende typische Akneeffloreszenzen. Öfter mit der Akne wechselte Hauterkrankungen sind beispielsweise die periorale Dermatitis, das seborrhoische Ekzem, die Rosazea, aber auch spezielle Follikulitiden (z.B. Demodex-Follikulitis, Pityrosporum-Follikulitis, Pseudomonas-Follikulitis, etc.). *Tabelle 2* zeigt auf, wie sich diese Erkrankungen von einer typischen Akne abgrenzen lassen:

Therapie

Wie eingangs erwähnt, richtet sich die Wahl der Therapie primär nach Schweregrad, Lokalisation und Art der Akne. Während mildere Akneformen (Acne comedonica, milde Acne papulopustulosa) eigentlich immer rein topisch behandelt werden, empfiehlt sich bei mittelschweren Akne-Formen (typische papulopustulöse Akne) als erste Wahl zusätzlich zu einer lokalen Retinoidtherapie zumindest initial eine systemische Therapie mit einem oralen Antibiotikum und für schwere Akneformen (noduläre Akne, Acne conglobata) von Beginn an eine längerfristige, orale Therapie mit Isotretinoin.

Generell empfiehlt es sich, eine verordnete Therapie möglichst einfach und durchführbar zu gestalten. Ein Aknepatient wird auch bei bester Compliance eine Behandlung, die den täglichen Einsatz von zahlreichen Produkten zu mehreren Tageszeiten verlangt, nicht längerfristig durchführen.

Was muss der Patient, was der behandelnde Arzt wissen?

Primär ist es wichtig, dass jeder Aknepatient ernst genommen wird und der behandelnde Arzt sich genug Zeit nimmt, um auf die Anliegen seines Gegenübers einzu-

Tabelle 2:

Periorale Dermatitis	Primär periorale Lokalisation, teilweise aber auch am seitlichen Augenbereich (dann als periokuläre Dermatitis bezeichnet). Fehlende Komedonen. Oft Angabe von «sehr trockener und spannender Haut», die täglich zum mehrmaligen Gebrauch von Feuchtigkeitscremen verleitet. In der Vorgeschichte manchmal vorangehende Anwendung von Glukokortikoiden – allenfalls Gebrauch stark fluorierter Zahnpasten (z.B. Elmex®).
Rosazea	Nebst typischen Akne-Effloreszenzen (Papeln, Pusteln) auch Teleangiektasien und wangenbetonte, persistierende Erytheme – jedoch fehlende Komedonen. Nase oft mitbefallen. Allenfalls anamnestisch Angabe von Verschlechterung durch UV-Licht.
Demodikose (= Demodex-Follikulitis)	Fehlen von Komedonen, aber teilweise pityriasiforme Schuppung. Möglicher Befall der Augenlider. Manchmal auch einseitiger Befall.
Pseudomonas-Follikulitis	Oft typische Anamnese (vorangehender Whirlpool-Besuch). Disseminierte Papeln ausserhalb der typischen Akneareale.
Acne aestivalis (= Mallorca-Akne)	Typische Anamnese (Aufreten nach UV-Bestrahlung). Papeln und Pusteln, jedoch Fehlen von typischen Komedonen. Möglicher Juckreiz.
Acne excoriée des jeunes filles	Wechselndes Bild von Erosionen, Narben, Krusten. Fehlende Komedonen. Befall teilweise auch ausserhalb typischer Aknezonen.
Acne venenata	Typische Anamnese mit häufigem Gebrauch komedogener, lipidreicher Kosmetika. Vorherrschen offener Komedonen.

gehen – auch wenn für ihn die Abklärung und Behandlung der Erkrankung allenfalls keine grosse Herausforderung darstellt. Es gibt einige Informationen, die in bestimmten Situationen auf jeden Fall kommuniziert werden sollten, um günstige Voraussetzungen zu schaffen, damit der Behandelte seine verordnete Therapie auch regelmässig und richtig anwendet:

1.) *Benzoylperoxid (BPO)*: Dieser Wirkstoff fördert den Heilungsprozess bei der Akne-Therapie durch seine antimikrobiellen, antiseborrhoischen und komedolytischen Eigenschaften. Obschon auf Beipackzetteln BPO-haltiger Externa vermerkt, werden viele Patienten erst bei Anwendung auf die bleichende Wirkung des Wirkstoffes auf Textilien aufmerksam und ruinieren damit allenfalls unnötigerweise Kleidung, Bettwäsche, Teppiche oder Ähnliches. Darauf sollte der behandelnde Arzt sowie der Apotheker den Patienten aufmerksam machen.

2.) *Orales Isotretinoin*: Kaum ein anderer Wirkstoff hat eine so breit abgestützte und gute Wirkung in der Behandlung der Akne wie orales Isotretinoin. Isotretinoin hemmt die Talgdrüsenaktivität. Ferner wirkt es entzündungshemmend und wachstumshemmend auf *P. acnes* und normalisiert die folliculäre Keratinisierung.

- Da der Wirkstoff teratogen wirkt, müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine sichere Kontrazeption betreiben – bis über einen Monat nach Absetzen der Therapie.
- Zusätzlich kann es dosisabhängig unter der Therapie mit Isotretinoin zum Ansteigen von Serumlipiden und Transaminasen kommen, weshalb regelmässige Blutkontrollen unter Therapie durchgeführt werden müssen. Über diese Tatsachen sollten alle Patienten vor Therapie informiert werden.
- In der Praxis hat es sich bewährt, auch Männer eine entsprechende Therapie-Einwilligungserklärung unterschreiben zu lassen, da hierdurch besser gewährleistet wird, dass schriftlich abgegebene Informationen tatsächlich gelesen und verstanden werden.
- Alle Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass unter einer Isotretinoin-Therapie, vor allem während der ersten Behandlungswochen, eine Verstärkung der Akne auftreten kann.
- Isotretinoin führt, oral angewandt, verständlicherweise nicht nur in den typischen Akne-Arealen, sondern auch bei der restlichen Haut zu einer verstärkten Trockenheit. Hiervon ebenfalls betroffen sind die Schleimhäute. Kontaktlinsenträger sollten auf diese Tatsache aufmerksam gemacht werden.
- Auch auf den Umstand, dass die Haut unter einer Therapie mit Isotretinoin, ebenfalls dosisabhängig, empfindlicher auf UV-Strahlung reagiert, sollte hingewiesen werden.
- Eine gleichzeitige Therapie mit Tetracyclinen sollte wegen Gefahr der Entwicklung eines Pseudotumor cerebri strikte unterlassen werden (zusätzliche intrakranielle Drucksteigerung).

● Erfahrungen zeigen, dass in zahlreichen Fällen milderer, aber auf typische Lokaltheraeutika ungenügend ansprechende Akne mit niedrig dosiertem Isotretinoin (10 bis 20 mg täglich) durchaus gute Behandlungserfolge erzielt werden können. Da hierdurch auch die Nebenwirkungen für den Patienten erträglich sind, wird diese Therapieform von den Patienten sehr geschätzt.

3. *Antibiotika*: Antibiotika haben sowohl lokal angewandt als auch zur Systemtherapie breiten Einsatz in der unterstützenden Behandlung der Akne gefunden. Am häufigsten wird lokal Erythromycin oder Clindamycin eingesetzt. Systemisch sind es primär Tetracycline der zweiten (Minocyclin) und dritten Generation (Limecyclin). Bei Kontraindikationen oder Resistenzen können alternativ Erythromycin oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol eingesetzt werden.

● Antibiotika sollten bei Aknebehandlungen wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung nicht zur Dauertherapie und/oder zur Monotherapie eingesetzt werden, sondern immer in Verbindung mit anderen, anti-entzündlichen Wirkstoffen (z.B. Retinoide, BPO).

● Bei mittelschweren, insbesondere entzündlichen Akneformen kann eine (nebst lokalen Therapeutika) kurzzeitig (wenige Wochen) stattfindende orale AB-Therapie zu einem schnelleren Abheilen entzündlicher Akneeffloreszenzen beitragen.

● Doxycyclin, das unter anderem auch zur peroralen Behandlung der Akne angeboten wird, kann zu einer Photosensibilisierung führen.

4. *Pflegeprodukte/Sonnenschutz*: Aknepatienten sollten dem behandelnden Arzt mitteilen, welche Produkte (Pflegeprodukte, Sonnenschutz) sie nebst den verordneten Aknepräparaten anwenden. Lipidreiche, potenziell komedogen wirkende Produkte sollten in dieser Hinsicht vermieden werden. Die Versuchung, im Rahmen einer die Haut austrocknenden Aknebehandlung zu stärker rückfettenden Cremes zu greifen, ist für viele Patienten gross. Vorbeugend sollten dem Patienten deshalb vorzugsweise hierfür geeignete Produkte (O/W-Emulsionen) empfohlen werden. Auch ist darauf zu achten, dass durch das zusätzliche und gleichzeitige Anwenden kosmetischer Akne-Produkte allenfalls verstärkt Hautirritation auftreten kann, insbesondere wenn diese ebenfalls eine austrocknende, schälende Wirkung aufweisen. Generell sind alle Patienten, die potenziell hautirritierende und schälende Akne-Therapeutika (i.e. Retinoide, Benzoylperoxid, aber auch Alpha-Hydroxy-Säuren etc.) anwenden, vor einer verstärkten Hautreaktion auf UV-Licht zu warnen. Es ist daher ratsam, immer einen guten, wiederholt anzuwendenden UV-Schutz zu empfehlen. Der Handel bietet nichtfettende Präparate an, die insbesondere für Akne-Patienten geeignet sind. Diese Präparate weisen meist hohe Lichtschutzfaktoren von 40 bis 50+ auf.

5. *Schminke*: Oft fragen vor allem Patientinnen nach Möglichkeiten, unschön wirkende AKNeläsionen zu kaschieren.

Allgemein sollten Make-up oder Puder nur sparsam angewandt werden. Nicht zu empfehlen sind stark okkludierende Make-ups. Leichte Puder (allenfalls «Flüssig-Puder») und spezielle für das Abdecken von Akneläsionen ausgelegte, beispielsweise salizylsäurehaltige Abdeckstifte können jedoch meist problemlos verwendet werden.

6. *Sonne/Solarien:* Auch wenn UVB-Strahlung antientzündlich wirkt, sollten sich insbesondere Patienten mit mittelstarker bis starker Akne eher zurückhaltend und nur mit adäquatem Schutz der UV-Strahlung aussetzen. Jegliche Form entzündlicher Hauterkrankungen kann unter Einfluss von UV-Licht unter anderem postläsionären und über mehrere Wochen bis Monaten persistierenden Hyperpigmentierungen Vorschub leisten. Andererseits reagiert die Haut unter bestimmten Aknetherapeutika (wie oben erwähnt) deutlich empfindlicher auf UV-Strahlung. Aus hautärztlicher Sicht ganz abgelehnt werden muss der leider noch vielerorts praktizierte und auch sogar von gewissen Ärzten empfohlene «therapeutische» Besuch von Solarien.

7. *Arzneimittel, die Akne auslösen können:* Verschiedene Arzneimittel können eine vorbestehende Akne verschlechtern oder auslösen. Bei der Erhebung der Anamnese sollte deshalb vor allem auf eine allfällig bestehende Medikation mit folgenden Substanzen geachtet werden: Androgene, Antikonvulsiva, bestimmte Antikonzeptiva, Azathioprin, Vitamin-B-Präparate, Cyclosporin, Glucocorticoide, Halogene (Brom, Jod), Isonicotinsäurehydrazid (INH), Lithium, Psoralene et cetera.

8. *Antikonzeptiva:* Dass viele Patientinnen unter der Einnahme der «Pille» deutlich weniger, beziehungsweise nach Absetzen derselben erneut verstärkte Akneprobleme beklagen,

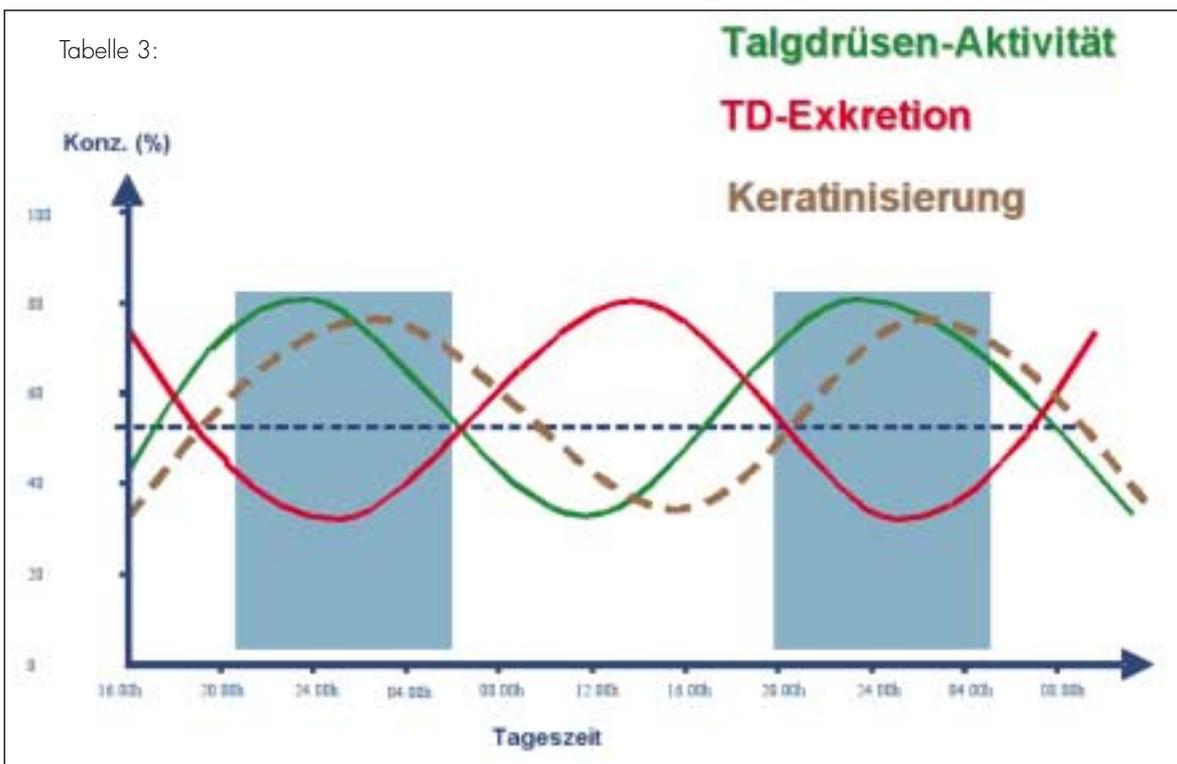
zeigt indirekt den positiven Einfluss von Cyproteron-Acetat- und Drospirenon-haltigen Präparaten auf. Diese beiden Wirkstoffe üben durch ihre antiandrogene Aktivität einen positiven Einfluss auf Akne aus. Nicht jedes Antikonzeptivum verbessert jedoch Akne. Bestimmte Wirkstoffe können in einem Teil der Fälle sogar zu einer Verstärkung der Akne beitragen. Bei der Wahl der Pille ist diesem Umstand daher besonders Rechnung zu tragen. Die Verordnung von Antikonzeptiva gehört in die Hand des damit Erfahrenen, und sie sollte nicht unkritisch und idealerweise durch den Gynäkologen erfolgen.

Physiologisch-pathogenetische Überlegungen – Hautrhythmen

Pathogenetisch spielt in der Entstehung der Akne die Seborrhö, aber auch eine Verhornungsstörung insbesondere im Bereich der Infundibula der Talgdrüsenfollikel eine wesentliche Rolle. Durch sich ansammelndes Hornmaterial und Zell-Detritus wird das Follikelostium verengt, und es kommt zur Ausbildung von Mikrokomedonen, den Initialläsionen schlechthin, in der Entstehung der Akne. Im weiteren Verlauf entstehen Makrokomedonen, und unter Mitwirkung von *Propionibacterium acnes* werden schliesslich kaskadenartig Entzündungsprozesse eingeleitet.

Unser Organismus und damit auch unsere Haut sind periodisch ablaufenden Vorgängen unterworfen. Man unterscheidet sogenannte ultradiane Rhythmen, die sich in wenigen Sekunden bis Stunden periodisch wiederholen (z.B. Schweiß-Sekretion, Hautdurchblutung), von zirkadianen Rhythmen, die sich innerhalb von rund 24 Stunden periodisch wiederholen (z.B. Schlaf-/Wachrhythmus, Frei-

Tabelle 3:



setzung bestimmter Hormone, etc.), und schliesslich infradianen Rhythmen, also sich periodisch innerhalb mehrerer Tage wiederholenden Vorgänge (z.B. Menstruationszyklus, Epidermis-«turn-over», etc.).

Auf die Akne bezogen, gibt es insbesondere drei verschiedene Vorgänge, die sich in zirkadianen Rhythmen abspielen und die in therapeutischer Hinsicht eine Bedeutung haben können (Tabelle 3):

- 1.) Keratinisierungsvorgänge in der Haut finden vermehrt in den frühen Morgenstunden statt und zeigen maximale Werte gegen 3 bis 4 Uhr morgens, hingegen minimale Aktivität in den früheren Nachmittagsstunden.
- 2.) Die Talgdrüsenaktivität, also die Produktion von Lipiden durch den Talgdrüsenfollikel, verläuft ebenfalls in zirkadianen Rhythmen – zeitlich leicht nach verschoben im Vergleich zur Keratinisierung. Maximale Werte können entsprechend während der späteren Nachtstunden, minimale Werte in den späteren Morgenstunden gemessen werden.
- 3.) Die Talgsekretion, also nicht die Aktivität der Talgdrüse selbst, sondern die Ausscheidung des Talgs aus dem Talgdrüsenfollikel, zeigt in nächtlichen Stunden von zirka 2 bis 4 Uhr am Morgen ein Minimum, dafür aber einen maximalen Peak um zirka 12 Uhr. [Verschoore et al. Circadian rhythms in the number of actively secreting sebaceous follicles and androgen circadian rhythms. Chronobiology International 1993; 5: 349–59.]

Nachts ist die Zellteilungsrate der Haut deutlich erhöht. Hiervon direkt betroffen sind die «Ausgangszellen» der

Epidermis, die Basalzellen, deren Teilungsrate nachts zirka um das 30-Fache erhöht ist. Das Minimum der Zellteilung wird gegen ungefähr 12 Uhr erreicht. Auch die Fibroblasten-assoziierte Kollagensynthese erreicht am späteren Abend und nachts ihre höchste Aktivität [Brown. A review and mathematical analysis of circadian rhythms in cell proliferation. J Invest Dermatol 1991; 97: 273–280] Korrelierend mit der nachts verstärkten Zellteilungsrate ist auch die Regeneration der Haut nachts, insbesondere zwischen 3 und 6 Uhr, verstärkt. Tagsüber ist die Haut vermehrt Irritationen und Einflüssen durch die Umwelt (UV-Strahlung, freie Radikale, Hitze, Kälte, Chemikalien usw.) ausgesetzt, und die Regeneration kann schon daher nur in beschränktem Umfang stattfinden.

Bezogen auf eine Aknebehandlung scheint es somit ideal zu sein, talgdrüsenaktivitätshemmende Substanzen, im engeren Sinne wie Retinoide, abends, beziehungsweise auf die Nacht hin anzuwenden – zu jener Zeit also, zu der die Aktivität der Talgdrüsen am höchsten ist. In der Praxis werden topisch angewandte Retinoide bereits heute meist abends zur Anwendung empfohlen – dies aufgrund von möglichen, mit der Anwendung verbundenen Hautreizungen, die wiederum zu einer erhöhten UV-Empfindlichkeit beitragen. Ein weiteres Argument, das für die abendliche Anwendung von Retinoiden spricht, liegt in ihrer indirekt keratoplastischen Wirkung.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Anwendungszeitpunkt von Akne-Therapeutika, aber auch anderer topisch angewandter Wirkstoffe/Medikamente, durchaus von praktischer Bedeutung sein kann. ●